

La fórmula del principio de la locura

M. C. M. Ernesto Antonio Guerrero Lara

y

Dr. Jesús Efrén Pérez Terrazas

Facultad de Matemáticas,
Universidad Autónoma de Yucatán

ernesto.guerrero@uady.mx; jperez@uady.mx

RECIBIDO: 17 de mayo de 2013

ACEPTADO: 23 de agosto de 2013

RESUMEN

¿Qué haríamos si pudiéramos saber, con una precisión razonable, el momento en que moriremos? ¿Qué haríamos si alguien nos dijese que mediante una fórmula puede predecir, con una buena aproximación, la edad en que empezaremos a decaer hacia el fatal desenlace? Aunque suene a ficción, hay algunas enfermedades para las que sí existen tales fórmulas, como es el caso de la “Corea de Huntington”¹.

INTRODUCCIÓN

En el código genético de cada persona están las instrucciones para construir y mantener funcionando su cuerpo. Dichas instrucciones están escritas en un lenguaje químico basado en cuatro letras que se denotan como A por el nucleótido adenina, G por la guanina, C para la citosina y T para la tiamina. Este lenguaje químico se estructura en palabras de tres letras y el modo en que esas palabras se organizan indica cómo construir desde un depósito de grasa abdominal hasta la enorme complejidad del cerebro.

¹La costumbre al nombrar enfermedades es que se usa el apellido del primer médico que la estudia en detalle. En 1872 George Huntington describió cuidadosamente este padecimiento y cómo se transmitía de padres a hijos. El término *corea* se refiere a los movimientos involuntarios que presentan la mayoría de los afectados. Coloquialmente varias coreas son denominadas como “baile de San Vito”.

A veces en el código genético se dan casos de tartamudeo. Por ejemplo, en el gen de la Huntingtina, ubicado en el cromosoma 4, todos los humanos tienen una repetición de nucleótidos, que se puede expresar como CAG-CAG-...-CAG. Si en dicho gen hay pocas repeticiones, entonces es casi seguro que la vida de una persona transcurrirá sin que se preocupe por esa curiosidad escondida en las células, pero si tiene 36 o más repeticiones, entonces a mediana edad, a veces antes, se experimentará un deterioro incurable que se irá agravando hasta una invalidez absoluta y una muerte prematura.

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Dentro de los trastornos hereditarios no clásicos se encuentran las enfermedades causadas por mutaciones en secuencias repetidas de trinucleótidos en expansión: esta frase es la forma elegante de decir que en los genes hay algo parecido al tartamudeo. Estas repeticiones fueron descubiertas en 1991 como causa del síndrome del gen X frágil. Desde entonces se ha conseguido determinar el origen de un poco más de 40 enfermedades humanas relacionadas con estas repeticiones, como por ejemplo, la enfermedad de Huntington.

La enfermedad de Huntington es de origen genético, implacablemente progresiva y produce una degeneración neuronal, lo que conlleva problemas psiquiátricos, declinación de la capacidad mental, movimientos involuntarios y muerte en un tiempo *aproximado* de 15 años.

La edad de inicio de la enfermedad es más frecuente en la cuarta y quinta décadas. Los individuos con esta enfermedad tienen un riesgo aumentado de suicidio, aunque la causa natural más frecuente de deceso es la infección intercurrente.

El gen HD codifica una proteína conocida como huntingtina. Los genes normales contienen de seis a 35 copias de la repetición CAG; cuando el número aumenta más allá de este nivel aparece la enfermedad. Existe una relación inversa entre el número de repeticiones y la edad de inicio, de modo que las repeticiones más largas se asocian con un comienzo más precoz.

MODELO

La cantidad de repeticiones que cada persona tiene de la palabra CAG en el gen de la huntingtina puede ser calculada pero aún no es posible curar la enfermedad. Lo único que en la actualidad queda por hacer, es tratar de tener una idea del momento en que aparecerán los síntomas y de cuándo se producirá la muerte.

Para determinar la relación entre la cantidad de repeticiones CAG en el gen de la huntingtina y las consecuencias de la enfermedad de Huntington, se deben estudiar los casos conocidos; por ejemplo, consideremos los siguientes datos que son aproximaciones de los que muestran en la figura 3 del artículo de Trottier y cols. (1994):

<i>Número de repeticiones:</i>	40	40	42	42	43	43	43	43	43	43	44	44	44	45	46
<i>Edad de inicio de la enfermedad:</i>	51	52	44	45	44	50	51	55	56	70	32	34	40	40	40

<i>Número de repeticiones:</i>	46	47	48	48	48	48	48	49	49	50	51	51	66	72	87
<i>Edad de inicio de la enfermedad:</i>	50	30	20	30	35	40	43	32	34	32	37	38	20	15	8

A continuación le platicaremos al lector cómo construir una fórmula para aproximar los datos y predecir casos no descritos, con la intención de mostrar cómo, a partir de una investigación médica real, se puede crear una fórmula con herramientas muy comunes, y disponibles en *software* de fácil acceso.

El procedimiento que se explica a continuación puede realizarse con las herramientas usuales de *Excel*. Sin embargo, en esta explicación se considerará que ya hay experiencia manejando ese paquete, así como algunas nociones de matemáticas.

Para graficar los valores conviene escribirlos en dos columnas contiguas. Después se usa la pestaña de la barra superior que dice “Insertar”; al desplegar las opciones elegimos un gráfico descrito como “Dispersión”, lo que generará una imagen parecida a la que se muestra en la figura 1.

Como se puede observar, los puntos no parecen tener una relación simple de describir, salvo que a mayor número de repeticiones la enfermedad se presenta más temprano. Los puntos no trazan una curva tan delgada y perfecta como las de los libros de geometría analítica, principalmente porque hay más factores que afectan la aparición de los síntomas: tal vez, aún teniendo esta enfermedad, la mejor estrategia de vida sea comer saludablemente, hacer suficiente ejercicio y no fumar.

Una técnica que frecuentemente funciona en estos casos es transformar los resultados mediante el uso de la función logaritmo natural. Esta transformación se aplicará al eje vertical que representa la edad del individuo. En otras palabras, en lugar de considerar la coordenada (40 repeticiones,

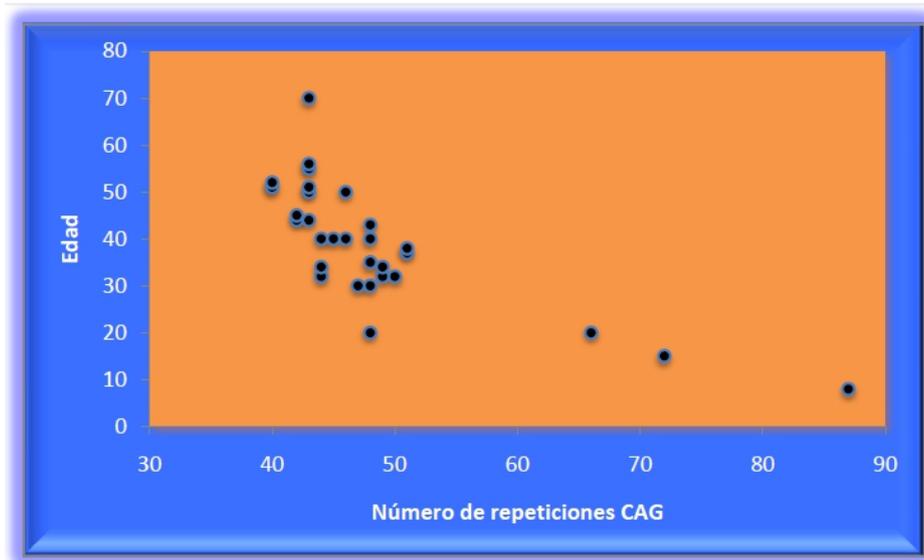


FIGURA 1.

51 años), se usa la coordenda $(40, \ln 51) = (40, 3.93)$. Con este cambio se obtiene el gráfico de la figura 2.

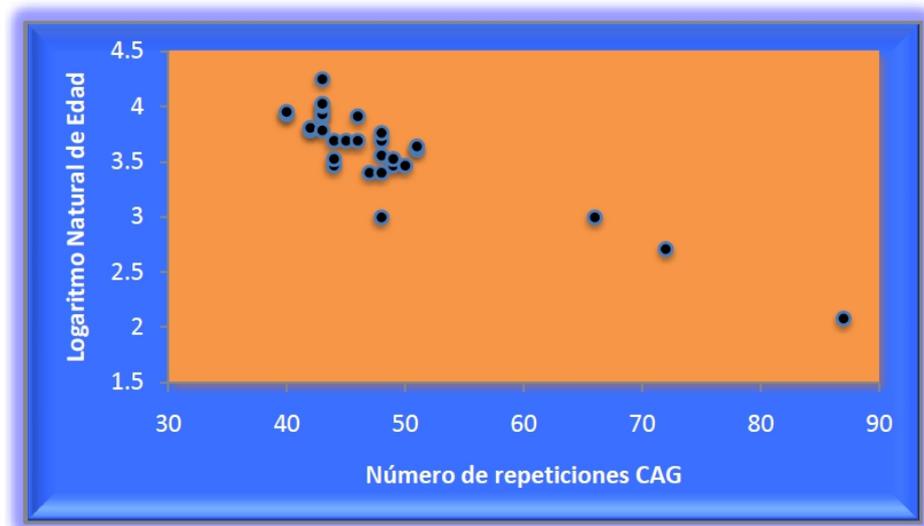


FIGURA 2.

En este gráfico se puede apreciar que los datos, después de haber sido transformados, se parecen más a una línea recta, por lo que el siguiente paso es determinar cuál es la línea más adecuada. El método de mínimos

cuadrados² es una herramienta matemática que determina la recta que más se ajusta a los puntos originando el menor error posible entre los datos reales y los que calcula el modelo. La recta ajustada y su ecuación se presentan en el gráfico de la figura 3.

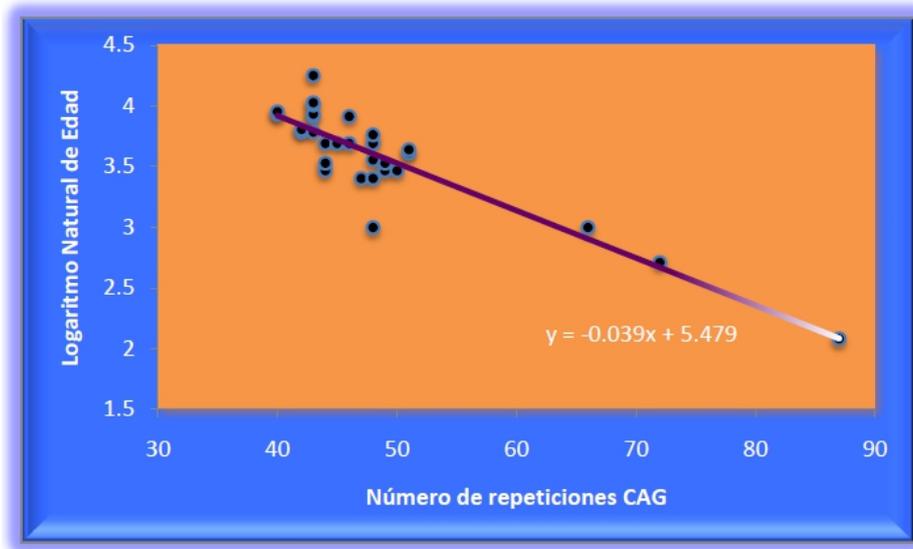


FIGURA 3.

La variable y de la ecuación representa el logaritmo natural de la edad en la que se presenta la enfermedad, mientras que la variable x representa en número de repeticiones CAG. La relación entre y y x es

$$y = -0.0391x + 5.4797.$$

Como lo que se desea es encontrar una relación entre la edad en la que se presenta la enfermedad (no el logaritmo de la edad) y el número de repeticiones, haciendo un despeje matemático se obtiene que:

$$\begin{aligned} &\text{Edad en que inician los síntomas} \\ &= 239.15216 * (0.96175071)^{(\text{Número de repeticiones CAG})} \end{aligned}$$

Si se aplica esta fórmula se obtiene la siguiente tabla:

²El método de mínimos cuadrados fue descrito por Carl Friedrich Gauss, conocido como *El príncipe de las Matemáticas*, desde el siglo XVIII. Él lo usó para calcular las órbitas de asteroides y cometas, y aún se utiliza todos los días en las más diversas disciplinas, como la medicina.

<i>Número de repeticiones:</i>	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66
<i>Edad de inicio de la enfermedad:</i>	31.5	30	29	28	27	26	25	24	23	22	21	20	19.5	19	18

CONCLUSIONES

¿Qué debería decir un médico a un paciente con 66 repeticiones CAG en el gen de la huntingtina?, ¿puede asegurarle que empezará a tener problemas a los 18 años y que morirá antes de lo 40?

En realidad el médico no puede ser tan categórico, pues como los datos muestran, hay otros factores que influyen en el inicio de la enfermedad, así que lo que puede comunicar es que es *probable* que el paciente experimente problemas al terminar la adolescencia y que *posiblemente* no supere la madurez.

¿Qué se podría hacer con tal información?³ Al menos procurar no tener descendencia, pues las repeticiones, cuando se rebasa una cierta cantidad, se incrementan en la siguiente generación. Si a esto se agrega que el gen que expresa la enfermedad es dominante, veremos que el hijo de alguien que padece Corea de Huntington tiene al menos un 50% de probabilidad de heredarla, y que en tal caso su enfermedad será más severa.

Además de esto, mientras no haya otros avances médicos significativos, tal vez sólo queda tomar la buena actitud de los personajes de varias películas, que a sabiendas de que tienen una expectativa de vida más corta que los demás, se dedican a disfrutar de cada día más intensamente, a poner sus asuntos en orden y a tener paz espiritual.

Cuando los autores pensamos al respecto, creemos que deberíamos de hacer lo mismo, y también cuidar de nuestra salud, pues nunca se sabe lo que traerá cada nuevo día.

REFERENCIAS

- [1] Kumar, V., A. Abbas, N. Fausto y J. Aster, *Patología estructural y funcional*, octava edición, Elsevier Saunders, 2010.
- [2] Ridley, M., *Genoma. La autobiografía de una especie en 23 capítulos*, Taurus, Grupo Santillana de Ediciones S. A., 2001.

³A través del personaje de la Dra. Remy Hadley, más conocida como “trece” en la serie televisiva “Dr. House”, se nos propone reflexionar sobre la angustia que se experimentaría ante la posibilidad de tener la enfermedad de Huntington y las dudas de usar un *test* para saber con certeza si se tiene o no.

- [3] Trottier, Y., V. Bincalana, J-L. Mandel, “Inestability of CAG Repeats in Huntingtons Disease: Relation to Parental Transmission and Age of Onset”, *J. Med. Genet.* **31** (1994) pp. 377–382.
- [4] artículo de Wikipedia actualizado el 26 de junio de 2012 a las 12:38.
- [5] artículo de Wikipedia actualizado el 22 de junio de 2012 a las 8:07.



En rosa. Camino a Coroneo, Gto.

Rodolfo Rivera Peña, refeo70@hotmail.com