

# Implicaciones clínicas y éticas del consejo genético en la poliposis adenomatosa familiar

A. Fernández-Suárez, C. Cordero Fernández<sup>1</sup>, R. García Lozano, A. Pizarro<sup>1</sup>, M. Garzón<sup>1</sup> y A. Núñez Roldán

*Servicios de Inmunología y <sup>1</sup>Aparato Digestivo. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla*

## RESUMEN

La asociación de determinadas alteraciones genéticas con la aparición de cáncer hereditario, nos permite conocer el riesgo de padecerlo, posibilitando el diagnóstico precoz, el tratamiento y la prevención de la enfermedad. La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un síndrome preneoplásico que se caracteriza por la presencia de cientos de pólipos adenomatosos en colon, que evolucionarán hacia carcinoma. La PAF puede ser diagnosticada mediante técnicas de secuenciación que detectan mutaciones en la línea germinal del gen APC (*adenomatous poliposis coli*).

El abordaje del diagnóstico genético en familias con PAF seguidas previamente en la consulta de digestivo, ha permitido poner de manifiesto tanto las ventajas como los inconvenientes de esta forma de acercarnos a la enfermedad y a los pacientes. La revelación de los resultados de la prueba genética comporta importantes problemas en la práctica clínica, que afectan tanto al ámbito sanitario, como al ético y legal, además de las implicaciones familiares, laborales y sociales que el conocimiento del *status* genético puede tener para el paciente.

El análisis genético es poco frecuente en la práctica clínica habitual, lo que conlleva errores tanto en la interpretación de los resultados obtenidos como durante el proceso del consejo genético. Son necesarias unidades multidisciplinarias especializadas en el manejo de pacientes con PAF, en las cuales se realice un análisis y un consejo genético adecuado, permitiendo así una atención personalizada. La creación de registros de PAF y la protocolización de este proceso sanitario debería optimizar el manejo de estos pacientes y sus familias.

**Palabras clave:** Poliposis adenomatosa familiar. Gen APC. Técnicas de diagnóstico molecular. Consejo genético.

## INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de que el cáncer es la consecuencia de mutaciones habidas en determinados genes que intervienen en el crecimiento, en la diferenciación y en la muerte celular, y la posibilidad de poner al descubierto dichas mutaciones, ha supuesto una revolución en el campo del diagnóstico, del tratamiento, y de la prevención de esta enfermedad, revolución especialmente relevante en los casos de cáncer hereditario familiar.

El cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte por cáncer en España tras el cáncer de pulmón. En el 75% de los pacientes su aparición es esporádica, mientras que en el 25% restante se relaciona con una historia familiar de la enfermedad. La poliposis adenomatosa familiar

(PAF) es, con una incidencia de 1:8.000 recién nacidos, el segundo síndrome más frecuente de predisposición genética al cáncer colorrectal tras el cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis, siendo el responsable de entre el 1 y 2% de todos los casos de cáncer colorrectal.

## POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

La PAF se caracteriza por la presencia de cientos de pólipos adenomatosos en el colon, que irremediablemente evolucionan hacia carcinoma si no se diagnostican a tiempo y se trata al paciente mediante colectomía profiláctica (1). Los pólipos pueden desarrollarse a edades muy tempranas, aunque generalmente este proceso ocurre en la segunda o tercera década de la vida, con una edad media de 16 años. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante años y cuando los síntomas aparecen, el riesgo de padecer cáncer se sitúa en el 75%. La edad promedio de aparición del cáncer es de 39 años y la edad de fallecimiento de los enfermos no tratados de forma preventiva es de 42 años. La PAF también se caracteriza por la aparición de pólipos adenomatosos con capacidad de transformación maligna en tramos digestivos altos, sobre todo en el duodeno. En los pólipos situados en la papila dicha transformación llega a ser del 12%, de modo que incluso una vez tratado el colon, la degeneración de estos pólipos altos es causa de muerte en muchos de estos pacientes.

Existe una variante atenuada de la PAF (PAFA) que se caracteriza por un menor número de pólipos en el colon (generalmente menos de 50), con predominio en colon derecho, de aparición más tardía y degeneración de 10 a 15 años más tarde que en la PAF clásica. Hay una mayor afectación de tramos altos con numerosos pólipos hiperplásicos en fundus gástrico y adenomas duodenales (2).

En ambos casos de poliposis (tanto en la variante clásica como en la atenuada) junto al riesgo de desarrollar cáncer colorrectal o duodenal, los pacientes tienen además un riesgo añadido de padecer cáncer de tiroides, hepatoblastomas, tumores desmoides (3), tumores de las vías biliares y otras alteraciones fenotípicas, como la HCEPR o hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (3).

La PAF se hereda de forma autosómica dominante con una penetrancia del 100%, por lo que cada uno de los hijos de un paciente afectado tiene en principio un 50% de riesgo de padecer la enfermedad (4). Es por tanto preciso realizar árboles genealógicos detallados de las familias afectas y conseguir un control sistemático de los enfermos y de sus familiares directos, con objeto de realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad y evitar la aparición del cáncer colorrectal. Si no se dispone de pruebas genéticas los familiares directos del enfermo deben comenzar a estudiarse mediante colonoscopia a los 14-16 años de edad y sigmoidoscopias posteriores cada año hasta alcanzar la edad de 40-45 años, momento en que puede descartarse razonablemente la enfermedad. También han de realizarse endoscopias gastroduodenales para investigar la posible afectación de tramos digestivos altos. En el caso de un familiar no portador de la enfermedad cuyo estudio comenzará a la edad de 15 años, serían precisas como mínimo una colonoscopia y 29 sigmoidoscopias para esclarecer este hecho.

## GENÉTICA DE LA PAF

Se han realizado numerosas investigaciones para esclarecer el origen genético de esta patología. Así, en 1987 mediante técnicas de mapeo genético, se localizó el gen en el brazo largo del cromosoma 5 (5). Posteriormente, en 1991 se identificó el gen responsable (6), al que se denominó *adenomatous polyposis coli* (APC). Este gen está constituido por 8.535 pares de bases y 21 exones, codificando una proteína de 2.843 aminoácidos. El exón 15 comprende el 75% de la secuencia codificante y es también el lugar donde con más frecuencia se han hallado las mutaciones que afectan al gen. Es un gen supresor de tumores (7), ya que su alteración ocurre en los estadios iniciales del proceso de transformación de un tejido normal hacia uno neoplásico.

La proteína APC juega un papel fundamental en la regulación de los niveles intracelulares de  $\beta$ -catenina, disminuyendo su concentración en el citoplasma y estabilizando los tejidos (1). Esta regulación se lleva a cabo mediante la degradación de  $\beta$ -catenina, y por tanto inhibiendo la vía de señales Wnt al interior de la célula. La acumulación de  $\beta$ -catenina conlleva la pérdida de adhesión celular, transcripción de genes homeóticos involucrados en la polaridad y arquitectura de los tejidos y activación de la proliferación celular. Por tanto, las mutaciones en el gen APC dan lugar a una proteína alterada y afunccional, que provoca un crecimiento incontrolado de las células epiteliales originándose los pólipos. La hipótesis descrita por Kundson (1,7) para explicar a nivel genético la historia natural de la PAF, postula que además de una mutación inicial en la línea germinal debe ocurrir un segundo evento, que provoque la malignidad. Este segundo suceso sería una mutación somática adicional en uno de los pólipos o una pérdida de heterocigosi-

dad. El tipo de mutación germinal en el gen APC parece determinar el tipo del segundo acontecimiento. Si ocurre entre los codones 1194 y 1392, se selecciona la pérdida alélica, en cambio si se localiza fuera favorece mutaciones truncantes somáticas.

En la mayoría de los pacientes con PAF han sido halladas mutaciones en la línea germinal del gen APC. El 95% de esas mutaciones corresponden a mutaciones sin sentido que dan lugar a una proteína truncada. Un tercio de todas las mutaciones de la línea germinal ocurre en los codones 1061 y 1309. El resto se distribuye homogéneamente entre los codones 200 y 1600, no habiéndose descrito ninguna mutación fuera de estos márgenes. El gen APC está también implicado en el fenotipo de la PAFA, aunque las mutaciones encontradas en la línea germinal son diferentes a las del fenotipo de la PAF (2).

Han sido descritas varias asociaciones fenotipo/genotipo y hay una considerable variedad en la expresión de fenotipos específicos dentro de las familias y en los individuos aislados que tienen la misma mutación. En este sentido, las mutaciones entre los codones 1250-1464, se asocian a la presencia de un gran número de pólipos colorectales (> 5.000) con un fenotipo severo (8). De igual modo, la mutación en el codón 1309 provoca un debut temprano enfermedad y un fenotipo grave. Las mutaciones que suceden en los extremos 5' (codones 78-163) o 3' del gen, o en la región de procesamiento post-transcripcional del exón 9, dan lugar a PAFA (9). Mutaciones entre los codones 457-1444 se relacionan con HCEPR (3). Las afectaciones extracolónicas parecen presentarse con mucha más frecuencia en pacientes con mutaciones entre los codones 1445 y 1578 o entre los codones 1395 y 1493, según unos u otros autores (3,10). Se ha descrito una distinta evolución de la mucosa del muñón rectal y el riesgo de cáncer a este nivel de los pacientes sometidos a colectomía subtotal profiláctica depende de la localización de la mutación en el gen APC. Por esta razón, el análisis genético podría también determinar el tipo de tratamiento quirúrgico adecuado de cada paciente (11). No obstante, es necesario clarificar con mayor profundidad las correlaciones entre genotipo y fenotipo, para que en un futuro sea posible diseñar pruebas genéticas que aborden exclusivamente el estudio de los lugares clave del gen para conocer la evolución y pronóstico de cada enfermo.

## DIAGNÓSTICO GENÉTICO

La conveniencia de realizar pruebas genéticas en esta enfermedad está avalada por la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), que en 1997, y en función de la indicación de las pruebas moleculares con relación al beneficio obtenido al conocer el resultado de tales pruebas (12), incluía a la PAF en el grupo 1. Están enmarcadas en este grupo aquellas familias con síndromes de cáncer hereditario en los que un resultado positivo o negativo im-

plica cambios en la actitud médica o en el manejo prenatal y, para los cuales, la prueba genética está considerada como parte del manejo habitual de las familias afectadas.

La PAF puede ser diagnosticada genéticamente mediante la detección de mutaciones en la línea germinal del gen APC (13-15). Para lograr este propósito se extrae ADN de los leucocitos circulantes en la sangre periférica. Posteriormente, mediante técnicas de secuenciación se puede conocer la mutación dentro del gen en el paciente afectado por PAF. Una vez localizada la mutación en los enfermos índice (aquellos enfermos diagnosticados de PAF mediante criterios clínicos) es fácil diagnosticar a los demás miembros de la familia con una seguridad cercana al 100%, dado que todos los familiares tienen la misma mutación. Este estudio permite discernir qué miembros de la familia han heredado el gen mutado y van a desarrollar la enfermedad (que puede afectar también a su progenie), y cuáles no han heredado la mutación y no precisan, ni ellos ni sus descendientes ningún seguimiento posterior (13,14,16).

## CONSEJO GENÉTICO

La función de una consulta de consejo genético es la valoración del riesgo que existe en una determinada familia con criterios de cáncer hereditario, de que cada uno de los miembros de la misma pueda padecer un determinado tipo de cáncer. Puesto que estamos en disposición de ofrecer una prueba genética capaz de permitirnos valorar ese riesgo, debemos de explicar a la persona que nos consulta, las posibilidades que existen de que el resultado sea positivo, negativo, o no informativo, así como las implicaciones que tendría cada una de estas situaciones.

La revelación de los resultados de una prueba genética comporta con frecuencia importantes problemas en la práctica clínica, muchos de los cuales aún no están resueltos. Son problemas que afectan tanto al ámbito sanitario, como al ético, y legal, y que no son comprendidos fácilmente por los enfermos; y en muchos casos, tampoco por los médicos que los atienden (14). No es raro que los enfermos no entiendan la exigencia de voluntariedad y privacidad que entrañan estos estudios ni el significado de los mismos, o las implicaciones familiares, laborales y sociales que el conocimiento del *status* genético puede tener. En muchos casos es difícil decidir cuál es la mejor conducta a seguir en aquellas personas que teniendo una prueba genética positiva, creemos que no está en condiciones de recibir dicha información, o en aquellos en que se sospecha que pudieran utilizar dicha información en contra de otros familiares. La respuesta a estos problemas forma parte de este consejo genético

Por último, hay que destacar que en numerosas ocasiones las pruebas genéticas se ponen en marcha en los centros sanitarios gracias a esfuerzos e iniciativas individuales, lo que comporta que existan importantes lagunas en cuanto a la estandarización y normalización en el proceso del consejo genético.

## FASES DEL CONSEJO GENÉTICO

### Fase de preparación y toma de decisiones

Antes de la extracción de sangre, el paciente debe de firmar un consentimiento informado en el que se recoja tanto la información específica sobre la prueba que se va a realizar, como las consecuencias derivadas del tipo de resultado que se obtenga; las posibilidades de que la prueba sea negativa, positiva o no informativa; la posibilidad de transmisión a la descendencia; la fiabilidad técnica de la prueba; los riesgos de “*distrés*” emocional; y por último, las implicaciones familiares, laborales y sociales.

El principio de autonomía reconoce que los individuos tienen capacidad para deliberar y decidir en consecuencia. Este principio tiene un papel relevante en las situaciones relacionadas con estudios de predisposición genética, puesto que un individuo, correctamente informado y con capacidad para tomar decisiones y aceptar sus consecuencias, puede decidir si quiere o no realizar y conocer los resultados de un estudio genético. A veces, por presiones familiares u otras causas, se realizan estudios genéticos en individuos de riesgo que posteriormente deciden que no quieren saber el resultado. Según la ética de principios, no habría que informar a un individuo del resultado genético aún sabiendo que no es portador, pues se antepone el principio de autonomía al de beneficencia.

El principio de beneficencia es aquel que hace obrar al médico siempre en el sentido de los mejores intereses del paciente o del individuo. En ocasiones pueden entrar en conflicto varios principios éticos, como por ejemplo, el beneficio individual respecto al beneficio de terceros y el derecho a la autonomía respecto al de beneficencia, como se comentó anteriormente. En este sentido, la bioética americana tiende a dar más valor al principio de autonomía frente al de beneficencia, mientras que en nuestro medio, el principio de beneficencia se sitúa por delante del de autonomía. Según el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos y las recomendaciones del Consejo de Europa, antes de revelar información personal de un individuo a terceros, se debe obtener el consentimiento de dicho individuo; sin embargo, dicha confidencialidad puede ignorarse bajo ciertas circunstancias; por ejemplo cuando el hecho de no revelar la información personal puede ocasionar daño a terceros. Los estudios de predisposición genética tienen repercusiones de carácter médico, psicológico y social, tanto en el ámbito individual como familiar. La mejor forma de prevenir conflictos y perjuicios que surjan de este tipo de estudios es ofrecer asesoramiento genético previo y explicar las consecuencias del mismo.

### Fase de espera

Durante este periodo el paciente sufre una gran incertidumbre, que con el aumento del tiempo de espera puede

reflejarse en incrementos de la ansiedad (17). Por este motivo, y con el conocimiento que las técnicas de secuenciación son laboriosas y requieren un tiempo relativamente largo para su realización (sobre todo en un gen tan extenso como el APC), el personal sanitario encargado de estos procesos debería estar informado de las consecuencias de una demora innecesaria o no justificada.

### Fase de comunicación de resultados y de seguimiento

La comunicación de los resultados debe ser un proceso al que las personas sometidas a la prueba acuden voluntariamente; los sujetos a los que se realiza el estudio deben ser los que tienen que llamar para informarse si el resultado ya está disponible y concertar una nueva cita para comentar el mismo; esto es así porque en algunos casos concretos, personas que se habían realizado la prueba convencidas de lo que hacían, valoran la situación de otra manera con el paso de esos meses y deciden que no desean conocer los resultados; además, pueden existir personas que por su situación concreta desean conocer el resultado en una fecha posterior, cuando sus circunstancias mejoren.

En cuanto a la forma de comunicar los resultados, es deseable realizar una entrevista personalizada que bien se puede producir con cada miembro de la familia por separado o con todos en conjunto. Cada una de estas dos opciones presenta ventajas y desventajas; la información por separado conlleva una discreción máxima sobre el resultado de una persona en concreto y favorece que el sujeto manifieste todas sus dudas y preocupaciones; en cambio, cuando informamos a toda la familia en grupo, se pierde la facilidad de preguntar, pero por el contrario se homogeniza la información suministrada a la familia, evitando errores de interpretación y malentendidos en el seno de la misma.

Después de comunicar un resultado positivo, se deberían discutir los diferentes estudios a realizar y el tratamiento necesario (asunto que ya debería haberse tratado en la primera consulta). En ese momento es importante ofrecer al paciente, si se precisa, ayuda psicológica. Además y de forma paralela, esta entrevista puede servir para conocer el estado psicológico y emocional del paciente.

Los problemas psicológicos que pueden surgir fruto del conocimiento de los resultados del análisis genético son de naturaleza muy variada, tanto si el resultado esperado es positivo como negativo. Un resumen muy acertado de las consecuencias potenciales del conocimiento del status genético es el aportado por Petersen y Boyd (18). Ante un resultado positivo de la prueba encontramos consecuencias positivas como son la disminución de la incertidumbre, y la posibilidad de tomar decisiones en cuanto a los cuidados sanitarios posteriores, así como aquellas que afecten a diferentes aspectos de la vida: laborales, económicos o reproductivos; por el contrario, como componentes negativos los sujetos pierden la esperanza de es-

capar de la enfermedad, se enfadan con sus circunstancias o con sus parientes afectos, pueden sentirse diferentes o estigmatizados frente a los demás pudiendo sufrir depresión o ansiedad temporal o crónica, pérdida de seguridad y sentimientos de culpa frente a los descendientes e incluso celos de sus hermanos con prueba negativa. Si el resultado es negativo las sensaciones positivas incluyen alivio, pérdida del sentimiento de culpa hacia los descendientes y una mayor seguridad en uno mismo; como componente negativo se puede generar el sentimiento de "superviviente culpable".

### NIÑOS Y ADOLESCENTES

Como ha quedado de manifiesto, nos encontramos ante un síndrome oncológico que afecta a niños y personas extremadamente jóvenes, en el cual la información genética es crucial para desarrollar una serie de medidas preventivas que, en algunos casos, pueden salvar la vida de ese niño. El principio de autonomía recogido en la Ley General de Sanidad, como ya se comentó con anterioridad, contempla la posibilidad de la negativa a realizarse las pruebas genéticas pertinentes por parte del interesado, e incluso considerar el derecho a "no saber" que también se contempla en nuestras normas, leyes y reglamentos. En este caso con un criterio ético se debe plantear la posible colisión entre los derechos individuales derivados del principio de autonomía y los que tienen las terceras personas a la salud (hijos o parientes en riesgo).

En estos casos es esencial implicar a toda la familia en la toma de decisiones (19). Para lograr este objetivo se debe informar y educar a los padres e hijos conjuntamente (de acuerdo a su madurez), y obtener tanto el consentimiento de los padres como el asentimiento del niño o del adolescente. El hecho de discutir las posibles ventajas y desventajas ayudará a llegar a una solución de consenso. También hay que tratar con anterioridad temas tales como la ocultación o el retraso de la información, evitando situaciones no deseables en el seno familiar.

Se debe implicar al niño en la consulta de preparación intentando que reconozca claramente el propósito y las implicaciones de la prueba (18). Generalmente los padres tienden tanto a subestimar como a sobreestimar los conocimientos que sus hijos tienen de la PAF. En cualquier caso no debemos ofrecer excesiva información al menor que pueda suponer un incremento de su ansiedad, procurando poner en común con los padres los contenidos a tratar antes de realizar la consulta con el niño. Los padres deberían conocer unos minutos antes que sus hijos el resultado de la prueba genética, sin la presencia de estos, a fin de poder controlar sus emociones y evitar alarmar al niño innecesariamente. En una encuesta realizada a pacientes adultos de PAF (20), el 93% opinaba que les gustaría que sus hijos fueran testados mediante análisis genético al nacimiento o durante la infancia, indicando que una edad entre 10 y 12 años era la idónea para empezar a

introducir el concepto de PAF. En nuestra experiencia, en la mayoría de los casos, los padres no desean que sus hijos se hagan la prueba genética hasta que no sea necesario tomar medidas diagnósticas y terapéuticas.

Los problemas psicológicos que pudieran aparecer en niños han sido analizados por diversos estudios, tanto a corto como a largo plazo (21,22). Al evaluar a niños en riesgo de padecer PAF tres meses después de recibir el resultado de las pruebas genéticas, no se encontraron síntomas psicológicos clínicamente significativos, ni en los niños ni en sus padres. De todos modos, se apreciaron cambios subclínicos en los niños positivos para la mutación, y mayores índices de ansiedad en aquellos en los que la madre estaba afectada de PAF. Cuando evaluaron los efectos a los 3, 12 y de 23 a 55 meses después, tampoco hallaron cambios clínicamente significativos en las puntuaciones de las pruebas psicológicas ni en los niños ni en sus padres. No obstante y al igual que en los estudios a corto plazo, los niños con mutación positiva que tenían también a un hermano positivo, presentaron incrementos subclínicos significativos en los síntomas depresivos. Además, algunos de ellos con resultado de ausencia de mutación con un hermano positivo presentaban incrementos en los síntomas de ansiedad. De todos modos, estos mismos autores apuntan la necesidad de estudios con un mayor número de familias y con una composición más compleja de individuos y de casos positivos y negativos.

## EXPERIENCIA EN NUESTRO HOSPITAL

En el Servicio de Aparato Digestivo se han estudiado 20 familias afectadas de PAF, no relacionadas entre sí (87 miembros, 34 personas ya diagnosticadas clínicamente de PAF y 53 en riesgo de padecer la enfermedad, sin conocimiento de su *status* genético). Los pacientes con PAF fueron diagnosticados mediante colonoscopia total. En todas las familias se llevó a cabo el análisis genético del gen APC realizado en el Servicio de Inmunología. El procedimiento consistió en la secuenciación directa de los 15 primeros exones del gen APC, tras amplificación mediante PCR del ADN extraído de una muestra de sangre periférica (23); se utilizó un secuenciador automático *ABI PRISM 310 Genetic Analyser (Applied Biosystem)*. Las secuencias obtenidas se compararon mediante el software *Navigator* con las secuencias y mutaciones descritas en las bases de datos existentes para la PAF. Una vez identificada la mutación causal en el paciente índice, se prosiguió el análisis del exón afectado en el resto de individuos de cada familia.

Se detectó la mutación causante de la enfermedad en dieciséis de las veinte familias estudiadas, puesto que pueden existir mutaciones que afecten al gen APC y que no podemos detectar utilizando la presente estrategia (por ejemplo, mutaciones en el promotor del gen). No obstante, en todos los pacientes previamente diag-

nosticados de PAF (excepto en las cuatro familias en donde, hasta el momento, no se ha encontrado mutación) fueron detectadas mutaciones en el gen APC. De los 87 individuos examinados, se encontró mutación en 37, de los cuales 26 ya habían sido diagnosticados clínicamente. Once pacientes han sido diagnosticados de PAF mediante la prueba genética antes de la aparición de los síntomas clínicos. Así mismo, 26 individuos en riesgo de padecer la enfermedad (de entre 4 y 40 años de edad), pudieron ser dados de alta al no presentar la mutación causal.

Todas las mutaciones encontradas (excepto dos que afectaban al procesamiento post-transcripcional) provocaban la aparición de proteínas APC truncadas, debido a la aparición en su ARNm de un codón de parada. La mayoría de mutaciones se localizaron en el exón 15 (8 de las 16), distribuyéndose el resto por los diferentes exones de forma dispersa (en los exones 14, 11, 5, 6 y 8). Las dos mutaciones que afectaban al procesamiento post-transcripcional se localizaron en los márgenes de los intrones 6 y 7. El tipo de mutación más frecuente consistió en pequeñas deleciones (8 casos), seguido de los cambios de una base (5 casos) y de pequeñas inserciones (2 casos).

Los datos obtenidos confirman la gran heterogeneidad existente en la localización de las mutaciones asociadas a PAF a lo largo del gen APC, lo que provoca una gran variabilidad en la expresión clínica de la enfermedad. No obstante, y a pesar de la diversidad de mutaciones encontradas, la población española con PAF no ha sido investigada a nivel genético en un gran número de casos, a excepción de algunos trabajos publicados en la literatura (23,15). Además, serían necesarios análisis posteriores de las variables clínicas y anatomopatológicas en cada una de las mutaciones encontradas, con objeto de establecer correlaciones entre genotipo y fenotipo que permitan, en cada caso, conocer la posible evolución y pronóstico de la enfermedad.

## REPERCUSIONES CLÍNICAS Y CONSEJO GENÉTICO

La utilización de la prueba genética eliminó la necesidad de seguimiento anual mediante colonoscopias y sigmoidoscopias a todos los pacientes y sujetos en riesgo en los que no se encontró la mutación familiar. Por otra parte, la detección de la mutación en once individuos que todavía no han desarrollado la enfermedad, permite que estos sean seguidos de una forma más minuciosa, así como adoptar las medidas profilácticas necesarias. Finalmente, se ha mejorado sustancialmente la prevención del cáncer colorrectal al conseguir que pacientes que no querían someterse a colonoscopias periódicas, aceptaran el análisis molecular, motivando además al resto de familiares reacios a ser estudiados.

Pero sin duda el aspecto crucial y más importante, es que gracias a este consejo genético basado en los estudios moleculares, los pacientes no portadores de la mutación tendrán la certeza de no padecer la enfermedad y no transmitirla en ningún caso a su futura descendencia, con el consiguiente alivio psicológico, así como la eliminación de numerosas consultas y exploraciones médicas, con sus correspondientes costes sociales y sanitarios (24). En este sentido, según los datos ofrecidos en el presente estudio, la prueba genética eliminó la necesidad de los controles anuales (basados en pruebas invasivas) a 26 pacientes de entre 4 y 40 años de edad. Para hacer una estimación aproximada de los costes sanitarios ahorrados, si suponemos una edad media de 20 años a estos 26 pacientes, se habrían evitado 1.950 consultas médicas y 650 colonoscopias innecesarias.

En contrapartida, y si bien es indudable que la identificación de los sujetos afectos supone un beneficio para los mismos en cuanto a la adopción de medidas profilácticas, existen evidencias de reacciones psicológicas negativas derivadas del conocimiento de un resultado positivo. Esto es aún más significativo, si tenemos en cuenta que la enfermedad afecta en gran medida a menores y a personas jóvenes (en el grupo de pacientes estudiados, de los once individuos asintomáticos, portadores de la mutación, seis son menores de 20 años y nueve menores de 30) que han de tomar importantes decisiones en todos los aspectos de su vida familiar, laboral y social.

## CONCLUSIONES

El análisis genético está poco introducido en la práctica clínica habitual y, en ocasiones, los profesionales sanitarios no interpretan correctamente sus resultados, o no proceden de forma correcta durante el proceso del consejo genético (14). Estos hechos apoyan la conveniencia de disponer de unidades especializadas en el manejo de pacientes con PAF, en las cuales se realice el análisis genético y un consejo genético adecuado. La creación de registros de PAF y la protocolización de este proceso sanitario debería optimizar el manejo de estos pacientes y sus familias (25,26).

La gran heterogeneidad y complejidad de los problemas con que nos enfrentamos nos obliga a tratar con extremo cuidado la información genética obtenida. Por ello, el consejo genético se debería llevar a cabo en unidades multidisciplinarias tanto en los centros hospitalarios, como en todas aquellas instalaciones sanitarias que realicen las pruebas genéticas y las comuniquen a sus pacientes. Esto permitiría una atención personalizada y especializada que podría abordar cada caso de una forma única, garantizando la máxima eficacia del proceso asistencial en todos sus ámbitos. Además, dichas unidades acumularían experiencia y sumarían valiosos conocimientos en el terreno del consejo genético, tanto en aspectos generales como en función de las particularidades sociales y culturales que son propias de cada región, reforzando aún más si cabe una atención sanitaria de calidad.