

**LA MEDICINA
GENETICA:**

SUS IMPLICACIONES

EN LA ATENCION

MEDICA Y LA SALUD PUBLICA

San José, Costa Rica

PRESENTACION

Las ideas que se están divulgando con esta publicación del doctor Carlos De Céspedes tienen una gran importancia para los programas y las actividades de las políticas nacionales de salud.

Por esta razón, me siento muy complacido y satisfecho de que usted estimable lector tenga la oportunidad de familiarizarse con el paradigma genético de la salud y la enfermedad así como con algunos avances trascendentales en el conocimiento de la biología molecular en uso actualmente en los nuevos enfoques de la medicina y la salud pública.

Lo puramente genético y lo puramente ambiental representan dos extremos de un amplio espectro en donde las intervenciones masivas y las individuales ocupan cada uno su propio lugar pero también se combinan para asistir a la dualidad subyacente en la naturaleza.

**Dr. Edgar Mohs
MINISTRO DE SALUD**

LA MEDICINA GENETICA: SUS IMPLICACIONES EN LA ATENCION MEDICA Y LA SALUD PUBLICA

ANTECEDENTES:

El paradigma genético de la salud y la enfermedad:

La medicina genética no es lo mismo que la genética médica (1); esta última es considerada generalmente como la especialidad de la medicina que estudia un grupo de enfermedades raras, fuera de la corriente central de los problemas médicos usuales.

La medicina genética, es la disciplina que plantea un enfoque diferente en la atención médica y la salud pública, basado en el paradigma genético de la salud y la enfermedad (PGSE) (2). La medicina tradicional enfatiza la importancia de los factores extrínsecos (ambientales) como causantes de la enfermedad. El PGSE reconoce además, la participación de factores intrínsecos (genéticos) en el origen de la enfermedad.

De acuerdo con el PGSE, se considera la existencia de un espectro (fig.1), en un extremo del cual se encuentran las enfermedades en que el factor ambiental es predominante (trauma, envenenamiento, enfermedades infecciosas y nutricionales) y en el otro, aquellas en que el factor genético predomina (aberraciones cromosómicas, trastornos mendelianos o de un solo gen). En el "extremo ambiental" del espectro, la enfermedad se presenta en el genotipo universal. En el centro del espectro, estarían aquellos trastornos poligénicos o multifactoriales, en que tanto la constitución genética del individuo, como un ambiente específico son determinantes en producir la enfermedad, o expresado de otra manera, una predisposición genética *determinada no resulta en enfermedad si el agente ambiental no está presente*. Ejemplos de la "región central" del espectro incluyen a la aterosclerosis de origen poligénico, algunos tipos de cáncer y algunas malformaciones congénitas (2).

El enfoque médico y preventivo para el control de determinado problema de salud, va a depender de su posición en el espectro.

Bases científicas del PGSE. Polimorfismo y heterogeneidad genéticos.

Heterocigotos en los trastornos recesivos.

Sir Archibald Garrod, después de sus observaciones en individuos con errores congénitos del metabolismo, insistió en su primer postulado, que estos problemas representan únicamente "la punta de iceberg" de una individualidad bioquímica que se extiende a prácticamente toda la población con excepción de los gemelos monozigóticos (3).

En su segundo postulado, Garrod desarrolló el concepto de que esa individualidad bioquímica determina la susceptibilidad a prácticamente todas las enfermedades (3).

Estas ideas, desarrolladas a principios de este siglo, permanecieron ignoradas por la comunidad médica, hasta muy recientemente en que se ha realizado su trascendencia aunque casi exclusivamente por genetistas preocupados por los problemas de la salud (4).

Ejemplos claros de individualidad bioquímica, incluyen las reacciones particulares a ciertas drogas. La apnea prolongada que se presenta en ciertos individuos después de la administración de succinilcolina, se debe a una deficiencia de la succinil colinesterasa, la enzima que normalmente degrada a este relajante muscular (5). Asimismo, en forma opuesta, algunos individuos tienen una actividad mayor que el resto de la población de la enzima acetil-transferasa, que inactiva a la isoniazida. Estas otras observaciones análogas, han dado origen a la disciplina de la **farmacogenética**, que ha pasado a ser una de las ramas más importantes de la farmacología y la terapéutica, después de ser considerada como el área de estudio de unas pocas reacciones poco usuales a las drogas (6). Con el término de **ecogenética**, se extiende el concepto de farmacogenética a otros agentes químicos ambientes, además de las drogas. La respuesta a estos agentes (ej. carcinógenos), así como a distintas drogas, puede estar determinada en forma individual, con la participación de uno, o más frecuentemente varios genes (6).

Recientemente, con el desarrollo de técnicas apropiadas para el análisis de proteínas, se ha encontrado una gran variabilidad en la estructura proteica de diferentes individuos en poblaciones determinadas. Estos **polimorfismos genéticos**, son causantes de enfermedad en el ambiente universal, o más frecuentemente en ambientes específicos, como en el caso de la deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (6).

La extensión del polimorfismo genético en poblaciones "normales", fue puesta en evidencia por Harris en la década de los 70's, al estudiar los productos de 104 genes por la técnica de la electroforesis, estimando que la heterozigocidad para la estructura polipeptídica

por cada locus de genes estructurales en el hombre es por lo menos del 6% (5).

La composición proteica individual, es un reflejo de la constitución genética del individuo, de acuerdo con el "dogma central" de la biología: DNA \longrightarrow RNA \longrightarrow proteína (7).

Estas diferencias, que se originan en **mutaciones** son heredadas y con toda probabilidad se reflejan en características anatómicas, fisiológicas y mentales, así como en la diferente susceptibilidad a enfermedades particulares u otras anormalidades (5).

La presencia de **heterogeneidad genética** en ciertas enfermedades, tiene importancia desde el punto de vista de atención médica y de salud pública (8). Ejemplo de heterogeneidad genética inicialmente notables en algunos errores congénitos del metabolismo, se han extendido a "enfermedades" comunes e importantes, como la aterosclerosis y la hipertensión arterial. La aterosclerosis, por ejemplo, puede estar determinada en forma multifactorial, como sería el caso de la llamada hipercolesterolemia poligénica, o por un defecto mendeliano en la hipercolesterolemia familiar (9), ambas entidades deben diferenciarse por métodos clínicos, de laboratorio y genéticos apropiados. Consideraciones similares se aplican a la gota y a la diabetes (6).

Los **heterocigotos para los trastornos recesivos**, se presentan mucho más frecuentemente en la población que los homocigotos. Aunque aquellos generalmente no muestran manifestaciones clínicas, se ha acumulado cierta evidencia de que en algunos casos pueden presentarse manifestaciones menores o a más largo plazo (10). Por ejemplo, una de las complicaciones de la homocistinuria en el homocigoto, es la enfermedad arterial oclusiva cerebral y periférica. Se ha observado recientemente, una mayor frecuencia de esta complicación en individuos heterocigotos para este trastorno recesivo (11). La frecuencia del estado homocigoto para la homocistinuria, es de aproximadamente 1:350 000 nacidos vivos, mientras que la del estado heterocigoto es de 1:70. Si se logra disponer de una prueba de tamizaje sencilla y sensible para detectar a estos últimos, se podrían prevenir los trastornos vasculares mencionados en un número importante de individuos, a través de disminuir la ingesta de proteínas en la dieta. Aún más, como existen variantes de la homocistinuria que responden a dosis masivas de piridoxina (otro ejemplo de heterogeneidad genética), la identificación de estas variantes entre los heterocigotos, podría resultar en un mayor beneficio preventivo.

Los homocigotos para la hemacromatosis, se presentan en 1 de

cada 500 individuos en poblaciones europeas. Al mostrar una mayor capacidad de absorción intestinal de hierro, estos individuos sufrirían un agravamiento de los síntomas, o bien éstos se harían aparentes, al ser expuestos a alimentos fortificados con hierro. Los heterocigotos, que alcanzan hasta un 10% en esas mismas poblaciones, estarían a un menor riesgo, aunque hasta ahora indeterminado (6).

Aun en aquellos casos en que no se dispone de ningún tratamiento, la identificación de los heterocigotos de ciertos trastornos recesivos, puede ser útil. Un ejemplo, es la variedad neuronopática de la enfermedad de Gaucher, que en el homocigoto presenta retardo mental y otras alteraciones neurológicas severas, pero los heterocigotos presentan problemas de aprendizaje y su identificación beneficiaría al propio individuo, a su familia, pediatra y maestros (8).

Identificación de individuos a riesgo: Tamizaje genético.

El tamizaje (screening) genético, es el proceso sistemático de buscar individuos en una población determinada, los cuales debido a su constitución genética, pueden estar a riesgo de enfermedad en ellos mismos o en su descendencia (1).

Los principales objetivos del tamizaje genético desde el punto de vista médico son, primero: proporcionar tratamiento a los individuos afectados y segundo: proporcionar consejo genético a individuos identificados, a riesgo de transmitir genes defectuosos a su descendencia.

La práctica del tamizaje, no ha estado exenta de controversia (12) y para que sea costo/eficiente, deben seguirse criterios bien establecidos (13).

En la mayoría de los Estados Unidos y de otros países desarrollados, se realiza por ley el tamizaje neonatal masivo de la fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito, galactosemia y la enfermedad de la orina del jarabe de arce, con resultados altamente satisfactorios (13).

La identificación de portadores de la enfermedad de Tay Sachs entre la población de judíos Azkenashi, ha resultado en una notable disminución de la incidencia de esta enfermedad en dicho grupo étnico (1).

La "nueva genética" y sus aplicaciones a la medicina.

La genética molecular con la introducción de la tecnología de DNA recombinante, representa una revolución en la biología y la medicina.

Con el uso de endonucleasas de restricción, de "sondas" apropiadas y de métodos para determinar la secuencia de nucleótidos, se pueden "ver" los genes humanos (1).

Variación en la secuencia de nucleótidos (mutación), en el sitio de ruptura de una endonucleasa de restricción específica en regiones no codificantes cercanas al gen afectado, genera un fragmento de DNA de longitud variable; estos fragmentos se denominan polimorfismos en fragmentos de longitud restringida (RFLP) (1).

Estas técnicas han permitido incrementar las posibilidades de diagnóstico prenatal o preclínico de las enfermedades genéticas (14), aun (con el uso de RFLP y ligamiento genético en familias determinadas) en casos en que no se conoce la alteración genética resultante en el fenotipo ("genética reversa"). De gran trascendencia es el hecho de que estas técnicas no sólo se aplican a enfermedades "genéticas raras" como la anemia de células faciformes, sino que aquí también se ha invadido el terreno de los problemas "comunes e importantes" como la aterosclerosis y la hipertensión arterial, de acuerdo con un reporte reciente, es factible desarrollar una batería de tests que permiten identificar indicadores de factores de riesgo para estos dos problemas, con una precisión cercana al 100% (15).

Estos avances representan una nueva dimensión de enormes posibilidades en el tamizaje genético.

La experimentación con técnicas de DNA recombinante, ha permitido asimismo visualizar enormes avances en ingeniería genética, con su aplicación más atractiva para la medicina, la introducción de genes en el organismo humano que suplemente a sus homólogos defectuosos en diferentes enfermedades (16). A pesar de los riesgos potenciales de la ingeniería genética aplicada a humanos, su uso dentro de lineamientos ya bien establecidos, no deben dejar lugar a movimientos populares que amenacen con limitar la aplicación de estos avances al sufrimiento humano. (16).

La genética molecular ha facilitado el proceso de construir **mapas genéticos**, que muestran la localización de genes en cromosomas determinados. A este proceso se le ha llamado recientemente **genómica** (11). Los mapas de genes normales, ilustran una anatomía neovesaliana. Las alteraciones en estos genes, representan a su vez una anatomía patológica, que permitiría eventualmente la clasificación de las enfermedades con base en el locus genético particular afectado (17).

Las implicaciones de esta nosología ideal, para el tratamiento y/o el consejo genético en diversas enfermedades, es aparente.

Implicaciones de la Medicina Genética en la Atención Médica

La práctica médica tradicional, considera fundamentalmente a las causas ambientales de la enfermedad con el supuesto de que todos los individuos presentan un riesgo similar. Está dominada por una tendencia a considerar únicamente la causa inmediata como la causa última de la enfermedad, y propone que el médico modifique la pregunta usual; cuál es el diagnóstico y cuál es el tratamiento de la enfermedad de mi paciente? a: por qué este paciente tiene esta enfermedad en este momento? De acuerdo con el PGSE esta segunda pregunta se replantea en términos de la contribución del genotipo del individuo como determinante de la enfermedad (1).

En el título principal del artículo de Scriver: "Cada Pediatra un Genetista" (que desde luego debe extenderse a "Cada Médico un Genetista"), se expresa la intensión de la medicina genética (1). Esto no quiere decir que se pretenda disminuir la importancia de la genética médica como especialidad; todo lo contrario, debe reforzarse en calidad y cantidad el personal médico y paramédico especializado y necesariamente subspecializado en las diferentes ramas de la genética médica, con dominio de habilidades clínicas, de las técnicas del consejo genético, así como de las técnicas de laboratorio (citogenéticas, bioquímicas y de la biología molecular), estas últimas indispensables en la mayoría de los casos para proporcionar el tratamiento y/o el consejo genético apropiados.

Es importante resaltar, que no obstante los avances trascendentales en conocimiento y en tecnología que representan las nuevas técnicas de la biología molecular aplicables a la medicina, su complejidad es mucho menor de lo que podría suponerse y su costo no es exagerado en comparación con otras pruebas de laboratorio especializadas. Se deben ofrecer las facilidades de diagnóstico prenatal por amniocentesis y eventualmente por biopsia de vellosidades coriónicas fetales (18). Sin embargo, la aceptación de estos procedimientos de acuerdo con aspectos culturales y religiosos en determinadas poblaciones, sobre todo en países subdesarrollados, dependerá de un bien organizado proceso de educación (1). El reto para estos países, conforme vayan resolviendo las enfermedades del subdesarrollo, en términos de obtener y conservar los recursos humanos y físicos necesarios para este nuevo enfoque de la atención médica, es formidable pero insoslayable.

Implicaciones de la Medicina Genética en la Salud Pública.

Al igual que la práctica médica el enfoque tradicional de la salud pública ha contemplado fundamentalmente a los factores ambientales como causantes de la enfermedad; considera asimismo, que todos los individuos tienen el mismo riesgo de contraer la enfermedad. La pregunta clásica del epidemiólogo: cómo explico la incidencia de esta enfermedad?, no contempla al individuo sino a las masas (17).

El PGSE propone la identificación de individuos a riesgo a través de tamizaje genético, como un proceso indispensable para que toda la población llegue a beneficiarse de las acciones en salud pública. La meta "Salud para Todos en el año 2.000", no podrá alcanzarse si contemplamos únicamente el enfoque tradicional de la medicina y la salud pública (19).

Por otro lado, no se trata de considerar al enfoque tradicional como obsoleto, ni que debemos abandonarlo para adoptar únicamente el nuevo modelo. Ambos enfoques son necesarios y no deben entrar en conflicto.

La estrategia poblacional y la estrategia de "alto riesgo" en el control de la enfermedad.

La **estrategia poblacional**, busca controlar los determinantes de la incidencia de una enfermedad. En su forma tradicional de la salud pública, ha utilizado métodos masivos de control del ambiente (20).

Es conveniente analizar dos tipos de medida preventiva en el enfoque masivo. Una consiste en **eliminar** un determinado agente ambiental que estaría provocando enfermedad en el genotipo universal. Tal es el caso del control de las enfermedades infecciosas por medidas sanitarias. Este tipo de medida es óptima, ya que es radical y difícilmente afectaría a individuos con determinados genotipos.

El otro tipo de medida en el enfoque masivo tradicional, consiste en la **adición** de un agente supuestamente beneficioso, sin que se elimine la causa de la enfermedad. Tal es el caso del control de las enfermedades infecciosas por inmunización y la fortificación de alimentos, en que la población como un todo se beneficia, pero cada individuo participante se beneficia poco, e inclusive puede existir algún riesgo ("la paradoja de la prevención") (20).

Cuando estas medidas tradicionales de salud pública resultan en el control de las enfermedades infecciosas y nutricionales por carencia, los trastornos prevalentes se van a encontrar hacia el centro

y hacia el extremo genético del espectro*. Cuando las sociedades modernas alcanzan esta situación, el enfoque masivo toma una nueva modalidad: la modificación del estilo de vida, alterando normas sociales de comportamiento.

Dentro de esta nueva situación, la contraparte en el enfoque masivo se puede ilustrar con un ejemplo representativo: la aterosclerosis. Ante este problema, los factores ambientales a eliminar son el cigarrillo y las dietas elevadas en calorías y en grasas saturadas. Siguiendo este mismo ejemplo, factores que se adicionan, son el ejercicio físico e ingesta elevada en ácidos grasos polinsaturados. Nuevamente, estas medidas de adición implican ciertos riesgos, sobre todo en casos de administración masiva de drogas. En este último caso, la experiencia del ensayo con clofibrato por la OMS es aleccionadora, ya que a pesar de que se logró disminuir la incidencia de infarto del miocardio no mortal en un 26% la mortalidad por causas no cardíacas aumentó en un tercio. A pesar de que para estándares comunes el clofibrato es una droga relativamente segura "un pequeño riesgo en un gran número de individuos pueden provocar más daños que beneficio" (22).

La estrategia poblacional o masiva, eliminando las causas de incidencia sin adicionar factores, tanto en su enfoque tradicional de la salud pública (control del ambiente) como en su versión moderna (modificación del estilo de vida) es apropiada. Sin embargo, este enfoque ignora al individuo, y aunque no se están agregando factores que puedan representar algún riesgo en el genotipo universal o en individuos con genotipos particulares puede afectar a otros por insuficiente. Podemos ilustrar este punto regresando a la aterosclerosis, el mejor ejemplo hasta el momento de heterogeneidad genética con implicaciones en salud pública. En aquellos casos de hipercolesterolemia poligénica, un trastorno multifactorial con una frecuencia en la población del 5%, las modificaciones en el estilo de vida mencionadas anteriormente, deben resultar en una disminución de la incidencia. Sin embargo, los individuos con hipercolesterolemia familiar, con una incidencia del 0.2% en la población, no van a derivar prácticamente ningún beneficio de la modificación de su comportamiento. No se les puede culpar de que presenten enfermedad coro-

* Los accidentes de tránsito, constituyen un problema ambiental obviamente importante como causa de mortalidad e incapacidad en países desarrollados; su control, al igual que algunos problemas en el centro del espectro dependerá en gran parte de modificaciones en el estilo de vida (21).

naria, ya que el problema se origina en su genotipo, por una mutación en el gen respectivo para la síntesis del receptor celular de las lipoproteínas de alta densidad (9). En estos casos, se requiere de medidas dietéticas más estrictas y del empleo de medicamentos. Aquí el riesgo de usar estos últimos es despreciable, en relación con el riesgo de enfermedad coronaria temprana (22). La identificación de estos individuos, requiere entonces del enfoque de "alto riesgo", detectándolos por medio de tamizaje, que en el caso particular no puede ser masivo (ver adelante), sino por lo menos "disparado" por un caso de enfermedad coronaria temprana en la familia.

La estrategia de "alto riesgo", consiste en la detección temprana de indicadores de factores de riesgo a través del proceso de tamizaje; éste a su vez puede ser masivo o selectivo. Dentro del concepto de tamizaje, se incluyen acciones que son naturales al médico, como la determinación de la tensión arterial. Una de las ventajas del enfoque de "alto riesgo", es por consiguiente la mayor motivación del médico que ve la necesidad de intervenir. El paciente asimismo se motiva, al saber que su salud está amenazada, aunque en experiencias bien controladas se ha observado que un porcentaje importante de individuos a riesgo detectados, no cumplen con las recomendaciones preventivas (15). En todo caso, las medidas masivas de eliminación de factores ambientales por modificación del estilo de vida, tienen menos posibilidades de motivar tanto al médico como a la población.

De acuerdo con lo anterior, ambas estrategias tienen sus ventajas y desventajas, las cuales se resumen en la fig.2.

La estrategia poblacional, en su forma de eliminación de causas de incidencia, es ideal; cuando logra aplicarse, la susceptibilidad individual deja de tener importancia (20). En muchos casos, sin embargo, las causas de incidencia son incontrolables o desconocidas; aquí el enfoque de "alto riesgo" es el apropiado.

De acuerdo con el PGSE, la aplicación de las técnicas de la genética médica al estudio de la enfermedad en general, resultará en un incremento en la lista de casos de heterogenidad genética y de heterocigotos susceptibles, extendiéndose por consiguiente el uso de la estrategia de "alto riesgo" a través del proceso de tamizaje genético. De esta manera, las manifestaciones de muchas enfermedades podrán prevenirse o mitigarse, a través de la modificación de ambientes específicos.

Para que las desventajas de la estrategia de "alto riesgo" (fig.2), representen un peso cada vez menor, debe contarse con mayor número de pruebas de tamizaje confiables, de bajo costo y de alto poder predictivo. El desarrollo y aplicación exitosa de la prueba de detección neonatal de la fenilcetonuria y otros errores congénitos del metabolismo por Guthrie y colaboradores, (23) y la promisoriosa apli-

cación de pruebas basadas en la biología molecular para la identificación de indicadores de factores de riesgo para la aterosclerosis y la hipertensión arterial (15), demuestran que esto es real o potencialmente factible.

REFERENCIAS

- Scriver CR. *Every pediatrician a geneticist (1983): [with an evolutionary approach to disease]*. *Curr Probl Pediatr* 1984; 14:1-49.
- Scriver CR., Laberge C., Clow CL. et al. *Genetics and medicine: An evolving relationship*. *Science* 1980; 200: 946-52.
- Childs B. *Implications for disease of Sir Archibald Garrod's views on chemical individuality*. En: *Congenital Metabolic Diseases*, RA Wapnir, ed. Dekker: New York and Basel, 1985, p.3.
- Childs B. *Sir Archibalds Garrod's conception of chemical individuality: A modern appreciation*. *N. Engl. J. Med.* 1970; 282:71-7.
- Harris H. *The Principles of Human Biochemical Genetics*. Elsevier: North-Holland, 1980.
- Vogel F., Motulsky AG. *Human Genetics: Problems and Approaches*. Springer Verlag: New York, 1986.
- Crick FHC. *Central dogma of molecular biology*. *Nature* 1970; 227;561-3
- Scriver CR. *Window panes of eternity: Health, disease and inherited risk*. *Yale J. Biol. Med.* 1983; 55: 457-513.
- Goldstein JL., Brown MS. *Familial hypercholesterolemia: A genetic receptor disease*. *Hospital Practice* 1985; 20:35-46.
- Vogel F. *Clinical consequences of heterozygosity for autosomal-recessive disease*. *Clinical genetics* 1984; 25:381-415.
- Boers GHS. *Trijbels FJM et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease*. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 709:15
- Rowley PT *Genetic screening; Marvel of menace?* *Science* 1984; 225:138-44.

Pang S., *New MI. Past, presente and future needs of neonatal screening congenital disorders and in inborn errors metabolism*. En: *Congenital Metabolic Diseases*, R.A. Wapnir, ed. Dekker: New York and Basel, 1985, p. 85.

Motulsky AG. *Medical Genetics*. JAMA 1984; 252: 2205-8.

Kolata G. *Reducing risk: a change of heart?* Science 1986; 231: 669-70.

Ledley FD. *Somatic cell gene therapy for human disease: Background and prospects (Parte II)*. J. Pediatr 1987; 110 167-74.

Scriver CR. *Presidential Address: Physiological Genetics-WHO need it?* Am J Hum Genet 1987; 40: 199-211.

Nadler HL. Editorial. *Pediatrics and intrauterine detection of fetal disorders*. ADJC 1987; 141: 138.

Organización Panamericana de la Salud. *Prevención y Control de las enfermedades genéticas y los defectos congénitos*. Informe de un grupo de consulta. Publicación científica No.460. Washington D.C. 1984.

Rose G. *Sick individuals and sick populations*. Int J Epidemiol 1985; 14: 32-8.

Robertson LS. *Behavioral and enviromental interventions for reducing motor vehicle trauma*. Ann Rev Public Health 1986; 7: 13-34.

Rose G. *Strategy of prevention: Lessons from cardiovascular disease*. Brit Med J 1981; 282: 1847-51.

Gurthrie R., Susi A. *A Simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants*. Pediatrics 1963; 32: 338-43.

Fig. 1

ESPECTRO DE LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

	Extremo del componente ambiental		Extremo del componente genético
Ejemplos de problemas de salud	Enfermedades infecciosas y nutricionales por carencia	Aterosclerosis Malformaciones congénitas Cáncer	Aberraciones cromosómicas Trastornos Mendelianos o de un solo gen
Enfoque preventivo prioritario	Masivo, control del ambiente	Masivo, modificación del estilo de vida	De "alto riesgo", tamizaje e inter- vención indivi- dualizada

Fig.2

ESTRATEGIAS EN EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD

Poblacional

1. Radical
2. Gran potencial para la población
3. Apropiaada al comportamiento humano

1. Poco beneficio para el individuo ("La paradoja de la prevención")
2. Poca motivación del individuo
3. Poca motivación del médico
4. Beneficio/riesgo preocupante

Alto Riesgo

1. Apropiaada para el individuo
2. Motivación del Paciente
3. Motivación del Médico
4. Uso de recursos es costo/ efectivo

1. Dificultad y costo del tamizaje
2. Paliactivo y temporal-no radical
3. Potencial limitado para el individuo y para la población
4. Inapropiado al comportamiento humano

Tomado de (20)

**LA MEDICINA
GENETICA:**

SUS IMPLICACIONES

EN LA ATENCION

MEDICA Y LA SALUD PUBLICA

San José, Costa Rica

PRESENTACION

Las ideas que se están divulgando con esta publicación del doctor Carlos De Céspedes tienen una gran importancia para los programas y las actividades de las políticas nacionales de salud.

Por esta razón, me siento muy complacido y satisfecho de que usted estimable lector tenga la oportunidad de familiarizarse con el paradigma genético de la salud y la enfermedad así como con algunos avances trascendentales en el conocimiento de la biología molecular en uso actualmente en los nuevos enfoques de la medicina y la salud pública.

Lo puramente genético y lo puramente ambiental representan dos extremos de un amplio espectro en donde las intervenciones masivas y las individuales ocupan cada uno su propio lugar pero también se combinan para asistir a la dualidad subyacente en la naturaleza.

Dr. Edgar Mohs
MINISTRO DE SALUD

LA MEDICINA GENETICA: SUS IMPLICACIONES EN LA ATENCION MEDICA Y LA SALUD PUBLICA

ANTECEDENTES:

El paradigma genético de la salud y la enfermedad:

La medicina genética no es lo mismo que la genética médica (1); esta última es considerada generalmente como la especialidad de la medicina que estudia un grupo de enfermedades raras, fuera de la corriente central de los problemas médicos usuales.

La medicina genética, es la disciplina que plantea un enfoque diferente en la atención médica y la salud pública, basado en el paradigma genético de la salud y la enfermedad (PGSE) (2). La medicina tradicional enfatiza la importancia de los factores extrínsecos (ambientales) como causantes de la enfermedad. El PGSE reconoce además, la participación de factores intrínsecos (genéticos) en el origen de la enfermedad.

De acuerdo con el PGSE, se considera la existencia de un espectro (fig.1), en un extremo del cual se encuentran las enfermedades en que el factor ambiental es predominante (trauma, envenenamiento, enfermedades infecciosas y nutricionales) y en el otro, aquellas en que el factor genético predomina (aberraciones cromosómicas, trastornos mendelianos o de un solo gen). En el "extremo ambiental" del espectro, la enfermedad se presenta en el genotipo universal. En el centro del espectro, estarían aquellos trastornos poligénicos o multifactoriales, en que tanto la constitución genética del individuo, como un ambiente específico son determinantes en producir la enfermedad, o expresado de otra manera, una predisposición genética *determinada no resulta en enfermedad si el agente ambiental no está presente*. Ejemplos de la "región central" del espectro incluyen a la aterosclerosis de origen poligénico, algunos tipos de cáncer y algunas malformaciones congénitas (2).

El enfoque médico y preventivo para el control de determinado problema de salud, va a depender de su posición en el espectro.

Bases científicas del PGSE. Polimorfismo y heterogeneidad genéticos.

Heterocigotos en los trastornos recesivos.

Sir Archibald Garrod, después de sus observaciones en individuos con errores congénitos del metabolismo, insistió en su primer postulado, que estos problemas representan únicamente "la punta de iceberg" de una individualidad bioquímica que se extiende a prácticamente toda la población con excepción de los gemelos monozigóticos (3).

En su segundo postulado, Garrod desarrolló el concepto de que esa individualidad bioquímica determina la susceptibilidad a prácticamente todas las enfermedades (3).

Estas ideas, desarrolladas a principios de este siglo, permanecieron ignoradas por la comunidad médica, hasta muy recientemente en que se ha realizado su trascendencia aunque casi exclusivamente por genetistas preocupados por los problemas de la salud (4).

Ejemplos claros de individualidad bioquímica, incluyen las reacciones particulares a ciertas drogas. La apnea prolongada que se presenta en ciertos individuos después de la administración de succinilcolina, se debe a una deficiencia de la succinil colinesterasa, la enzima que normalmente degrada a este relajante muscular (5). Asimismo, en forma opuesta, algunos individuos tienen una actividad mayor que el resto de la población de la enzima acetil-transferasa, que inactiva a la isoniazida. Estas otras observaciones análogas, han dado origen a la disciplina de la **farmacogenética**, que ha pasado a ser una de las ramas más importantes de la farmacología y la terapéutica, después de ser considerada como el área de estudio de unas pocas reacciones poco usuales a las drogas (6). Con el término de **ecogenética**, se extiende el concepto de farmacogenética a otros agentes químicos ambientes, además de las drogas. La respuesta a estos agentes (ej. carcinógenos), así como a distintas drogas, puede estar determinada en forma individual, con la participación de uno, o más frecuentemente varios genes (6).

Recientemente, con el desarrollo de técnicas apropiadas para el análisis de proteínas, se ha encontrado una gran variabilidad en la estructura proteica de diferentes individuos en poblaciones determinadas. Estos **polimorfismos genéticos**, son causantes de enfermedad en el ambiente universal, o más frecuentemente en ambientes específicos, como en el caso de la deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (6).

La extensión del polimorfismo genético en poblaciones "normales", fue puesta en evidencia por Harris en la década de los 70's, al estudiar los productos de 104 genes por la técnica de la electroforesis, estimando que la heterocigocidad para la estructura polipeptídica

por cada locus de genes estructurales en el hombre es por lo menos del 6% (5).

La composición proteica individual, es un reflejo de la constitución genética del individuo, de acuerdo con el "dogma central" de la biología: DNA \longrightarrow RNA \longrightarrow proteína (7).

Estas diferencias, que se originan en **mutaciones** son heredadas y con toda probabilidad se reflejan en características anatómicas, fisiológicas y mentales, así como en la diferente susceptibilidad a enfermedades particulares u otras anormalidades (5).

La presencia de **heterogeneidad genética** en ciertas enfermedades, tiene importancia desde el punto de vista de atención médica y de salud pública (8). Ejemplo de heterogeneidad genética inicialmente notables en algunos errores congénitos del metabolismo, se han extendido a "enfermedades" comunes e importantes, como la aterosclerosis y la hipertensión arterial. La aterosclerosis, por ejemplo, puede estar determinada en forma multifactorial, como sería el caso de la llamada hipercolesterolemia poligénica, o por un defecto mendeliano en la hipercolesterolemia familiar (9), ambas entidades deben diferenciarse por métodos clínicos, de laboratorio y genéticos apropiados. Consideraciones similares se aplican a la gota y a la diabetes (6).

Los **heterocigotos para los trastornos recesivos**, se presentan mucho más frecuentemente en la población que los homocigotos. Aunque aquellos generalmente no muestran manifestaciones clínicas, se ha acumulado cierta evidencia de que en algunos casos pueden presentarse manifestaciones menores o a más largo plazo (10). Por ejemplo, una de las complicaciones de la homocistinuria en el homocigoto, es la enfermedad arterial oclusiva cerebral y periférica. Se ha observado recientemente, una mayor frecuencia de esta complicación en individuos heterocigotos para este trastorno recesivo (11). La frecuencia del estado homocigoto para la homocistinuria, es de aproximadamente 1:350 000 nacidos vivos, mientras que la del estado heterocigoto es de 1:70. Si se logra disponer de una prueba de tamizaje sencilla y sensible para detectar a estos últimos, se podrían prevenir los trastornos vasculares mencionados en un número importante de individuos, a través de disminuir la ingesta de proteínas en la dieta. Aún más, como existen variantes de la homocistinuria que responden a dosis masivas de piridoxina (otro ejemplo de heterogeneidad genética), la identificación de estas variantes entre los heterocigotos, podría resultar en un mayor beneficio preventivo.

Los homocigotos para la hemacromatosis, se presentan en 1 de

cada 500 individuos en poblaciones europeas. Al mostrar una mayor capacidad de absorción intestinal de hierro, estos individuos sufrirían un agravamiento de los síntomas, o bien éstos se harían aparentes, al ser expuestos a alimentos fortificados con hierro. Los heterocigotos, que alcanzan hasta un 10% en esas mismas poblaciones, estarían a un menor riesgo, aunque hasta ahora indeterminado (6).

Aun en aquellos casos en que no se dispone de ningún tratamiento, la identificación de los heterocigotos de ciertos trastornos recesivos, puede ser útil. Un ejemplo, es la variedad neuronopática de la enfermedad de Gaucher, que en el homocigoto presenta retardo mental y otras alteraciones neurológicas severas, pero los heterocigotos presentan problemas de aprendizaje y su identificación beneficiaría al propio individuo, a su familia, pediatra y maestros (8).

Identificación de individuos a riesgo: Tamizaje genético.

El tamizaje (screening) genético, es el proceso sistemático de buscar individuos en una población determinada, los cuales debido a su constitución genética, pueden estar a riesgo de enfermedad en ellos mismos o en su descendencia (1).

Los principales objetivos del tamizaje genético desde el punto de vista médico son, primero: proporcionar tratamiento a los individuos afectados y segundo: proporcionar consejo genético a individuos identificados, a riesgo de transmitir genes defectuosos a su descendencia.

La práctica del tamizaje, no ha estado exenta de controversia (12) y para que sea costo/eficiente, deben seguirse criterios bien establecidos (13).

En la mayoría de los Estados Unidos y de otros países desarrollados, se realiza por ley el tamizaje neonatal masivo de la fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito, galactosemia y la enfermedad de la orina del jarabe de arce, con resultados altamente satisfactorios (13).

La identificación de portadores de la enfermedad de Tay Sachs entre la población de judíos Azkenashi, ha resultado en una notable disminución de la incidencia de esta enfermedad en dicho grupo étnico (1).

La "nueva genética" y sus aplicaciones a la medicina.

La genética molecular con la introducción de la tecnología de DNA recombinante, representa una revolución en la biología y la medicina.

Con el uso de endonucleasas de restricción, de "sondas" apropiadas y de métodos para determinar la secuencia de nucleótidos, se pueden "ver" los genes humanos (1).

Variación en la secuencia de nucleótidos (mutación), en el sitio de ruptura de una endonucleasa de restricción específica en regiones no codificantes cercanas al gen afectado, genera un fragmento de DNA de longitud variable; estos fragmentos se denominan polimorfismos en fragmentos de longitud restringida (RFLP) (1).

Estas técnicas han permitido incrementar las posibilidades de diagnóstico prenatal o preclínico de las enfermedades genéticas (14), aun (con el uso de RFLP y ligamiento genético en familias determinadas) en casos en que no se conoce la alteración genética resultante en el **fenotipo** ("genética reversa"). De gran trascendencia es el hecho de que estas técnicas no sólo se aplican a enfermedades "genéticas raras" como la anemia de células faciformes, sino que aquí también se ha invadido el terreno de los problemas "comunes e importantes" como la aterosclerosis y la hipertensión arterial, de acuerdo con un reporte reciente, es factible desarrollar una batería de tests que permiten identificar indicadores de factores de riesgo para estos dos problemas, con una precisión cercana al 100% (15).

Estos avances representan una nueva dimensión de enormes posibilidades en el tamizaje genético.

La experimentación con técnicas de DNA recombinante, ha permitido asimismo visualizar enormes avances en ingeniería genética, con su aplicación más atractiva para la medicina, la introducción de genes en el organismo humano que suplemente a sus homólogos defectuosos en diferentes enfermedades (16). A pesar de los riesgos potenciales de la ingeniería genética aplicada a humanos, su uso dentro de lineamientos ya bien establecidos, no deben dejar lugar a movimientos populares que amenacen con limitar la aplicación de estos avances al sufrimiento humano. (16).

La genética molecular ha facilitado el proceso de construir **mapas genéticos**, que muestran la localización de genes en cromosomas determinados. A este proceso se le ha llamado recientemente **genómica** (11). Los mapas de genes normales, ilustran una anatomía neovesaliana. Las alteraciones en estos genes, representan a su vez una anatomía patológica, que permitiría eventualmente la clasificación de las enfermedades con base en el locus genético particular afectado (17).

Las implicaciones de esta nosología ideal, para el tratamiento y/o el consejo genético en diversas enfermedades, es aparente.

Implicaciones de la Medicina Genética en la Atención Médica

La práctica médica tradicional, considera fundamentalmente a las causas ambientales de la enfermedad con el supuesto de que todos los individuos presentan un riesgo similar. Está dominada por una tendencia a considerar únicamente la causa inmediata como la causa última de la enfermedad, y propone que el médico modifique la pregunta usual: cuál es el diagnóstico y cuál es el tratamiento de la enfermedad de mi paciente? a: por qué este paciente tiene esta enfermedad en este momento? De acuerdo con el PGSE esta segunda pregunta se replantea en términos de la contribución del genotipo del individuo como determinante de la enfermedad (1).

En el título principal del artículo de Scriver: "Cada Pediatra un Genetista" (que desde luego debe extenderse a "Cada Médico un Genetista"), se expresa la intensión de la medicina genética (1). Esto no quiere decir que se pretenda disminuir la importancia de la genética médica como especialidad; todo lo contrario, debe reforzarse en calidad y cantidad el personal médico y paramédico especializado y necesariamente subespecializado en las diferentes ramas de la genética médica, con dominio de habilidades clínicas, de las técnicas del consejo genético, así como de las técnicas de laboratorio (citogenéticas, bioquímicas y de la biología molecular), estas últimas indispensables en la mayoría de los casos para proporcionar el tratamiento y/o el consejo genético apropiados.

Es importante resaltar, que no obstante los avances trascendentales en conocimiento y en tecnología que representan las nuevas técnicas de la biología molecular aplicables a la medicina, su complejidad es mucho menor de lo que podría suponerse y su costo no es exagerado en comparación con otras pruebas de laboratorio especializadas. Se deben ofrecer las facilidades de diagnóstico prenatal por amniocentesis y eventualmente por biopsia de vellosidades coriónicas fetales (18). Sin embargo, la aceptación de estos procedimientos de acuerdo con aspectos culturales y religiosos en determinadas poblaciones, sobre todo en países subdesarrollados, dependerá de un bien organizado proceso de educación (1). El reto para estos países, conforme vayan resolviendo las enfermedades del subdesarrollo, en términos de obtener y conservar los recursos humanos y físicos necesarios para este nuevo enfoque de la atención médica, es formidable pero insoslayable.

Implicaciones de la Medicina Genética en la Salud Pública.

Al igual que la práctica médica el enfoque tradicional de la salud pública ha contemplado fundamentalmente a los factores ambientales como causantes de la enfermedad; considera asimismo, que todos los individuos tienen el mismo riesgo de contraer la enfermedad. La pregunta clásica del epidemiólogo: cómo explico la incidencia de esta enfermedad?, no contempla al individuo sino a las masas (17).

El PGSE propone la identificación de individuos a riesgo a través de tamizaje genético, como un proceso indispensable para que toda la población llegue a beneficiarse de las acciones en salud pública. La meta "Salud para Todos en el año 2.000", no podrá alcanzarse si contemplamos únicamente el enfoque tradicional de la medicina y la salud pública (19).

Por otro lado, no se trata de considerar al enfoque tradicional como obsoleto, ni que debemos abandonarlo para adoptar únicamente el nuevo modelo. Ambos enfoques son necesarios y no deben entrar en conflicto.

La estrategia poblacional y la estrategia de "alto riesgo" en el control de la enfermedad.

La **estrategia poblacional**, busca controlar los determinantes de la incidencia de una enfermedad. En su forma tradicional de la salud pública, ha utilizado métodos masivos de control del ambiente (20).

Es conveniente analizar dos tipos de medida preventiva en el enfoque masivo. Una consiste en **eliminar** un determinado agente ambiental que estaría provocando enfermedad en el genotipo universal. Tal es el caso del control de las enfermedades infecciosas por medidas sanitarias. Este tipo de medida es óptima, ya que es radical y difícilmente afectaría a individuos con determinados genotipos.

El otro tipo de medida en el enfoque masivo tradicional, consiste en la **adición** de un agente supuestamente beneficioso, sin que se elimine la causa de la enfermedad. Tal es el caso del control de las enfermedades infecciosas por inmunización y la fortificación de alimentos, en que la población como un todo se beneficia, pero cada individuo participante se beneficia poco, e inclusive puede existir algún riesgo ("la paradoja de la prevención") (20).

Cuando estas medidas tradicionales de salud pública resultan en el control de las enfermedades infecciosas y nutricionales por carencia, los trastornos prevalentes se van a encontrar hacia el centro

y hacia el extremo genético del espectro*. Cuando las sociedades modernas alcanzan esta situación, el enfoque masivo toma una nueva modalidad: la modificación del estilo de vida, alterando normas sociales de comportamiento.

Dentro de esta nueva situación, la contraparte en el enfoque masivo se puede ilustrar con un ejemplo representativo: la aterosclerosis. Ante este problema, los factores ambientales a eliminar son el cigarrillo y las dietas elevadas en calorías y en grasas saturadas. Siguiendo este mismo ejemplo, factores que se adicionan, son el ejercicio físico e ingesta elevada en ácidos grasos polinsaturados. Nuevamente, estas medidas de adición implican ciertos riesgos, sobre todo en casos de administración masiva de drogas. En este último caso, la experiencia del ensayo con clofibrato por la OMS es aleccionadora, ya que a pesar de que se logró disminuir la incidencia de infarto del miocardio no mortal en un 26% la mortalidad por causas no cardíacas aumentó en un tercio. A pesar de que para estándares comunes el clofibrato es una droga relativamente segura "un pequeño riesgo en un gran número de individuos pueden provocar más daños que beneficio" (22).

La estrategia poblacional o masiva, eliminando las causas de incidencia sin adicionar factores, tanto en su enfoque tradicional de la salud pública (control del ambiente) como en su versión moderna (modificación del estilo de vida) es apropiada. Sin embargo, este enfoque ignora al individuo, y aunque no se están agregando factores que puedan representar algún riesgo en el genotipo universal o en individuos con genotipos particulares puede afectar a otros por insuficiente. Podemos ilustrar este punto regresando a la aterosclerosis, el mejor ejemplo hasta el momento de heterogeneidad genética con implicaciones en salud pública. En aquellos casos de hipercolesterolemia poligénica, un trastorno multifactorial con una frecuencia en la población del 5%, las modificaciones en el estilo de vida mencionadas anteriormente, deben resultar en una disminución de la incidencia. Sin embargo, los individuos con hipercolesterolemia familiar, con una incidencia del 0.2% en la población, no van a derivar prácticamente ningún beneficio de la modificación de su comportamiento. No se les puede culpar de que presenten enfermedad coro-

* Los accidentes de tránsito, constituyen un problema ambiental obviamente importante como causa de mortalidad e incapacidad en países desarrollados; su control, al igual que algunos problemas en el centro del espectro dependerá en gran parte de modificaciones en el estilo de vida (21).

naria, ya que el problema se origina en su genotipo, por una mutación en el gen respectivo para la síntesis del receptor celular de las lipoproteínas de alta densidad (9). En estos casos, se requiere de medidas dietéticas más estrictas y del empleo de medicamentos. Aquí el riesgo de usar estos últimos es despreciable, en relación con el riesgo de enfermedad coronaria temprana (22). La identificación de estos individuos, requiere entonces del enfoque de "alto riesgo", detectándolos por medio de tamizaje, que en el caso particular no puede ser masivo (ver adelante), sino por lo menos "disparado" por un caso de enfermedad coronaria temprana en la familia.

La estrategia de "alto riesgo", consiste en la detección temprana de indicadores de factores de riesgo a través del proceso de tamizaje; éste a su vez puede ser masivo o selectivo. Dentro del concepto de tamizaje, se incluyen acciones que son naturales al médico, como la determinación de la tensión arterial. Una de las ventajas del enfoque de "alto riesgo", es por consiguiente la mayor motivación del médico que ve la necesidad de intervenir. El paciente asimismo se motiva, al saber que su salud está amenazada, aunque en experiencias bien controladas se ha observado que un porcentaje importante de individuos a riesgo detectados, no cumplen con las recomendaciones preventivas (15). En todo caso, las medidas masivas de eliminación de factores ambientales por modificación del estilo de vida, tienen menos posibilidades de motivar tanto al médico como a la población.

De acuerdo con lo anterior, ambas estrategias tienen sus ventajas y desventajas, las cuales se resumen en la fig.2.

La estrategia poblacional, en su forma de eliminación de causas de incidencia, es ideal; cuando logra aplicarse, la susceptibilidad individual deja de tener importancia (20). En muchos casos, sin embargo, las causas de incidencia son incontrolables o desconocidas; aquí el enfoque de "alto riesgo" es el apropiado.

De acuerdo con el PGSE, la aplicación de las técnicas de la genética médica al estudio de la enfermedad en general, resultará en un incremento en la lista de casos de heterogenidad genética y de heterocigotos susceptibles, extendiéndose por consiguiente el uso de la estrategia de "alto riesgo" a través del proceso de tamizaje genético. De esta manera, las manifestaciones de muchas enfermedades podrán prevenirse o mitigarse, a través de la modificación de ambientes específicos.

Para que las desventajas de la estrategia de "alto riesgo" (fig.2), representen un peso cada vez menor, debe contarse con mayor número de pruebas de tamizaje confiables, de bajo costo y de alto poder predictivo. El desarrollo y aplicación exitosa de la prueba de detección neonatal de la fenilcetonuria y otros errores congénitos del metabolismo por Guthrie y colaboradores, (23) y la promisoriosa apli-

cación de pruebas basadas en la biología molecular para la identificación de indicadores de factores de riesgo para la aterosclerosis y la hipertensión arterial (15), demuestran que esto es real o potencialmente factible.

REFERENCIAS

- Scriver CR. *Every pediatrician a geneticist (1983): [with an evolutionary approach to disease]*. *Curr Probl Pediatr* 1984; 14:1-49.
- Scriver CR., Laberge C., Clow CL. et al. *Genetics and medicine: An evolving relationship*. *Science* 1980; 200: 946-52.
- Childs B. *Implications for disease of Sir Archibald Garrod's views on chemical individuality*. En: *Congenital Metabolic Diseases*, RA Wapnir, ed. Dekker: New York and Basel, 1985, p.3.
- Childs B. *Sir Archibalds Garrod's conception of chemical individuality: A modern appreciation*. *N. Engl. J. Med.* 1970; 282:71-7.
- Harris H. *The Principles of Human Biochemical Genetics*. Elsevier: North-Holland, 1980.
- Vogel F., Motulsky AG. *Human Genetics: Problems and Approaches*. Springer Verlag: New York, 1986.
- Crick FHC. *Central dogma of molecular biology*. *Nature* 1970; 227:561-3
- Scriver CR. *Window panes of eternity: Health, disease and inherited risk*. *Yale J. Biol. Med.* 1983; 55: 457-513.
- Goldstein JL., Brown MS. *Familial hypercholesterolemia: A genetic receptor disease*. *Hospital Practice* 1985; 20:35-46.
- Vogel F. *Clinical consequences of heterozygosity for autosomal-recessive disease*. *Clinical genetics* 1984; 25:381-415.
- Boers GHS. *Trijbels FJM et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease*. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 709:15
- Rowley PT *Genetic screening; Marvel of menace?* *Science* 1984; 225:138-44.

Pang S., *New MI. Past, presente and future needs of neonatal screening congenital disorders and in inborn errors metabolism*. En: *Congenital Metabolic Diseases*, R.A. Wapnir, ed. Dekker: New York and Basel, 1985, p. 85.

Motulsky AG. *Medical Genetics*. JAMA 1984; 252: 2205-8.

Kolata G. *Reducing risk: a change of heart?* Science 1986; 231: 669-70.

Ledley FD. *Somatic cell gene therapy for human disease: Background and prospects (Parte II)*. J. Pediatr 1987; 110 167-74.

Scriver CR. *Presidential Address: Physiological Genetics-WHO need it?* Am J Hum Genet 1987; 40: 199-211.

Nadler HL. Editorial. *Pediatrics and intrauterine detection of fetal disorders*. ADJC 1987; 141: 138.

Organización Panamericana de la Salud. *Prevención y Control de las enfermedades genéticas y los defectos congénitos*. Informe de un grupo de consulta. Publicación científica No.460. Washington D.C. 1984.

Rose G. *Sick individuals and sick populations*. Int J Epidemiol 1985; 14: 32-8.

Robertson LS. *Behavioral and enviromental interventions for reducing motor vehicle trauma*. Ann Rev Public Health 1986; 7: 13-34.

Rose G. *Strategy of prevention: Lessons from cardiovascular disease*. Brit Med J 1981; 282: 1847-51.

Gurthrie R., Susi A. *A Simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants*. Pediatrics 1963; 32: 338-43.

Fig. 1

ESPECTRO DE LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

	Extremo del componente ambiental		Extremo del componente genético
Ejemplos de problemas de salud	Enfermedades infecciosas y nutricionales por carencia	Aterosclerosis Malformaciones congénitas Cáncer	Aberraciones cromosómicas Trastornos Mendelianos o de un solo gen
Enfoque preventivo prioritario	Masivo, control del ambiente	Masivo, modificación del estilo de vida	De “alto riesgo”, tamizaje e inter- vención indivi- dualizada

Fig.2

ESTRATEGIAS EN EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD

Poblacional

1. Radical
2. Gran potencial para la población
3. Apropiada al comportamiento humano

1. Poco beneficio para el individuo ("La paradoja de la prevención")
2. Poca motivación del individuo
3. Poca motivación del médico
4. Beneficio/riesgo preocupante

Alto Riesgo

1. Apropiada para el individuo
2. Motivación del Paciente
3. Motivación del Médico
4. Uso de recursos es costo/ efectivo

1. Dificultad y costo del tamizaje
2. Paliactivo y temporal-no radical
3. Potencial limitado para el individuo y para la población
4. Inapropiado al comportamiento humano

Tomado de (20)