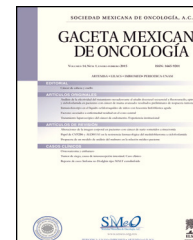




SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Prevención, epigenética y cuidados paliativos



Abraham Sánchez López^{a,*}, Gabriel O'Shea Cuevas^b, Javier Lozano Herrera^c,
Celina Castañeda de la Lanza^d y Guillermina Castañeda Peña^e

^a Subdirección de Supervisión de Entidades Federativas, Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México, D. F., México

^b Oficina del Comisionado, Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México, D. F., México

^c Dirección General de Gestión de Servicios de Salud, Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México, D. F., México

^d Subdirección de Planeación, Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México, D. F., México

^e Dirección de Gestión de Salud, Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México, D. F., México

Recibido el 5 de junio de 2015; aceptado el 5 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Genoma;
Cuidados paliativos;
Epigenética;
Epigenoma;
Financiamiento

Resumen La vinculación entre genotipo y cuidados paliativos parecería distante o poco probable. El primero, es definido incluso antes de la fecundación, y los segundos, definen los cuidados que proporcionan calidad a lo que resta de vida a un individuo. Sin embargo, estas 2 líneas paralelas que parecen determinantes o definitorias encuentran su punto de articulación a través de la epigenética, la cual muestra que la expresión génica es susceptible de modificarse mediante estímulos ambientales. De esta manera, la presentación o no de una enfermedad, la respuesta inmunitaria y la respuesta a un tratamiento específico dependen en gran medida del epigenoma de cada individuo en particular. Reforzando el concepto de que la medicina preventiva y el regreso a un estilo de vida saludable son los pilares de la salud, el Sistema de Protección Social en Salud dirige sus esfuerzos no solo a la atención, sino también a una amplia variedad de intervenciones del Catálogo Universal de Servicios de Salud enfocadas a la prevención y detección oportuna de enfermedades, así como al financiamiento de 29 programas prioritarios de la Subsecretaría de Prevención y Promoción a la Salud, a través de al menos el 20% del Anexo IV. De esta manera, el Sistema de Protección Social en Salud refrenda su compromiso con la salud en México.

© 2015 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Sociedad Mexicana de Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Genome;
Palliative care;
Epigenetics;
Epigenome;
Funding

Prevention, epigenetics and palliative care

Abstract A relationship between genotype and palliative care may seem distant or unlikely. The genotype is defined before fertilisation, and palliative care provides quality to the rest of an individual's life. However, these parallel lines that seem determinant or definitory, converge and articulate in Epigenetics, which shows that gene expression is susceptible to modification

* Autor para correspondencia: Gustavo E. Campa # 54, Col. Guadalupe Inn, C. P. 01020, México, D. F., México. Tel.: +5090 3600, ext. 57218. Correo electrónico: abraham.sanchez@salud.gob.mx (A. Sánchez López).

by environmental stimuli. Thus, whether a given disease occurs or not, the immune response and response to a specific treatment largely depend on the epigenome present in a particular individual. Reinforcing the concept of preventive medicine, and the return to a healthy lifestyle being the pillars of health, the Social Protection in Health System directs its efforts, not only to primary care, but also to a wide range of interventions included in the Universal Catalogue of Health Services (CAUSES), focused on prevention and early detection of disease, as well as to the funding of 29 priority programs from the Sub-secretary for Prevention and Health Promotion, through at least 20% of Annex IV contents. In this way, the Social Protection in Health System may fulfil its commitment with health in Mexico.

© 2015 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Sociedad Mexicana de Oncología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Cuando dio inicio el proyecto del genoma humano a principios de la década de los noventa, se pensó que al esclarecer la cantidad de genes que existían en un individuo se podría establecer la vinculación gen = proteína = función específica de todas y cada una de las funciones biológicas de un ser humano. Sin embargo, al término de este a principios del año 2006, los investigadores se dieron cuenta de que la complejidad de la relación genotipo-fenotipo iba mucho más allá del número de genes.

Este proyecto encontró que el genoma humano contiene entre 20,000 y 25,000 secuencias de ADN que física y funcionalmente se pueden denominar genes, contenidos en los 23 pares de cromosomas, 22 pares denominados autosomas y un par denominado sexual (aproximadamente el 5% del total del ADN celular), los cuales codifican un poco más de 300,000 proteínas. También se encontró que los seres humanos somos similares en un 99.99% y tan solo tenemos el doble de genes que la mosca de la fruta, entre otros datos duros.

Epigenética

Estos datos demostraron que la relación directa un gen = una proteína no se cumple, de modo que debía existir otro mecanismo que influyera en la expresión génica. Este mecanismo, denominado en 1942 por Conrad Waddington (1905-1975) epigenética, se define como «la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos que dan lugar al fenotipo», entendiéndose como los cambios heredables no atribuibles a modificaciones en la secuencia del ADN¹⁻⁷.

Empaquetamiento del ADN

Para poder entender los mecanismos de modificación de la expresión génica se puede resumir que comienzan con un proceso de empaquetamiento del ADN que inicia con la conformación de la doble hélice, la cual se enrolla en los octámeros de histonas y conforma nucleosomas unidos por ADN libre o de unión. Posteriormente, estos nucleosomas se enrollan entre sí y forman solenoides, los cuales se

compactan cada vez más hasta conformar la cromatina y, finalmente, los cromosomas.

Tanto el proceso de empaquetamiento como la expresión génica son regulados por cambios bioquímicos como la metilación del ADN y la acetilación de las histonas.

La metilación es un proceso epigenético que actúa en 2 niveles para la expresión de los genes. En el primero, agrega un grupo metilo en el carbono 5' de la citosina a través de la ADN metiltransferasa o metilasa ubicadas en las islas CpG de la cadena de ADN, en las regiones promotoras, potenciadoras, codificante o silenciadora del gen, generando 5 metilcitosina e impidiendo la unión de los factores de transcripción. En el segundo nivel, la metilación actúa favoreciendo la estructura cerrada de la cromatina.

Se pueden identificar varias funciones de la metilación del ADN:

- Identifica la cadena molde.
- Identifica el origen parental de las regiones selladas.
- Regula los transposones.
- Regula el sellado genómico.
- Regula la expresión génica.
- Regula la diferenciación celular y tisular.
- Actúa como mecanismo de defensa contra mutaciones.
- En regiones no codificantes, protege la integridad de los cromosomas.

Por otro lado, la acetilación de las histonas es un cambio postraducciona mediado por un grupo enzimático denominado N-alfa-acetiltransferasas; en los humanos se han podido identificar 2 tipos: A y B.

A medida que se avanza en el conocimiento de los cambios epigenéticos y de la plasticidad en la expresión génica, se confirma la asociación de estos con la alimentación, con factores dañinos (sustancias, dosis, duración y momento de la exposición, etc.) del medio ambiente, así como con la propia susceptibilidad del ser humano en momentos cruciales del desarrollo, para desarrollar una o varias dolencias como obesidad, diabetes, riesgo cardiovascular, enfermedades neurodegenerativas o cáncer, de las cuales, esta última es en la que se ha presentado el mayor avance.

Se sabe que los tumores en los seres humanos disminuyen el porcentaje de metilación de su ADN hasta en un 50%, lo cual permite la inestabilidad cromosómica y la consecuente aparición de mutaciones en sus genes. Por otro lado, los genes supresores de tumores parecen incrementar su grado de metilación, evitando con esto su expresión, como en el caso de BRCA1, MLH1, MGMT y GSTP1, presentes en el cáncer de mama, colon, cerebro y próstata, entre muchos otros.

Cuidados paliativos y su función

Los cuidados paliativos son aquellos que se enfocan en mejorar la calidad de lo que resta de vida a los pacientes que satisfacen criterios de terminalidad, sin modificar la historia natural de la enfermedad de fondo, atendiendo la sintomatología que puede presentar el paciente y que afecta a su estado de bienestar. Entre los síntomas más importantes se encuentran: dolor, náuseas, emesis, mareo, sequedad de mucosas y estreñimiento. En este caso también podemos identificar los síntomas por medio de aparatos y sistemas involucrados en la enfermedad.

La intervención efectiva del equipo de salud en el tratamiento de la sintomatología puede ser la diferencia entre un duelo sano y uno patológico, lo cual involucra al paciente, al cuidador primario, a la familia e, incluso, en algunos casos, a la red de apoyo general de la persona afectada⁸⁻¹⁵.

En los casos familiares en que se ha demostrado la carga hereditaria de una enfermedad o susceptibilidad a la misma queda de manifiesto que la posibilidad de que uno de los miembros sanos de la familia conviva con uno enfermo es alta, sobre todo en sociedades como la nuestra, en la cual llegan a convivir hasta 3 generaciones o más en el mismo domicilio, transmitiendo con esto hábitos y estilos de vida a las generaciones más jóvenes. En estos casos, la reorientación hacia hábitos y estilos de vida saludables es fundamental para la prevención, en la medida de lo posible y dependiendo de la enfermedad, tomando medidas en 2 líneas: una enfocada a la detección precoz y el tratamiento efectivo, y otra, a retrasar la presentación e intensidad y/o a controlar la enfermedad.

Es por eso que en los cuidados paliativos las acciones se centran en la promoción, la prevención, el fomento y el cuidado por línea de vida, en razón de que la unidad de trabajo es el paciente-familia, y en algunos casos se extiende al ámbito de la comunidad.

Actualmente, el Sistema de Protección Social en Salud (SPSS) cuenta con la afiliación de más de 57 millones de personas, las cuales tienen acceso a servicios de salud definidos en las 3 carteras de servicios, cuyo objetivo consiste en brindar protección a sus afiliados y hacer un uso transversal de los recursos.

- El Catálogo Universal de Servicios de Salud (CAUSES), en el cual se especifican las 285 intervenciones que involucran la suma de 1,620 claves CIE-10 y CIE-9 MC que cubre el SPSS. Dentro del primer conglomerado (intervenciones una a 27) se especifican aquellas orientadas a la prevención y la detección precoz de las enfermedades, y en una de ellas, la intervención 88 (Atención por algunos signos, síntomas y otros factores que influyen en el estado

de salud), se cubre la mayor parte de la sintomatología presentada por los pacientes en situación terminal.

- El Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos, además del CAUSES, da cobertura a 59 intervenciones, entre las que destacan defectos al nacimiento, como los defectos de cierre del tubo neural, defectos cardiovasculares y gastrointestinales congénitos, diversos tipos de cáncer en menores de 18 años, así como cáncer de mama, cervicouterino, testicular, de próstata, de colon y recto y linfoma no Hodgkin, entre otros.
- Además de los programas anteriores, el Seguro Médico Siglo XXI da cobertura a los menores de 5 años en 146 intervenciones.

En adición a la cobertura de intervenciones de las 3 carteras de servicios, el SPSS contribuye con el financiamiento de 29 programas prioritarios de la Subsecretaría de Prevención y Promoción: al cierre de 2014 se programaron poco más de 9,000 millones de pesos a nivel nacional para programas como Cáncer de la mujer, Cáncer de la infancia y adolescencia, Obesidad y riesgo cardiovascular, Diabetes, Salud materna y perinatal, entre otros, los cuales se ven beneficiados mediante el uso de estos recursos para el fortalecimiento de la infraestructura, la plantilla de personal, medicamentos, auxiliares de diagnóstico y otros para la detección y el tratamiento oportunos de la población^{15,16}. El SPSS financia además el programa de Caravanas de la Salud para la atención de intervenciones de CAUSES.

Por otra parte, el SPSS también se involucra en la detección de enfermedades relacionadas con la obesidad, la diabetes y el riesgo cardiovascular, así como en la atención de los embarazos de riesgo y la anemia en la mujer embarazada y en menores de 5 años a través de la consulta segura.

Conclusiones

Queda claro que los cambios epigenéticos influyen en la expresión de los genes que pueden propiciar el desarrollo de una enfermedad grave, llevando a los pacientes a una situación terminal que requerirá de cuidados paliativos, o bien la presentación de malformaciones al nacimiento, como los defectos de cierre del tubo neural, gastroquiasis, labio o paladar hendido o la presencia de grandes síndromes que hacen que los pacientes necesiten cuidados paliativos desde el nacimiento. Dichos cambios epigenéticos pueden disminuir su prevalencia con cambios en el estilo de vida, incluida una alimentación balanceada, de acuerdo con el plato del buen comer y la jarra del buen beber, con la incorporación de actividad física en la rutina diaria, la adición de suplementos como el ácido fólico 3 meses antes y otros 3 durante el embarazo, ácidos grasos omega 3 y 6, y otra serie de acciones preventivas y de promoción que derivan en un estilo de vida saludable¹⁷⁻²¹.

Asimismo, el SPSS reitera su compromiso con los beneficiarios del sistema mediante la promoción de la prevención y la detección oportuna de enfermedades a través del financiamiento de programas preventivos, caravanas de la salud, fortalecimiento de los sistemas estatales de salud, intervenciones preventivas del CAUSES y atención en sus 3 carteras

de servicios, incluido el tratamiento de la sintomatología de los pacientes que satisfacen criterios de terminalidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Rodríguez Dorantes M, López M, Téllez A, et al. Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. *Rev Invest Clin*. 2004;56:56–71.
- Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, et al. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*. 2001;108:E92E925.
- Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet*. 2002;3:415–28.
- Garinis GA, Patrinos GP, Spanakis NE, et al. DNA hypermethylation: When tumour suppressor genes go silent. *Hum Genet*. 2002;111:115–27.
- Ramsahoye BH, Biniszkiwicz D, Lyko F, et al. None-CpG methylation is prevalent in embryonic stem cells and may be mediated by DNA methyltransferase 3a. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:5237–42.
- Costello JF, Plass C. Methylation matters. *J Med Genet*. 2001;38:285–303.
- Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*. 2002;16:6–21.
- Alfaro-Ramírez O, del Castillo T, Morales-Vigil F, et al. Sobre-carga, ansiedad y depresión en cuidadores primarios de pacientes con dolor crónico y terminales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008;46:485–94.
- Pessini L, Bertachini L. Nuevas perspectivas en cuidados paliativos. *Acta Bioethica*. 2006;12:231–42.
- Saunders C. Preface. En: Davies E, Higginson IJ, editores. *The solid facts: Palliative care*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2004.
- Sepúlveda C. Los cuidados paliativos: perspectiva de la Organización Mundial de la Salud. *Dolentium Hominum*. 2005;58:16–9.
- World Health Organization. National cancer control programmes: Policies and managerial guidelines. Geneva: WHO; 2002.
- Pessini L. O idoso e a dignidade no processo de morrer. En: Carvalho Filho ET, Papaléo Netto M, editores. *Geriatría: fundamentos, clínica e terapêutica*. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 755–62.
- World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care in children. Geneva: WHO; 1998 [consultado Oct 2006]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/print.html>
- Actas de la "XIX Conferencia Internacional sobre los Cuidados Paliativos" (11-13 nov., 2004). *Dolentium Hominum*. 2005;58:8.
- Catálogo Universal de Servicios de Salud, 2014.
- McDonald SD, Ferguson S, Tam L, et al. The prevention of congenital anomalies with periconceptional folic acid supplementation. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003;25:115–21.
- Berry RJ. Prevention of neural tube defects with folic acid. *N Engl J Med*. 2004;20:11–21.
- Durga J. Mejor rendimiento cerebral en ancianos que reciben ácido fólico. *Lancet*. 2007;360:1234–8.
- Tang LS, Włodarczyk BJ, Santillano DR, et al. Developmental consequences of abnormal folate transport during murine heart morphogenesis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70:449–58.
- Xacur-García F, Castillo-Quana JI, Hernández-Escalante VM, et al. Genómica nutricional: una aproximación de la interacción genoma-ambiente. *Rev Med Chile*. 2008;136:1460–7.