

## **Pertinencia de las técnicas de laboratorio para el diagnóstico de enfermedades genéticas**

### **Pertinence of the lab techniques for the diagnosis of genetic diseases**

**Estela Morales Peralta<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Especialista de II Grado en Genética Médica. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

---

#### **RESUMEN**

Las pruebas genéticas son métodos de laboratorio que permiten identificar alteraciones de proteínas, ciertos metabolitos, cromosomas o ácidos nucleicos relacionados con enfermedades de causa genética. Constituyen técnicas de avanzada que llegan a revelar las bases moleculares de estas afecciones. Sin embargo, no son el método de referencia para el diagnóstico, pues no siempre presentan sensibilidad y especificidad total. Además, existe un grupo de enfermedades genéticas, cuyo diagnóstico se puede confirmar sobre la base de estudios complementarios que no son precisamente pruebas genéticas; mientras otras requieren solo los criterios clínicos tradicionales para ser verificadas. Las pruebas genéticas complementan el diagnóstico, pero no lo realizan. El proceso de diagnóstico es el método clínico, variante del científico experimental, actividad humana en la que el razonamiento médico es lo esencial.

**Palabras clave:** Prueba genética, heterogeneidad genética, penetrancia, mutación, diagnóstico, método clínico.

---

#### **ABSTRACT**

The genetic tests are lab methods that allow to identify protein alterations, certain metabolites, chromosomes or nucleic acids connected with diseases of genetic cause. They are advanced techniques that reveal the molecular bases of these affections. However, they are not the reference method for the diagnosis, since they do not always present total sensitivity and specificity. Moreover, there is a

group of genetic diseases, whose diagnosis may be confirmed on the basis of complementary studies that are not precisely genetic tests; whereas other require only traditional clinical criteria to be confirmed. The diagnostic process is the clinical method, a variant of the scientific experimental method, a human activity in which medical reasoning is essential.

**Key words:** Genetic test, genetic heterogeneity, penetrance, mutation, diagnosis, clinical method.

---

## INTRODUCCIÓN

Las pruebas genéticas son métodos de laboratorio mediante los que se pueden identificar alteraciones de proteínas, ciertos metabolitos, cromosomas o ácidos nucleicos; con los que se determina o infiere, un genotipo. Tienen un amplio rango de aplicación que incluye: la confirmación de hipótesis diagnósticas, la identificación de afecciones en estadios presintomáticos, la determinación de la posibilidad de padecer ciertas dolencias, de la condición de portador de trastornos recesivos, la realización del diagnóstico prenatal o el pronóstico de ciertas enfermedades, entre otros fines.<sup>1-5</sup>

De acuerdo con su propósito, las pruebas genéticas se distinguen en distintas categorías y se clasifican en:<sup>1</sup>

1. Diagnósticas.
2. Predictivas:

Presintomáticas  
De predisposición

3. Apoyo en la toma de decisiones reproductivas:

Identificación de portadores  
Diagnóstico prenatal

4. Otros tipos:

Pesquisaje en recién nacidos  
Pesquisaje en grupos étnicos  
Pruebas de paternidad  
Identificación de cigosidad  
Forenses

Las pruebas genéticas permiten confirmar o excluir un diagnóstico conocido o sospechado en un individuo con manifestaciones clínicas con una enfermedad de causa genética. Al ser el diagnóstico la piedra angular de la práctica médica, las pruebas genéticas para el diagnóstico son de interés especial para quienes se dedican a la práctica de la genética clínica.<sup>6</sup>

## UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS

La aplicación de las pruebas genéticas para el estudio clínico de las enfermedades genéticas ha procurado un gran beneficio médico. Estas pruebas representan lo más avanzado de las técnicas de laboratorio aplicadas a la identificación de las afecciones genéticas y nos han conducido hasta las bases moleculares de dichas afecciones. Con ellas se puede conocer mejor la fisiopatología y ofrecer la información necesaria para el tratamiento, la prevención y el asesoramiento genético, tanto del paciente como de sus familiares.

Por lo general se piensa que cuando las pruebas genéticas revelan el genotipo del paciente, deben ser consideradas el método de referencia para el diagnóstico. Sin embargo, su sensibilidad, o sea la probabilidad de que el estudio resulte positivo en un individuo que padezca la enfermedad, no es necesariamente absoluta.

La heterogeneidad genética, esto es, el hecho de que más de una mutación -alélica o no- pueda ocasionar determinada enfermedad, en ocasiones conlleva a un error, si solo se tomara como base el resultado de estos estudios de laboratorio. Por ejemplo, la fibrosis quística (FQ), enfermedad autosómica recesiva multisistémica y muchas veces mortal, puede ser producida por más de un millar de mutaciones diferentes en el gen que codifica para el regulador de la conductancia de la membrana de la FQ, localizado en el locus 7q31.2.<sup>7</sup> Generalmente, en los laboratorios se estandarizan estudios moleculares directos para un grupo de las mutaciones causales de FQ, que los expertos recomiendan no ser más de 23 -las más frecuentes.<sup>7,8</sup> Si mediante una batería de las técnicas moleculares disponibles se pudiera identificar cambios genéticos en ambos loci 7q31.2, ello aseguraría que la enfermedad está presente; pero si no sucediera así no se debe afirmar que la persona no presenta esta afección, pues pudiera tener otras de las mutaciones no exploradas que causen FQ. Es indudable que, en la FQ, la identificación del cuadro clínico, complementado con la prueba de electrolitos en el sudor, es de mayor sensibilidad para el diagnóstico que los estudios moleculares.<sup>7</sup> De modo similar ocurre con otras enfermedades que presentan heterogeneidad genética: en ellas los métodos de diagnóstico tradicionales conservan su alto valor.

La presencia de cualquier mutación en el gen relacionado con una enfermedad no implica que siempre se produzca la afección. Existen secuencias de bases nitrogenadas, distintas de la normal, sin repercusión clínica, lo que se explica porque tales mutaciones no conducen a la síntesis de productos proteicos no funcionales, asociados con la afección en particular. Esto se conoce como variantes alélicas o polimorfismos.<sup>9</sup>

Identificar la mutación causal de una enfermedad tampoco es condición suficiente para diagnosticar dicha enfermedad. En ocasiones solo una proporción de los individuos que presenten cambios genéticos de los descritos para una afección, la desarrollará; en tal caso se dice que la mutación tiene penetrancia reducida. La penetrancia es la proporción de individuos que presentan un cambio genético determinado y padecen la enfermedad.<sup>9</sup> Por ejemplo, en el síndrome hereditario de cáncer colorectal, la presencia de una mutación causal significa que la posibilidad de desarrollar la afección es del 75 %, o lo que es lo mismo, uno de cada cuatro individuos que tengan la mutación causal de la enfermedad no la padecerán.<sup>9</sup>

Estos últimos aspectos -la presencia de mutación sin repercusión clínica y la penetrancia reducida- demuestran que no siempre es alta la especificidad de una prueba genética, pues existen personas sanas que, con la aplicación de estos

estudios, no se diagnostican como tales, sino que erróneamente se diagnosticarían como enfermos. Por otra parte, algunas mutaciones pueden producir más de una enfermedad. Por ejemplo, el cambio de adenina por guanina en la posición 3243 del ADN mitocondrial (mutación A3243G) se ha descrito en casos de síndrome de diabetes de herencia materna con sordera y MELAS (del inglés *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, y stroke-like episodes*), enfermedades con cuadros clínicos y tratamientos diferentes.<sup>10</sup>

En pacientes con síndromes de Crouzon, Pfeiffer y Jackson-Weiss se han hallado mutaciones para el receptor del factor del crecimiento fibroblástico 2 (FGFR2). Lo interesante es que estas 3 enfermedades -diferentes- pueden ser causadas por la misma mutación, que produce el cambio de cisteína por arginina en la posición 342 del FGFR2.<sup>11</sup>

Por lo tanto, el diagnóstico de las enfermedades genéticas no puede basarse solo en el resultado de técnicas de laboratorio. Las pruebas genéticas apoyan el diagnóstico, pero no lo realizan; no sustituyen los criterios clínicos y de laboratorio tradicionales, los complementan.<sup>6</sup>

## EL MÉTODO CLÍNICO

El método clínico es el proceso de diagnóstico, actividad humana inherente al médico.<sup>6</sup> Consiste en la secuencia del razonamiento clínico. Es una sucesión ordenada de pasos que incluyen: la formulación por el enfermo de sus trastornos de salud, la obtención de la información necesaria mediante el interrogatorio y el examen físico; el establecer las hipótesis diagnósticas y verificarlas, generalmente mediante estudios con los que se logra su comprobación.<sup>6</sup> Así, la selección de las pruebas médicas de laboratorio, entre ellas las genéticas, forma parte del método clínico. Es cierto que durante siglos este método fue puramente clínico, pero en el momento actual la tecnología ha quedado tan integrada a él, que no se concibe el diagnóstico sin la verificación de las hipótesis o diagnóstico presuntivo, mediante algún estudio.<sup>6</sup>

Existe una correspondencia entre el método clínico y el científico experimental en todos sus pasos, porque el proceso de diagnóstico es la aplicación del método científico experimental en la práctica médica. Las herramientas principales en las que se basa son: la anamnesis, la exploración física y los estudios complementarios.<sup>6</sup> Mediante las dos primeras, que constituyen la información clínica y que incluyen la historia familiar recogida mediante el árbol genealógico, se seleccionan los estudios complementarios que es necesario indicar, los cuales, en el caso de las enfermedades genéticas, se corresponden frecuentemente con las llamadas pruebas genéticas.

Sin embargo, el diagnóstico de varias enfermedades genéticas puede requerir otros estudios, no incluidos en la categoría «pruebas genéticas» -sean bioquímicos, endoscópicos, por biopsias, imagenológicos, electrofisiológicos, entre otros- que son suficientes para plantear con certeza la existencia de aquellas. A su vez, para muchas afecciones genéticas no existen estudios complementarios específicos o solo se indican algunos con propósitos puramente investigativos y no asistenciales. En estos casos, la dismorfología y la sindromología continúan desempeñando el papel principal en la identificación, por lo que resulta crucial aplicar herramientas tradicionales para la búsqueda del diagnóstico, tales como las habilidades para desarrollar el interrogatorio y el examen físico, la evaluación de la evolución del paciente, los conocimientos y la reflexión del médico.<sup>12</sup>

El diagnóstico es una tarea humana que se logra solo por medio del razonamiento del médico, quien es el responsable de indicar e interpretar los estudios complementarios a partir del criterio clínico.<sup>6-13</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McPherson E. Genetic diagnosis and testing in clinical practice. Clin Med Res. 2006 Jun;4(2):123-9.
2. Pagon RA. Genetic testing: when to test, when to refer. Am Fam Physician. 2005 Jul 1;72(1):33-4.
3. Burke W. Genetic testing. N Engl J Med. 2002 Dec 5;347(23):1867-75.
4. Wolfberg AJ. Genes on the Web-direct-to-consumer marketing of genetic testing. N Engl J Med. 2006;355(6):543-5.
5. Roche PA, Annas GJ. DNA testing, banking, and genetic privacy. N Engl J Med. 2006;355(6):545-6.
6. Moreno MA. El diagnóstico médico. Principios seculares y problemas actuales. La Habana: Editorial científico Técnica; 2001. p 1-178.
7. Samuel M Moskowitz SM, Gibson RL, Sternen DL, Cheng E, Cutting, GR. CFTR-Related Disorders. 2005 [citado 6 de Sep 2007]. Disponible en: <http://www.genetests.org>
8. Cystic fibrosis in: McKusick VA. On line mendelian inheritance in man. Johns Hopkins University 2007 [citado 31 de Ago 2007]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
9. Gene test Illustrated Glossary. 2007 [citado 31 de Ago 2007]. Disponible en: <http://www.genetests.org>
10. Conforto AB, Yamamoto FI, Oba-Shinjo SM, Pinto JG, Hoshino M, Scaff M, Marie SK. Screening for MELAS mutations in young patients with stroke of undetermined origin. Arq Neuropsiquiatr. 2007;65(2B):371-6.
11. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Endocr Rev. 2000;21(1):23-39.
12. Mc Kusick VA: History of Medical Genetics. In: Rimon DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR editors. Principle of medical genetics. 4<sup>th</sup> ed. London. Churchill Livingstone Press. 2002. p 3-36.
13. Selman-Housein Abdo E. Guía de acción para la excelencia en la atención médica. La Habana: Editorial Científico Técnica; 2002. p 1-50.

Recibido: 29 de octubre de 2007.  
Aprobado: 26 de diciembre de 2007.

*Dra. Estela Morales Peralta*: Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: [fornaris@infomed.sld.cu](mailto:fornaris@infomed.sld.cu)