

GENETICA

NEWSLETTER

CONCEPTOS Y NOVEDADES EN GINECOLOGIA, OBSTETRICIA Y NEONATOLOGIA

JUNIO 1997

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

NUMERO 4

Editorial

Congreso Mundial de Genética Humana

REUNION SATELITE EN CEMIC, BUENOS AIRES

Con excelentes resultados se realizó en Buenos Aires, en agosto pasado, la Reunión Satélite sobre "Genética en Reproducción y Diagnóstico Prenatal" previa al 9º. Congreso Internacional de Genética Humana, que tuvo como sede la ciudad de Río de Janeiro.

Los principales protagonistas fueron los seis invitados extranjeros provenientes de Edimburgo, Escocia; de las Universidades Baylor, Jefferson y California, de EEUU y del Instituto Pasteur, de Francia, quienes no sólo nos enriquecieron a través de más de 15 conferencias y participación en mesas de discusión, sino que también accedieron permanentemente al diálogo directo con los concurrentes. El programa estuvo complementado

con la presencia de reconocidos invitados locales.

La jerarquía del programa fue reconocida por la comunidad de profesionales relacionados a estas disciplinas, como ginecólogos especialistas en fertilidad, obstetras, neonatólogos, andrólogos, genetistas, citogenetistas, bioquímicos, biólogos, ecografistas, entre otros. La concurrencia superó las expectativas e incluyó asistentes del interior, de Chile, Brasil y Uruguay.

Finalmente, debemos destacar el fuerte apoyo institucional brindado por CEMIC, que resultó esencial para la organización de la reunión.

Dr. Lucas Otaño

Manejo clínico de las parejas con antecedentes de aborto

Análisis cromosómico del material de aborto

El aborto espontáneo es una de las complicaciones médicas más frecuentes del ciclo reproductivo femenino.

A pesar de su relativa frecuencia, implica para la pareja no sólo una complicación médica sino que conlleva el impacto emocional que representa la pérdida de un embarazo, que se acentúa cuando, al analizar los casos, la causa permanece desconocida la mayor parte de las veces.

La falta de una respuesta puede ser determinante. En ocasiones predispone al médico a indicar múltiples exámenes complementarios que habitualmente finalizan en conclusiones nulas. Dicha situación genera, un estado de ansiedad en la próxima concepción, pudiendo resultar en conductas diagnósticas o terapéuticas inapropiadas.

Si bien es sabido que al menos el 50% de los abortos espontáneos presenta una anomalía en el cariotipo, el análisis cromosómico de ese material es poco frecuente.

En la siguiente presentación se intentará rever los recientes avances en el cultivo y análisis cromosómico del material de aborto, presentando datos que confirmen el beneficio práctico que representa su uso.

Epidemiología del aborto espontáneo

El concepto tradicional sobre la frecuencia de aborto indica que aproximadamente el 15% de las gestaciones se perderán antes de las 20 semanas de embarazo y que cerca del 50% de estas pérdidas embriofetales presentan alteraciones cromosómicas mayores.

Históricamente un aborto espontáneo era diagnosticado después de la dilatación del orificio

Datos recientes sugieren que la proporción de anomalías cromosómicas en material de abortos va del 69% al 83%.

cervical, la eliminación de restos trofoblásticos o el sangrado profuso. Por lo tanto, en décadas anteriores, un 75% de los abortos eran diagnosticados luego de las 7 u 8 semanas y de ellos un tercio luego de las 12. Es por ello que los estudios iniciales sobre la frecuencia de anomalías cromosómicas en material de aborto excepcionalmente investigaban aquellos que ocurrían antes de las 8 semanas. La proporción estimada de un 50% de anomalías cromosómicas fue obtenida entonces en diferentes series que incluían gestaciones entre las 8 y 11 semanas.

Actualmente está demostrado que sólo el 7% de los embarazos con actividad cardíaca comprobada entre las 7 y 8 semanas termina en aborto. El desarrollo de técnicas hormonales para el diagnóstico precoz del embarazo a sólo 20 a 25 días posconcepción ha permitido estimar que la proporción de pérdidas embrionarias tempranas sobre el total de las concepciones humanas va aproximadamente de un 50 a un 70%. Estos avances han cambiado el concepto de que sólo el 25% de los abortos ocurren antes de las 7 semanas.

Probablemente muchos de aquellos abortos que en los primeros trabajos no pudieron ser analizados por un fracaso en el cultivo, corresponderían a muestras con aberraciones cromosómicas. Por lo tanto, la proporción estimada de un 50% de anomalías del cariotipo en material de aborto es objeto de constante reevaluación, sobre todo si se tiene en

cuenta que cuanto más temprano es el aborto, mayores la frecuencia de anomalías cromosómicas detectadas.

Cultivo de tejido y análisis cromosómico

La evaluación cromosómica de cualquier material biológico requiere de células con alta capacidad de división. Los estudios que inicialmente evaluaron el cariotipo en material de aborto reportaron una probabilidad de éxito en los cultivos de sólo el 50%. Las gestaciones detenidas tempranamente y retenidas "in útero" durante días o aún semanas antes de la aparición de sintomatología, eran la principal razón por la cual el tejido remitido al laboratorio estaba compuesto de células no viables. Estudios posteriores confirmaron que la probabilidad de éxito en los cultivos era mayor cuando se sembraban vellosidades coriales que cuando se utilizaban otros tejidos como piel fetal, amniocitos o linfocitos. Dicho avance fue seguido de mejoras en los medios de cultivo, en la calidad de la toma de la muestra y en la metodología de análisis cromosómico directo.

Actualmente la probabilidad de arribar a un diagnóstico en material de aborto es del 69 al 99% de los casos.

Evaluación de las parejas con antecedentes de aborto

El estudio de estas parejas se recomienda generalmente luego de la segunda o tercera pérdida embriofetal temprana. Respetando los diferentes protocolos y asumiendo que la evaluación está indicada, la extensión y los alcances de dicha evaluación no están estandarizados. En general, la tendencia es solicitar el mayor número de test posibles para descartar todas las etiologías

(Continúa en página 2)

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

conocidas tales como factores hormonales, genéticos, anatómicos, autoinmunes, infecciosos, etc.

Sin embargo, en numerosos casos el resultado de todos los exámenes complementarios mencionados no permite arribar a una conclusión sólida de causa-efecto de aborto. Por otra parte, la realidad clínica indica que en la evaluación de estas pacientes las muestras de aborto no son enviadas para su análisis cromosómico debido a una falsa percepción de que la información provista por dicha técnica no será relevante para el manejo clínico de las pacientes.

El beneficio práctico en el manejo de las pacientes

Entre las diferentes anomalías del cariotipo halladas en el material de aborto, las más frecuentes son las que comprenden alteraciones en el número de cromosomas (aneuploidías). Dichas anomalías son esporádicas, **no son transmitidas por los padres** y corresponden aproximadamente al 95% de las alteraciones. Las anomalías restantes corresponden a alteraciones estructurales de los cromosomas y se asocian a un rearrreglo estructural originado en alguno de los padres.

Por lo tanto, estimando que la proporción de éxito en el cultivo y análisis del material trofoblástico es actualmente de 90% y si cerca del 70% de los abortos se asocia con anomalías cromosómicas -y de ellas el 95% no se relaciona a una cromosomopatía de transmisión parental-

casi el 60% de las pacientes con antecedentes de abortos no requerirá más estudios que el realizado.

De tal manera, estas parejas presentarán una causa de aborto identificada y tendrán una respuesta válida para la desafortunada experiencia que implica la pérdida de un embarazo. Además, la decisión acerca de conductas diagnósticas o terapéuticas en el siguiente embarazo estarán enfocadas a un proceso patológico conocido.

El 5% de las anomalías del cariotipo en material de aborto se asocia a una anomalía estructural originada en alguno de los padres. En estas parejas se requerirá entonces un análisis del cariotipo parental. El análisis citogenético permitirá establecer el riesgo de aborto espontáneo o recién nacidos con defectos congénitos en la futura descendencia y definirá una correcta conducta obstétrica y perinatal.

El beneficio, sin embargo, no es exclusivamente médico. **Más de la mitad de las pacientes no requerirá ningún otro estudio más**, lo cual representa una ventaja económica notable, teniendo en cuenta que en muchos casos la búsqueda de una etiología para el aborto comienza luego de la primera pérdida embriofetal.

Conclusión

El análisis cromosómico del material de aborto es una evaluación indicada fundamentalmente en parejas con 2 o 3 pérdidas de embarazo. Sin embargo, algunos autores han sugerido que también puede extenderse a parejas en tratamiento

por esterilidad que luego de lograda la concepción, ésta finaliza en un aborto, o bien en las primigestas de más de 35 años con un riesgo aumentado de pérdida embriofetal de causa cromosómica.

Para que este programa sea exitoso el clínico debe trabajar junto al laboratorio. Los especialistas son los responsables de proveer al laboratorio una muestra suficiente, viable y no contaminada. Quizás el modo más expeditivo sea durante la evacuación uterina. La inspección cuidadosa de la muestra y selección exclusiva del tejido trofoblástico, separado de restos de sangre y decidua son vitales para el éxito del análisis. Los avances ecográficos y de determinaciones hormonales permiten detectar en muchos casos qué gestaciones serán no viables antes del inicio de la sintomatología clínica cuando el tejido trofoblástico aún es viable. Actualmente, más del 90% de los abortos espontáneos pueden ser precedidos por ecografía transvaginal entre las 6 y 6,5 semanas.

Por lo tanto, los obstetras que cotidianamente manejan estas situaciones deben estar al tanto de los beneficios clínicos que representa en la práctica cotidiana el análisis cromosómico del material de aborto.

Hugo B. Krupitzki

Bibliografía recomendada: Wolf, G. and Horger, E., *Indications for examination of spontaneous abortion specimens: A reassessment.* (Am.J.Obstet.Gynecol. 1995; 173:1364-8).

Diagnóstico prenatal de defectos congénitos

ASPECTOS EMOCIONALES DEL DIAGNOSTICO PRENATAL

Una de las más importantes aspiraciones de los padres es tener un hijo sano. La información anticipada sobre el desarrollo del embarazo plantea diversas situaciones en la relación del médico con su paciente, que deberá orientarse teniendo como objetivo primordial la salud y el futuro del bebé.

Existen diferentes maneras de enfrentarse a un embarazo: una de ellas es que exista algún antecedente o indicación para una consulta que derive en un diagnóstico prenatal.

Independientemente del resultado, el sólo hecho de plantear la posibilidad de realizar un estudio prenatal genera stress en el transcurso del diagnóstico (Simpson, Robinson, 1944) y produce una interrupción del proceso de apego hasta que se obtiene el informe del médico afirmando o descartando algún tipo de patología. Esta última posibilidad -generalmente la más frecuente- al dar lugar a que desaparezca el fantasma de estar gestando un hijo con alguna anomalía, disminuye el temor, permitiendo la formación de una situación de apego más segura y fortalece la autoestima materna y paterna, dando lugar a la creación de la "Preocupación materna primaria" (Winnicott).

Ante una noticia adversa, sin embargo, se debe generar un trabajo intensivo que tienda a apoyar a los padres y realizar simultáneamente una tarea de psicoprofilaxis a fin de prepararlos mejor para la realidad del nuevo niño. Aquí tiene un papel importantísimo la relación con el médico de cabecera -que se convierte en un agente de salud mental- donde entran en juego su personalidad y capacidad para informar de la nueva situación con la colaboración de los otros integrantes del equipo de salud, de acuerdo a la capacidad de recepción de los padres.

Como el nacimiento del hijo -especialmente si es el primero- estaba destinado a convertir a la pareja en familia, la circunstancia mencionada hace que los padres se sientan marginados de la realidad social de la maternidad.

El mundo se llena de diagnósticos, palabras difíciles y caras serias, sin espacio ni tiempo para el festejo y la alegría.

Los efectos psicológicos que surgen ante el diagnóstico o el nacimiento de un bebé afectado han sido decriptos por *Bensousan (1989)* en torno a tres ejes:

1) **Confusión:** El niño como persona desaparece detrás de una patología. Ya no es un niño: *es un "Down"*. El sustantivo sustituye al más correcto adjetivo de que "es un niño con una malformación". No se deja lugar a la idea de una relativa salud o integridad. Ante esto los padres se sienten ellos mismos discapacitados, inválidos o inadecuadamente conformados en la medida en que no han podido gestar un niño sano.

2) **Ruptura de la identidad:** *Vesier* señala un eclipse del yo o un colapso psíquico que conlleva a una ruptura de la identidad. Los padres caen en un vacío de identidad parental; ya no son padres del niño que creyeron tener. En cambio, son gestadores de un niño que sienten como a un extraño y de cuya crianza no logran hacerse cargo.

3) **Ruptura de la temporalidad:** Los proyectos tejidos en torno al hijo por venir parecen derrumbarse y el futuro se congela en un presente que se eterniza en el momento de la confirmación. Existe una división tajante entre *un antes* y *un después* del momento en que se recibe la noticia.

La decisión de cuánto y cómo informar sobre los datos obtenidos en el transcurso del diagnóstico prenatal plantea múltiples problemas técnicos, éticos y personales a los médicos involucrados en el proceso. La situación indica que los padres necesitan ser escuchados desde un lugar diferente y apoyados ante el hecho adverso. Este es el elemento más importante a tener en cuenta para que el vínculo -durante y después del embarazo- se produzca de la mejor manera posible. Por ese motivo convendría involucrar a personal especialmente entrenado en el tema de la transmisión de la información teniendo

en consideración el momento emocional en que se encuentra la pareja de padres.

A fin de proteger la salud del recién nacido resulta importante manejar adecuadamente la información a transmitirles, ya que ello posibilita anticipar el momento de mayor depresión materna. El diagnóstico no sólo nos permitirá adoptar las medidas terapéuticas indicadas sino evitar una depresión puerperal mayor, que ocasiona graves repercusiones en el niño tanto a nivel psicológico como biológico ya que produce graves fallas en los mecanismos adaptativos y de apego, directamente vinculados con la posibilidad de actuar eficientemente en la atención de un hijo enfermo o con riesgo.

Entre las eventualidades que se pueden presentar, encontraríamos algún aumento de riesgo perinatal (por ejemplo, el incremento de partos prematuros por stress materno) y el peligro de favorecer un "duelo anticipado". Pensemos que ante la noticia de una patología fetal se inicia en los padres un proceso de duelo por la imagen perdida de un niño sano.

El peligro reside en que si se pone énfasis en los aspectos negativos dando por muerto al hijo por venir, puede producirse la ruptura o distorsión de la relación médico-paciente.

El diagnóstico de una patología representa para la mujer y la familia, la pérdida del "embarazo perfecto" y del "bebé sano esperado". Esta pérdida como transición entre lo que era y lo que será, significa un micro-duelo que comprende diferentes fases muy importantes de tener en cuenta.

Para poder informar de acuerdo con las posibilidades de aceptación de la realidad por parte de los padres y pensando en la salud de toda la familia, es fundamental conocer y profundizar la secuencia descrita por *Klaus y Kennel*⁽¹⁹⁷⁵⁾ y *Josewitz*⁽¹⁹⁷⁸⁾. Cada fase detallada representa conductas específicas y requiere un adecuado manejo de la situación por parte de los profesionales involucrados. Se trata de un proceso en el que la sincronía entre las partes constituye un elemento primordial para el desarrollo y la salud integral del niño.

| Fase | Conducta de los padres | Manejo clínico |
|--|--|---|
| 1) Shock | <ul style="list-style-type: none"> Conducta irracional, llanto y deseo de escapar. <i>"Se termina el mundo"</i> | <ul style="list-style-type: none"> Información escueta y énfasis en aspectos positivos. Exclusión de datos no confirmados. Evitar el duelo anticipado. |
| 2) Negación | <ul style="list-style-type: none"> Dificultad de comprender el diagnóstico. <i>"Es una pesadilla"</i> | <ul style="list-style-type: none"> Respeto por la negación de aspectos patológicos. Disponibilidad informativa y afectiva |
| 3) Chantaje y peregrinación | <ul style="list-style-type: none"> Consulta a diferentes profesionales. Resurgimiento de la fe. <i>"Esto tiene que tener una solución"</i> | <ul style="list-style-type: none"> Integración informativa médica y no médica. Potenciación de acción terapéutica. |
| 4) Tristeza, ira y angustia | <ul style="list-style-type: none"> Llanto e impotencia. Descarga contra cónyuge, médico, bebé, etc. Temor de que el niño muera. <i>"No puede ser, alguien tiene la culpa"</i>. | <ul style="list-style-type: none"> Retracción informativa (todo puede ser usado en su contra) Comprensión de la depositación de la culpa. |
| 5) Equilibrio relativo. Ciertodominio de la situación | <ul style="list-style-type: none"> Se atenúan turbulencias. Se recupera el control y cierta esperanza. Persiste vulnerabilidad emocional semanas y meses después del nacimiento. <i>"Todavía se me llenan los ojos de lágrimas"</i>. | <ul style="list-style-type: none"> Decisiones respecto al nacimiento, estimulación, interconsulta, etc. Oportunidad para discutir sentimientos con el médico de confianza o personal de Salud Mental. |
| 6) Reorganización. Afianzamiento de la nueva identidad como padres de un niño diferente. | <ul style="list-style-type: none"> Se asume la crianza y se organiza el hogar. Apoyo mutuo de los padres. | <ul style="list-style-type: none"> Orientación educativa Integración a grupos de autoayuda Disponibilidad. (Terapeuta de cabecera). |

El profesional deberá asegurarse que los padres alcancen el nivel de comprensión adecuado, generando movimientos de retroalimentación constante. También deberá respetar el tiempo de cada paciente dosificando la información, en especial considerando la posibilidad que éste tiene de entender y asimilar esa información.

Será su compromiso brindar un espacio de comprensión y ayuda para

instrumentar alternativas de atención especialmente indicadas.

Sólo a través de todas y cada una de estas etapas será posible elaborar un duelo por el hijo ideal y acceder al apego por el hijo real afectado.

Lic. Andrea Gadov

La bibliografía citada se encuentra a disposición de cualquier consulta.

Anomalías del cierre del tubo neural (ACTN)

EL ACIDO FOLICO Y LA PREVENCIÓN PRIMARIA

En el embrión el sistema nervioso central se diferencia en la zona dorsal en estadios muy tempranos del desarrollo (alrededor del día 18 de la concepción) y de a poco es rodeado por un plegamiento longitudinal de los tejidos circundantes, que al cerrarse constituirán los futuros receptáculos que contendrán la médula espinal y el cerebro.

Este proceso -que culmina el día 24 en el polo cefálico y el día 26 en el polo superior- puede fallar en distintos momentos, produciéndose lo que conocemos como anomalía de cierre del tubo neural (ACTN).

Cuando falla la formación de la calota craneana se producen los defectos denominados anencefalia y cefalocele. Si en cambio existe falla de cerramiento en alguno de los diversos puntos a lo largo de la espina dorsal, se produce la espina bífida. El 90% de esta última se presenta como mielomeningoceles; esto es, tejido nervioso recubierto por meninges, que se exterioriza a través de una abertura de la columna vertebral.

La anencefalia es un defecto incompatible con la vida y el 45% de los casos que llegan al nacimiento se encuentran en nacidos muertos.

Los restantes tienen una sobrevida muy corta. La espina bífida, en cambio, afecta en un 94% de los casos a recién nacidos vivos y puede presentarse sola o con hidrocefalia.

Tanto la anencefalia como la espina bífida suelen ir acompañadas por otros defectos congénitos relacionados o no con la anomalía del sistema nervioso central.

Como preventivo

Durante algunos años existieron indicios de que el uso del ácido fólico -una sustancia del

grupo de las vitaminas B que se encuentra principalmente en alimentos de hoja y granos crudos o cocidos como la espinaca, los espárragos, los brócolis, la coliflor, los porotos de soja, las arvejas, los garbanzos, la calabaza y en ciertos productos de origen animal como el hígado o el riñón- era capaz de prevenir en alguna medida la aparición de las ACTN.

En 1991 se publican los resultados definitivos de un estudio colaborativo para determinar sus propiedades preventivas, donde se estableció con muy escaso margen de duda, que la ingestión de 4 mg. diarios era capaz de prevenir la aparición de otro caso de ACTN en el 72% de mujeres que tenían el antecedente de una gestación previa afectada por dicha anomalía.

Muy poco después se publican los resultados de un estudio realizado en Hungría, que muestra que la ingestión de cantidades menores de ácido fólico previene también la aparición de las anomalías en mujeres sin antecedentes previos, por lo cual actuaría como preventivo también en las mujeres de bajo riesgo.

Inmediatamente se publican varios estudios que confirman los resultados expresados. En general, coinciden con el criterio de que la utilización de dietas ricas en ácido fólico son poco efectivas; lo son más las suplementadas y lo óptimo es la ingestión de comprimidos.

Ello dio origen a recomendaciones de las autoridades de salud de algunos países respecto de las medidas a tomar en la prevención de estos defectos, las que pueden resumirse en:

Estrategias para el uso del ácido fólico como preventivo

- 1) Estimular el aumento de la ingestión de alimentos que lo contienen.
- 2) Suplementación en alimentos muy difundidos, como harinas o cereales.
- 3) Ingestión de un complemento vía I comprimido diario con la dosis recomendada, solo o en combinación con otras vitaminas y minerales.

Medidas recomendadas: Para la prevención de la recurrencia

Para mujeres con riesgo elevado:

- que sus parejas o ellas mismas padecen de espina bífida abierta o cerrada y tratadas o no con cualquier grado de éxito.
- con una gestación previa que tenía una ACTN, ya sea que hubiera resultado en un aborto, un nacido muerto o uno vivo.

En estos casos, al momento de la ocurrencia debe enfatizarse la necesidad de planear los futuros embarazos, recomendándose el uso de ácido fólico en dosis altas (4 mg. por día) desde un mes antes del embarazo, por lo menos, hasta el tercer mes de gestación. El seguimiento estrecho, utilizando la ultrasonografía, y el dosaje de alfa fetoproteínas en sangre materna a partir de la semana 15, son también medidas útiles de precaución.

Para la prevención de la primera ocurrencia:

Tomar alguna de estas precauciones:

- 1.- Preferir los alimentos que contienen cantidades elevadas de ácido fólico. Estimular el uso de estas dietas en forma permanente en todas las

mujeres en edad de concebir ya que en nuestro medio la planificación del momento del embarazo es poco frecuente.

2.- Si se dispone de ellos, ingerir alimentos suplementados con ácido fólico por ser más eficaces para la prevención que los no suplementados. Valen las mismas consideraciones que para el punto 1.

3.- Ingestión de un comprimido de 0,4 mg. día desde un mes antes de la gestación planificada como mínimo hasta el tercer mes.

4.- Si se produce el embarazo sin estar en tratamiento preventivo, comenzar de inmediato en forma de comprimidos diarios de 0,4 mg. y hasta el tercer mes de gestación.

5.- En caso de no planificarse los embarazos, toda mujer en edad fértil debería ingerir diariamente 0,4 mg., manteniendo el tratamiento hasta el tercer mes de cada embarazo y recomenzándolo después de cada puerperio.

Futuro de la prevención de las ACTN

Ya hay estudios en curso que tienden a determinar las causas bioquímicas y moleculares de las anomalías de ACTN, por lo que es posible prever que en un futuro no lejano las personas podrán diferenciarse en dos grupos: las que tienen alta probabilidad de engendrar hijos con ACTN y otras con baja probabilidad.

Esto podría realizarse mediante métodos de tamizaje poblacionales que aún no se han desarrollado. Cuando se realicen, se podrán abandonar las medidas de prevención primaria de cobertura completa de la población aquí propuestas.

Dr. Joaquín Paz

EDITORIAL

Sección Genética - Departamento de Ginecología y Obstetricia, CEMIC. Hospital Asociado. División Genética, Hospital de Clínicas "José de San Martín". Facultad de Medicina, UBA.

- GENÉTICA CLÍNICA Y REPRODUCCIÓN.
- CITOGENÉTICA Y GENÉTICA MOLECULAR.
- DISMORFOLOGÍA.
- GENÉTICA POBLACIONAL.

Secretaría de Redacción:
Julia Raggi

Dirección Postal: "Newsletter"
Sección Genética, Galván 4102 (1431)
Buenos Aires - Argentina
Tel.: 546-8248
Fax: 541-3790

Todos los derechos reservados.

Registro de la Propiedad Intelectual: en trámite.

GENÉTICA

CONCEPTOS Y NOVEDADES EN GINECOLOGÍA, OBSTETRICIA Y NEONATOLOGÍA

NEWSLETTER

CORREO ARGENTINO CENTRAL (B)

FRANQUEO PAGADO CONCESION N° 7084