

# GENETICA

NEWSLETTER

CONCEPTOS Y NOVEDADES EN GINECOLOGIA, OBSTETRICIA Y NEONATOLOGIA

JUNIO 2005

"Newsletter": "el método más eficaz y económico para educación y actualización médica a distancia" (\*).

NUMERO 11

## Editorial

### CARRERA UNIVERSITARIA DE GENETICA MEDICA

El impacto de la Genética Médica se refleja hoy no sólo en la Obstetricia, Ginecología, Neonatología o disciplinas afines. Sin embargo, uno de sus grandes desafíos es la capacitación y certificación de posgrado.

El vertiginoso avance en el conocimiento de mecanismos genéticos en el área de la salud y el interés de los profesionales médicos por perfeccionarse en esta especialidad determinan la necesidad de generar sistemas de capacitación idóneos y reconocidos en el ámbito universitario. Con este fundamento hemos elaborado una carrera de Genética Médica universitaria en el ámbito del Instituto Universitario CEMIC (IUC).

La Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación

Universitaria (CONEAU) por Resolución N° 685 del 28 de junio de 2004 aprobada por el Ministerio de Educación, otorgó el aval para iniciar, este año, dicha carrera, cuyos requisitos son, por ejemplo, haber tenido previamente, un mínimo de dos años de Residencia Médica o Concurrencia reconocida en algunas de las especialidades "troncales" de la Medicina. El cuerpo docente está compuesto por especialistas calificados, con reconocimiento nacional e internacional.

**Dr. Tetsuji Matayoshi**

**Dr. Enrique Gadow**

Los interesados podrán solicitar mayor información en las siguientes direcciones: Galván 4102 (1431) Buenos Aires, Argentina.

Tel. 4546-8248 / 8290. Fax: 4541-3790

e-mail: iuc@cemic.edu.ar - genetica@cemic.edu.ar

#### La experiencia de Chile

### EL ACIDO FOLICO EN LA PREVENCION PRIMARIA DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

A comienzos de la década de los 90, trabajos randomizados mostraron que el ácido fólico (AF) o multivitamínicos que lo contuvieran, podían reducir significativamente el riesgo de volver a tener hijos con defectos del tubo neural (DTN). En 1992 el Servicio de Salud Pública de EE.UU. recomendó que todas las mujeres en edad fértil y que pudieran embarazarse, debían recibir 400 ug de AF diarios.

Está demostrado que la administración periconcepcional de 0,4 mg (400 ug) diarios de AF previene la ocurrencia del 50% de los defectos de cierre del tubo neural y hasta el 70% de sus recurrencias (habiendo antecedentes de un hijo con DTN) si la dosis es 10 veces mayor, de 4 mg diarios. El cierre del tubo neural se completa a los 28 días de gestación y en la práctica son pocas las mujeres que consultan antes de esa fecha; incluso muchas de ellas a esa altura ni saben que están embarazadas.

En Chile, desde el 1° de enero de 2000 y por disposición del Ministerio de Salud, se está fortificando la harina de trigo usada en la fabricación de pan con 220 ug de AF por cada 100 g de harina, con el objeto de tratar de prevenir la ocurrencia y recurrencia de DTN en la población. Como hay 83 g de harina en cada 100 g de pan y como el consumo medio en Chile es de por lo menos 200 g por persona por día,

esta concentración resultaría en una suplementación de 364 ug diarios de AF, la que se aproxima a los 400 ug diarios recomendados para la prevención de los DTN.

El Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), creado en 1967 por el Dr. Eduardo Castilla, director del Programa, es un estudio clínico-epidemiológico de base hospitalaria que cuenta con más de 90.000 recién nacidos con malformaciones congénitas en 4.000.000 de nacimientos examinados.

Desde 1969 existen en Chile maternidades participantes del ECLAMC que, hasta la fecha, han mantenido un registro ininterrumpido de malformaciones. Dada la disponibilidad de las frecuencias de los DTN en el país antes y después de la fortificación con ácido fólico, fue posible evaluar el impacto de esta política de prevención en la reducción de la periodicidad en este tipo de defectos congénitos.

El material fue dividido en tres períodos: 1982-1989, 1990-2000 y 2001-2002 con 176.122, 176.958 y 113.268 nacimientos, respectivamente. Los dos primeros corresponden a la etapa pre-fortificación y el último a la pos-fortificación. Diferentes métodos de análisis fueron utilizados para comparar la reiteración entre los períodos.

Las tasas por 10.000 nacimientos para espina bífida

(\*). American Journal of Human Genetics 52: 225 y 53: 1336, 1993.

fueron 9.3 casos en 1982-1989; 9.3 en 1990-2000 y 4.8 en 2001-2002. No se observan diferencias en la frecuencia entre los períodos pre-fortificados, en tanto que la reducción en el período post-fortificado fue de aproximadamente 50%. Para anencefalia fueron 6.4 casos por 10.000 nacimientos (1982-1989), 8.2 (1990-2000) y 3.2. (2001-2003). El impacto de la reducción fue del 42%.

En resumen, las frecuencias de ambas malformaciones no mostraron tendencias en descenso antes de la fortificación y la reducción de los DTN fue de aproximadamente 45%.

**Dr. Jorge Lopez Camelo**

*López-Camelo JS, Orioli IM, Dutra MD, Nazer-Herrera J, Ojeda ME, Canessa A, Wettig E, Fontannaz AM, Mellado C, Castilla EE.*

## ¿QUE SON LOS GENES CANDIDATOS?

### Una nueva visión en el estudio de las enfermedades con base genética

Uno de los conceptos que alcanza renombre a partir de la aplicación de las técnicas de genética molecular en el estudio de la etiopatogénesis de las enfermedades es el de "gen candidato", donde las enfermedades humanas son consideradas como el resultado de una compleja interacción entre los genes de un individuo (interacción gen-gen) y de éstos con su medio ambiente (interacción gen-ambiente). Ahora bien: ¿Qué entendemos por gen candidato?

Un gen candidato es aquel del cual se "sospecha" que puede estar relacionado con una enfermedad o condición particular. Esta "sospecha" puede surgir básicamente de dos tipos de evidencias:

1) Que se encuentre una asociación entre la patología de interés y la región específica donde este gen se localiza dentro del cromosoma (loci).

2) Que se conozca la función celular de la proteína codificada por dicho gen y que de acuerdo con la etiología de la enfermedad sea posible pensar la ausencia o el mal funcionamiento de esa proteína.

Estas técnicas han sido de gran relevancia para el estudio de enfermedades monogénicas como la fibrosis quística. Pero la gran mayoría de las enfermedades con base genética no presenta un patrón de herencia claro y se las conoce como "multifactoriales", es decir que se cree que intervienen en su etiología varios genes y factores de riesgo ambientales. Un buen ejemplo es la **endometriosis**. Varios estudios han aportado evidencias de que un componente genético es importante, observándose una tendencia a la agregación familiar y un incremento en el riesgo de recurrencia del 5 al 7% en parientes de primer grado (padres-hijos-hermanos).

Sin embargo, se conoce relativamente poco acerca de su etiología y patogénesis. Recientes revisiones sobre el tema (*Bischoff and Simpson 2000, 2004; Campbell and Thomas, 2001*) La consideran como poligénica y multifactorial y reportan una serie de regiones cromosómicas y genes candidatos que podrían estar relacionados con una mayor susceptibilidad a sufrirla.

La búsqueda de genes candidatos de susceptibilidad hereditaria a la endometriosis se encuentra en sus comienzos.

La mayor esperanza al respecto está colocada en proyectos como el Oxford Endometriosis Gene (OXEGENE), un estudio multicéntrico cuyo objetivo principal es identificar los loci asociados a la susceptibilidad a endometriosis a

través de estudios de ligamiento genético y la identificación de los genes involucrados mediante clonamiento posicional.

### LOS ABORDAJES EXPERIMENTALES

**Genes candidatos posicionales:** Generalmente, en este caso no se tiene información sobre el gen o los genes deficientes y/o sobre la naturaleza del defecto metabólico que determina el fenotipo anómalo. Es así como la asociación entre la patología y una región específica del cromosoma puede surgir a partir de la evidencia de estudios citogenéticos donde los individuos afectados presentan aberraciones cromosómicas (deleciones, duplicaciones, translocaciones, etc.) que incluyen a esta región.

Otra posibilidad es a partir de estudios en familias que presentan más de un individuo afectado mediante la realización de lo que se conoce como "barrido genómico" ("*genome-wide screens*"). Para ello se utilizan polimorfismos génicos como "marcadores" que cubren toda la extensión del genoma (todos los cromosomas).

A partir de estudios epidemiológicos de este tipo y de otros diseños con algunas variantes metodológicas (área de la Epidemiología Genética o Molecular) se aplican métodos estadísticos para determinar la distancia física entre estos marcadores y el posible gen responsable de la enfermedad.

Luego de la identificación de una determinada región cromosómica asociada con la patología, es posible buscar los que mapean dentro de esta región y que de acuerdo a las funciones biológicas conocidas o probables de sus productos génicos, se convierten en genes candidatos para la enfermedad.

**Genes candidatos funcionales:** En este caso se tiene información sobre una determinada proteína con función conocida y sobre la base de la relación entre esa función y la patogénesis de la enfermedad, puede considerarse que el gen que codifica para la proteína (el cual aún no ha sido identificado) es un buen gen candidato para la patología.

Una vez determinada su secuencia se realizan comparaciones entre la de individuos sanos y la observada en individuos afectados, de manera de determinar si existen variaciones en la progresión (mutaciones) que puedan alterar la función del producto proteico o su nivel de expresión.

Más allá de la estrategia experimental utilizada, es importante resaltar que muchos genes candidatos diferentes son

estudiados antes de identificar los que están realmente asociados a un trastorno particular.

La evidencia final para aceptar que un gen candidato está realmente determinando la patología estudiada requiere la observación de que el gen normal corrige el fenotipo anormal y/o que la variante mutada produce el fenotipo anómalo.

El proceso de identificar y analizar genes candidatos puede llevar bastante tiempo hasta su confirmación defini-

tiva como gen involucrado directamente en la etiopatogénesis o en la susceptibilidad a sufrir una enfermedad, pero sin lugar a dudas este arduo camino abre una amplia perspectiva para la comprensión de los mecanismos patogénicos subyacentes, el diagnóstico y la posibilidad de tratamiento y prevención de trastornos prevalentes como el **Parto Prematuro**.

Lic.Fernando A. Poletta - ECLAMC

## ABORTO RECURRENTE

Entre los embarazos clínicamente reconocidos, un 15% termina en un aborto espontáneo. La mayoría de las veces se trata de un hecho aislado y la causa más frecuente es una anomalía de cromosomas. Cuando los abortos espontáneos son dos o más puede considerarse a la pareja como abortadora recurrente.

Esta situación afecta al 1% de las parejas. La incidencia es un poco mayor que la esperable por azar, ya que como el 15% de los embarazos termina en un aborto espontáneo, el porcentaje teórico de 3 abortos consecutivos sería del 0,34%.

Su repetición ha sido señalada como una experiencia emocionalmente devastadora para dichas parejas. Por otra parte, ha sido estudiado que en un 50% de los casos, luego de diferentes evaluaciones médicas, no se encontrara ninguna causa.

A pesar de que se ha demostrado que al menos un 50% de los abortos espontáneos en el primer trimestre se debe a anomalías de cromosomas del embrión, existe un creciente interés por diferentes mecanismos responsables de esta anomalía que alienta tanto a profesionales como a pacientes a posibles tratamientos.

Es importante señalar que las mujeres con aborto recurrente de causa idiopática tienen un pronóstico reproductivo excelente sin que medie ninguna intervención farmacológica, con una tasa de embarazo futuro que ronda el 66 y el 75% de éxito.

Se mencionan a continuación las 12 mejores evidencias concernientes al diagnóstico y tratamiento de parejas con abortos recurrentes.

**1.- Cariotipo de pareja.** Entre el 5 y el 10% de los casos, uno de los miembros resultará portador de una translocación balanceada. Necesitan asesoramiento genético para comprender el pronóstico personal y familiar. Se han publicado promisorios resultados de embarazos a término a través de la realización de diagnóstico genético preimplantación.

**2.- Cariotipo de productos de la concepción.** Por lo menos un 50% de las veces tendremos una anomalía de cromosomas. La realización de un cariotipo del embarazo detenido resulta una excelente oportunidad para hacer un diagnóstico y proporcionar un pronóstico más preciso. Asimismo, se evitan estudios diagnósticos y tratamientos innecesarios generando un mayor costo-efectividad y eficacia de los recursos en salud.

**3. Anticuerpos antifosfolípidicos.** Este síndrome requiere para su diagnóstico de la presencia de criterio clínico y de laboratorio. En este último debe presentar uno de los siguientes:

- Anticoagulante lúpico (LAC) positivo.
- Anticardiolipina (aCL) IgG o IgM >15-20 (positivo medio o alto).

Los anticuerpos antifosfolípidicos y el LAC deben ser positivos en dos determinaciones separadas por 6 semanas o más

### Revisión de la conducta basada en evidencia

después de la primera determinación.

En los criterios clínicos también debe presentar uno de los siguientes:

- Trombosis (sin causa conocida) venosa o arterial.
- 3 o más abortos de < 10 semanas.
- 1 muerte fetal > 10 semanas.
- Parto prematuro < 34 semanas por:
  - insuficiencia placentaria.
  - preeclampsia severa o eclampsia.

Es importante destacar algunas características de estos anticuerpos.

- Su detección presenta considerable variación entre diferentes laboratorios.
- Presentes en el 15% de las parejas con aborto recurrente.
- Exponen una alta tasa de falsos positivos; se encuentran en un 2 a 5% de mujeres sin ningún trastorno reproductivo ni trombosis.

Existen evidencias de que el tratamiento de una paciente con este síndrome durante el embarazo mejora la tasa de recién nacidos a término en un 54%. La indicación actual es tratamiento combinado con heparina y aspirina.

**4. Anatomía uterina.** Las malformaciones uterinas congénitas o adquiridas han sido asociadas con abortos recurrentes con la hipótesis de que la implantación en tabiques uterinos no permitiría un adecuado desarrollo del embrión. Sin embargo, su contribución real es difícil de determinar.

En primer lugar, porque su prevalencia y las implicancias reproductivas en la población general no han sido claramente establecidas. En segundo lugar, porque los trabajos que han investigado la asociación con aborto recurrente no son uniformes e involucran tanto a embarazos de primer y segundo trimestre como a diferentes estudios diagnósticos. La evaluación recomendada por expertos es la ecografía transvaginal.

**5. Estudios hormonales.** Algunas enfermedades sistémicas han sido asociadas con aborto recurrente. Sin embargo, en la actualidad no se recomienda la realización de *screening* de rutina para diabetes o enfermedad tiroidea ante la ausencia de signos y síntomas.

**6. Estudios inmunológicos.** La mejor evidencia disponible a través de estudios aleatorios y controlados ha demostrado que el tratamiento de pacientes con inmunoglobulina endovenosa o la inmunización con leucocitos paternos no mejora la tasa de recién nacidos vivos con respecto al placebo.

**7. Estudios infecciosos.** Cualquier infección que conduzca a una bacteriemia o viremia puede ser responsable de un aborto esporádico. Sin embargo, el verdadero rol de esas infecciones en abortos recurrentes no es claro. Para que un agente pueda ser

implicado como causante, debe poseer la capacidad de persistir en el tracto genital de manera asintomática.

La vaginosis bacteriana ha sido implicada como un factor de riesgo para parto pretérmino o abortos en el segundo trimestre. No obstante, la asociación con abortos en el primer trimestre no es consistente.

**8. Trombofilias.** Diferentes estudios retrospectivos han hallado una asociación entre trombofilias hereditarias, abortos espontáneos precoces y tardíos y complicaciones durante el embarazo.

Hasta el momento, las implicadas son: resistencia a la proteína C activada, déficits de proteína C y S, de antitrombina III, hiperhomocisteinemia y mutaciones en el gen de la protrombina.

La eficacia de la tromboprolifaxis durante el embarazo en casos con trombofilias hereditarias con el objeto de mejorar la tasa de recién nacidos vivos, no ha sido evaluada en estudios prospectivos. Puede estimarse la realización de un tratamiento dentro del contexto clínico-antecedentes personales de trombosis- y/o antecedentes familiares, con el objeto de disminuir la morbilidad materna.

**9. Apoyo psicológico.** La situación emocional por la que pasan las parejas que pierden embarazos es difícil. Para mujeres que experimentaron pérdidas repetidas, el stress emocional puede ser aún más importante.

**TABLA 1. Niveles de evidencia**

1. Recomendaciones basadas en evidencias consistentes (Grado A).
2. Recomendaciones basadas en evidencias limitadas (Grado B).
3. Recomendaciones basadas en opinión de expertos (Grado C).

**TABLA 2. Estudios y tratamiento RECOMENDADOS**

1. Realizar cariotipo de la pareja para evaluar translocaciones balanceadas (Grado C).
2. Evaluar anatomía uterina con ecografía transvaginal. Si presenta serum uterino, evaluar y reseca por vía histeroscópica (Grado C).
3. Realizar cariotipo del embarazo detenido (Grado C).
4. Si no tiene causa aparente, asesorar sobre las altas posibilidades de éxito sin ningún tratamiento (Grado C).
5. Si presenta tres abortos espontáneos: evaluar aCL y LAC. Si los resultados son positivos en 2 ocasiones (6-8 sem), realizar tratamiento con AAS y heparina en el próximo embarazo (Grado A).
6. Estudios de trombofilias hereditarias ante la presencia de antecedentes de trombosis personales o familiares.

**TABLA 3. Estudios y tratamiento NO RECOMENDADOS**

1. Inmunización con leucocitos y tratamiento con inmunoglobulina endovenosa no son beneficiosos (Grado A)
2. No existe asociación entre aborto recurrente e hiperprolactinemia (Grado A).
3. En pacientes con poliquistosis ovárica no mejora la tasa de RN vivos el tratamiento con LH (Grado A).
4. La asociación con fase lútea inadecuada es controvertida (Grado B).
5. El soporte de fase lútea con progesterona no es efectivo y presenta efectos adversos leves y severos (Grado B).
6. No se recomienda solicitar estudios de rutina sin una sospecha clínica extra: histerosalpingografía, cultivos vaginales, DBT, hipotiroidismo (Grado C).

Florencia Petracchi

## EDITORIAL

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas CEMIC - Fundación Norberto Quirno  
Sección Genética  
Departamento de Ginecología y Obstetricia  
Instituto Universitario CEMIC

- GENETICA CLINICA Y REPRODUCCION.
- CITOGENETICA Y GENETICA MOLECULAR.
- DISMORFOLOGIA.
- GENETICA POBLACIONAL.

Secretaría de Redacción:  
Julia Raggi

Dirección Postal: "Newsletter"  
Sección Genética, Galván 4102  
(1431) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: 4546-8248  
Fax: 4541-3790  
genetica@cemic.edu.ar

Todos los derechos reservados.

Registro de la Propiedad Intelectual:  
en trámite.

# GENETICA

NEWSLETTER

CONCEPTOS Y NOVEDADES EN GINECOLOGIA, OBSTETRICIA Y NEONATOLOGIA