

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 238

LA ENSEÑANZA DE LA GENETICA EN LAS FACULTADES DE MEDICINA Y EN LOS CURSOS DE PERFECCIONAMIENTO

**Primer informe
del Comité de Expertos en Genética Humana**

	Página
1. La importancia de la genética como ciencia médica.	3
1.1 Situación actual de la genética respecto de la medicina.	5
1.2 Aplicaciones clínicas de la genética	6
2. Las enseñanzas de genética en las facultades de medicina	12
2.1 Formación preparatoria	13
2.2 Formación preclínica	13
2.3 Formación clínica	16
3. Las enseñanzas de perfeccionamiento	16
3.1 Médicos especialistas	17
3.2 Médicos especialistas particularmente interesados en la genética	17
3.3 Especialistas en genética médica	18
4. Necesidad de profesores de genética médica debidamente preparados	19
5. Conclusión	20

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1962

COMITE DE EXPERTOS EN GENETICA HUMANA

Ginebra, 28 de noviembre - 4 de diciembre de 1961

Miembros :

- Dr. J. Böök, Profesor de Genética Médica, Instituto de Genética Médica de la Universidad de Uppsala, Uppsala, Suecia (*Presidente*)
- Dr. R. Ceppellini, Profesor de Genética Médica, Istituto di Genetica Medica dell'Università di Torino, Turín, Italia
- Dr. F. Clarke Fraser, Professor of Genetics, McGill University Department of Genetics, Montreal, Canadá (*Relator*)
- Dr. O. Frota-Pessoa, Laboratório de Genética Humana, Departamento de Biología Geral, Universidade de São Paulo, Brasil
- Dr. D. Klein, Professeur de Génétique humaine, Université de Genève; Institut de Génétique médicale, Clinique universitaire d'ophtalmologie, Ginebra, Suiza
- Dr. M. Lamy, Professeur de Génétique médicale, Faculté de Médecine de Paris, Clinique de Génétique médicale, Hôpital des Enfants-Malades, Paris, Francia (*Vicepresidente*)
- Dr. J. A. Fraser Roberts, Director, Medical Research Council Clinical Genetics Research Unit, Institute of Child Health, Hospital for Sick Children, Londres, Inglaterra (*Relator*)

Secretaría :

- Dr. R. L. Dobson, Jefe del Servicio de Radiaciones e Isótopos, OMS (*Secretario*)
- Dr. E. Grzegorzewski, Director de la División de Enseñanza y Formación Profesional, OMS
- Dr. M. Hauge, Universitetet Arvebiologiske Institut, Copenhague, Dinamarca (*Consultor*)
- Dr. A. G. Steinberg, Professor of Biology, Department of Biology, and Associate Professor of Human Genetics, Department of Preventive Medicine, Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA (*Consultor*)
- Dr. L. J. Verhoestraete, Director de la División de Protección y Fomento de la Salud, OMS

LA ENSEÑANZA DE LA GENETICA EN LAS FACULTADES DE MEDICINA Y EN LOS CURSOS DE PERFECCIONAMIENTO

**Primer informe
del Comité de Expertos en Genética Humana**

El Comité de Expertos en Genética Humana se reunió en Ginebra del 28 de noviembre al 4 de diciembre de 1961. El Dr. P. M. Kaul, Subdirector General, declaró abierta la reunión en nombre del Director General y dio la bienvenida a los participantes. Refiriéndose a la importancia de la genética para la acción sanitaria, el Dr. Kaul hizo hincapié en la contribución de esa ciencia al conocimiento de las enfermedades de origen endógeno y al de las complejas relaciones de recíproca influencia que existen entre el hombre y su medio ambiente. Los adelantos recientes de esta rama del saber han sido tan rápidos que muchos profesionales de la medicina no se dan cuenta cabal del nivel que ha alcanzado ya la genética humana, de su importancia para el médico práctico ni de lo mucho que puede contribuir al progreso de la ciencia sanitaria. El Subdirector General expresó la esperanza de que los debates del Comité permitieran a éste formular recomendaciones sobre la manera de dar al personal médico de las distintas categorías los conocimientos indispensables de genética y de incorporar las enseñanzas de esa ciencia a los planes de estudios de medicina.

1. LA IMPORTANCIA DE LA GENETICA COMO CIENCIA MEDICA

Siendo el gen elemento fundamental de la vida, claro está que el estudio de su naturaleza y de sus funciones ha de ser obligado para cuantos sigan enseñanzas de alguna disciplina biológica. Pero hay razones todavía más poderosas para que se enseñe la genética a los estudiantes de medicina. El conocimiento de la influencia que ejercen los genes en el desarrollo y el funcionamiento del organismo vivo ha progresado tanto que no sólo resulta indispensable para el buen entendimiento de la patología, sino que tiene importantes aplicaciones prácticas que ningún médico puede ignorar si desea asistir a sus enfermos como es debido.

El rápido desarrollo de la genética como disciplina médica se explica principalmente por las siguientes razones :

1) La eficacia cada vez mayor con que se combaten las infecciones y otras enfermedades exógenas ha permitido prolongar considerablemente la vida media e intensificar la asistencia médica a los enfermos con dolencias causadas en mayor o menor grado por anomalías genéticas ;

2) El descubrimiento de los grupos sanguíneos ha tenido importantes aplicaciones en las transfusiones de sangre y en el tratamiento de la eritroblastosis fetal ;

3) Los notables progresos de la bioquímica molecular han permitido forjar las técnicas indispensables para la investigación de la estructura y la función de los genes y precisar las anomalías bioquímicas que caracterizan a muchas enfermedades hereditarias ;

4) Desde hace algún tiempo la opinión pública está seriamente preocupada por los efectos genéticos de las radiaciones ionizantes ;

5) El perfeccionamiento de las técnicas citológicas aplicables al estudio de los cromosomas humanos ha permitido descubrir que muchos estados patológicos son consecuencia de anomalías cromosómicas.

Todos esos hechos han agudizado considerablemente la necesidad de dar enseñanzas de genética a los clínicos y a los investigadores en casi todas las ramas de la medicina y de la biología médica, pero en la mayoría de las escuelas de medicina no se tiene en cuenta todavía esa necesidad y se da la situación paradójica de que sus cuestionarios de genética son por lo común insuficientes o nulos, mientras los especialistas en genética reciben constantes peticiones de los médicos, los investigadores y las sociedades de medicina para que den conferencias y colaboren en la solución de diversos problemas.

La genética estudia el gen bajo diversos aspectos, a saber :

1) Medios de registro de la "información" genética en el material cromosómico ;

2) Medios por los que se ejerce la influencia normal o patológica de los genes en el desarrollo y la fisiología del organismo ;

3) Factores que modifican la estructura del gen (es decir, que causan las mutaciones) ;

4) Causas y efectos patológicos de las anomalías cromosómicas ;

5) Variaciones de la expresión de los genes en diferentes combinaciones genéticas y en distintas condiciones externas ;

6) Distribución de las diferencias genéticas en las familias ;

7) Distribución de las diferencias genéticas dentro de una población y entre poblaciones distintas.

El estudio de las cuestiones enunciadas en los incisos 1, 2 y 3 es de gran interés para determinar la naturaleza de distintas enfermedades; los conocimientos disponibles acerca de las citadas en los incisos 4, 5, 6 y 7 tienen ya aplicaciones prácticas inmediatas en terapéutica.

1.1 Situación actual de la genética respecto de la medicina

Los esfuerzos concertados de los especialistas en genética, los bioquímicos y los físicos han esclarecido en buena parte los mecanismos de « transcripción » que permiten la transmisión de las informaciones genéticas de una generación a otra, y ejercen una acción determinante (unida a la del medio) sobre la naturaleza del organismo. Las observaciones efectuadas sobre una multitud de seres vivos, desde los virus hasta el hombre, han demostrado que, exceptuado el caso de los virus de ácido ribonucleico (ARN), la transcripción genética se hace en la sucesión de los nucleótidos en el ácido desoxirribonucleico (ADN); que la molécula de ARN, sintetizada en el núcleo bajo la influencia del ADN, lleva una sucesión correspondiente de parejas primarias, y que este ARN emigra hacia los lugares del citoplasma donde se verifica la síntesis de las proteínas, en los que regula la ordenación de los aminoácidos que entran en la composición de éstas. De ahí la noción de « enfermedades moleculares », la anemia falciforme, por ejemplo, debida a la modificación de un solo gen que provoca una alteración en uno de los 300 aminoácidos específicos que constituyen la fracción globínica de la molécula de hemoglobina.

La noción de enfermedad molecular puede extenderse a otras muchas variantes, trátase de malformaciones o de trastornos metabólicos; por ejemplo, de aberraciones congénitas del metabolismo, de las que cada año se identifican aproximadamente tres nuevas y que se caracterizan por su transmisión mendeliana simple y por su etiología enzimática específica. Así pues, cuando el genético establece el carácter hereditario de una enfermedad, el bioquímico debe pensar que probablemente existe un defecto molecular específico, cuya determinación servirá de base para buscar un tratamiento apropiado y permitirá dar consejos más precisos de eugenesia, una vez que se haya identificado por procedimientos bioquímicos a los individuos normales portadores del gen en cuestión. Por otra parte, el estudio de los efectos del bloqueo en una fase determinada de una sucesión metabólica puede ser muy instructivo para determinar las vías del metabolismo normal. Este método ha resultado eficaz en el caso de la fenilcetonuria, por no citar más que un ejemplo.

La mayoría de los conocimientos disponibles sobre la naturaleza de la « memoria genética » y su influencia en la especificidad de las proteínas se han obtenido en los estudios de genética microbiana, de interés capital para la solución de ciertos problemas como la patogenia del cáncer, el

proceso de envejecimiento, la modificación controlada del material genético e incluso la biología espacial.

En lo que concierne al desarrollo del organismo, la experimentación con genes mutantes en el ratón o en otras especies ofrece una posibilidad todavía poco explorada de analizar la patogenia de las malformaciones y de estudiar los mecanismos por los que se ejerce la influencia de los genes en el complicado proceso de la morfogénesis. Se están utilizando ya estirpes endogámicas de varios animales de laboratorio (ratones en particular) para estudiar la patología y la etiología de las neoplasias y de ciertas enfermedades degenerativas como la arteriosclerosis; los factores genéticos que influyen en la fecundidad y la longevidad, y los efectos biológicos de varios agentes exteriores al organismo como las radiaciones ionizantes.

También progresa rápidamente el análisis de los factores que determinan la frecuencia de los genes en las poblaciones. Las relaciones de mutua influencia que hay entre distintos factores como la mutación, la selección, la importancia numérica de la población, las migraciones y las prácticas seguidas en materia de matrimonio son de gran importancia para la distribución de las enfermedades hereditarias en las colectividades humanas. Los estudios de genética de las poblaciones han contribuido también a dilucidar otros problemas médicos de importancia, por ejemplo, el del constante aumento de la resistencia de las bacterias a los antibióticos y de los insectos a los insecticidas.

Esos pocos ejemplos demuestran ya el interés de los conocimientos genéticos para el ejercicio de la medicina y su utilidad para el progreso ulterior de numerosas ramas de la ciencia médica.

1.2 Aplicaciones clínicas de la genética

A pesar de su interés cada vez mayor por la genética, los médicos no se dan siempre cuenta cabal de las múltiples posibilidades de aplicación de esa ciencia a la práctica clínica. A continuación se exponen algunas de ellas.

1.2.1 Evaluación del riesgo de nuevos casos de una enfermedad determinada

Son muchos los estados patológicos que despiertan en el enfermo y en sus allegados el temor de que se produzca otro caso en la familia. Algunas indicaciones sobre el carácter hereditario (o no hereditario) de la enfermedad y sobre la probabilidad estadística de que se den otros casos suelen ser útiles, siempre que se hagan con tacto y comprensión, para que la familia enjuicie objetivamente la situación y se adapte a ella. A juzgar por la experiencia de los miembros del Comité, la evaluación del riesgo que hace el especialista es, por lo común, inferior a lo que supone la familia, y surte por tanto un efecto tranquilizador.

Se conocen ya muchas enfermedades que se transmiten hereditariamente según las leyes de Mendel. Aunque se trata en general de enfermedades raras (salvo excepciones notables en ciertas zonas) su número es tan grande que cualquier médico tiene ocasión de ver bastantes casos en su clientela y debe saber que la probabilidad de repetición en los hermanos, los hijos y otros parientes cercanos del enfermo puede calcularse a menudo con gran precisión. En el caso de otras muchas enfermedades cuyo mecanismo de transmisión hereditaria no es tan sencillo, se han calculado empíricamente las probabilidades de repetición correspondientes a distintos grados de parentesco; esas tablas de probabilidades están a disposición de los médicos que pueden servirse de ellas para aconsejar a las familias.

Hay que reconocer, sin embargo, que tratándose de enfermedades en cuya etiología predominan los factores no genéticos, las irregularidades de la expresión de los genes y otras complicaciones pueden entorpecer la evaluación del riesgo de repetición. El médico debe estar advertido de esas dificultades para consultar, llegado el caso, a un especialista en genética.

1.2.2 *Utilidad de la genética para el diagnóstico y el pronóstico*

La averiguación de los antecedentes familiares del enfermo es una práctica antigua en medicina, pero el médico no podrá sacar de esos datos todo el partido posible si no sabe valorarlos debidamente o si no está al corriente de los adelantos de la genética médica. Así, por ejemplo, si en el caso de un niño con vómitos y poco desarrollado el médico averigua que el enfermo tiene un hermano retrasado mental y con cataratas, podrá hacer un diagnóstico acertado antes de que sobrevengan las alteraciones irreversibles de la galactosemia; del mismo modo, el descubrimiento de matrimonios consanguíneos entre los ascendientes puede dar la clave de la etiología de una sordomudez.

Importa en particular que el médico sepa que las manifestaciones de un mismo gen mutante pueden variar considerablemente de unos individuos a otros. La existencia de formas frustradas de un síndrome en la familia del paciente puede ayudar con frecuencia a establecer un diagnóstico correcto: por ejemplo, una ectopia del cristalino en un pariente próximo del enfermo hará pensar en un aneurisma disecante de la aorta, aunque falten los signos característicos del síndrome de Marfan. Muchas enfermedades hereditarias tienden, en cambio, a presentar características semejantes desde el punto de vista de su curso, su respuesta al tratamiento y su desenlace en distintos miembros de una misma familia. En esos casos, el conocimiento detallado de los antecedentes familiares puede servir de orientación para establecer el pronóstico y elegir la terapéutica más apropiada.

1.2.3 *La citogenética en la práctica médica*

El descubrimiento reciente de una relación de causa a efecto entre ciertas irregularidades cromosómicas de importancia y una serie de anomalías observadas en el hombre ha abierto nuevas perspectivas a la investigación y tiene ya aplicaciones prácticas para el diagnóstico y para el pronóstico. Se encuentran esas irregularidades en numerosos casos de retraso mental, anemia y esterilidad. El análisis de la cromatina y de los cromosomas sexuales es asimismo un elemento importante para el diagnóstico de los trastornos del desarrollo sexual; en los casos de mongolismo, el análisis cromosómico permite determinar si el riesgo de nacimiento de nuevos mongólicos en una familia es considerable o mínimo.

1.2.4 *Enfermedades provocadas por los medicamentos*

Se conocen ya muchos casos en que los factores genéticos determinan una susceptibilidad anormal para ciertos medicamentos, que tiene consecuencias de gran importancia práctica. Por ejemplo, en algunas poblaciones abundan mucho los casos de deficiencia de glucosa-6-fosfatodehidrogenasa. En condiciones naturales, la posesión del gen correspondiente, que está ligado al sexo, apenas tiene otras consecuencias que la predisposición al favismo, pero la administración de ciertos medicamentos provoca una anemia hemolítica en los varones portadores del gen (o en las hembras, que lo llevan por partida doble); el uso de esos medicamentos en una población susceptible puede ser, por tanto, peligroso si no se hace con prudencia.

Mientras ese trastorno sólo podía diagnosticarse por una reacción anormal a determinados medicamentos o a las habas, su distribución parecía puramente esporádica y rara vez se observaba más de un caso en una misma familia. Pero la determinación de la actividad enzimática ha demostrado sin lugar a dudas que la anomalía tiene una base genética, aunque sus manifestaciones clínicas aparecen únicamente en condiciones muy precisas, a saber, cuando hay exposición a la acción del medicamento. Cabe preguntar, por consiguiente, si otras afecciones de carácter familiar que no parecen tener una base genética simple no se deberán también a defectos metabólicos provocados por un solo gen mutante y que sólo se manifiestan en determinadas condiciones.

Se ha calculado que en las poblaciones blancas y de color de África del Sur hay unos 8000 casos de porfiria hereditaria debida a un gen dominante. En condiciones normales, la posesión de ese gen no es tampoco un inconveniente grave; la prueba es que todos los portadores descienden de una sola pareja casada en 1688, lo que supone un coeficiente extraordinario de multiplicación del gen. Sin embargo, ciertos medicamentos, sobre todo los barbitúricos y en particular uno de efectos anestésicos,

pueden provocar reacciones muy graves y con frecuencia mortales, hasta el punto de que en algunos hospitales sud-africanos es corriente investigar la porfiria antes de administrar ese anestésico. Por otra parte, son cada vez más numerosos los portadores del gen que llevan encima una tarjeta en la que se advierte que bajo ningún pretexto deben administrárseles los medicamentos peligrosos.

Otro caso de diferencias de origen genético en la reacción a los medicamentos es el de la velocidad de descomposición de la isoniazida, factor muy importante para la determinación de la pauta de tratamiento. En efecto, los enfermos cuyo organismo inactiva lentamente ese medicamento presentan signos de intoxicación a las dosis necesarias para mantener una concentración adecuada en la sangre cuando la inactivación se hace con rapidez, y a veces responden bien al tratamiento con dosis que resultan insuficientes en este último caso. No es aventurado pronosticar que se encontrarán en las reacciones a los medicamentos otras muchas diferencias hereditarias con aplicaciones importantes para la práctica médica.

1.2.5 *Inmunogenética*

Entre los descubrimientos que empezaron a poner de manifiesto la importancia de las diferencias hereditarias para la medicina práctica, destacan el de los grupos sanguíneos con sus aplicaciones inmediatas a las transfusiones de sangre y el de la relación de causa a efecto que existe entre la isoimmunización materna (resultante de determinadas combinaciones de caracteres hereditarios normales de la madre y del hijo) y la eritroblastosis fetal.

Los descubrimientos de nuevos sistemas antigénicos eritrocíticos se suceden constantemente y se están identificando « grupos » en relación con los leucocitos, las plaquetas y ciertas fracciones del suero; las diferencias antigénicas entre las gamma-globulinas dan origen, por ejemplo, a diversos « tipos » y son función de dos sistemas genéticos, como mínimo. La pertenencia a un grupo sanguíneo y otros caracteres de transmisión hereditaria simple tienen gran importancia medicolegal en los casos de paternidad o de identidad personal dudosas. Por otra parte, los estudios de inmunogenética han facilitado considerablemente las investigaciones sobre la distribución de los genes en los grupos de población y han permitido asentar sobre bases más racionales la antropología física.

De las experiencias realizadas en animales se desprende claramente que el fracaso de los injertos de tejidos cuando el donador y el receptor son de distinto genotipo se debe a una incompatibilidad inmuno-genética; en el ratón se han descubierto, por ejemplo, varios sistemas genéticos que regulan la compatibilidad de los tejidos y algunos de los cuales influyen también en los aglutinógenos eritrocíticos. En el hombre, el éxito duradero de los trasplantes de riñón entre gemelos idénticos demuestra que las

actuales limitaciones de la homoplastia no son de orden quirúrgico, sino inmunogenético.

Es de esperar que haya nuevos progresos, especialmente en los conocimientos relativos a la autoinmunización (por ejemplo, a la especificidad de algunos autoanticuerpos hemolíticos en los familiares de las personas que padecen lupus eritematoso, artritis reumatoide o tiroiditis).

1.2.6 *Estudio genético de ciertas enfermedades*

En muchas enfermedades hay un componente genético importante, que debe tenerse en cuenta si se quiere sacar todo el partido posible de una gran variedad de investigaciones. En numerosos estudios de carácter general sobre entidades patológicas determinadas resulta, en efecto, provechoso practicar una indagación genética. No cabe duda de que esa integración de los estudios de genética en otras investigaciones de alcance más general es un método excelente que irá abriéndose camino; gracias a ella se establece una colaboración mutua entre los distintos especialistas y, económicamente, el rendimiento es mucho mayor que si los clínicos y los anatomopatólogos por un lado y los genéticos por otro se dedican a investigar una misma enfermedad desde sus puntos de vista respectivos.

1.2.7 *Genética, medicina preventiva y salud pública*

Hay varias enfermedades en las que se puede ya prevenir la acción nociva de un gen aplicando medidas profilácticas a los individuos genéticamente susceptibles, por ejemplo, la exsanguinotransfusión en la eritroblastosis fetal, el régimen de alimentación en la galactosemia o la resección del colon en la poliposis múltiple, por no citar más que algunos casos. Para aprovechar todas esas posibilidades es menester que el médico conozca la base genética de la enfermedad de que se trate y que esté en condiciones de averiguar cuáles son las personas susceptibles en una familia o, por lo menos, que sepa cuándo y a quién debe pedir ayuda para averiguarlo.

Este aspecto de la medicina preventiva irá teniendo cada vez más importancia conforme vaya conociéndose mejor la intervención de los genes en la etiología de ciertas enfermedades más corrientes, como las afecciones de las coronarias, diversos tipos de diabetes y numerosas psicopatías o defectos mentales.

El interés que la genética presenta para el epidemiólogo depende también de la existencia en ciertas zonas o en determinados grupos étnicos de una elevada proporción de individuos que padecen afecciones hereditarias específicas, por ejemplo, la talasemia, tan frecuente en algunas poblaciones mediterráneas. Ya se han mencionado (sección 1.2.4) los riesgos que presenta en ciertas poblaciones la administración de primaquina, sulfamidas o barbitúricos. Por otra parte, la genética de los micro-

organismos patógenos para el hombre y de los vectores de enfermedades es asimismo importante para la salud pública ; baste recordar la existencia de cepas de estafilococos resistentes a la penicilina, de variedades de mosquitos resistentes al DDT y de cepas virulentas de virus de la gripe. Conveniría, por tanto, que las escuelas de sanidad y los servicios oficiales de salud pública pudieran disponer de especialistas en genética.

1.2.7.1 *Acopio de datos*

Una de las actividades más difíciles en los estudios de genética médica es la reunión de datos fidedignos sobre la frecuencia de determinadas enfermedades y sobre sus variantes étnicas y geográficas. Esos datos son, sin embargo, indispensables para evaluar con precisión la influencia de los genes en la salud y en las enfermedades del hombre y, sobre todo, para calcular las tasas de mutación. A juicio del Comité, en todos los sitios donde haya servicios permanentes para la obtención de datos de morbilidad, fecundidad o longevidad debe dedicarse mayor atención al acopio de esos datos de manera que puedan aprovecharse en los citados estudios. Conveniría, pues, que los encargados de organizar archivos de hospitales, registros de niños tarados, servicios nacionales de estadística demográfica, etc. tuvieran en cuenta el parecer de los especialistas en genética. En el primer informe del Comité de Expertos de la OMS en Radiaciones¹ figuran otras observaciones sobre este asunto.

1.2.7.2 *Mutaciones y agentes mutagénicos*

Las mutaciones, es decir, las modificaciones repentinas del material genético son sin duda un elemento de variabilidad indispensable para la evolución, pero también ocasionan enfermedades cuya extensión está todavía mal determinada. La propiedad que tienen las radiaciones ionizantes de aumentar la frecuencia de las mutaciones ha despertado recientemente en la opinión pública una gran inquietud que, de rechazo, ha estimulado considerablemente las investigaciones genéticas y ha dado lugar a numerosas publicaciones que sería ocioso citar en el presente informe. Para evaluar la posible influencia de la carga de mutaciones y de sus ulteriores aumentos en la salud de las generaciones venideras, es necesario conocer con mucha más precisión las tasas de mutación en el hombre, los factores que las modifican y la difusión de las nuevas mutaciones en la población. Además de las radiaciones, hay diversos factores que pueden tener efectos mutagénicos y sobre los que prácticamente no se sabe nada ; por ejemplo, la temperatura, que modifica la velocidad de mutación en la mosca *Drosophila*, y la cafeína, los antibióticos, otros medicamentos, y numerosos productos químicos usados en la industria, que son mutagénicos

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1959, 166

para los organismos de experimentación y probablemente también para el hombre. Vale la pena que los especialistas en genética, los médicos y las autoridades sanitarias dediquen atención a este problema.

2. LAS ENSEÑANZAS DE GENETICA EN LAS FACULTADES DE MEDICINA

En las anteriores secciones se ha tratado de explicar por qué es indispensable que se den enseñanzas de genética a los estudiantes de medicina. La genética es, en efecto, una disciplina biológica fundamental, muy útil para iniciar a los estudiantes en el empleo del método científico e indispensable para la buena comprensión de otras materias del plan de estudios.

Desde el comienzo de su formación preclínica, el estudiante de medicina debe conocer el registro genético, los mecanismos por los que éste regula la síntesis de las proteínas y, en particular de los enzimas, y sus relaciones con la aparición de los caracteres normales y de las enfermedades hereditarias. Debe asimismo familiarizarse con el comportamiento de los cromosomas y de los genes durante la meiosis y la recombinación consiguiente, que son la base misma del proceso mendeliano, y tiene que formarse una idea clara de las relaciones de influencia recíproca que existen entre los factores genéticos y mesológicos y que determinan el fenotipo, es decir el individuo. Conviene asimismo que el estudiante conozca la importancia de las mutaciones génicas y cromosómicas y la influencia que ejercen en el proceso de selección, determinando la frecuencia de los genes en las poblaciones.

Más adelante, iniciada ya la formación clínica y de preferencia en la última etapa de ésta, hay que procurar que el alumno haga uso de esos conocimientos para el estudio de las enfermedades de etiología genética, muchas de las cuales son bastante comunes, y de los casos, mucho más numerosos, en los que la patogenia está poderosamente influida por las diferencias genéticas. Si el médico no tiene, por lo menos, esos conocimientos, su formación adolecerá de lagunas graves y, dada la vulgarización de los adelantos científicos por la prensa y acaso más por la televisión, corre el riesgo de saber menos sobre determinadas cuestiones que sus enfermos cultos.

Es interesante señalar que otro Comité de Expertos de la OMS ha llegado a una conclusión análoga. En uno de los párrafos del informe de ese Comité sobre « La enseñanza de las ciencias médicas fundamentales desde el punto de vista de la medicina moderna »¹ se dice, en efecto, lo que sigue : « Si el estudiante llega a adquirir conciencia de la importancia

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1961, 209, 29.

de los factores genéticos de las enfermedades, estará mejor preparado no sólo para el tratamiento clínico de los pacientes sino también para mejorar el estado general de salud de la colectividad a la que sirve. Los problemas de la investigación y la enseñanza de la medicina moderna exigen que la facultad de medicina cuente entre sus profesores con especialistas en genética.»

2.1 Formación preparatoria

El Comité entiende que los estudiantes, a su ingreso en la facultad de medicina, deben tener ya una buena preparación biológica, y conocer, en particular, los principios fundamentales de la genética. Con ese objeto, será necesario mejorar en muchos países la enseñanza de la biología y, particularmente, exigir conocimientos suficientes de genética a los profesores de biología.

2.2 Formación preclínica

Antes de iniciar los estudios clínicos, los futuros médicos deberán recibir enseñanzas de genética fundamental y de iniciación en la metodología especial de la genética humana. Esas enseñanzas formarán normalmente parte del plan de estudios de la escuela y deberán constar como mínimo de 15 a 20 horas de clase si los alumnos tienen una formación preliminar suficiente; en otro caso, su duración se aumentará en consecuencia. El calendario de clases de genética variará, naturalmente, según las condiciones locales, pero el Comité entiende que los principios fundamentales deben inculcarse al alumno lo antes posible, en atención a las aplicaciones que tienen en otras asignaturas básicas, como la bioquímica. Acaso sea preferible, en cambio, aplazar la enseñanza de la genética médica hasta una etapa ulterior de los estudios preclínicos, cuando los alumnos tengan ya algunas nociones de nosología. En cualquier caso, las enseñanzas de genética deberán ser obligatorias y estarán sancionadas por el correspondiente examen.

En la parte preclínica de la carrera, el programa de enseñanzas de genética deberá comprender como mínimo los temas siguientes:

2.2.1 Química de los genes y de los cromosomas

Explicando en las primeras lecciones la química del ADN y del ARN y la función de estos compuestos en la regulación de la síntesis proteínica, se pone a los alumnos al corriente de uno de los descubrimientos biológicos más apasionantes de los últimos tiempos, se les da una visión inmediata de las posibles aplicaciones clínicas de la genética, y se despierta en ellos el deseo de ahondar en el estudio de esta ciencia.

2.2.2 *Transmisión de los genes en el hombre*

Cuando el alumno sepa ya lo que es el gen y tenga idea de sus funciones en la síntesis de las proteínas, se le explicará cómo se transmiten los genes de padres a hijos y se le enterará de algunas de las dificultades que presenta el análisis de las genealogías humanas.

2.2.3 *Influencia de los genes en el desarrollo*

Una vez explicada la parte, por así decir, matemática del cuestionario, se pasará al estudio de la intervención de los genes en el desarrollo normal y patológico, en parte para satisfacer el natural deseo que sentirán los alumnos de abordar cuestiones relacionadas con la patología humana, pero también, y por razones más poderosas, para darles idea de la enorme variedad de efectos conocidos de los genes, y de los medios que pueden emplearse para contrarrestarlos cuando se conoce su naturaleza.

2.2.4 *Citogenética*

Seguidamente, se expondrán los adelantos más importantes de la citogenética humana en los últimos tiempos y los profundos efectos que las alteraciones de los cromosomas (o de diferentes genes) pueden tener sobre el organismo.

2.2.5 *Mutaciones génicas y cromosómicas espontáneas e inducidas*

Una vez que el alumno tenga algunas nociones de la química de los genes y los cromosomas, de la transmisión de éstos en las familias y de sus efectos sobre el desarrollo, se le darán indicaciones sobre la frecuencia de las mutaciones génicas y cromosómicas espontáneas, sobre los métodos empleados para determinar esa frecuencia y sobre los agentes mutagénicos físicos y químicos. Esta es la ocasión de informar a los alumnos de los riesgos genéticos que lleva aparejado el empleo sin las debidas precauciones de los rayos X, de varios medicamentos y aditivos alimentarios, etc.

2.2.6 *Genética de poblaciones*

Se expondrán los principios fundamentales de esta rama de la genética y se hará hincapié en su importancia para los estudios de patología geográfica, y para el conocimiento de las relaciones existentes entre distintas poblaciones. Si se dispone del tiempo necesario, se darán algunas nociones elementales sobre la selección biológica, para que los alumnos entiendan mejor el porqué de las diferencias existentes entre distintas poblaciones y de la acción recíproca entre el genotipo y el medio, explicada en lecciones anteriores.

2.2.7 *Elementos de genética microbiana*

Si esta materia no se trata con suficiente detenimiento en los cuestionarios de microbiología médica, se incorporarán las oportunas enseñanzas al programa de genética. La genética microbiana tiene, en efecto, gran importancia práctica (en lo que concierne, por ejemplo, a la resistencia a los antibióticos) e interés teórico (verbigracia, para estudiar las modificaciones del patrimonio hereditario provocadas por las virosis y por otras infecciones, y la posible importancia de esas modificaciones para la patogenia de las enfermedades neoplásicas).

2.2.8 *Aplicaciones prácticas : diagnóstico, tratamiento y consejos eugénicos*

Aunque en esta fase de su formación los estudiantes tienen todavía poca o ninguna experiencia clínica, las últimas lecciones se dedicarán a exponer las aplicaciones de la genética al diagnóstico y al tratamiento con objeto de no dissociar los conocimientos fundamentales de la práctica médica.

2.2.9 *Prácticas y trabajos de laboratorio*

Es muy conveniente que los alumnos hagan trabajos de laboratorio y otras prácticas, que les permitirán darse cuenta del carácter concreto de los problemas genéticos e iniciarse en ciertas técnicas. La naturaleza de los trabajos prácticos dependerá de las disponibilidades de medios materiales y de los casos que puedan utilizarse para la enseñanza. Los siguientes ejemplos se dan a título de orientación :

1. Determinaciones en todos los alumnos y en algunas parejas de gemelos :

- a) del grupo sanguíneo (grupos ABO y, a ser posible, factores Rh y MN) y, cuando haya ocasión, de la acromatopsia, como caracteres vinculados a un solo gen ;
- b) del umbral gustativo para la feniltiocarbamida, como ejemplo de distribución bimodal debida a la acción de los factores modificadores sobre un carácter vinculado a un solo gen ;
- c) de la distribución de un carácter cuantitativo, como la estatura ;
- d) de la proporción varones/hembras entre los hermanos de los alumnos y de las alumnas, para poner de manifiesto la desviación debida a la inclusión del probando.

2. Observaciones microscópicas :

- a) de cromatina sexual y de cromosomas humanos ;
- b) de sangre de enfermos con anemias hereditarias (anemia falciforme, eliptocitosis, anomalía de Pelger, etc.).

3. Estudio práctico de fenotipos bioquímicos simples : separación por electroforesis de la hemoglobina y de la haptoglobina sérica ; investigación de la deficiencia de glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa, etc.

4. Presentación de enfermos con taras hereditarias y exposición de su genealogía para ilustrar las lecciones teóricas. Pueden elegirse casos de herencia dominante (hiperdoncia, polidactilia), de herencia autosómica recesiva (enfermedad fibroquística del páncreas, albinismo), de herencia ligada al sexo (hemofilia, distrofia muscular), de mutaciones (condrodistrofia), de pleiotropía (síndrome de Laurence-Moon-Biedl-Bardet), de penetración y expresión génicas (síndrome de Marfan), y de « genealogía causal » (anemia falciforme, galactosemia). Los efectos de las anomalías cromosómicas pueden observarse en casos de mongolismo, del síndrome de Klinefelter o del síndrome de Turner.

5. Estudio de casos de enfermedades o anomalías hereditarias, investigación de las genealogías correspondientes y redacción de informes cortos con una pequeña bibliografía, que se leerán en la clase. El estudio de cada caso se encomendará a un grupo de dos o tres alumnos.

Los ejercicios 1, 2 y 3 pueden efectuarse durante un periodo especial de prácticas de laboratorio, y los restantes en las clases teóricas.

2.3 Formación clínica

Durante los estudios clínicos se enseñarán a los alumnos las aplicaciones de la genética a la práctica médica. Lo más conveniente sería dar esas enseñanzas en colaboración con los departamentos clínicos (pediatría, neurología, oftalmología, etc.) donde los alumnos tendrán ocasión de ver casos ilustrativos y podrán percatarse de la importancia práctica que tiene la aplicación de los principios de la genética a los problemas clínicos. Los dispensarios y los institutos de genética pueden facilitar asimismo un material de enseñanza utilísimo. Un método de eficacia comprobada consiste en organizar cinco sesiones de tres horas en las que se presentan a los alumnos enfermos con afecciones de etiología genética, y un clínico, un genético y otros especialistas exponen los diversos aspectos de cada enfermedad.

3. ENSEÑANZAS DE PERFECCIONAMIENTO

Deben dispensarse estas enseñanzas en los tres casos siguientes :

- 1) en los cursos normales de especialización para médicos y cirujanos ;
- 2) en cursos de ampliación de estudios para quienes consideran la genética como un valioso instrumento en sus investigaciones o en el ejercicio de la profesión, pero no desean dedicarse exclusivamente a esa disciplina ;

3) a título de verdadera especialidad para quienes deseen consagrarse exclusivamente a las investigaciones de genética médica o a la enseñanza de esta materia.

3.1 Médicos especialistas

Es ya tan patente la utilidad que tiene para la mayoría de los médicos especialistas poseer nociones de genética que, cuando menos en algunos países, ese personal demuestra gran interés por recibir instrucción en la materia. Hasta ahora (y, por desgracia, no parece que la situación vaya a mejorar en algunos años) la mayoría de los médicos que se orientan hacia una especialidad tienen, en el mejor de los casos, conocimientos muy superficiales de genética. Convendría por tanto dar a esas personas enseñanzas parecidas a las que se indican en la sección 2.2, aunque de preferencia por medio de seminarios, de revisiones bibliográficas dirigidas, y de estudios monográficos, en los que se trataría sobre todo de las cuestiones y enfermedades propias de cada especialidad.

Cuando las escuelas de medicina den regularmente enseñanzas adecuadas de genética, los cursos de perfeccionamiento podrán darse sobre cuestionarios de menor extensión pero tratando más a fondo los problemas.

3.2 Médicos especialistas particularmente interesados en la genética

Algunos especialistas tienen interés particular en las cuestiones de genética médica y desean dedicarse a investigaciones de genética dentro de su especialidad. Entiende el Comité que debe estimularse todo lo posible a esos especialistas, cuyos trabajos pueden favorecer considerablemente el progreso de la genética, especialmente para el conocimiento de los factores genéticos que intervienen en determinadas enfermedades.

Lo que principalmente necesita ese personal, aparte de las enseñanzas recomendadas para los estudiantes de medicina y para los médicos especialistas en general, es la posibilidad de estudiar en un departamento de genética médica. Rara vez habrá un número suficiente de candidatos para justificar la organización de un curso en regla, pero la asistencia a un instituto de genética por espacio de seis meses a un año bastará para familiarizar a estos especialistas con los métodos de investigación. Convenientemente dirigidos, los candidatos podrían emprender investigaciones personales, sin perjuicio de seguir los cursos y seminarios organizados en el centro. Cuando el candidato tenga que simultanear su trabajo en el centro con otras actividades, el tiempo de asistencia tendrá que ser más largo. Es de suponer que una vez terminado este periodo de instrucción, los alumnos volverán a consagrarse a su especialidad, y dedicarán a las investigaciones genéticas todo el tiempo que puedan. Convendría, por otra parte, que ese personal colaborara en las enseñanzas de genética mientras

las facultades de medicina no dispongan de profesores titulares de genética médica.

3.3 Especialistas en genética médica

De este grupo de personas, enteramente dedicadas a la genética médica, han de salir los profesores y los investigadores que con tanta urgencia se necesitan para dar a las enseñanzas de genética el lugar que les corresponde en los planes de estudio de medicina.

La formación de un especialista en genética médica debe comprender las mismas materias recomendadas para la instrucción de los estudiantes de medicina, pero tratadas mucho más a fondo. Entiende, además, el Comité que esos especialistas y los profesores de genética médica deben conocer no sólo la genética humana, sino también la de los animales y los microorganismos. Este conocimiento les servirá, en efecto, para valorar debidamente la importancia de la contribución que el estudio de los organismos no humanos puede aportar a la teoría genética, para comprender el interés que tiene la genética de los agentes patógenos en el tratamiento y la prevención de las enfermedades para ver la utilidad de los estudios sobre mamíferos en el análisis de las enfermedades hereditarias del hombre y para familiarizarse con las técnicas especiales que les permitirán, llegado el caso, utilizar esos organismos en sus investigaciones.

Se recomienda, además, que el alumno se familiarice con todos los medios modernos de investigación biológica disponibles en el instituto donde trabaje o en los demás centros que visite para completar su formación. En los países donde la práctica de las especialidades médicas está reglamentada, conviene que la genética médica esté en pie de igualdad con las demás especialidades, incluso en lo que respecta a las condiciones exigidas para la expedición del título entre las que debe estar la presentación de una tesis o de trabajos publicados que hagan sus veces. El siguiente programa de formación de especialistas en genética médica, emprendido ya en una universidad, se detalla a título de ejemplo, sin que ello signifique en modo alguno que, a juicio del Comité, sea el único programa posible ni que todos sus elementos sean indispensables desde el primer momento.

Formación inicial (común para todos los licenciados en ciencias biológicas): Enseñanzas de química orgánica y de biología, de citología, de fisiología, de matemáticas, de estadística y de técnicas modernas de investigación. Esta última asignatura tiene por objeto enterar al estudiante de los principios y las aplicaciones de la microscopía moderna (es decir, de contraste de fases, de rayos ultravioletas, y electrónica), la electroforesis zonal, el empleo de isótopos radiactivos, el cultivo celular y otras técnicas. Conviene encarecer que el objeto de esta formación inicial no es que el alumno llegue a dominar ninguna de esas técnicas, sino que aprenda los principios y las aplicaciones de todas ellas.

Formación ulterior : En esta etapa, los alumnos siguen un curso general de genética teórica (si ya no lo han hecho), efectúan experiencias sencillas con drosófilas, paramecios y bacterias, levaduras o virus, y se familiarizan con los métodos de cría de ratones. Seguidamente, se dan enseñanzas más especializadas sobre problemas y métodos de la genética humana, la genética de poblaciones, la genética del desarrollo, etc.

Además de conocer a fondo los principios, la terminología y las técnicas de la biometría, la bioquímica, la microbiología y la inmunología, los alumnos tienen que seguir estudios superiores de una o varias de esas materias. Con ese objeto, es imprescindible establecer la oportuna cooperación entre diversas cátedras de las facultades de ciencias y de medicina (biología, química, estadística, medicina preventiva, bioquímica, microbiología y patología).

Cada candidato debe presentar una tesis basada en sus investigaciones personales. La elección de la materia o las materias en cuya teoría y metodología deban profundizar los alumnos se hace en función del plan de investigaciones.

Las prácticas del curso y los trabajos de investigación se completan con lecciones clínicas, visitas a salas de hospital de la especialidad que más interese a los alumnos, conferencias de profesores de otros centros, participación en seminarios, visitas a laboratorios y asistencia a las sesiones de las sociedades nacionales de genética.

Por último, todos los estudiantes tienen que enseñar por lo menos durante un año, como ayudantes de laboratorio.

4. NECESIDAD DE PROFESORES DE GENETICA MEDICA DEBIDAMENTE PREPARADOS

Hay que reconocer que en la mayoría de las escuelas de medicina la falta de profesores preparados impide de momento organizar un plan de estudios como el que se propone en el presente informe. En principio, las enseñanzas deberían encomendarse a especialistas en genética médica que hayan recibido la preparación indicada en la sección anterior. Habría, pues, que acelerar la formación de esos especialistas enviando a los candidatos a algunos de los centros que ya funcionan ; sería muy de desear que las instituciones nacionales e internacionales interesadas facilitaran ayuda con este objeto.

Hay que evitar que la falta de profesores retrase indebidamente la incorporación de las enseñanzas de genética a los planes de estudios de medicina y para ello convendría adoptar ciertas medidas provisionales. Las enseñanzas correspondientes a los estudios preclínicos podrían confiarse en caso necesario a un especialista en genética ajeno a la escuela de

medicina, y las de la fase clínica a un profesor de patología especialmente interesado en el estudio genético de las enfermedades. Los cursillos que se organizan ya en distintos centros podrían contribuir a mejorar la preparación de esos profesores.

Entiende el Comité que, con objeto de asegurar la continuidad y la calidad de las enseñanzas de genética, sería muy conveniente crear en cada escuela de medicina, a medida que se vaya disponiendo de personal capacitado, una cátedra o un departamento de genética médica, cuyo personal participaría en las actividades docentes y, con sus trabajos de investigación, suscitaría el interés por esa disciplina. Dicho departamento se instalará de preferencia en el hospital clínico o tendrá, por lo menos, acceso a sus servicios.

5. CONCLUSION

Es incontestable que, en lo que va de siglo, los adelantos de la genética han contribuido considerablemente al progreso de todas las ciencias biológicas. Como la medicina moderna se basa en esas ciencias, el estudio de la genética es indispensable para el conocimiento del hombre, sano o enfermo, y de sus relaciones con diferentes condiciones del medio.

La genética, acaso la más importante de las ciencias biológicas, tiene múltiples aplicaciones en la patología clínica, la profilaxis y la terapéutica. A lo largo del presente informe se han citado numerosos ejemplos que demuestran la importancia de la genética para el ejercicio de la medicina y para la investigación médica. El Comité tiene el convencimiento de que un plan de estudios de medicina del que esté excluida la enseñanza de la genética en sus distintos grados (preclínico y clínico) sólo permitirá dar a los médicos una formación muy deficiente e inadecuada para conocer y tratar con acierto numerosos estados patológicos, lo mismo en la asistencia al enfermo individual que en la actividad más general de mejoramiento de la salud pública.

El Comité recomienda encarecidamente que cuantos se ocupan de la enseñanza de la medicina y de su organización detallada en el mundo entero tengan muy presente la necesidad de dar a todos los futuros médicos la mejor formación posible en materia de genética.