

## SESIÓN EXTRAORDINARIA: 03 de setiembre de 2009

### **INCORPORACIÓN COMO ACADÉMICA DE NÚMERO DE LA ACADÉMICA ASOCIADA**

#### **Dra. María Isabel Quiroga Parodi de Michelena**

#### **PRESENTACIÓN DE LA NUEVA ACADÉMICA DE NÚMERO POR EL AN DR. ALBERTO PERALES CABRERA**

Sr. Presidente

Distinguidos miembros de la Mesa de Honor

Señores Académicos

Hijos y familiares de la Dra. María Isabel Quiroga Parodi viuda de Michelena

Distinguidos invitados

Señoras y Señores:

En cumplimiento del inciso “c” del Artículo 1 del Reglamento de la A.N.M debo satisfacer esta exigencia institucional, es tarea que honra y prestigia, hacerlo a propósito de una colega que a la vez es amiga aumenta la recompensa; pero, hacerlo con una excepcional mujer, a la vez esposa de quien fuera un amigo directo, convierte la tarea no sólo en duplicado placer personal sino en goce espiritual que no es frecuente de disfrutar.

El hecho se singulariza aún más si consideramos su condición de médica y no de médico. Cronológicamente, la tercera en su género que llega al número claustro institucional. Recordemos a Susy Rodenbeck como la primera doctora que ingresara a nuestra institución, quien fuera presentada en la sesión del 12.07.1974 por el Académico Jorge Voto Bernales con las siguientes palabras introductorias:

“Es la primera mujer que ingresa a la Academia, lo que expresa nuestro reconocimiento hacia la contribución femenina en la Medicina Nacional.

La segunda, en orden de prelación y a quien todos queremos y admiramos, es la Académica de Número Dra. Ladis Delpino, aquí presente.

La Dra. Quiroga es doctora en Medicina especializada en genética, acostumbrada a lidiar profesionalmente con las bases biológicas de la vida. La Dra. Isabel

Quiroga Parodi viuda de Michelena encarna al prototipo de la mujer de ciencias de hoy, amplia, dinámica y apasionada, de atención focalizada, socialmente sensible a los problemas prioritarios del país pero reflexivamente objetiva. A tal especialidad, la genética, ha dedicado su vida, compartida con el cuidado de su familia de tres hijos: Roberto, Mary y Mario, y cinco nietos, construida sobre una relación ejemplar con su ya fallecido esposo Roberto, ingeniero civil, especialista en dinámica de suelos marinos, musicólogo, de inteligencia superior y autor de brillantes soluciones a problemas nacionales en su campo.

Resulta gran incógnita, Sr. Presidente, que la vida humana se asocie siempre al producto de dos, sea a nivel celular, en la inicial unión germinal, genética en el ensamble cromosómico del embrión así formado, materno filial en el vínculo de la primera infancia. En la amistad con un otro significativo en la adolescencia, o a nivel adulto cuando el rol de la pareja deviene fundamental. Si de este producto de dos ya resulta clásico decir que detrás de un gran hombre hay una gran mujer, no es menos cierto que detrás de una gran mujer suele haber un gran hombre. Mucho menos frecuente es que uno y otro, hombre y mujer, sean seres humanos de excepcional calidad, que en mutua entrega se enriquezcan y maduren al unísono, a esa relación humana los poetas la llaman amor, los filósofos, particularmente los griegos, distinguían en su naturaleza tres elementos: eros, caracterizado por un intenso y apasionado deseo; filia, que Aristóteles vinculaba a la amistad virtuosa; y, ágape, referida al amor de Dios por el hombre y del hombre por Dios.

En el campo de la ciencia, sin embargo, a pesar de la importancia del amor, este es rechazado como objeto de estudio. Metodólogos de la talla de Fred Kerlinger han sentenciado que su estudio no corresponde a la ciencia porque sus variables no pueden medirse. A pesar de ello, interesantes interrelaciones recientes asocian el fenómeno del amor a tasas mayores de endorfina, dopamina y serotonina. Sea cual fuere la respuesta, soy testigo que este es el caso de María Isabel y su esposo Roberto, quienes aunque fueron dos, siempre funcionaron como uno, de otra manera no se entendería

porque estando aún ella en su primer año de estudio de la Facultad de Medicina, Roberto era considerado por los compañeros de María como uno más de la promoción. Pero, veamos, aunque sea a grandes pinceladas cómo y por qué María Isabel llega hoy a integrarse con éxito al grupo de Académicos de Número.

María Isabel Quiroga nace en el tranquilo distrito de La Punta, donde inicia su vida con la responsabilidad de ser la mayor de tres hermanos. Hija de abogado, proviene de una línea de familiar tradición por la vocación jurídica, seis generaciones previas de hombres de leyes la sustentan. Ella, sin embargo, traduce desde pequeña edad especial apego por las ciencias naturales que la orientan a un campo diferente. Con pleno apoyo parental, opta por la medicina, por ello ya segura de que tal ciencia constituiría su futuro destino solicita a sus padres para su graduación escolar no gastar en regalos de Fiesta de Promoción ni en vestido blanco sino, en reemplazo, obsequiarle un microscopio. Así lo hacen y con tal instrumento pequeño y usado satisface su inicial curiosidad por escudriñar los niveles ocultos de la vida.

Terminada ya la secundaria y habiéndose ya definido por la carrera médica tiene la oportunidad de reforzar su vocación al trabajar como practicante en el laboratorio de un pionero en este campo, el Dr. Carlos Roe. Con él aprende no sólo lo básico de la tecnología de los análisis clínicos sino que habrá de admirar el trato respetuoso y cálido que aquel gran médico brindaba a cada paciente a los cuales trataba como si fueran verdaderos amigos o familiares. Estas informales experiencias al parecer tan elementales en la vida de un estudiante reflejan sin embargo la importancia del llamado curriculum oculto en la formación médica. ¿Cuánto aprende el joven estudiante de medicina de las clases magistrales, de lo que escucha y lo que lee, pero cuánto más aprende de lo que ve de los buenos ejemplos ofrecidos por médicos paradigmáticos? Y, ¿Cuánto también aprendemos y nos enriquecemos de las enseñanzas de nuestros propios parientes?

Situaciones como la descrita nos trae a la memoria a Carlos Castilla Del Pino, recientemente fallecido, aquel psiquiatra y ensayista español, adalid de un movimiento médico por humanizar el tratamiento del enfermo mental para aliviar su sufrimiento, cuando señalaba lo

siguiente: “Yo le debo a mis pacientes lo poco de sabio que pueda tener porque al tratarlos he podido acceder a un abanico de vidas riquísimo e irrepetible, los pacientes son una fuente inagotable de vida. No hay dos pacientes iguales.”

Ya en la Facultad de Medicina de San Fernando, el destino habrá de pedirle una decisión importante en cuanto a su carrera. Es el comienzo de la década del 60 y se ha producido un cisma en el cuerpo de profesores. María opta por pasar a la UPCH en la cual continuará sus estudios como miembro de la Promoción René Gastelumendi. Justamente en ese mismo año (1971), María Isabel conoce fortuitamente a Roberto quien desde el primer momento no dejará de atribularla con su inteligencia brillante y un abanico de intereses científicos, sociales y culturales. Con él la vida de María Isabel cambia en velocidad existencial. Roberto era tan diferente del común de muchachos como original en sus intereses y pedidos. María recuerda que al empezar a salir juntos sus invitaciones no eran las convencionales de las parejas de la época, es decir a pasear, ir al teatro o ir al cine. La primera cita fue una invitación a saltar en paracaídas desde una torre de entrenamiento, prueba que ella, bastante asustada por cierto, debió cumplir a cabalidad para aprobar el silencioso escrutinio que sentía a sus espaldas.

Al final de sus estudios médicos, debe hacer el internado en el Hospital Militar, allí se siente atraída por un grupo de endocrinólogos que a la sazón se interesaba por la genética, tal inicial interés se refuerza institucionalmente al adquirir el Hospital los primeros kits para analizar los cromosomas, permitiéndole vincular su nueva actividad con aquella juvenil inquietud de hurgar la vida con su antiguo microscopio. Aún recuerda la emoción experimentada cuando por primera vez pudo mirar los cromosomas a través de las lentes de estos nuevos instrumentos y diagnosticar pacientes con los síndromes que hasta entonces sólo había visto en libros. Fascinada decide hacer su tesis sobre dicha temática. Médicos amigos le comentan entonces que las Dras. Teresa Pérez y Eva Klein habían iniciado su trabajo en genética en el Hospital Loayza, le sugieren a la Dra. Pérez como asesora de tesis, como efectivamente ocurre, así conoce a dos queridas amigas y mentoras con quienes posteriormente quedará vinculada por comunes

intereses científicos.

En los años siguientes, se sumarán a este empeño médicos de diferentes especialidades y así nace en 1969 la Sociedad Peruana de Genética Médica. Su carrera sigue desarrollándose sin tregua, es invitada por el Dr. Augusto Mispireta para colaborar en su Servicio de Cardiología, historiando pacientes con cardiopatías familiares y examinando aquellos que muestran asociación de malformaciones con probables síndromes genéticos. Posteriormente, en 1970 ingresa a colaborar en la Clínica San Felipe donde da consulta genética en Pediatría y contribuye a formar el Servicio de Genética. Trabaja allí hasta 1990 época en que se asocia con Teresa y Eva para hacer un Centro Médico independiente. Estas tres médicas, Teresa Pérez, Eva Klein y María Quiroga, son actualmente reconocidas como las pioneras de la genética médica en el Perú.

En el campo de la Educación Médica María Isabel ejerce la docencia en la UPCH donde ocupa el cargo de profesora principal de genética humana en el Dpto. de Ciencias Morfológicas de la Facultad de Medicina. No contenta con todo ello y siempre dispuesto a dar de sí todo lo que puede, su gran ilusión se convierte en pasión por transferir los conocimientos adquiridos a colegas de las nuevas generaciones e interesarlos en área tan necesaria en la medicina de hoy. Con tesón y continuo esfuerzo, un logro que en particular la enorgullece es haber creado el Programa de Especialización en Genética Médica de dicha Universidad, del cual la actual coordinadora, a la par que Directora del Instituto de Medicina Genética en tal lugar.

Un dilema que se les plantea a los especialistas en genética es aquel que interroga sobre qué factor es más importante en la vida humana. La base biológica que le provee su genoma o el ambiente que lo nutre. Recordemos que Aristóteles hablaba de la primera y segunda naturaleza. La naturaleza primera era para este filósofo la esencia del ser, la cual posee en sí y por sí misma el principio de su movimiento traducido en forma de potencia o de acto.

La Biología actual, sin embargo, no acepta la noción de que los genes por si solos puedan determinar rasgo alguno del ser humano. A nivel molecular, el

ADN interactúa en compleja forma con señales de otros genes y del ambiente. A nivel del individuo, la interacción gen-ambiente puede estimular o suprimir la expresión de un gen. Pero si todo se redujera al binomio genoma-ambiente, el ser humano no tendría responsabilidad alguna en el resultado final de sus decisiones, pues estaríamos dejando de lado su libre voluntad de elegir. La genética y el ambiente podrán determinar sus rasgos fundamentales, pero el ser humano en el ejercicio de su autonomía tendrá siempre la capacidad de decidir, qué hace con cada uno de ellos, si los usa para el bien o para el mal, para destruir o para construir, para dar vida y felicidad o para dar muerte y miseria. En esta perspectiva, el encuadre exclusivo entre genética y ambiente pudiera ser un análisis exageradamente comprimido del problema. Recordemos al respecto la posición de Zubiri quien plantea que, a diferencia de lo postulado por Heidegger, los seres humanos no estamos arrojados en el mundo sino que debemos situarnos en él, y este situarse significa el uso de la inteligencia como instrumento fundamental de adaptación para nuestra justificación existencial; es decir, por qué y para qué cada uno de nosotros está en este mundo.

Por lo expuesto creo que María Isabel ha justificado con largueza su existencia a la cual agregamos como parte final de esta presentación que pertenece a diversas Sociedades Científicas Nacionales y Extranjeras en el campo de su especialidad. Ha sido Presidente de la Sociedad Peruana de Genética Médica en el periodo 1983-1984 y es actual asesora en genética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y que entre sus publicaciones cuenta con ocho contribuciones entre libros y capítulos de libro y 40 artículos en revistas nacionales y extranjeras en el área de su interés.

Sr. Presidente he cumplido con el encargo de la presentación formal de la Dra. María Isabel Quiroga viuda de Michelena como nueva Académica de Número y en esta noche en una línea de indagación científica de cuatro décadas nos ilustrará sobre el valor de los análisis genéticos, si su tesis de Bachiller de Medicina se tituló "Metodología en el estudio de los cromosomas humanos y su utilidad en la práctica clínica", hoy ya sazónada de experiencia nos ilustrará

tanto sobre la utilidad como la futilidad de los mismos. Auguro a la Dra. Quiroga viuda de Michelena un brillante desempeño en bien de nuestra Institución y felicito a la ANM por la elección tan acertada.

Muchas gracias.

**Lectura de la Resolución de Incorporación por el Secretario Permanente An Dr. Jorge Berríos Reiterer**

Con su venia Sr. Presidente  
Resolución N° 008-ANM-2009  
Considerando:

Que la Académica Asociada Sra. Dra. María Isabel Quiroga Parodi de Michelena reúne los requisitos estatutarios y reglamentarios para ser promovida a la categoría de Académico de Número, con el informe favorable del Comité de Calificaciones y Premios y la aprobación de la Sesión de Gobierno del 12-12-2008 se resuelve:

Conferir a la Académica Asociada Sra. Dra. María Isabel Quiroga Parodi de Michelena la categoría de Académico de Número que se le reconocerá a partir de la fecha, comuníquese y archívese.

Lima, 3 de Setiembre de 2009

Cumplido su encargo Sr. Presidente.

**Palabras del Presidente de la Academia Nacional de Medicina AN Dr. Elías Melitón Arce Rodríguez e imposición de la medalla y entrega del diploma correspondiente.**

Sr. Vicepresidente  
Sr. Secretario Permanente  
Sr. Secretario  
Sres. Académicos Honorarios, Eméritos, de Número  
Sres. Académicos Asociados  
Dra. María Isabel Quiroga de Michelena  
Familiares de la Dra. Quiroga de Michelena  
Autoridades universitarias aquí presentes  
Señoras y Señores

El personaje esta noche en forma tan vívida, gráfica diría yo y emotiva, ha sido presentada por el Dr. Alberto Perales en una más de sus brillantes intervenciones es la Dra. María Isabel Quiroga de Michelena. Distinguida genetista

que ocupa sin duda un lugar especial conjuntamente con otras distinguidas colegas en el campo de la promoción del desarrollo de la genética como especialidad médica en nuestro país. La Dra. Quiroga de Michelena ha tenido una trayectoria brillante como Académica Asociada, ha mantenido desde su aparición en el escenario médico una actividad de creciente prestigio profesional, ha descollado como ha sido señalado aquí en los campos de la propia ciencia, de la labor asistencial, la labor docente y la investigación. Ha contribuido a la creación de una importante Sociedad como la Sociedad Peruana de Genética y viene desarrollando importantes actividades en la UPCH, todo esto ha merecido que sus pares de la Academia la señalen y la elijan para ser promovida a la condición de Miembro de Número. Esta noche la Academia se siente honrada de incorporarla como tal y en lo personal me siento particularmente honrado de que me corresponda el alto honor de imponerle la medalla y entregarle el diploma que lo acredita como tal. Ha dicho el Dr. Alberto Perales que felicita a la Academia Nacional de Medicina y ha dicho bien, porque cada vez que la ANM incorpora valores como representa la Dra. Quiroga de Michelena, la Academia se fortalece, se enriquece y avanza en el camino que le está señalado por la ley para el cumplimiento de sus importantes funciones en el campo de la ciencia médica.

Invito a la Dra. María Isabel Quiroga de Michelena a subir al estrado para imponerle la medalla y entregarle el diploma.

**Elogio al Académico Dr. Augusto Mispireta Dibarbout.**



Sr. Presidente de la Academia  
Sr. Vicepresidente  
Sr. Secretario Permanente  
Sr. Secretario

En primer lugar agradezco el enorme honor que me están haciendo y espero ser merecedora y hacer los méritos suficientes para permanecer y honrar la distinción que me están haciendo.

Voy a cumplir con el primer encargo que es hacer una semblanza del Dr. Augusto Mispireta Dibarbout.

El Dr., Mispireta nació en Barranco el 2 de setiembre de 1912. Él venía de una familia con tradición médica, sus padres fueron don Agustín Mispireta Plasencia y doña Maria Luisa Dibarbout, pero su abuelo el Dr. Mariano César Mispireta Smith había sido médico militar, ocupó un papel destacado en la época de la Guerra con Chile y su bisabuelo, el padre de don Mariano, también fue médico militar durante el conflicto del Dos de Mayo. Los estudios escolares los hizo en el Colegio Anglo Peruano y luego en el tradicional colegio Nuestra Señora de Guadalupe, ingresando a la UNMSM en 1929. El Dr. Mispireta se graduó primero de Bachiller en Ciencias Químicas en el año 1932 y luego en Medicina en el año 1939. Desde el año 1940, en que obtuvo su título de médico cirujano, el Dr. Mispireta ejerció la docencia en diversas cátedras de la Facultad de Medicina de su alma mater y en el año 1969 fue parte del selecto grupo de los profesores fundadores de la UPCH. Allí fue Jefe del Dpto. de Pediatría y Puericultura y profesor de más de una generación de médicos, asesor de numerosas tesis y trabajos de investigación, la mayoría de ellos realizados en el Dpto. de Cardiología del entonces Hospital del Niño. Cabe recordar que el Dr. Mispireta fue el fundador del Dpto. de Cardiología cuando era muy joven en el año 1945 y ejerció la Jefatura del mismo durante 25 años hasta 1970.

La Dra. Angélica Corbacho lo recuerda en un Editorial de la Revista Peruana de Cardiología de Setiembre de 1999, ella dice: “el Dr. Mispireta fue pionero, luchó por brindar atención completa al niño cardiópata y formó un Servicio con funciones de verdadera universidad cardiológica quirúrgica para atención de niños con cardiopatía congénita o adquirida. Él, personalmente, realizó el primer cateterismo cardiaco que se hizo y

gestionó camas, que no había en ese entonces, con el concepto de hospitalización de niños con cardiopatías. Paulatinamente, el servicio se volvió un lugar donde los médicos jóvenes acudían a veces en forma voluntaria para aprender y colaborar y de esta manera se fue formando un, realmente, valioso equipo de cardiólogos pediatras que consiguieron, a pesar de las precarias condiciones de trabajo, realizar importantes estudios hemodinámicos, clínicos y quirúrgicos. Estos discípulos del Dr. Mispireta fueron quienes continuaron su obra y consiguieron que el Servicio de Cardiología del ahora Instituto Nacional de Salud del Niño, sea lo que es actualmente, un lugar donde los niños con cardiopatías del Perú, especialmente los de menores recursos, puedan acceder a la atención clínica y quirúrgica que merecen.

El Dr. Mispireta tenía una visión integral del niño con cardiopatía y un interés especial en la etiología genética de las lesiones cardíacas. En el año 1964 presentó en el VII Congreso Interamericano de Cardiología, en Canadá, un trabajo titulado “Cardiopatía congénitas en hermanos de los pacientes portadores de estas enfermedades”, el cual fue publicado ese mismo año en la Revista Peruana de Cardiología. Es por ello que en el año 1967, enterado del interés que tenía yo en genética me invitó a acudir a su servicio para obtener los datos genealógicos de los pacientes y tratar de diagnosticar síndromes que pudieran ser familiares en alguno de estos niños.

Ya desde esa época el Dr. Mispireta manifestaba en interés y la necesidad de que existiera un Servicio de Genética dentro del Hospital del Niño, esto tardó varios años más en concretarse, pero es actualmente un punto de referencia a nivel nacional tanto para atención clínica como para docencia.

El Dr. Mispireta fue fundador y presidente de varias sociedades científicas, autor de decenas de publicaciones receptor de numerosas y merecidas distinciones honoríficas y condecorado con la Orden del Sol. Su curriculum es sumamente extenso y el tiempo no nos daría para mencionar todas sus actividades, todas sus publicaciones, todos sus logros profesionales. Sin embargo, hay algo que no puede dejar de destacarse fue su gestión para fundar en el año 1971 el Centro Piloto de Fiebre Reumática en el Hospital del Niño.

El Dr. Mispireta representó al Perú en las conferencias de prevención y estudio de fiebre reumática organizada por la OPS. Fue Presidente del Comité Americano de Fiebre Reumática y trabajó intensamente en esto hasta su lamentable fallecimiento ocurrido el 23 de marzo de 1980; y, gracias a ello puede decirse que la fiebre reumática con su secuela de cardiopatía ha sido prácticamente erradicada en nuestro país.

La labor pionera del Dr. Augusto Mispireta, iniciador de la cardiología pediátrica en el Perú, debe permanecer en nuestra memoria, no solamente en la nuestra sino que debe también ser reconocido por cada paciente y cada familia cuya vida es preservada gracias a la labor de un hombre que fue visionario, generoso y perseverante, y esta es una de las razones por las cuales esta semblanza fue elegida para presentar hoy ante la Academia. La otra razón es de índole personal, en realidad el Dr. Augusto y su esposa la Sra. Bertha Vargas, tuvieron cuatro hijos, todos ellos médicos, Luisa, Augusto, Jorge y Betty, todos graduados en la UPCH y de los cuales sólo Jorge siguió la especialidad de su padre y es el único que ejerce en el Perú. Lucha, la mayor de sus hijas, era y es mi amiga y compañera de promoción y por eso muchos recuerdos de mi época universitaria están íntimamente ligados a la familia Mispireta. Don Augusto y la Sra. Bertha tenían siempre las puertas abiertas para los compañeros de sus hijos, tanto en su casa de Miraflores como en la de San Bartolo, esta última el refugio del Dr. Mispireta donde cultivaba su jardín y nos agasajaba los domingos con unos desayunos cuyo olor y sabor todavía persisten en mi memoria. Su cálida hospitalidad se extendía a los amigos de los amigos de los amigos de los hijos y fue de esa forma como conocí en una noche de verano del 61, precisamente en la casa de San Bartolo, a quien luego sería mi esposo durante 43 años. Por ello, y por otros hermosos recuerdos de aquella época, tengo una deuda de gratitud con el Dr. Augusto Mispireta y su familia.

Agradezco a Jorge que me permitió entrevistarle y me prestó valiosos documentos y a Lucha que me proporcionó las fotografías que hemos visto acá. Muchas gracias.

### **Presentación del trabajo de incorporación: “Utilidad y futilidad de los análisis genéticos” a cargo de la nueva AN Dra. María Isabel Quiroga Parodi de Michelena.**

A continuación el trabajo que he preparado para esta noche. He elegido este título porque la demanda de exámenes genéticos es cada vez mayor y estoy segura de que todos los médicos acá presentes ven durante su práctica pacientes que tienen un componente genético en la patología que los aqueja.

Existen numerosos exámenes genéticos y casi todos han nacido a raíz del Proyecto Genoma Humano. Este es un proyecto internacional cuyo objeto fue descifrar la información contenida en el genoma humano es decir en cada uno de los genes que están dentro de los cromosomas. El genoma humano esta compuesto de tres mil millones de pares de bases, es decir de letras genéticas y el conocer esta información ha tardado muchos años y en realidad podríamos decir que no se ha terminado y que probablemente no se va a terminar en muchas décadas más. El genoma es mucho más complejo que lo esperado y el análisis de los datos que se obtuvieron en esa época va a continuar por muchísimo tiempo con toda seguridad, porque cada descubrimiento nuevo derribó dogmas que existían, nos abrió caminos que todavía falta mucho por recorrer. Una de las cosas más importantes que aportó el proyecto genoma humano fue ampliar la enorme capacidad de las técnicas moleculares (técnicas del examen del ADN) de donde derivan los análisis para ciertas enfermedades genéticas.

Sabemos que las enfermedades genéticas son de tres tipos:

- 1- Enfermedades cromosómicas: son aquellos que podemos mirar en los cromosomas al microscopio (defectos visibles en el cariotipo).
- 2- Enfermedades monogénicas o mendelianas: que son de las cuales me voy a ocupar ahora, son aquellas que están contenidas dentro de los cromosomas pero no son visibles, hay que examinarlas con técnicas especiales, descubren el ADN (mutación en un gen).
- 3- Enfermedades multifactoriales: están dadas por la suma de variantes genéticas y factores ambientales.

Las enfermedades mendelianas son entre 6,000 y 8,000, mucho más de lo que la gente se imagina. Están dadas por cambios o mutaciones en un solo gen y son

detectables con exámenes moleculares dirigidos hacia un gen específico.

El médico que vemos acá, el Dr. Victor McKusick fallecido el año pasado, es considerado el padre de la genética moderna. Él ha catalogado todas las enfermedades dadas por mutaciones de genes en una serie de catálogos que iban saliendo cada dos o tres años. Empezó por tener 2500 entradas y actualmente con gran generosidad él puso este catálogo de enfermedades libre en Internet y estoy segura de que todos los genetistas lo consultamos todos los días o varias veces al día. Él era profesor de la Universidad Johns Hopkins y como dije es el padre de la genética actual.

Los exámenes genéticos son diferentes del resto de exámenes por múltiples razones:

- 1- En primer lugar la tecnología para realizarla es una tecnología compleja, algunos de ellos se hacen solamente en dos o tres laboratorios en el mundo, otros se hacen en más sitios.
- 2- En segundo lugar para pedir un examen genético hay que tener una sospecha clínica previa, no hay ningún análisis que vaya a examinar todos los genes al mismo tiempo, entonces depende mucho de la acuciosidad del médico que indica el examen.
- 3- En tercer lugar son exámenes inmutables, se hacen una vez en la vida y nunca cambian,
- 4- Tienen una enorme trascendencia no solamente para el paciente sino también para su familia puesto que estos son temas muchas veces hereditarios.

Entonces, por todos estos motivos hacer un examen genético no es una cosa simple, es algo que requiere circunstancias especiales y que cuando están bien indicados son enormemente útiles, pero cuando están mal indicados resultan inútiles y son un desperdicio de recursos.

Voy a poner unos pocos ejemplos porque creo que un ejemplo vale más que muchas palabras. Por ejemplo, teníamos esta niña que alrededor de año y medio o dos años, una niña con un desarrollo normal hasta un cierto momento y alrededor del año y medio a dos años esta niña dejó de hablar, retrocedió en su conducta, empezó a hacer movimiento extraños con las manos y alguien le dijo a la mamá que esta niña era autista. Entonces la madre se culpaba y decía: “yo

creo que mi hija ha hecho esto porque yo no la atiendo lo suficiente, trabajo mucho, estoy siempre fuera de casa, etc.” Luego la niña empezó a desarrollar algunos trastornos neurológicos y un neurólogo acucioso pensó que esta niña podría tener síndrome de Rett, entonces allí en cuando se indicó el examen molecular y se hizo un examen que confirmó que esta niña tenía una mutación en el gen MECP2 que es el gen que determina el síndrome de Rett.

El síndrome de Rett se da sólo en mujeres. Es un trastorno neurológico grave. En los primeros años el individuo tiene un desarrollo inicial normal, pero después presenta regresión, movimientos estereotipados, bruxismo, ataxia. Esta ligado a X dominante y es letal en varón homocigoto.

¿Para qué sirvió este examen?

Nos sirvió en primer lugar para que los padres tuvieran un diagnóstico, era un diagnóstico trágico porque este síndrome no tiene solución, es un síndrome con muy mal pronóstico, pero por otro lado es por lo menos un diagnóstico. La madre dejó de culparse puesto que ella no había causado el síndrome de Rett. Además el síndrome de Rett no es hereditario y se le dijo a los padres que podrían tener muchos otros niños y estos no iban a presentar la misma enfermedad.

Entonces en este caso un examen genético fue correctamente indicado porque su médico planteó la sospecha previa y fue realmente útil para la familia que ya no tuvo que estar haciendo más procedimientos diagnósticos.

#### **Etapas en el examen molecular:**

Los exámenes moleculares para diagnosticar enfermedades genéticas tienen varias etapas, no es solamente hacer un análisis.

Tenemos en primer lugar la etapa pre-analítica: Antes de hacerse el análisis el médico tiene que reunirse con el paciente y tiene que tener un diagnóstico clínico previo de sospecha, tiene que analizar la genealogía para buscar cuál es la mejor estrategia, para seleccionar qué análisis, qué laboratorio, dónde lo hacen, quién en la genealogía debe hacerse el análisis en primer lugar. Muchas veces es necesario indicar asesoría psicológica, por las razones que he explicado, por la trascendencia, la importancia de estos análisis para la familia, y una

vez que se establece entre el médico y el paciente esta relación y se acuerda, vamos a hacer este examen en tal sitio, el paciente debe dar su consentimiento informado para que se le haga el análisis y el médico es el encargado de obtener la muestra de la manera correcta y enviarlo al laboratorio. Entonces toda esta etapa pre-analítica es indispensable si queremos que el análisis sea de utilidad para el paciente.

La etapa analítica comprende la parte de los laboratorios y resultados que como les digo son bastante especializados y se hacen solamente en algunos sitios. Y, la etapa post-analítica es la interpretación del resultado en relación a la historia del paciente. Una vez que el médico interpreta el resultado en relación a este paciente en particular, esto permite la asesoría genética, ver si hay riesgo de recurrencia, cual es el pronóstico de esta enfermedad, Asesoría psicológica en muchos casos, especialmente cuando estos análisis descubren antes que hayan síntomas, que esta persona tiene un gen que le va a causar una enfermedad en un momento dado, asesoría al resto de la familia, muchas también tener riesgo de transmitir esta vez estos exámenes pueden implicar a otras personas sanas de la familia que pueden enfermedad y decisiones por ejemplo respecto a la vida reproductiva de esta familia.

Entonces, un análisis genético no es sólo un análisis es todo un proceso de gran importancia para el paciente y para el médico cuando está correctamente indicado.

Existe una red mundial de laboratorios donde todos los genetistas podemos consultar para ver dónde hacen el análisis de éste gen en particular. Esta red se llama GENETESTS y es un sitio libre en Internet. Hay otras redes también de ámbito más reducido en Europa y en Canadá. GENETESTS agrupa 605 laboratorios y hasta el día de antes de ayer, porque todas las semanas hay exámenes nuevos, ofrecía en examen de 1791 enfermedades o variantes genéticas (272 de ellas aún en investigación). Es una red dinámica, como les digo, que constituye un vínculo entre la investigación y la clínica, por eso no llama la atención que la gran mayoría de los laboratorios afiliados a GENETESTS son laboratorios universitarios. Hiperácticamente todos ellos aceptan contacto únicamente a partir de un profesional de la salud, no un contacto directo al paciente, la gran mayoría de ellos. Vamos a presentar otros casos en los cuales esto pueda haber sido bien o mal indicado.

Tenemos el primer caso: se trata de una joven mujer de 24 años quien consulta su riesgo pues tiene un hermano y otros familiares que presentan retardo mental. Ella piensa que puede tener un riesgo de que sus hijos también nazcan con retardo mental. Entonces, vemos la genealogía y vemos que sugiere un cuadro genético que se llama el síndrome de X-frágil. El síndrome del X-frágil es la causa hereditaria más frecuente de retardo mental. Esta dado por un gen que está en el cromosoma X, por eso es más grave en los varones que en las mujeres, no es una mutación muy especial, unos de los tipos de mutaciones que se ha descubierto a raíz del proyecto genoma humano, una mutación en la cual una zona del gen se expande, crece como un acordeón, lo normal para cualquiera de nosotros es tener menos de 50 repeticiones de esta zona, cuando alguien tiene una mutación tiene más de 200, entonces presenta el síndrome del X-frágil, pero hay una zona gris que se llama pre-mutación, que las personas que tienen entre 50 y 200 repeticiones.

Si nosotros vemos la genealogía de esta familia podemos observar la persona que tiene está señalada con una flecha, es el caso índice, que es la mujer que consultó, puesto que su hermano, diagnosticado con retardo mental y depresión, que lo vemos allí al lado, y como vemos tiene dos primos hermanos, un primo segundo y un tío también con retardo mental. A la hora de hacer la genealogía y analizando cómo se está transmitiendo esto a través de las mujeres pero con ancestros varones, podemos suponer que el diagnóstico más probable de este hombre con retardo mental es que él tenga el síndrome del X-frágil. No sacamos nada con hacer el análisis en la hermana si no sabemos cuál es el diagnóstico de él, entonces, se indica primero hacer el diagnóstico en él, y efectivamente, el diagnóstico confirma que él tiene X-frágil, se encuentra una mutación con más de 200 repeticiones. Una vez hecho el diagnóstico en él, entonces ya es conveniente hacerlo en la hermana, porque sabemos cuál es la enfermedad que vamos a buscar en toda esta familia, no solamente en la hermana sino también en otros familiares que podrían ser portadores. Se hizo el examen en la señora joven y felizmente salió que ella no era portadora, ella no tenía ninguna anticipación del gen. Entonces, la estrategia fue primero hacer el diagnóstico del hermano. Los resultados nos mostraron que el hermano tenía X-frágil, que ella no es una portadora y que la madre de ellos tenía una pre-



mutación, es decir una zona de un rango intermedio, esto nos permitió asegurarle a ella que ella no tiene ningún riesgo de tener hijos afectados con el X-frágil, ella es una joven que tiene dos o tres niños que son normales. Y, la segunda cosa es que dada la genealogía, se le recomendó informar a los otros familiares que ya se tenía un diagnóstico de causa en esta familia de este trastorno que estaba transmitiéndose, entonces otros familiares han podido aprovechar los exámenes que se hizo el primo para también buscar su estado de portador. Entonces este es un examen útil y bien indicado.

En cambio, este caso que voy a presentar es un contraste. Esta es una joven, una señora, cuya madre falleció muy joven de cáncer de mama, ella pensaba que ella también podría tener cáncer de mama y se mandó por su cuenta hacer una examen de los genes BRCA1 y BRCA2 que son genes que pueden transmitir una forma de cáncer de mama. Sin embargo, después que ya había pasado todo esto, cuando analizamos la genealogía de esta mujer, habían muchos familiares con diferentes tipos de cáncer, de páncreas, tiroides, riñón, etc., pero ella se había hecho exclusivamente por su cuenta el examen de BRCA1 y BRCA2, a raíz de que un laboratorio americano que tenía la patente para hacer estos genes, empezó a ofrecer directamente al público y no pasó por asesoría genética. El resultado de sus genes BRCA1 y BRCA2 mostró que ella no tiene mutación en esos genes y ella interpretó que ella no tiene riesgo de cáncer. Lastimosamente, años más tarde una de sus hijas falleció con un melanoma, entonces ella sí tenía riesgo de cáncer, pero buscaron en el gen equivocado, la genealogía sugería otros genes como el P53 o genes que dan diferentes tipos de cáncer. La conclusión fue que el cáncer de mama de la madre no se debió a genes BRCA1 y BRCA2, posiblemente ha habido otros genes que han debido buscarse en alguno de los familiares enfermos. Ella porta un gen de susceptibilidad de cáncer y desgraciadamente lo transmitió a su hija. Entonces el examen que se realizó fue un examen inútil, puesto que no hubo la etapa pre-analítica y la etapa post-analítica de la interpretación correcta.

En contraste con este caso, tuvimos otra mujer de 29 años con la misma historia que la mamá falleció joven con cáncer de mama, pero en este caso, la abuela y otros familiares tenía cáncer de mama u ovario y allí sí y, analizando la genealogía, se le sugirió el análisis de los BRCA, pero no de la persona sana, sino de la tía que

estaba viva y que tenía cáncer de mama. En esa tía se encontró una mutación del gen BRCA. Recién entonces que sabemos cuál es el gen que esta causando y cuál es la mutación que está causando la enfermedad en esta familia, recién entonces podemos pedirlo a las personas sanas, porque entonces sabemos que estamos buscando lo correcto, estamos buscando la causa de la enfermedad en esta familia, que podría haber sido cualquier otra; entonces, aquí sí el examen fue útil puesto que supimos cómo buscar, qué cosa buscar. Muchos de los otros familiares pueden beneficiarse también. Entonces, la tía que no tenía mayor interés de hacerse el gen puesto que era una persona que no tenía hijos, que ya la habían operado, que ya estaba sana, sin embargo fue muy útil que ella se hiciera la búsqueda del gen porque permitió que toda su familia se beneficiara de esta información.

Los resultados en este caso fueron que la tía es portadora de una mutación específica en el gen BRCA1, ya se sabe cuál es la mutación, esa es la joyita de la familia que siempre les va a servir. En la paciente se detectó una mutación idéntica y se determinó que su riesgo de cáncer es mayor de 80%, entonces esta mujer que había tenido la experiencia de quedarse huérfana joven no quiso que sus hijos tuvieran esa misma experiencia y tomó medidas drásticas de prevención (medidas quirúrgicas) para operarse las mamas y ovarios de modo que sabía que no iba a tener el cáncer, de esta manera también otros familiares pudieron aprovechar la información generada. Aparte de los análisis de un gen, también pueden verse los análisis genómicos que son el análisis del grupo de genes que conforman nuestro genoma. Si nosotros nos miramos acá, nos damos cuenta que todos somos diferentes, todos tenemos distintas facciones, distinto color de piel, distinta forma de nariz, etc., y todas estas son variantes normales que hacen las diferencias entre unos y otros de nosotros, y estas variantes normales son simplemente polimorfismos, una que otra letrita diferente que tenemos en nuestro genoma. Pero, así como nos dan características externas, algunos de estos genes pueden conferir susceptibilidad a ciertas enfermedades, pueden conferir diferente manera de reaccionar a ciertos fármacos, y todas estas cosas están dadas por pequeñas variaciones, esto es lo que se llama polimorfismos de un solo nucleótido. Si bien los humanos compartimos el 99.9% del genoma, recuerden que tenemos 3,000 millones de letras, entonces hay

más de 2 millones de letras (por decirlo así, que son los nucleótidos del ADN que son diferentes en cada persona, y de allí vienen estas pequeñas variaciones. Estos polimorfismos de un solo nucleótido son variantes normales pero que pueden determinar sutiles diferencias en la proteína que producen y que generalmente no se asocian a significados clínicos, pero en algunos casos pueden conferir cierta susceptibilidad. Por ejemplo, por darles un ejemplo cualquiera: en este gen del metil-tetrahidro-folato-sintetasa, hay un alelo, el alelo es un gen más común tiene en esta posición una letra C en el nucleótido 677 la letra es C. Hay alguien que tiene lo que llamamos el polimorfismo T, es decir, en vez de tener una letra C tiene una T, este polimorfismo que vemos en la imagen de abajo, en la cual en vez de una CG hay una TA, confiere una cierta susceptibilidad a sufrir de depresión, no es algo que todas las personas que tengan ese alelo o ese genotipo van a tener depresión, muchísimo menos, pero entre los muchos genes que se suman, que colaboran en la depresión, este es uno de los que colabora. Estos polimorfismos son muy interesantes en cuanto a que nos ilustran en cuanto a los mecanismos que influyen en las enfermedades pero no son de ninguna manera predictivos ni menos aún diagnóstico de nada y eso es algo que hay que tener muy presente, porque a veces se abusa de pensar que estas cuestiones genéticas son determinantes de un determinado fenotipo, de un determinado aspecto de las personas. En realidad, para que sucedan todas estas cosas, además de los genes se necesitan factores ambientales y, aunque parezca paradójico, el proyecto genoma humano nos dice lo contrario de lo que el público muchas veces piensa; es decir, los genes no determinan todo lo que somos, nosotros tenemos muchísimo control sobre nuestras vidas e incluso sobre la expresión de los genes, hasta la dieta influye en la manera como los genes pueden expresarse. Sin embargo, la prensa lanza noticias que nos hacen pensar en cosas muy determinísticas y la gente busca “el análisis” para tal cosa.

Este hombre joven, por ejemplo, quería tener un diagnóstico del Alzheimer, que le dijeran si él tenía el gen del Alzheimer, porque el papá ya muy mayor, cerca de los 90 años, había fallecido con Alzheimer y por allí en su familia numerosa había un par de tías que también habían tenido una demencia senil, pero el Alzheimer es bastante común en la población, generalmente es

multifactorial, generalmente no es un gen determinado, rara vez es hereditario. Entre las personas que presentan enfermedad de Alzheimer ya de mayores, la mitad de ellos tiene un gen de susceptibilidad en el cromosoma 19 que no es un gen determinante de Alzheimer, y que tampoco es significativo. La mayor parte de personas que tienen este alelo APOE4 no tienen Alzheimer, y la mayor parte de personas con Alzheimer tienen otros alelos además del APOE4; entonces, no es un gen determinante. Si nosotros a este joven le hacíamos el genotipo del APOE4 no le vamos a dar una información correcta, no nos va a decir si él va a tener Alzheimer o no, no todo se puede mirar en los genes. Si los hubiéramos hecho esto hubiera sido un análisis inútil para él, solamente hubiera tenido valor si el papá hubiera tenido el APOE4 en sus dos alelos y quizás en ese caso podría tener un cierto valor predictivo pero de ninguna manera determinante. La gran mayoría de personas que tienen este alelo no tienen enfermedad de Alzheimer. Las formas hereditarias del Alzheimer son raras, hay que buscarlas en estos tres cromosomas: el 21q (PPA), el 14q (PSEN1) y el 1q (PSEN2), pero son realmente raras, se transmiten en forma dominante. Sin embargo a raíz de la gran difusión y de la manera como la prensa difunde las noticias científicas, no falta el tema del mercadeo y en que el paciente se convierte en un cliente, y los laboratorios ofrecen cosas tentadoras para hacer que la gente consuma análisis genómicos. Esta oferta directa al consumidor se da de diferentes maneras. Hay 4 compañías importantes de este tipo las cuales agasajan a su cliente y le dicen: “Ven, hazte análisis con nosotros porque vas a saber mucho más acerca de ti”, son análisis personalizados y ofrecen incluso cosas divertidas: ¿Cuál es la mejor crema para tu cara de acuerdo a tu ADN? o si vas a sentir el sabor de las coles de Bruselas o no, etc. Entonces, hay mucha de esta oferta ahora de genes directamente al consumidor. Y por último si fueran un tema de horóscopo genético, como le llaman ahora, podría no hacer mucho daño, pero lo malo es que junto con estos genes divertidos o dónde están tus ancestros, se ofrecen genes que pretenden decirle a una persona que tiene riesgo de tal o cual cosa o de que no tienen riesgo de tal o cual cosa. En general, esos análisis están basados en estudios que no son serios, que no han sido replicados, estudios preliminares, estudios efectivamente hechos en muy buenas universidades pero que no tienen resultados que sean concluyentes ni aplicables en la práctica ni que justifiquen hacer este

tipo de exámenes. Lo que ofrecen es la detección de estas variantes que hemos visto de los polimorfismos de nucleótidos que se han relacionado con algunos fenotipos frecuentemente irrelevantes, como decíamos, ¿Quién siente el sabor de las coles de Bruselas o no? Pero, a veces hacen cálculos de riesgo de desarrollar enfermedades, están basados en estudios aislados, no replicados y no serios. El posible origen étnico de los ancestros, que a nadie le hace daño, pero que también es totalmente hipotético y a veces también dicen que van a secuenciar todo tu genoma, pero no hay una manera de interpretar aquellos datos que obtienen, y los precios son tremendamente variables dependiendo de qué cosa es lo que a uno le analizan. Por ello, ha habido muchas críticas de sociedades científicas, entidades serias, respecto a esta “oferta” de pruebas genéticas directamente al consumidor. Pero, es muy difícil frenar esto porque estamos muy acostumbrados a manejarnos cada vez más por nuestra propia cuenta en Internet y obtener la información que necesitamos. Además, hay el tema de la divulgación, de la manera como la prensa divulga, en general la prensa tiende a divulgar cosas que le parecen divertidas o llamativas. Las entrevistas que a uno le piden son sobre cosas como el gen de la infidelidad. ¿Qué cosa es el gen de la infidelidad?...El año pasado la televisión sacó varios reportajes sobre el gen de la infidelidad. Resulta que en los ratones del campo hay algunos que tienen una variante de un gen y otros tienen otra, y los que tienen una de las variantes son ratones aparentemente más promiscuos y, entonces extrapolan esos resultados a los humanos y dicen que existe un gen de la infidelidad. Esto pues exige de responsabilidad en los varones porque la vasopresina es un gen que todos tenemos pero cuando tiene esta pequeña variante RS en el nucleótido 334, los hombres que tienen esta variante, son peligrosos para tener una relación estable. Entonces esto promueve una actitud determinista en la gente. La gente dice: “Yo soy agresivo porque mis genes dicen que tengo que ser agresivo”, “Soy infiel porque mis genes dicen que tengo que ser infiel.” Cada vez sabemos más que en realidad lo que nosotros hacemos, lo que comemos, la manera como una persona se comporta va a influir en la expresión de sus genes. Tenemos más control sobre la expresión de nuestros genes que lo que antes se pensaba.

Este trabajo que he presentado es un resumen muy breve

de una investigación que se ha hecho durante el año de todas las bases bibliográficas que se han hecho a partir del año 2000, de todos los laboratorios que presentan exámenes genéticos y las conclusiones que pongo acá son las conclusiones de ese trabajo. En conclusión, de esto podemos sacar que:

- 1- Los análisis genéticos son de gran utilidad cuando se indican y se interpretan tomando en cuenta (en el contexto de) la historia clínica del paciente.
- 2- Las pruebas para polimorfismos genómicos tienen utilidad clínica muy limitada, deben ser interpretadas con cautela y reinterpretadas periódicamente. Se sabe que todavía no es su momento. En algún momento quizás sea la base de la medicina personalizada en la cual la farmacoterapia para cada uno va a ser diferente de acuerdo a sus genes.
- 3- La oferta directa al consumidor es inadecuada y peligrosa.
- 4- Hay una creciente demanda de exámenes genéticos con propósitos médicos, lo cual es bueno pero debe hacerse de la manera correcta.
- 5- Las universidades deben prever la necesidad de preparar más profesionales capacitados en los aspectos analíticos y clínicos de este tipo de exámenes, no solamente médicos sino también de otros profesionales de la salud, como hay en otros países, genéticos, biólogos con especialización, etc.
- 6- Es necesario que haya mayor difusión de los conocimientos en genética a la población (conocimientos serios, no distorsionados) y a los comunicadores encargados de difundir noticias relativas a la salud.

Por último, término con una cita que es muy aplicable a lo que es la Medicina Genética: “La Ciencia a pesar de todos sus progresos increíbles no puede ni podrá nunca explicarlo todo. Cada vez ganará nuevas zonas a lo que hoy parece inexplicable. Cada vez que se avanza un paso en un sentido se encuentran caminos nuevos. Pero, las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito mundo de misterio.” Esta es una frase de Don Gregorio Marañón (1887-1960), un médico y sabio español y creo que es totalmente aplicable a lo que es la Medicina Genética.

Muchas gracias.