

Genética y prevención cuaternaria. El ejemplo de la hemocromatosis

J. Gervas^{a,b} y M. Pérez Fernández^b

▶▶ LECTURA RÁPIDA

▼
A comienzos del siglo XXI, la genética suscita la idea del control de la herencia, del enfermar, del vivir y hasta del evitar morir.

▼
No son ajenas a estas expectativas excesivas las cuantiosas inversiones de capital riesgo en las industrias de biotecnología.

▼
El riesgo epidemiológico, la simple asociación estadística entre un factor y una enfermedad, se convierte en cuasi enfermedad, o en causa necesaria y suficiente de la misma.

▼
Esa mala interpretación del concepto de riesgo lleva a la intervención médica mórbida, exacerbada e innecesaria, al encarnizamiento diagnóstico y terapéutico.

La historia se repite

La síntesis de la urea y del ácido acetilsalicílico a finales del siglo XIX hizo concebir esperanzas inusitadas acerca del control de la enfermedad a través del control de la química orgánica, tal como sucedió en la edad de oro de la anatomía, con Vesalio, en el siglo XVI, cuando del conocimiento de la estructura del cuerpo humano se dedujo su funcionamiento y patología. Sin embargo, si bien es cierto que la anatomía y la química orgánica son fundamentales para la comprensión del enfermar, las esperanzas que concitaron se revelaron en gran parte falsas.

A comienzos del siglo XXI la historia se repite con la genética, que suscita la idea del control de la herencia, del enfermar, del vivir y hasta del evitar morir no sólo entre los legos en la materia, sino también en el seno de la comunidad científica. No son ajenas a estas expectativas excesivas las cuantiosas inversiones de capital riesgo en las industrias de biotecnología, que de alguna forma han de generar beneficios.

La cultura del riesgo

De la muerte evitable y sin diagnóstico, sirva de ejemplo el cólico miserere, generalmente una apendicitis, estamos pasando a la «cultura del riesgo», al miedo al inevitable morir. El riesgo epidemiológico, la

simple asociación estadística entre un factor y una enfermedad, se convierte en cuasi enfermedad, o en causa necesaria y suficiente de la misma. Sirva de ejemplo la hipertensión, en cuyo tratamiento se emplean millones de horas de médicos y pacientes, y millones de euros en pruebas de laboratorio y en medicación, con un parco resultado, especialmente cuando la definición (artificial) de hipertensión se ajusta a criterios epidemiológicos de búsqueda heroica de un evento evitable.

Respecto a la genética, el mejor ejemplo es el de los genes *BRCA*, cuya mutación se asocia a mayor incidencia de cáncer de mama y de ovario. En la hoguera de esa probabilidad se mutilan las mujeres; es decir, se someten a una doble mastectomía radical y doble ovariectomía preventiva (muerto el perro, se acabó la rabia, ¡qué duda cabe!). La prueba genética diagnóstica de las mutaciones de los genes *BRCA* se vende a los profesionales y directamente al consumidor por un precio aproximado a los 1.000 euros cada gen. Da igual que el concepto de riesgo sea algo difícil de entender para los propios médicos, y más para los pacientes, tanto en general¹ como en particular respecto a la genética². Lo importante es que esa mala interpretación del concepto de riesgo lleva a la intervención médica mórbida, exacerbada e innecesaria, al encarnizamiento diagnóstico y terapéutico³.

La prevención cuaternaria

Se entiende por prevención primaria la intervención médica que evita las enfermedades; por ejemplo, el consejo contra el tabaquismo, que disminuye la incidencia del cáncer de pulmón y del enfisema pulmonar. Es prevención secundaria la actividad médica que logra el diagnóstico temprano de las enfermedades, cuando no hay ni síntomas ni signos del enfermar, como el examen anual de fondo de ojos en los diabéti-

^aMiembro del Comité Internacional de Clasificación de la WONCA. Canencia de la Sierra. Madrid. España.

^bEquipo CESCA. Buitrago de Lozoya. Madrid. España.

Correspondencia:
Juan Gervas.
Equipo CESCA.
Travesía de la Playa, 3.
28730 Buitrago de Lozoya (Madrid). España.
Correo electrónico: jgervasc@meditex.es

Manuscrito recibido el 19 de febrero de 2003.
Manuscrito aceptado para su publicación el 5 de mayo de 2003.

Una primera versión de este trabajo se publicó en el boletín de la Asociación de Economía de la Salud, octubre de 2002, número 45.

cos para diagnosticar y tratar la retinopatía diabética y evitar la ceguera. Hacemos prevención terciaria cuando la intervención médica logra la reintegración social del paciente; cuando, con o sin enfermedad, logra hacer una vida adecuada a su situación personal; por ejemplo, la implantación de una prótesis de cadera en la artrosis invalidante de la misma.

Es prevención cuaternaria la intervención médica que atenúa o evita las consecuencias del intervencionismo médico excesivo, de ese intervencionismo que implica actividades médicas innecesarias. Por ejemplo, puede ser el simple y difícil bloqueo de las cascadas de atención innecesarias, el simple saber «esperar y ver»⁴. Puede ser el poner en su sitio miedos médicamente provocados, como el «miedo al colesterol»; por ejemplo: «Señora, si no fuma, ni tiene diabetes ni hipertensión, no hace falta saber su cifra de colesterol en sangre; viva sanamente y disfrute de la vida sin preocuparse de su colesterol»⁵. Es también prevención cuaternaria la crítica de las campañas de prevención innecesarias o de beneficios dudosos, para dar a los pacientes una oportunidad de decisión informada; por ejemplo, frente a las mamografías para la prevención secundaria del cáncer de mama, o el examen de la piel para el diagnóstico temprano del melanoma⁶. Por supuesto, es prevención cuaternaria advertir a los pacientes contra los abusos de la genética, tanto del propio diagnóstico de las enfermedades genéticas como de las pruebas de «factores de riesgo genético». De lo que se trata, al menos, es de que los pacientes tengan información suficiente para tomar decisiones autónomas, sin falsas expectativas, sabiendo las ventajas y los inconvenientes que ofrece la prueba genética concreta.

Dificultades para realizar prevención cuaternaria en el caso de la genética

Como en el ejército, en la sociedad civil existen «estados de opinión», acuerdos implícitos que definen el comportamiento individual. Por ejemplo, en nuestra actual civilización no es necesario prohibir comer niños, pues existe un estado de opinión claro al respecto. Cuando se alcanza un estado de opinión, es difícil actuar en su contra, por más que carezca de justificación cientí-

fica. Por ejemplo, está claro que el uso del tratamiento hormonal en la menopausia aumenta las embolias en las mujeres, como se ha demostrado⁷, pero existe un estado de opinión entre los ginecólogos y las mujeres de clase alta y media-alta que lleva a su uso habitual, pese a las embolias y a su ineficacia (excepto en el control de los sofocos).

Respecto a la genética, se está creando un estado de opinión que equipara genética a poder infinito de predicción y de intervención. No es extraño, ya que, por ejemplo, en la presentación mundial del genoma humano, en junio de 2000, intervinieron dos presidentes de gobierno (de EE.UU. y del Reino Unido) y se dijeron frases del estilo de «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». En abril de 2003, al comentar la finalización de la secuenciación del genoma humano, se habló de nuevo de «hito histórico de la humanidad»⁸. No son frases inocentes, sino intencionadas, que transmiten la sensación de estar tocando con los dedos los grandes misterios de la vida, de que la genética «nos hace como dioses», para utilizar la terminología bíblica. Así, parece que el conocimiento genético nos da el poder de la vida y, obviamente, el de la muerte; también el poder de predecir la enfermedad y, obviamente, el de evitarla. Además, la buena nueva se transmite en un conjunto de noticias, en los medios de comunicación, en las que se mezcla todo, desde la clonación hasta las madres de alquiler, pasando por «el gen nuestro de cada día» (el gen de la obesidad, el gen del miedo, el gen de la esquizofrenia, el gen de la infidelidad, el gen de la violencia, el gen del Alzheimer, etc.). Poco a poco se está creando un estado de opinión en el que todo lo relacionado con la genética tiene un halo positivo, y en el que todo se relaciona y resuelve con la intervención genética. Empieza a ser difícil discrepar de este estado de opinión, aunque hay publicaciones, en las mejores revistas científicas del mundo, que ayudan a entender la maraña genética^{2,9-12}. Esta dificultad en la discrepancia explica gran parte del comportamiento médico, que se ve «obligado» a seguir lo

▶▶ LECTURA RÁPIDA

▼
Es prevención cuaternaria la intervención médica que atenúa o evita las consecuencias del intervencionismo médico excesivo.

▼
Es también prevención cuaternaria la crítica de las campañas de prevención innecesarias o de beneficios dudosos, para dar a los pacientes una oportunidad de decisión informada.

▼
Es prevención cuaternaria advertir a los pacientes contra los abusos de la genética, tanto del propio diagnóstico de las enfermedades genéticas como de las pruebas de «factores de riesgo genético».

▼
Respecto a la genética, se está creando un estado de opinión que equipara genética a poder infinito de predicción y de intervención.

▼
Al estado de opinión social y profesional que hace ver la genética con un halo positivo, en prevención, en diagnóstico y en tratamiento, se suma la falta de debate científico y ético sobre sus aplicaciones cotidianas.

▶▶ LECTURA RÁPIDA

▼
Por último, se añade la falta de conocimiento de los profesionales sanitarios al respecto.

▼
Un ejemplo del excesivo optimismo genético: la hemocromatosis

El halo positivo respecto a la genética incluye la idea de considerarla una ciencia empírica con mucho de química y física y poco de medicina; es decir, con mucha ciencia y poco arte. Craso error cuando se sabe que los genetistas utilizan conceptos «blandos» como «penetrancia», «impronta» y «expresión genética», entre otros, que justifican lo inexplicable.

▼
La hemocromatosis es una enfermedad genética frecuente, autosómica recesiva, por mutación (*C282Y*) del gen *HFE*, en el cromosoma 6 b.

▼
Son muchos los interesados en el cribado de la hemocromatosis mediante la detección temprana en la población de los portadores del gen mutado.

▼
El problema no es lo primitivo del tratamiento preventivo, muy molesto para el paciente, sino la escasa penetrancia del gen mutado.

que es pauta aceptada, *lex artis*, en la certeza de que ello le salva, incluso, de las reclamaciones judiciales por mala práctica. Otra cosa distinta es el conocimiento científico que demuestra, por ejemplo, que de 600 «asociaciones» establecidas entre genes y enfermedades diversas sólo se hayan confirmado seis¹².

Al estado de opinión social y profesional que hace ver la genética con un halo positivo, en prevención, en diagnóstico y en tratamiento, se suma la falta de debate científico y ético sobre sus aplicaciones cotidianas. Por ejemplo, el aborto terapéutico tras el diagnóstico genético prenatal, bien por amniocentesis bien por el cribado con la triple determinación en sangre, o con los métodos avanzados de ecografía, que se está implantando por la vía de los hechos, con una actitud eugenésica que no se discute, y sin las necesarias precauciones sociales y profesionales que precisa toda actividad radical (el aborto es un buen ejemplo de actividad sin retorno). Al final es la pareja, como mucho, la que decide qué hacer en cada caso concreto, en una situación emocional difícil, sin un contexto social que haya favorecido el pensar y razonar sobre estas cuestiones, y muchas veces sobre la base de unos criterios de probabilidad estadística que no se explican. Algo parecido a lo que está ocurriendo con las mutaciones de los genes *BRCA*, caso comentado anteriormente, aunque en este caso no se refiere a la propia persona, y tampoco al hecho de desaparecer como tal, pero sí a algo, las mamas, que es más que una simple región anatómica, dada su repercusión en la autoestima y sexualidad femenina (y masculina).

Por último, al estado de opinión que ve la genética con un halo positivo, y a la aceptación sin debate de las aplicaciones cotidianas de la misma, se añade la falta de conocimiento de los profesionales sanitarios al respecto. El estudio de la leyes de Mendel y de los ácidos nucleicos, y de las patologías genéticas clásicas, da un lustre genético, pero dice poco del actual desarrollo de la genética, centrado en el prometedor campo, respecto al negocio, de las enfermedades multifactoriales y poligénicas (cáncer de mama, hipertensión, diabetes, enfermedad de Alzheimer, hipercolesterolemia y otras).

Un ejemplo del excesivo optimismo genético: la hemocromatosis

El halo positivo respecto a la genética incluye la idea de considerarla una ciencia empírica con mucho de química y física y poco de medicina; es decir, con mucha ciencia y poco arte. Craso error cuando se sabe que los genetistas utilizan conceptos «blandos» como «penetrancia», «impronta» y «expresión genética», entre otros, que justifican lo inexplicable, la probabilidad de que un genotipo (un gen o conjunto de genes) se exprese hasta el punto de modificar el fenotipo (alguna característica observable bioquímica, anatómica, fisiológica o patológica). Sirva de ejemplo la hemocromatosis, enfermedad genética en la que se absorbe hierro en exceso, hasta 4 veces lo normal.

La hemocromatosis es una enfermedad genética frecuente, autosómica recesiva, por mutación (*C282Y*) del gen *HFE*, en el cromosoma 6 b. En las poblaciones europeas un 10% es portador heterocigótico y hasta un 5 por 1.000 es homocigótico*.

Son muchos los interesados en el cribado de la hemocromatosis mediante la detección temprana en la población de los portadores del gen mutado, lo que algunos consideran coste-efectivo y necesario¹³. En teoría, la detección temprana permitiría realizar sangrías semanales (si la evolución es buena pueden espaciarse hasta ser trimestrales) que compensasen el exceso de absorción del hierro, que no se depositaría en las células del hígado, páncreas, corazón e hipófisis, y no se produciría su lesión y la consecuente cirrosis, diabetes, miocardiopatía e hipogonadismo. El problema no es lo primitivo del tratamiento preventivo, muy molesto para el paciente (aunque puede ser una fuente de sangre para transfusiones)¹⁴, sino la escasa penetrancia del gen mutado (y nuestra ignorancia al res-

*El gen *HFE* se encuentra en todas las células por duplicado (son los dos alelos, uno de cada progenitor). El gen mutado se denomina *C282Y* y procede, bien del padre, bien de la madre, o de ambos. En los dos primeros casos se habla de heterocigótico, pues hay un gen normal de uno de los progenitores, junto al gen anormal, mutado. Cuando los dos genes son defectuosos, han mutado, se habla de homocigótico.

pecto, para decirlo todo). Se trata de una enfermedad frecuente en cuanto a la presencia de la mutación en la población, pero muy infrecuente en la clínica. En la hemocromatosis hay, pues, una enorme discrepancia entre la prevalencia del genotipo de la enfermedad y la prevalencia de su expresión fenotípica.

Se ha demostrado que desarrollan la hemocromatosis florida (con todas sus manifestaciones) menos del 1% de los homocigóticos. Es decir, un paciente entre los 152 homocigóticos identificados en un estudio concreto¹¹. Este trabajo confirma los hallazgos pioneros^{15,16}, y sus resultados coinciden con los de un trabajo posterior, con una gran población de origen europeo (casi 1.000.000 de adultos), en la que la prevalencia de la enfermedad fue del 1,2% (76 pacientes cuando se esperaban 6.292, según el número de personas homocigóticas)¹⁷. Además, la sobrecarga de hierro era mayor de 4 g en sólo el 53%, lo que indica un patrón de afectación menor.

Así pues, dada la baja penetrancia del genotipo, no basta con tener los dos genes alterados, mutados (*C282Y*), para que se desarrolle la enfermedad. ¿De qué sirve, pues, el cribado poblacional?, ¿de qué sirve decirle a alguien que tiene un gen de la hemocromatosis, o los dos?, ¿de qué sirve someter a una sangría semanal de por vida a los homocigóticos si sólo el 1% desarrollará la enfermedad, y no sabemos cómo localizar ese uno entre 100?

La cuestión es la baja penetrancia de la mutación, pues no puede aducirse la pérdida (disminución) de individuos jóvenes homocigóticos por desarrollo de casos graves de hemocromatosis que lleven a la muerte por cirrosis hepática, ya que si se estudian ancianos se demuestra que no «faltan» personas homocigóticas en la población¹⁸. Se trata, sin duda, de que el gen mutado de la hemocromatosis (*C282Y*) tiene escasa penetrancia.

Por supuesto, también hay hemocromatosis entre los sanos (sin mutación alguna del gen *HFE*) y entre los heterocigóticos, como entre los homocigóticos, y distintos grados de desarrollo de la misma en cada enfermo, lo que hace complejo el consejo en los casos particulares, pero planteemos la cuestión general de la oferta de cribado poblacional.

La hemocromatosis sirve de ejemplo, pues, para demostrar la necesidad imperiosa de proteger (de hacer prevención cuaternaria) a los pacientes de los abusos de la genética, que no han hecho más que asomar en el horizonte. Un horizonte negro y amenazador, si uno percibe la desinformación que transmiten los medios de comunicación, algunos políticos y científicos interesados, y las empresas de biotecnología y sus accionistas. La genética ha aportado y aportará mucho y bueno, pero las expectativas infundadas que se transmiten hacen imperiosa la necesidad de practicar prevención cuaternaria en este campo.

La atención primaria tiene un papel que cumplir, y múltiples funciones que realizar para lograr el uso racional de las aplicaciones prácticas de la genética en nuestros pacientes¹⁹. Para ello se necesita conocimiento científico y debate profesional y ético.

Nota

El *Diccionario de medicina general y de familia de la WONCA* –cuyo autor es Marc Jamouille, médico general belga que acuñó el concepto y miembro del Comité Internacional de Clasificación de la WONCA– recoge la definición de prevención cuaternaria, como «las acciones que se toman para identificar a los pacientes en riesgo de sobretratamiento, para protegerlos de nuevas intervenciones médicas y para sugerirles alternativas éticamente aceptables»²⁰.

Bibliografía

1. Reventlow S, Hvas AC, Tulinius C. «In really great danger...». The concept of risk in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2001; 19:71-5.
2. Holtzman MA, Marteau TM. Will genetics revolutionize medicine? *N Engl J Med* 2000; 343:141-4.
3. Pérez Fernández M, Gérvás J. Encarnizamiento diagnóstico y terapéutico con las mujeres. *SEMERGEN* 1999;25:239-48.
4. Pérez Fernández M, Gérvás J. El efecto cascada: implicaciones clínicas, epidemiológicas y éticas. *Med Clin (Barc)* 2002;118:65-7.
5. Gérvás J, Pérez Fernández M. Las hiperlipemias y la prevención primaria de la cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc)* 1997;109: 549-52.
6. Gérvás J. Screening for serious illness. Limits to the power of medicine. *Eur J Gen Pract* 2002;8:47-9.
7. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary pre-

▶▶ LECTURA RÁPIDA

▼
Se trata de una enfermedad frecuente en cuanto a la presencia de la mutación en la población, pero muy infrecuente en la clínica.

▼
Dada la baja penetrancia del genotipo, no basta con tener los dos genes alterados, mutados (*C282Y*), para que se desarrolle la enfermedad.

▼
¿De qué sirve, pues, el cribado poblacional?, ¿de qué sirve decirle a alguien que tiene un gen de la hemocromatosis, o los dos?, ¿de qué sirve someter a una sangría semanal de por vida a los homocigóticos si sólo el 1% desarrollará la enfermedad, y no sabemos cómo localizar ese uno entre 100?

▼
La hemocromatosis sirve de ejemplo, pues, para demostrar la necesidad imperiosa de proteger (de hacer prevención cuaternaria) a los pacientes de los abusos de la genética.

- vention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
8. Pastor A. Un hito histórico de la humanidad. *El Mundo* 2003;4882:24.
 9. Smith KC. Genetic disease, genetic testing and the clinician. *JAMA* 2001;285:91.
 10. Melzer D, Zimmern R. Genetics and medicalisation. *BMJ* 2002;324:863-4.
 11. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G-A (*C282Y*) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-8.
 12. Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K. A comprehensive review of genetic association studies. *Gen Med* 2002;4:45-61.
 13. Haddow JE, Bradley LA. Hereditary haemochromatosis: to screen or not to screen. *BMJ* 1999;319:531-2.
 14. Voelker R. Hemochromatosis patients are untapped source of blood as war, shortages loom. *JAMA* 2003;289:1364-6.
 15. Willis G, Jennigs BA, Fellows TW, Wimperis JZ. A high prevalence of HAL-H 845A mutations in hemochromatosis patients and the normal population in Eastern England. *Blood Cells Mol Dis* 1977;23:288-91.
 16. Merryweather AT, Worwood M, Parkinson L, Mattock C, Pointon JJ, Shearman JD, et al. The effect of HFE mutations on serum ferritin and transferrin saturation in the Jersey population. *Br J Haematol* 1998;101:369-73.
 17. McCune CA, Al-Jader LN, May A, Hayes SL, Jackson HA, Worwood M. Hereditary haemochromatosis: only 1% of adults HFE *C282Y* homozygotes in South Wales have a clinical diagnosis of iron overload. *Hum Genet* 2002;111:538-43.
 18. Willis G, Wimperis JZ, Smith KC, Fellows TW, Jennings BA. Haemochromatosis gene *C282Y* homozygotes in an elderly male population. *Lancet* 1999;354:221-2.
 19. Ibarra J. Genética y atención primaria. Implicaciones. *Aten Primaria* 2002;30:507-9.
 20. Bentzen N, editor. *WONCA dictionary of general/family practice* [in press]. Copenhagen: Maanedskift Lager, 2003.