

EDITORIAL

PRIORIDADES DE INVESTIGACION EN GENETICA EN LATINOAMERICA

Las prioridades que aquí se establecen se refieren fundamentalmente a problemas relacionados con la genética humana, por ser los que los autores mejor conocemos, aun cuando debemos aceptar que, lamentablemente, nuestras consideraciones son sólo tentativas y producto de la reflexión más que del estudio profundo sobre el particular.

La primera interrogante que se plantea es si en países en vías de desarrollo, como son la mayoría de los iberoamericanos, debe o no invertirse tiempo, dinero y esfuerzo en investigar problemas de genética humana. Para responder a la pregunta sería necesario tener una idea clara y precisa sobre la trascendencia o "carga" que representan las enfermedades determinadas genéticamente como las mendelianas simples, las multifactoriales y las aberraciones cromosómicas mayores.

Es sorprendente la ignorancia sobre el impacto que producen o la importancia que tienen las enfermedades determinadas genéticamente en nuestras comunidades. Los estudios al respecto, realizados principalmente en países más desarrollados que los nuestros, indican que son consi-

derables tanto evaluados en forma absoluta como relativa.

Carter, en Londres efectuó una revisión al respecto y encontró que en 1914, las dos terceras partes de las muertes en niños en los cuales se había efectuado autopsia, eran atribuibles a factores ambientales como la tuberculosis, neumonía y otras infecciones y que solamente 16 por ciento eran de causa genética o parcialmente genética. En 1954 sólo alrededor de 15 por ciento fueron clasificadas como enfermedades de etiología ambiental, mientras que una tercera parte eran total o parcialmente consideradas como genéticas y la mitad eran de causa desconocida, como malformaciones congénitas y cáncer en la infancia.

En términos generales, se acepta que 7 por ciento de los recién nacidos manifiestan, en algún momento de su vida, defectos o enfermedades atribuibles, total o parcialmente, a factores genéticos y que una proporción importante de abortos espontáneos, nacidos muertos, muertes neonatales y esterilidad son atribuibles a causas genéticas. De hecho, Lederberg señaló recientemente que si se incluyen los padecimientos en que la estructura genética no es determinante principal de la enfermedad, sino que sólo proporciona un terreno propicio para el desarrollo de algún padecimiento, hasta 50 por ciento del total de enfermedades que padece el hombre, es de tipo hereditario. Congruentes con esta opinión son los hallazgos de Roberts y colaboradores, quienes encontraron que en el periodo 1960-1966, 42 por ciento de la mortalidad infantil en pacientes de hospital en el área de Newcastle, ocurrió por una enfermedad hereditaria.

El único estudio en gran escala dirigido a determinar la magnitud de las enferme-

medades genéticamente determinadas fue realizado por Stevenson en Irlanda del Norte. Se encontró que 26 por ciento de las camas institucionales estaban ocupadas por individuos con enfermedades genéticas y que 2 por 1 000 de la población, sin contar los familiares inmediatos de estos pacientes, estaban empleados a tiempo completo en su cuidado.

En los países en desarrollo, la situación parecería ser diferente, si se juzga el problema a través de listas de causas de mortalidad o de ocupación de camas de hospital, ya que la elevada frecuencia de los padecimientos infectocontagiosos, particularmente en la infancia, son sin duda la principal causa de mortalidad y morbilidad. Sin embargo, puede preverse que al controlarse los padecimientos infectocontagiosos, cuya solución debe ser prioritaria y merecedora de acción más que de investigación, el problema de los padecimientos hereditarios será de primer orden. Así por ejemplo, al comparar la frecuencia de las diez causas principales de muerte en el estado de Michigan, en los años de 1900, 1930 y 1960 se puede observar que la fiebre tifoidea, cuya causa es exógena, se ha vuelto una rareza, en tanto que la diabetes mellitus, de etiología endógena y primariamente genética, no aparece como causa importante de muerte en 1900, pero representa 2.6 por ciento de las muertes en 1960; y que las enfermedades crónicas en conjunto, muchas de ellas apreciablemente influidas por factores genéticos, fueron la causa de muerte en 20.5 por ciento de los casos en 1900 y esta frecuencia casi se cuadruplicó en 1960 (71.7 por ciento).

En esencia, el cambio ha consistido en que al aumentar el control de las causas ambientales o exógenas de las enferme-

dades, como consecuencia inevitable, han aumentado proporcionalmente, como causa de muerte, las enfermedades genéticamente determinadas.

A pesar de las consideraciones anteriores, podría argüirse que no vale la pena investigar los problemas de la genética humana, aduciendo la imposibilidad de modificar el genotipo de las personas. A ello puede contestarse que todas las características fisiológicas o patológicas del hombre son resultado de la interacción entre su estructura genética y el medio ambiente, por lo que modificando el segundo es posible, en algunos casos, evitar la expresión indeseable del genotipo. Buenos ejemplos lo constituyen la dieta baja en fenilalanina para tratar la fenilcetonuria y la libre de galactosa en el caso de la galactosemia. Por otro lado, existen varios métodos para evitar la presentación de genotipos indeseables, tales como el diagnóstico premarital de estados heterocigotos para características recesivas; el diagnóstico prenatal de algunos errores congénitos del metabolismo y de ciertas enfermedades cromosómicas mediante el estudio del líquido amniótico; y la identificación de grupos de alto riesgo de padecer algún problema genético.

Por todo lo señalado, en verdad parece legítima esta área de trabajo; dejando sentada esta premisa, cabe hablar de prioridades de investigación.

En primer lugar, parece indudable que es necesario hacer el diagnóstico del problema; en otras palabras, conocer qué padecimientos hereditarios tenemos y cuál es la frecuencia y prevalencia. Dependiendo de ello, debería procederse a atacar cada uno de los problemas según su importancia, juzgada por su frecuencia, magnitud del daño que causa y costo a la

comunidad. El primer punto planteado parece muy simple y sin embargo no lo es. Sin temor a exagerar, podría decirse que en muy pocos países latinoamericanos, se conoce la magnitud del problema de los padecimientos genéticos y por desgracia, no es posible aplicar en ellos los datos de otros países. De hecho, aun dentro de un mismo país puede haber variaciones considerables debidas a diferencias ambientales o a variaciones en la composición étnica. Entre los muchos ejemplos que se pueden citar al respecto, recordemos las variaciones en la frecuencia de la enfermedad fibroquística del páncreas dentro de la Gran Bretaña.

En México existe muy poca información sobre la frecuencia y prevalencia de la gran mayoría de las enfermedades mendelianas simples. Tal vez las únicas en que se conocen relativamente bien son las asociadas a hemoglobinas anormales, la deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocítica y la presencia de pseudocolinesterasa atípica. Las dos primeras ejemplifican claramente la variabilidad que puede existir dentro de un mismo país en la distribución de las enfermedades hereditarias. En efecto, se las encuentra en ambas costas de la República, en algunos sitios en proporción importante y muy poco en el resto del país. Esta diferencia geográfica se explica porque los inmigrantes africanos a México y sus descendientes radican casi exclusivamente en las zonas costeras. La información en Latinoamérica en general sobre estas dos enfermedades parece ser bastante satisfactoria, siendo la distribución variable en cada país y dependiendo directamente del grado de inmigración africana y la distribución de ésta y sus descendientes en el lugar.

La importancia de realizar estudios sobre estos tópicos, deriva de que de los resultados se deducen líneas concretas de acción. Por ejemplo en regiones donde sea elevada la frecuencia de deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocítica, no deben usarse en forma indiscriminada medicamentos como la primaquina, ya que ello producirá crisis hemolíticas indeseables y, en zonas donde sea alta la prevalencia de hemoglobina S, se la debiera investigar en forma rutinaria en todas las parejas antes del matrimonio, para averiguar si son heterocigotos para dicha hemoglobina, y poder advertirles en caso afirmativo, del elevado riesgo de procrear hijos con anemia africana. La disminución de la tasa de este padecimiento reduce la carga material y moral de las familias afectadas y beneficia a la sociedad, reduciendo los gastos de hospitalización y tratamiento.

En relación con la frecuencia de las malformaciones congénitas, hay información de varios países latinoamericanos, publicada como parte de un estudio mundial promovido por Stevenson. Los datos son sin embargo, insuficientes, porque no muestran más que la situación en una o dos regiones de cada país y por un período determinado. La variación en la frecuencia de las malformaciones congénitas en distintos años es un hecho que podemos ejemplificar con lo observado en el caso del labio leporino, con o sin paladar hendido, en una maternidad de México. En 1965 fue de 0.70 por 1 000 recién nacidos vivos, en 1966 de 1.12, en 1967 de 1.66, en 1968 de 0.60, en 1969 de 0.97, en 1970 de 0.41 y en 1971 de 0.91. En relación a esta malformación, también se observa variabilidad racial, habiéndose encontrado las cifras más elevadas en Ja-

pón y las más bajas en norteamericanos de origen africano.

En el estudio de Stevenson, también se encuentran algunos datos relativos a las enfermedades cromosómicas, en particular el síndrome de Down, que parece mostrar una distribución bastante uniforme en todos los países, lo que podría tomarse como indicación de que en los nuestros, la frecuencia de anomalías cromosómicas en general pudiera ser del orden de 0.6 por ciento en recién nacidos vivos. Al respecto, no debe olvidarse que en abortos espontáneos, la frecuencia de alteraciones cromosómicas es muy elevada, particularmente si se trata de abortos en épocas tempranas del embarazo.

Además de la imperiosa necesidad de hacer el diagnóstico de la situación que guardan los problemas genéticos en los diferentes países, parece importante establecer un programa longitudinal que permita "monitorizar" la evolución en la prevalencia de los padecimientos hereditarios. Los estudios sobre salud son usualmente a corto plazo y diseñados para contestar preguntas específicas en relación a frecuencia y prevalencia, servicios y necesidades. En cambio una de las cuestiones críticas a ser contestadas con respecto a las enfermedades determinadas genéticamente es, no solamente cuáles son esos índices en un momento dado, sino si éstos cambian o no durante un determinado período y si es así, la magnitud y dirección de estos cambios. Por tanto, en un programa adecuado de este tipo se debe establecer el registro de los individuos que padecen trastornos hereditarios y tomar en cuenta los factores capaces de cambiar la frecuencia, importancia y dirección de estas enfermedades. Las actividades humanas actuales pueden ser una de estas causas.

En efecto, el hombre moderno está alterando constantemente el ambiente, sintetiza nuevos compuestos químicos que utiliza como medicamentos, preservadores de alimentos y en otras formas. Llena la atmósfera y el agua de nuevos desperdicios y disemina insecticidas sobre las cosechas. Sabemos que muchos de estos agentes pueden aumentar el índice de mutación, entre ellos, la radiación iónica y los mutágenos químicos. La magnitud de este problema no se conoce con precisión, pero puede ser importante; por consiguiente, establecer un sistema de detección permanente de características genéticamente condicionadas pudiera ser de gran valor.

En relación con este mismo problema, cabe señalar que hasta el momento, el único dato que tenemos para juzgar si alguna sustancia es o no potencialmente peligrosa para el material genético es su capacidad para producir aberraciones cromosómicas mayores *in vitro* o de preferencia *in vivo*. Esta valoración es poco satisfactoria ya que por un lado se desconoce la importancia biológica de las alteraciones cromosómicas adquiridas y por el otro, el número de sustancias que las producen es muy grande como para que resulte fácil suspender su uso. Cualquier estudio sobre el particular sería de gran interés y trascendencia práctica. Así, algunas de las sustancias involucradas son los anticonceptivos orales, que no es difícil se usen universalmente en nuestros países como un intento para frenar el crecimiento impresionante de nuestra población. En relación con este problema, es decir del efecto del medio ambiente sobre los cromosomas y la significación de este daño a corto y largo plazo sobre el individuo y sobre su descendencia, si es que también

están afectados los cromosomas de las células germinales, no debe olvidarse que hay suficiente evidencia para aceptar que en los niños con desnutrición proteico-calórica avanzada se observan mayor frecuencia de anomalías estructurales de los cromosomas de las células somáticas y que estas anomalías persisten con la misma frecuencia, aún después de que el niño se ha recuperado de la desnutrición.

El estudio de poblaciones primitivas que estén en peligro de desaparecer, es otra de las actividades que no pueden posponerse. Al respecto existen excelentes estudios tanto en Brasil como en Venezuela, realizados en colaboración con instituciones norteamericanas. Los resultados ya han sido publicados y pudieran servir como modelos de cómo abordar estos problemas. La razón para considerar estas investigaciones como prioritarias, no es la habitual de que resultaran problemas ingentes de salud pública, sino que dentro del proceso de aculturación que sufren todas las comunidades, los grupos primitivos pueden desaparecer y resultar imposible investigarlos más adelante.

Otro problema que seguramente merece atención prioritaria, es el que se refiere al diagnóstico prenatal de enfermedades hereditarias con el propósito de practicar el aborto. El problema es complejo ya que involucra problemas de orden ético, legal y técnico que requieren de amplia investigación y discusión para poder tomar las decisiones más adecuadas.

Podría considerarse que este problema no es trascendente, porque de momento se podría aplicar únicamente a un número reducido de individuos a quienes se considere como de alto riesgo de tener descendencia con problemas genéticos graves.

Sin embargo, si consideramos exclusivamente el síndrome de Down, se puede estimar que el costo a la sociedad de cada uno de ellos, es lo suficientemente elevado como para que el mantenimiento de un centro de diagnóstico prenatal fuera, en realidad, mucho más económico que permitir que este padecimiento mantenga su frecuencia actual. Por otro lado, no se debe perder de vista la posibilidad de que este procedimiento se generalice en forma notable cuando se simplifique la metodología y pudiera llegar a constituir un procedimiento que revolucione a la práctica médica. Parecería razonable no quedar demasiado atrás en un asunto que puede llegar a ser tan importante. De hecho, nos parece deseable que en cada país exista cuando menos un centro capaz de realizar los estudios pertinentes en líquido amniótico, que permita diagnosticar al menos las aberraciones cromosómicas y los errores congénitos de metabolismo más comunes.

Es conveniente señalar que el diagnóstico prenatal de las enfermedades hereditarias no es útil, en la actualidad, en el caso de los padecimientos multifactoriales y en aquellos que se heredan en forma

mendeliana dominante. Su principal uso radica en la identificación de algunas enfermedades que se heredan en forma mendeliana recesiva y en las aberraciones cromosómicas. En lo que se refiere a la reducción y la frecuencia de estas enfermedades, pudiera ser eficaz en el caso de las cromosómicas, pero es poco útil en el caso de las enfermedades recesivas. En efecto, el diagnóstico de que un matrimonio es del grupo de alto riesgo de tener hijos con estos padecimientos, se hace casi siempre después del nacimiento de un hijo afectado. Sería deseable que, como se planteó para el caso de la anemia africana, el diagnóstico de los heterocigotos se hiciera premaritalmente, para tratar de evitar el matrimonio de individuos heterocigotos para el mismo gen anormal. El desarrollo de la tecnología necesaria para estos fines es una investigación que se antoja de importancia para cualquier comunidad que desee disminuir la frecuencia de los padecimientos genéticos dentro de su población.

RUBÉN LISKER
y SALVADOR ARMENDARES