

SIMPOSIO

## POSICION DE LA GENETICA EN LA MEDICINA MODERNA

### I INTRODUCCION

RUBÉN LISKER \*

Todas las características fisiológicas o patológicas del ser humano son resultado de la interacción entre su estructura genética y el medio ambiente, relación que empieza desde la formación del cigoto y termina con la muerte del individuo. Por tanto, no debe sorprender que los factores genéticos sean importantes en la patología del hombre; de hecho, se acepta que siete por ciento de los recién nacidos vivos manifiestan, en algún momento de su vida, defectos o enfermedades atribuibles, total o parcialmente, a factores genéticos. Recientemente, Lederberg ha señalado que, si se consideran las enfermedades en que la estructura genética no es la determinante principal del padeci-

miento, sino que sólo proporciona un terreno propicio para que se desarrolle alguna enfermedad, hasta 50 por ciento del total de la patología que padece el hombre es de origen genético. A estas consideraciones habría que añadir que está bien comprobado que alrededor de la tercera parte de los abortos espontáneos, que suceden en el 15 por ciento de todos los embarazos, tienen alteraciones cromosómicas importantes, que seguramente son responsables del aborto.

Visto el problema desde otro ángulo, la genética ha sido muy útil en la medicina a varios niveles. Ha permitido identificar muchos cuadros nosológicos como de origen genético, cuando antes se desconocía la causa. El último catálogo de enfermedades hereditarias, publicado por McKusick, en el que se incluyen única-

\* Académico numerario, Instituto Nacional de la Nutrición.

mente los padecimientos mendelianos simples, menciona 943 enfermedades autosómicas dominantes, 783 autosómicas recesivas y 150 ligadas al cromosoma X, lo que da un total de 1876 enfermedades de origen genético. En algunos casos se han identificado las alteraciones metabó-

licas correspondientes, de cuyo estudio se ha aprendido cuál es la situación fisiológica normal. De mayor importancia tal vez es que, mediante la aplicación de tecnología genética, mucho se está conociendo de enfermedades de gran trascendencia como el cáncer y algunas otras.

## II CONTRIBUCION DE LOS FACTORES HEREDITARIOS EN LA PATOLOGIA HUMANA

SALVADOR ARMENDARES \*

Aunque es universalmente aceptada la importancia de los factores genéticos como responsables, directa o indirectamente, de buena parte de la patología humana, es sorprendente el escaso número de estudios que existen en Latinoamérica, y en particular en México, destinados a precisar la magnitud de esta contribución. Una explicación de lo anterior pudiera ser la dificultad que representa el encontrar una población y metodología adecuadas, que permitan considerar a los resultados como absolutamente representativos de una comunidad o país. En este tipo de estudios, las poblaciones y la metodología han sido seleccionadas de acuerdo al interés particular y a los distintos enfoques de los diferentes investigadores. A pesar de la escasez de los estudios efectuados en México y de las limitaciones mencionadas, al exponer los resultados se aprecia que proveen evidencia de la importancia que tie-

nen los factores genéticos en la morbimortalidad en nuestro medio e incitan a seguir investigando en este campo de la medicina.

En 1966, la Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup> publicó los resultados de un estudio sobre la frecuencia de malformaciones congénitas encontradas en 25 285 nacimientos consecutivos, ocurridos en una maternidad de la ciudad de México.

Cuadro 1 Frecuencia de malformaciones congénitas observadas en una serie de nacimientos sucesivos

	Número de embarazos	Productos	
		Malformados	No malformados
Nacimientos únicos	24 700	364	24 336
Gemelos	291	11	571
Triates	1	—	3
Total	24 992	375	24 910

Fuente: *Stevenson, A. C. y col.*<sup>1</sup>

\* Académico numerario. Sección de Genética, Departamento de Investigación Científica, Instituto Mexicano del Seguro Social.

La frecuencia de niños con malformación congénita fue de 15 por mil (cuadro 1).

Es difícil determinar con precisión cuáles de las malformaciones congénitas mencionadas en los cuadros 2 y 3 son de etiología genética. En términos generales, las malformaciones diagnosticadas al nacimiento son predominantemente del tipo que se considera que tienen participación en su etiología, tanto del ambiente como de los factores genéticos. Por otra parte, hay que considerar que: *a*) los individuos afectados son los sobrevivientes de un

número mucho mayor de cigotos anormales que fueron eliminados antes o poco después de su implantación, o como abortos; *b*) que la frecuencia general de malformaciones congénitas aumentaría aproximadamente en 50 por ciento si los niños fueran controlados médicamente por varios años; *c*) que el escaso número de malformaciones monogénicas diagnosticadas clínicamente al nacimiento, representa solamente una pequeña proporción de la frecuencia real de estas entidades, y *d*) que sólo una pequeña proporción de los

Cuadro 2 Frecuencia de malformaciones consideradas grandes

Malformación	Número de casos			Frecuencia por 10 000 nacimientos
	Masc.	Fem.	Total	
Síndrome de Down	21	25	46	18.6
Anencefalia	8	12	20	8.1
Anencefalia y espina bífida	3	6	9	3.6
Hidrocefalia	7	5	12	4.9
Hidrocefalia y espina bífida	3	2	5	2.0
Meningocele occipital	1	2	3	1.2
Espina bífida	8	8	16	6.5
Otros defectos de cierre del tubo neural		1	1	0.4
Otras malformaciones del sistema nervioso central	2		2	0.8
Cardiopatías	9	9	18	7.3
Malformaciones traqueoesofágicas	7	2	9	3.6
Atresia del ano	4	1	5	2.0
Otras del aparato gastrointestinal	2	2	4	1.6
Exófalos	1		1	0.4
Diafragma	3	1	4	1.6
Labio hendido; paladar y labio hendidos	14	6	20	8.1
Paladar hendido	1	2	3	1.2
Pie zambo	47	23	70	28.3
Luxación o displasia congénita de cadera		1	1	0.4
Polidactilia	19	11	30	12.1
Sindactilia		1	1	0.4
Otras anomalías de los dedos	2	4	6	2.4
Malformaciones reductivas de los miembros	4	4	8	3.2
Otras malformaciones de los miembros	1		1	0.4
Otras malformaciones esqueléticas localizadas	2	1	3	1.2
Condrodistrofia	1		1	0.4
Osteogénesis imperfecta	1	1	2	0.8
Síndrome de Pierre Robin	2	1	3	1.2
Anomalías generalizadas del esqueleto	1	2	3	1.2
Urogenitales	4	3	7	2.8
Miscelánea	10	4	14	5.7
Múltiples	22	14	36	14.6
Total	210	154	364	147.4

Fuente: *Stevenson, A.C. y col.*<sup>1</sup>

Cuadro 3 Frecuencia de malformaciones consideradas menores

Malformación	Número de casos			Frecuencia por 1 000 nacimientos
	Masc.	Fem.	Total	
Fimosis	6		6	2.4
Hipospadias moderada	12		12	4.7
Criptorquidia	15		15	5.9
Hidrocele	34		34	13.4
Hernia inguinal	1		1	0.4
Hernia umbilical pequeña	1		1	0.4
Malformaciones menores de pabellones auriculares	29	29	58	22.9
Nevos y otras anomalías menores de la piel	26	28	54	21.4
Miscelánea	16	16	32	12.7
Total	140	73	213	84.2

Fuente: *Stevenson, A.C. y col.*<sup>1</sup>

niños que tienen anomalías cromosómicas importantes es diagnosticada por procedimientos clínicos.

A pesar de estas consideraciones, es un hecho que la frecuencia de malformaciones congénitas en nuestro medio es importante y que los factores hereditarios contribuyen en forma directa en algunas de ellas e indirecta en otras. Entre los niños malformados, aproximadamente en dos por ciento la anomalía era de etiología monogénica y hay evidencia de que alrededor de uno por ciento de todos los niños nacidos vivos sufre en algún momento de su vida de alguna enfermedad producida por un gen simple, lo que significa que sólo una pequeña proporción de estos casos es diagnosticada al nacimiento. Por otra parte, es importante mencionar que el síndrome de Down, en el estudio realizado en México, se encontró con una frecuencia semejante a la de otras partes del mundo, contribuyendo con 1.86 por mil en la frecuencia general de las malformaciones. Otras entidades nosológicas que actualmente se

acepta que son de etiología genética multifactorial, como los defectos de cierre del tubo neural, paladar hendido solo, labio hendido con o sin paladar hendido y luxación congénita de cadera, se encontraron con una frecuencia de tres por mil. Merecen especial mención los defectos de cierre del tubo neural, que se encontraron con una frecuencia muy alta, comparable solamente a la hallada en Belfast, Alejandría y Bombay.

En resumen, una frecuencia de 1.5 por ciento de malformaciones congénitas representa una carga importante en la patología humana y los factores genéticos contribuyen significativamente en la etiología de esas anomalías.

La frecuencia de las anomalías cromosómicas también es difícil de precisar. Sergovich, en una serie de recién nacidos consecutivos a los que efectuó estudio cromosómico, encontró que uno de cada 200 tenía alguna anomalía cromosómica.<sup>2</sup> Por otra parte, Carr concluye que alrededor de las cuatro quintas partes de los abortos ocurren antes de la

decimotercera semana de gestación y que en 40 por ciento de estos abortos se encuentra alguna anomalía cromosómica.<sup>3</sup> Las frecuencias de anomalías cromosómicas en los periodos comprendidos entre las 14 a 17 semanas y 18 a 21 semanas de gestación, son de 3.75 y 0.15 por ciento, respectivamente. En otras palabras, 36 por ciento de los abortos espontáneos detectables, están asociados con anomalía cromosómica.

En México sólo existen dos tipos de estudios dirigidos a determinar la frecuencia de las anomalías cromosómicas. Uno de ellos permite calcular la frecuencia del síndrome de Down en una población de recién nacidos,<sup>1</sup> cuyo diagnóstico se basó en procedimientos clínicos, y dos más dirigidos a establecer la frecuencia de las anomalías cromosómicas que se manifiestan mediante el estudio de la cromatina sexual.<sup>4, 5</sup>

La frecuencia del síndrome de Down en una serie de 25 285 nacimientos consecutivos fue de 1.86 por mil.<sup>1</sup> En relación con la epidemiología del síndrome de Down, se ha demostrado que al aumentar la edad materna hay un aumento en la frecuencia de nacimientos de niños con este padecimiento. En México se ha apreciado que los grupos de edad materna en que la frecuencia del síndrome de Down es menor son los de 20 a 24 y 25 a 29 años, con una frecuencia relativa de uno en 1 914 y uno en 1 724 nacidos vivos, respectivamente. Así mismo, se encuentra que en los grupos de madres de 40 a 44 años y de más de 44 años, esta frecuencia relativa es de uno en 63 y uno en 19 nacidos vivos, respectivamente (cuadro 4).<sup>6</sup>

Márquez Monter y col. estudiaron la cromatina sexual en material obtenido por

Cuadro 4 Distribución por grupos de edad materna del número de nacidos vivos y de casos de síndrome de Down y su frecuencia relativa

Edad materna (años)	Número de nacidos vivos	Número de nacidos vivos con síndrome de Down	Frecuencia relativa
< 14	8	0	—
15 a 19	1 965	6	1/327
20 a 24	7 657	4	1/1914
25 a 29	7 098	4	1/1774
30 a 34	4 742	10	1/474
35 a 39	2 489	9	1/276
40 a 44	699	11	1/63
45 ó más	38	2	1/19

Fuente: *Armendares, S.*<sup>6</sup>

raspado de mucosa bucal en 3 000 recién nacidos consecutivos en una maternidad de la ciudad de México.<sup>4</sup> De 1 484 recién nacidos con fenotipo masculino, encontraron cromatina sexual positiva en cuatro (0.26 por ciento), y de 1 516 neonatos con fenotipo femenino, en tres la cromatina sexual fue negativa (0.19 por ciento). En el grupo en conjunto las discrepancias fenotipo-cromatina sexual representaron 0.23 por ciento de los casos. Por otra parte, Lisker, en 1 543 recién nacidos (840 del sexo masculino y 703 del femenino), ha encontrado un caso de discrepancia fenotipo-cromatina sexual, en el cual el estudio cromosómico correspondió a un síndrome de Klinefelter 47, XXY.<sup>5</sup> En el cuadro 5 se comparan estos resultados con los de estudios efectuados en otros países y se puede observar que son acordes con los realizados en Canadá, Escocia, Suiza y Estados Unidos de Norteamérica.<sup>4</sup>

**Cuadro 5** Comparación de los resultados obtenidos en varios sitios mediante el estudio de la cromatina sexual en recién nacidos

País	Fecha	Casística	Número de discrepancias fenotipo-cromatina sexual	Porcentaje
Canadá	1959	3 715	5	0.16
Suiza	1961	3 728	5	0.13
Escocia	1961	6 000	14	0.23
India	1962	3 890	0	0.00
Suiza	1962	3 029	1	0.03
Escocia	1964	14 725	23	0.16
Estados Unidos de Norteamérica	1967	6 900	12	0.17
México	1968	3 000	7	0.23
México*	1973	1 543	1	0.06

Fuente: Márquez Monter, H. y col.<sup>4</sup> y \* Lisker, R.<sup>5</sup>

Desde luego, estas frecuencias no representan la verdadera magnitud de las anomalías cromosómicas en las poblaciones de recién nacidos estudiadas, ya que la técnica utilizada no permite demostrar las anomalías en el número de cromosomas Y, ni en la estructura del cromosoma X, y en estudios más recientes y con técnicas más avanzadas se ha podido demostrar que el complemento gonosómico XYY, por ejemplo, es el más frecuente en recién nacidos.<sup>2</sup>

En 1965, Jacobs y col. observaron una alta frecuencia del complemento gonosómico XYY entre los internados en un hospital de máxima seguridad en Escocia y encontraron también que la talla de esos individuos era superior en cerca de 15

cm. al promedio de la talla de los hombres XY de la misma institución.<sup>7</sup> Estos resultados fueron confirmados por investigaciones efectuadas en otros países.<sup>8, 9</sup> En México se han realizado dos estudios con el fin de conocer la frecuencia de las alteraciones del complemento cromosómico entre los delincuentes mexicanos. Buentello y Armendares estudiaron los cromosomas de todos los prisioneros del sexo masculino, sin seleccionarlos por la talla, convictos por diferentes crímenes y ofensas, reclusos en el Centro Penitenciario del Estado de México.<sup>10</sup> En 236 individuos que formaban la población estudiada, el promedio de la talla fue de  $165 \pm 6$  cm; en 233 casos el complemento cromosómico fue normal. En uno, el complemento gonosómico fue XXY, correspondiendo a un síndrome de Klinefelter y en los otros dos se encontró un mosaico XY/XYY y XY/XYY/XXYY, pero en ellos las líneas celulares anormales se encontraron en menos de 10 por ciento de las células analizadas. El hallazgo de un individuo con síndrome de Klinefelter concuerda con los resultados de otros estudios en poblaciones de prisioneros,<sup>11, 12</sup> y lo mismo se puede decir por lo que se refiere a los mosaicos con una línea celular, cuando menos, con complemento cromosómico XYY.<sup>7, 9, 12</sup> En cuanto a la frecuencia del síndrome YY, la diferencia entre los resultados de este estudio y los efectuados en otros países es evidente ya que Jacobs y col.<sup>7</sup> encontraron siete casos XYY en los 196 individuos estudiados y cifras semejantes han sido comunicadas en poblaciones sajonas comparables.<sup>8, 9, 13</sup> Otro estudio fue realizado por Zavala y col., analizando los cromosomas de 10 por ciento de los reclusos de la Penitenciaria del Distrito Federal de San-

ta Marta Acatitla, seleccionando a los más altos.<sup>14</sup> Se estudiaron 78 individuos, los cuales tenían una estatura mínima de 173 cm. En 72 de los sujetos el complemento cromosómico fue normal, 46, XY, y en cuatro se encontraron anomalías cromosómicas; dos tenían un complemento cromosómico 47, XXY, otro tenía un mosaico probablemente 46, XY/47 XXY, aunque la cromatina sexual resultó negativa; el otro individuo también era probablemente un mosaico 46, XY/47, XY, + G.

Nuevamente se observa que, a pesar de la selección por estatura de la muestra, no se encontraron individuos con complemento gonosómico XYY y que el hallazgo de tres individuos con síndrome de Klinefelter no es sorprendente ya que este síndrome tiene una frecuencia superior a uno por ciento en las poblaciones de criminales.<sup>15</sup> A pesar de que estos dos estudios realizados en México no demostraron resultados semejantes a los de otros países en cuanto a la frecuencia del síndrome YY entre las poblaciones de reclusos, revelaron que los complementos cromosómicos anormales son frecuentes y que es posible que en alguna forma estén relacionados con el comportamiento antisocial de los individuos (cuadro 6). Esta frecuencia relativamente elevada de

complementos gonosómicos con un cromosoma X extra entre los prisioneros del sexo masculino indujo a Zavala y col. a estudiar la cromatina sexual de 221 reclusas, la totalidad de la población internada, de la Cárcel de Mujeres de la ciudad de México.<sup>16</sup> En dos casos se encontraron células con dos corpúsculos de Barr. En una de ellas el estudio cromosómico reveló un complemento 46, XX/47, XXX, y en la otra, en quien no se efectuó cariotipo, se consideró que podía ser 47, XXX o mosaico 46, XX/47, XXX. Esta frecuencia de 0.90 por ciento de las mujeres reclusas con un cromosoma X extra, es semejante a la encontrada por Casey y col.,<sup>11</sup> lo que, aunado a los hallazgos cromosómicos en reclusos del sexo masculino,<sup>10, 14</sup> sugiere que los individuos con un cromosoma X extra, tanto del sexo masculino como del femenino, tienen mayor probabilidad de ingresar a las penitenciarías<sup>17</sup> y que dicha alteración cromosómica se asocia con mayor frecuencia a actitudes antisociales o criminales que el síndrome YY.

Por lo que se refiere a la frecuencia de las alteraciones cromosómicas en enfermos mentales en México se han realizado dos estudios.<sup>18, 19</sup> Márquez Monter y col. analizaron la cromatina sexual de 1 000 niños (623 del sexo masculino y 377 del

Cuadro 6 Estudios cromosómicos en dos poblaciones de prisioneros en México

Autor	Casuística	Cariotipo anormal			Total		
		XYY	XXY o XY/XXY	XY/XYY o XY/XYY/XXYY	46, XY/47, XY+G	No.	%
Buentello y Armendarres <sup>10</sup>	236		1	2		3	1.2
Zavala y colaboradores <sup>14</sup>	78		3		1	4	5.1

femenino); de 6 a 14 años de edad y con cociente intelectual de 50 a 80.<sup>18</sup> Cinco niños tuvieron cromatina sexual positiva y en uno se observaron dos corpúsculos de Barr. Entre las niñas, una tenía cromatina sexual negativa. En conjunto, se encontró que había discrepancia fenotipo-cromatina en 0.6 por ciento de los casos. El complemento cromosómico de tres de los niños afectados fue 47, XXY; en otro fue 48, XXYY y en la niña 45, X. Los hallazgos son semejantes a los de estudios efectuados en otros países, aunque llama la atención la ausencia de mujeres XXX, que ha sido el complemento gonosómico más frecuentemente encontrado en otros países en poblaciones semejantes. Por otra parte, Zavala y col. analizaron la cromatina sexual de 312 niños y 188 niñas con diversos trastornos mentales, pacientes del Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro, y cuya edad varió entre tres meses y 15 años.<sup>19</sup> En tres de los niños la cromatina sexual fue positiva, dos eran epilépticos y uno mostraba mentalidad subnormal. El estudio cromosómico realizado en dos de estos niños reveló complemento gonosómico XXY en uno, y XXXXY en el otro. En dos de las niñas la cromatina sexual fue negativa y, aunque no fue posible hacerles estudio cro-

mosómico, lo más probable es que se tratara de cariotipo 45, X (síndrome de Turner); una tenía mentalidad subnormal y la otra trastornos de conducta. Nuevamente, en este estudio se encuentra semejanza en los resultados por lo que se refiere a la frecuencia del síndrome de Klinefelter en los hospitales para enfermos mentales<sup>20</sup> y, por el contrario, hay discrepancia por lo que se refiere al hallazgo de dos síndromes de Turner, lo que, como se ha dicho, no es frecuente encontrar en estudios con poblaciones similares en otros países, en donde el síndrome más frecuente es el XXX. Los resultados de Márquez Monter y col.<sup>18</sup> y de Zavala y col.<sup>19</sup> indican que las anomalías de los gonosomas son un componente importante entre los individuos con trastornos mentales (cuadro 7).

En el mismo estudio, Zavala y col. analizaron los cromosomas de 50 varones y 24 mujeres con trastornos mentales, internados en el servicio de psiquiatría del Instituto Nacional de Neurología y sólo se encontró un varón con un cromosoma acrocéntrico extra de menor tamaño que los del grupo G.<sup>19</sup>

Otro estudio que nos permite evaluar indirectamente la contribución de los padecimientos genéticos en algunas pobla-

Cuadro 7 Estudios de cromatina sexual en niños con trastornos mentales en México

Autor	Casuística	Número de casos con discrepancia fenotipo-cromatina		Total		Cariotipo
		Masc.	Fem.	No.	%	
Márquez Monter y col. <sup>18</sup>	1 000	5	1	6	0.6	47, XXY (3); 48, XXYY (1); 45, X (1)
Zavala y col. <sup>19</sup>	500	3	2	5	1.0	XXY (1); XXXXY (1)
Total	1 500	8	3	11	0.7	

ciones seleccionadas, fue el realizado por Zavala y col., en el cual se estableció la frecuencia de homocistinuria, enfermedad autosómica recesiva, en un grupo de ciegos.<sup>21</sup> Entre 297 mexicanos ciegos se encontraron cinco con homocistinuria, lo que representa una frecuencia de casi 2 por ciento, si se excluyen los casos en que la ceguera era claramente de causa ambiental, como infección, traumatismo e hiperoxigenación al nacimiento, cifra realmente impresionante aunque menor que la observada por Presley y col. en Carolina del Norte en los Estados Unidos de Norteamérica.<sup>22</sup>

Por último, se hará referencia a la investigación de Armendares y col., sobre la magnitud de la contribución de los padecimientos genéticos en la mortalidad de un hospital pediátrico de la ciudad de México.<sup>23</sup> En ella se analizaron los diagnósticos anatomopatológicos de todos aquellos niños a los que se había efectuado estudio *post mortem* y que habían fallecido en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, IMSS, en el periodo comprendido del 1o. de enero de 1964 al 31 de diciembre de 1972, inclusive. El hospital es de concentración y enseñanza, y en él la autopsia no es obligatoria, requiriéndose de la autorización de los padres para efectuarla. Cuando se encontró alguna enfermedad genética el caso se clasificó como tal, aunque no hubiese sido necesariamente la causa directa de la muerte. Por ejemplo, en un niño con enfermedad fibroquística del páncreas, la causa inmediata de la muerte puede haber sido bronconeumonía, pero se consideró como enfermedad principal a la mucoviscidosis. El número total de defunciones fue de 10 163 y el de necropsias de 3 421, lo que representa 32 por ciento del total

de niños fallecidos. Setenta y uno por ciento de los niños tenían menos de 12 meses cuando fallecieron y sólo 4.5 por ciento eran mayores de diez años.

Se encontraron 141 casos con enfermedades monogénicas. De ellas, 106 eran autosómicas recesivas, 27 autosómicas dominantes y 8 ligadas al cromosoma X. En este grupo no se incluyeron otras enfermedades que se sabe son heterogéneas en su origen. Por ejemplo, los casos de paladar hendido y labio y paladar hendido se consideran como de herencia multifactorial y se incluyeron como otras entidades multifactoriales en el grupo de etiología genética compleja. Los 141 casos de enfermedad monogénica significan que en 4.1 por ciento de los casos se encontró alguna enfermedad por efecto de gen simple y la mayor parte correspondió a trastornos autosómicos recesivos (75 por ciento), siendo la mucoviscidosis el más frecuente de éstos. Es interesante hacer notar que cuando se estudió la frecuencia de las enfermedades monogénicas en cada uno de los años, se apreció que en 1964 representaron 3.0 por ciento del total y que en 1972 aumentaron a 5.1 por ciento.

A consecuencia de que en muchos de los casos el diagnóstico de las cromosopatías se hizo clínicamente, ya que en el hospital no se efectuó estudio cromosómico rutinario y de que no se incluyeron aquellos casos en que la anomalía cromosómica no es primaria, como en la leucemia mielocítica crónica, el total de las anomalías cromosómicas puede considerarse como una subestimación de la frecuencia total. Sin embargo, en 65 de los niños fallecidos (1.9 por ciento) había algún síndrome por aberración cromosómica. El más frecuente fue el síndrome de Down (83 por ciento), a

continuación el síndrome de Turner con 7 casos y, por último, cuatro casos de trisomía 18.

En una tercera categoría se incluyeron aquellas enfermedades en las que se sabe que existe un componente genético, pero cuya transmisión no es del tipo mendeliano simple o se sospecha que existe un componente genético complejo. Estas enfermedades pueden considerarse como determinadas por un número variable de genes que interactúan entre sí y con otros factores del medio ambiente en que el individuo se desarrolla, es decir, herencia multifactorial. En este grupo se encontraron 804 casos, o sea 23.5 por ciento.

Por último, se consideró un grupo de enfermedades, las más difíciles de clasificar, en algunas de las cuales se ha postulado cierto efecto génico en su etiología sin que éste se haya llegado a demostrar; en otras, el efecto de factores ambientales parece ser predominante aunque no se haya precisado su identidad, y aun otras son claramente heterogéneas en su etiología. Esta categoría estuvo compuesta por dos grandes grupos: las neoplasias, con 238 casos (6.9 por ciento), y la prematuridad, la que representó 230 casos (6.7 por ciento).

El resto de los casos correspondió a enfermedades de etiología ambiental (56.5 por ciento) y las infecciones fueron las que con más frecuencia se relacionaron con la muerte.

Para justificar el porqué se agrupó a las enfermedades en forma más o menos arbitraria es necesario tener presente que el fenotipo de un individuo es la resultante de la interacción de la constitución genética de esa persona y los factores ambientales en que se desenvuelve. En la práctica es muy útil el concepto de un

espectro continuo en la clasificación de las enfermedades, de acuerdo a su etiología genética o ambiental. En un extremo estarían aquellas enfermedades debidas exclusivamente al efecto de los genes, que se manifiestan en los individuos que los poseen, sin importar el ambiente en que se desarrollan; en el extremo opuesto quedarían aquellas enfermedades determinadas únicamente por factores ambientales y que se expresan independientemente de la constitución genética del individuo. La mayoría de los padecimientos se encontraría entre esos dos extremos. La clasificación nos ha parecido útil, aunque tienda a subestimar en cierta forma la contribución de la genética en la mortalidad. Por otra parte, las muertes ocurridas en el hospital no pueden considerarse como de valor cuantitativo para la estimación de la frecuencia del componente genético en la mortalidad general, porque no son representativas de las causas de mortalidad infantil en la población general. Por tratarse de un hospital de concentración y enseñanza, en él se agrupan los casos más interesantes y existe una tendencia indiscutible a solicitar estudio *post mortem* de aquellos casos que salen de lo común.

A pesar de las limitaciones que implican estas consideraciones y que son inevitables en este tipo de estudios, los resultados son, sin embargo, impresionantes. En efecto, los casos de muerte con enfermedades monogénicas y cromosómicas representan 6.0 por ciento del total. Si agregamos los trastornos de etiología genética multifactorial o de etiología compleja (23.5 por ciento), juntos, los trastornos genéticos y los de causa parcialmente genética, estuvieron presentes en 29.5 por ciento de los casos.

Cuadro 8 Resumen y comparación de resultados \*

Carter <sup>24</sup> (200 necropsias)		Roberts y col. <sup>25</sup> (1 041 fallecidos)		Estudio presente (3 421 necropsias)	
Etiología genética	12	Por efecto de gen	8.5	Por efecto de gen	4.1
					6
		Anormalidad cromosómica	2.5	Anormalidad cromosómica	1.9
Etiología parcialmente genética	25.5	Etiología probablemente genética pero compleja	31	Etiología probablemente genética pero compleja	23.5
Etiología desconocida	48	Etiología desconocida	17	Etiología desconocida	13.6
	62.5		58		70.1
Etiología ambiental	14.5	No genética	41	Etiología ambiental	56.5

\* Cifras en por ciento.

Los resultados se pueden comparar con los de Carter <sup>24</sup> y con los de Roberts y col., <sup>25</sup> a pesar de que éste tomó en cuenta los diagnósticos clínicos de los niños fallecidos y no los derivados del estudio *post mortem* (cuadro 8). Existe buena relación en la definición de las diferentes categorías consideradas por Carter, <sup>24</sup> Roberts y col. <sup>25</sup> y por nosotros. En términos generales, se aprecia cierta similitud entre las frecuencias de las diferentes categorías en los tres estudios, sobre todo por lo que se refiere a los casos de etiología probablemente genética compleja. Se observó un aumento significativo del número de casos de enfermedades por efecto de gen único, en el lapso de 1964 a 1972, lo que probablemente corresponda, en cierta forma, al fenómeno de inversión de las diferentes frecuencias, observado por Carter cuando comparó al grupo de niños fallecidos en 1914 con los de 1954. A grandes rasgos, se tiene la impresión de que, en algunos aspectos, lo que ocurre en el hospital estudiado es comparable a lo que sucedía en 1954 en el hospital de

Great Ormond Street, en Londres, y lo que se aprecia en Newcastle, actualmente.

Cabe también mencionar que el aumento observado en el número de muertes por enfermedad monogénica no es real en el sentido de que haya aumentado la frecuencia de las enfermedades por herencia mendeliana simple; más bien se trata de un aumento relativo debido probablemente a varias causas: mejor conocimiento de las enfermedades genéticas por parte del personal médico y mayor precisión en el diagnóstico; muchas de las enfermedades que se catalogaban como de origen desconocido han ingresado a la categoría de enfermedades genéticamente determinadas, y a un mayor interés académico en profundizar en el conocimiento de las enfermedades hereditarias, con el consiguiente aumento en los estudios *post mortem* de niños con este tipo de padecimientos.

Por lo que se refiere a los fallecimientos por causa ambiental, es importante mencionar que las infecciones digestivas y respiratorias, que fueron las más fre-

cuentes, con toda seguridad serán controladas en el futuro a través de medidas de salud pública, lo que sin duda hará que aumente la frecuencia relativa de las enfermedades genéticamente determinadas, que son de más difícil control por medio de tales medidas.

De la revisión efectuada derivan algunas consideraciones: Las enfermedades genéticamente determinadas contribuyen considerablemente en la morbilidad y mortalidad en nuestro medio, a semejanza de lo que sucede en otros países más desarrollados económicamente. Esta similitud sugiere que la tendencia observada en el aumento del componente genético en la morbilidad y mortalidad en otros países también se está manifestando en México, lo que indica que en el futuro será necesario enfrentarse a nuevos problemas de diagnóstico, tratamiento y profilaxis.

#### REFERENCIAS

- Stevenson, A.C.; Johnston, H.A.; Steward, P. y Dolding, D.R.: *Congenital malformations: A report of a study of series of consecutive births in 24 centers*. Bull. W.H.O. Supl. 34, 1966.
- Sergovich, F.; Valentine, G.H.; Chen, A.T.L.; Kinch, R.A.H. y Smonth, M.S.: *Chromosome aberrations in 2 159 consecutive newborn babies*. New Engl. J. Med. 280:851, 1969.
- Carr, D.H.: *Chromosome abnormalities and spontaneous abortions*. En: *Human population cytogenetics*. Jacobs, P.A.; Price, W.H. y Law, P. (Eds.). Baltimore, The Williams and Wilkins Co., 1970, p. 103.
- Márquez Monter H.; Carnevale López, A. y Kofman Alfaro, S.: *Sex chromatin survey in 3 000 newborn infants in Mexico*. Pediatrics 41:664, 1968.
- Lisker, R.: Comunicación personal.
- Armendares, S.: *Algunos aspectos epidemiológicos del síndrome de Down*. GAC. MÉD. MÉX. 100:390, 1970.
- Jacobs, P.A.; Brunton, M.; Melville, M.M.; Brittain, R.P. y McClellom, W.F.: *Aggressive behaviour, mental subnormality and the XYY male*. Nature 208:1351, 1965.
- Price, W.H.; Strong, J.A.; Whatmore, P.B. y McClellom, W.F.: *Criminal patients with XYY sex-chromosome complement*. Lancet 1: 565, 1966.
- Wiener, S.; Sutherland, G.; Bartholomew, A.A. y Hudson, B.: *XYY males in a Melbourne prison*. Lancet 1:150, 1968.
- Buentello, L. y Armendares, S.: *Estudio cromosómico en prisioneros del sexo masculino en una penitenciaría mexicana*. Rev. Invest. Clín. (Méx.) 22:257, 1970.
- Casey, M.D.; Segall, L.J.; Street, D.R.K. y Blank, C.E.: *Sex chromosome abnormalities in two state hospital for patients requiring special security*. Nature 209:641, 1966.
- Bartlett, D.J.; Hurley, W.P.; Brand, C.R. y Poole, E.W.: *Chromosomes of male patients in a security prison*. Nature 219:351, 1968.
- Telfer, M.; Baker, D.; Clark, G.R. y Richardson, C.E.: *Incidence of gross chromosomal errors among tall American criminals*. Science 159:1249, 1968.
- Zavala, C.; Mora, G. y Lisker, R.: *Estudios cromosómicos en una prisión mexicana*. Rev. Invest. Clín. 22:251, 1970.
- Price, W.H. y Whatmore, P.B.: *Criminal behaviour and the XYY male*. Nature 213: 815, 1967.
- Zavala, C.; Cobo, A.; Núñez, C. y Lisker, R.: *Aberraciones cromosómicas en reclusos. Estudio en la Cárcel de Mujeres de la Ciudad de México*. Rev. Invest. Clín. (Méx.) 23:301, 1971.
- Money, J.; Garkin, R.J. y Hull, H.: *Impulse, aggression and sexuality in the XYY syndrome*. St. John's Law Rev. 44:220, 1970.
- Márquez Monter, H.; Santiago Payán, H. y Kofman Alfaro, S.: *Sex chromatin survey in mentally handicapped children in Mexico*. J. Med. Genet. 5:40, 1968.
- Zavala, C.; Cobo, A.; Lisker, R.; Madrid, L. y Mendoza, Y.: *Alteraciones de los cromosomas en enfermos mentales. Estudio en dos hospitales psiquiátricos*. Rev. Invest. Clín. (Méx.) 24:77, 1972.
- Nielsen, J.: *Klinefelter's syndrome and the XYY syndrome*. Copenhagen, Munksgaard, 1969.
- Zavala, C.; Cobo, A.; Lisker, R. y Chávez, Y.: *Frequency of homocystinuria amongst the blind*. Clin. Genet. 4:1, 1973.
- Presley, G.D.; Stinson, I.N. y Sidbury, J.B.: *Homocystinuria at the North Carolina State School for the Blind*. Amer. J. Ophthalm. 66: 884, 1968.
- Armendares, S.; Cortés, R. y De la Rosa, L.: *El componente genético en la mortalidad infantil*. (En prensa).
- Carter, C.O.: *Changing patterns in the causes of death at the Hospital for Sick Children*. Great Ormond Street J. 11:65, 1956.
- Roberts, D.F.; Chávez, J. y Court, S.D.M.: *The genetic component in child mortality*. Arch. Dis. Childh. 45:33, 1970.

### III DIAGNOSTICO PRENATAL DE ENFERMEDADES GENETICAS \*

PHILIP J. FIALKOW ‡

En términos generales, las enfermedades que afectan al material genético se pueden clasificar dentro de tres grupos: anomalías cromosómicas, alteraciones en un solo gen y enfermedades multifactoriales. Las primeras son detectadas con extraordinaria frecuencia. Por lo menos, 2.5 por ciento de todos los fetos humanos sufren aborto espontáneo debido a una alteración cromosómica, y 0.5 a 1 por ciento de los nacidos vivos tienen aberraciones de este tipo, generalmente detectables, las cuales frecuentemente producen retardo mental, infertilidad o múltiples defectos al nacimiento. La anomalía cromosómica más común es la trisomía 21, causa del mongolismo o síndrome de Down.

La segunda clase de enfermedad genética es debida a un defecto o a una mutación en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de un solo gen, lo cual produce efectos importantes. Ya que la anomalía genética afecta sólo a una mínima porción del cromosoma, ella no puede ser visualizada microscópicamente. Para mayor contraste con las aberraciones cromosómicas más gruesas, estos genes mutantes son transmitidos simplemente, de acuerdo con los patrones descritos por Mendel, y sus expresiones clínicas resultantes (fenotipos) exhiben una herencia "mendeliana", dominante o recesiva. Algunas de estas enfermedades, tales como la fibrosis quística y la anemia de células falciformes,

son relativamente comunes y son responsables de gran incapacidad y mortalidad. Además, aunque individualmente muchos otros de estos padecimientos son raros, se conocen más de 1 600 enfermedades humanas causadas por defectos en un solo gen.

El tercer grupo, el menos entendido, es el denominado de enfermedades poligénicas o multifactoriales. En general, tales enfermedades involucran la susceptibilidad genética a los agentes medioambientales, la cual no es determinada por el efecto de un solo gen importante, sino por la acción aditiva de muchos genes, cada uno de los cuales por sí mismo tiene un pequeño efecto. En este grupo de enfermedades se encuentran las grandes malformaciones únicas, como son el labio hendidado y la anencefalia, y muchas alteraciones como la hipertensión, la diabetes y la úlcera péptica.

Tomadas en conjunto, las alteraciones genéticas son muy frecuentes y se estima que más de 25 por ciento de las hospitalizaciones son por enfermedades con un componente genético importante. Así, los últimos 20 años han testificado la aparición de un "nuevo" subespecialista en medicina, el consejero genético, el cual trabaja sobre los aspectos médicos, hereditarios y psicológicos de este tipo de alteraciones cuando se presentan en alguna familia; todo ello a través de las clínicas de consejo genético.

Un diagnóstico preciso es el primer requisito para el consejo genético. La determinación del riesgo de recurrencia re-

\* Auspiciado por el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de Norteamérica. Beca GM 15253.

‡ Departamento de Medicina y Genética, Universidad de Washington, Seattle.

quiere una clara diferenciación de las causas heterogéneas de síndromes similares, para lo cual se necesita una detallada historia familiar y análisis de laboratorio como la determinación del cariotipo y ensayos enzimáticos. Sin embargo, a pesar de la valoración más detallada, sólo se puede entregar una información estadística a las familias afectadas. Por ejemplo, el riesgo de recurrencia en niños subsecuentes es casi de 1 por ciento para la mayoría de los casos de síndrome de Down; de 5 por ciento para los defectos al nacimiento grandes y únicos, tales como el labio hendido; de 25 por ciento para la mayor parte de los errores congénitos del metabolismo, como la fenilcetonuria, y de 50 por ciento para las alteraciones autosómicas dominantes, como los riñones poliquísticos.

Durante los últimos diez años ha habido un dramático desarrollo en el consejo genético, debido a la capacidad de diagnosticar las enfermedades genéticas *in utero*, en etapas del embarazo suficientemente tempranas para permitir el aborto selectivo de los fetos afectados. En la actualidad esto es posible para todas las alteraciones cromosómicas reconocibles y para un pequeño pero rápidamente creciente número de enfermedades de un solo gen. Los estudios del líquido amniótico son los responsables de esta capacidad y ellos constituyen el tema de esta comunicación. Milunsky<sup>1</sup> y Nadler<sup>2</sup> han publicado revisiones más amplias sobre el tema.

### Descripción del proceso de diagnóstico prenatal

El líquido amniótico deriva principalmente de la orina y secreciones fetales y

en él existen células viables, descamadas de los aparatos respiratorio y urinario, la piel y quizá del amnios en sí. La amniocentesis es el procedimiento por el cual se obtiene una muestra de líquido que contenga células viables, mediante una punción de la cavidad amniótica. Esta generalmente se realiza por vía transabdominal, bajo anestesia local y usando una aguja de pequeño calibre. El momento óptimo para la obtención del líquido es alrededor de 15 semanas después de la última menstruación.

El líquido y las células pueden ser analizados inmediatamente, pero ha resultado más útil el desarrollo de técnicas que permiten que las células sean cultivadas y, posteriormente, examinadas. De hecho, ya que los cromosomas sólo pueden ser visualizados durante la mitosis, y como muy pocas células estarán dividiéndose en el momento de la amniocentesis, la constitución cromosómica de estas células no puede ser determinada si no son cultivadas. Además, aunque algunas enzimas pueden ser ensayadas directamente en células no cultivadas, la utilidad de esta técnica ha sido limitada por una serie de problemas como son la contaminación por células sanguíneas de la madre, la inestabilidad enzimática y la obtención de una cantidad inadecuada de células amnióticas viables. Similares reservas se aplican al análisis directo del líquido amniótico libre de células y varias observaciones sugieren que éste no es un método confiable para el diagnóstico de la mayor parte de los errores congénitos del metabolismo. Por lo anterior, el método de análisis preferido para la mayoría de las enfermedades genéticas es el estudio de las células amnióticas cultivadas. Cuando el líquido amniótico es obtenido aproximadamente

15 semanas después de la última menstruación, la probabilidad de cultivar células amnióticas generalmente es mayor de 95 por ciento en manos experimentadas. A continuación se analizarán las indicaciones y los riesgos potenciales de la amniocentesis para el diagnóstico *in utero* de las enfermedades genéticas. Para los propósitos de esta discusión, se asume que si una grave enfermedad genética fuera descubierta, los padres desearían el aborto y la ley permitiría la realización de éste.

## Indicaciones para la amniocentesis

### *Alteraciones cromosómicas*

Desde que Lejeune y col. demostraron por primera vez, en 1959, que el síndrome de Down o mongolismo era causado por una importante aberración cromosómica, otros cuantos síndromes clínicos han sido asociados con anormalidades cromosómicas específicas. En conjunto, estas aberraciones se presentan en 0.5 a 1 por ciento de los nacidos vivos. La más común es el síndrome de Down, que ocurre una vez en cada 650 nacimientos y es la alteración única más importante en el diagnóstico prenatal.

*Síndrome de Down.* Además de la facies característica del síndrome de Down, los niños afectados sufren profundo retardo mental, tienen una susceptibilidad aumentada a las infecciones crónicas y a la leucemia y presentan defectos congénitos múltiples, como malformaciones cardíacas. Más de 95 por ciento de los casos son debidos a trisomía 21; en otras palabras, hay 47 cromosomas, con tres de ellos en el número 21, siendo dos normalmente. Alrededor de 3 a 5 por ciento de estos niños tienen una translocación que usual-

mente afecta a los grupos cromosómicos D o G (esto es, translocaciones D/G y G/G, respectivamente). A diferencia de la trisomía 21, que es heredada rara vez en forma directa, aproximadamente 25 por ciento de los casos con translocación heredan directamente su desequilibrio cromosómico de un progenitor, quien es un portador sano de una translocación balanceada, teniendo sólo 45 cromosomas incluyendo el translocado. De esta manera, siempre que se encuentre una translocación en un niño con síndrome de Down, es imperativo el estudio cromosómico en los padres. La observación de muchos de tales padres portadores ha hecho posible calcular el riesgo que tienen de procrear un niño con síndrome de Down; es de cerca de 15 a 20 por ciento con cada embarazo si es la madre la portadora, y aproximadamente de 5 por ciento si lo es el padre.

¿Bajo cuáles circunstancias debe efectuarse la amniocentesis en el síndrome de Down? La siguiente exposición asume que el procedimiento se realizará por un obstetra experimentado, que habrá un laboratorio competente para cultivar las células, que habrá personal avezado en la realización de las pruebas diagnósticas específicas necesarias y que la sociedad dejará a los padres tomar una determinación a la luz de los resultados encontrados; esto es, que si los padres eligen el aborto del feto afectado, la sociedad permitirá que éste se efectúe. En lo que respecta a la decisión de si debe realizarse la amniocentesis, la pareja y su médico deben balancear los riesgos potenciales y conocidos del procedimiento contra la probabilidad de que el feto esté afectado con una enfermedad genética y la gravedad de ésta. Como más adelante se verá, los datos

presentes sugieren claramente que el riesgo del procedimiento para la madre es despreciable y para el feto es muy bajo; sin embargo, se requiere más experiencia para definirlo exactamente. En lo que respecta al síndrome de Down, el consenso general es que la amniocentesis debe practicarse en los embarazos en los que un progenitor es un portador de translocación. Como antes se mencionó, el riesgo de tener un niño afectado en tales casos es de 5 por ciento para un padre portador y alrededor de 15 a 20 por ciento para una madre portadora. Hasta ahora, el autor tiene conocimiento de 93 amniocentesis en casos en que un progenitor era portador de translocación.<sup>3</sup> En 18 por ciento de los casos los fetos estaban afectados, debido a lo cual los padres solicitaron el aborto.

Una segunda circunstancia en la que la amniocentesis es realizada usualmente es cuando la familia ha tenido ya un niño con trisomía 21 o con síndrome de Down por translocación espontánea. Aquí el riesgo de recurrencia se estima entre 1 y 2 por ciento. Este nivel de riesgo, combinado con el impacto emocional, social y financiero de un niño ya afectado por la enfermedad, generalmente lleva a los padres y al médico a buscar el diagnóstico prenatal en los embarazos subsecuentes. En 485 embarazos observados para recurrencia de trisomía 21, se han identificado cinco fetos afectados.<sup>3</sup>

Hasta aquí se han analizado las indicaciones de la amniocentesis en familias que se sabe que tienen un paciente con síndrome de Down. Sin embargo, esto representa sólo una pequeña minoría de los pacientes y por lo tanto se debe inquirir ¿existen otros grupos de padres que corran alto riesgo de procrear un niño con

esta aberración? Se ha identificado definitivamente un importante factor predisponente, que es la edad avanzada de la madre. Una mujer de 20 años de edad tiene una probabilidad de alrededor de uno en 2 000 de tener un niño afectado, pero una mujer de 45 años tiene un riesgo de uno en 40. Penrose calculó que la mitad de todos los niños con síndrome de Down era producto de madres mayores de 35 años.<sup>4</sup> Así, una manera de disminuir el número de niños con este padecimiento es la estimulación de prácticas sociales que reduzcan la edad promedio de procreación. Alternativamente, para aquellas parejas que acepten el aborto selectivo, es posible evitar el nacimiento de tales niños mediante la vigilancia del embarazo en mujeres de edad avanzada. En la mayoría de los centros hospitalarios, la edad para vigilar los embarazos está establecida arbitrariamente en 40 años, pero se espera que caiga a 35, y quizá a menos, conforme aumente la capacidad para manejar más casos y si las evaluaciones de los riesgos potenciales de la amniocentesis indican que éstos son suficientemente pequeños. Parece factible que en términos de conservación de los recursos económicos de la sociedad, y de otro tipo, el costo de estudiar los embarazos en mujeres de 40 años o más, que elegirían el aborto de un feto con síndrome de Down, sería bastante menor que el de la institucionalización de por vida de los niños con este padecimiento. Por ejemplo, en los Estados Unidos de Norteamérica nacen 4 000 infantes con síndrome de Down al año y el cuidado institucional de por vida de cada uno de ellos cuesta alrededor de 3 millones de pesos (250 000 dólares, aproximadamente). De 347 embarazos estudiados en mujeres ma-

yores de 40 años, se han identificado nueve fetos con trisomía 21.<sup>3</sup>

*Trisomías 13 y 18.* Otras alteraciones cromosómicas, como la trisomía 13 y la trisomía 18, ocurren con menor frecuencia que el síndrome de Down y generalmente son letales en épocas tempranas de la vida. El nacimiento previo de un niño con tal anomalía generalmente es tomado como indicación para amniocentesis.

*Síndrome de Klinefelter.* La anomalía de los cromosomas sexuales con mayor prevalencia causa el síndrome de Klinefelter (XXY), el cual se presenta una vez en cada 450 nacimientos masculinos. Los túbulos seminíferos en los testículos no son funcionantes y están hialinizados, y los individuos afectados presentan atrofia testicular e infertilidad. También, pueden tener ginecomastia, aspecto eunucoide con gran estatura y anomalías del comportamiento que pueden alcanzar niveles psicopáticos y criminales; además, no es raro un cierto grado de retardo mental, de ligero a moderado. Los pacientes con síndrome de Klinefelter generalmente tienen un cromosoma X extra; es decir, existen 47 cromosomas, con dos X y un Y en lugar de sólo un X y un Y. Actualmente no existen cálculos exactos del riesgo de recurrencia para una pareja que ha tenido un niño con este padecimiento. Lo que es más, muchos casos no son diagnosticados sino hasta que los padres han finalizado su período reproductivo. Por esta razón, la amniocentesis no se efectúa generalmente para buscar el síndrome de Klinefelter en forma específica. Sin embargo, ¿qué debe hacerse cuando la amniocentesis se realiza por alguna otra razón y se encuentra un cariotipo XXY? La fertilidad no puede ser restaurada y,

dada la probabilidad de retardo mental ligero y el riesgo cinco veces aumentado de psicopatología, es factible que una familia en la que se practica amniocentesis y se encuentra un cariotipo XXY, elegiría el aborto. Queda por resolver la cuestión de si la frecuencia de esta alteración y sus hallazgos médicos y psiquiátricos justifican la investigación de la población mediante la amniocentesis.

*Síndrome XYY.* De mayor dificultad potencial es el llamado síndrome XYY. En 1965 se describió una excesiva prevalencia de varones XYY en individuos muy altos que estaban en una prisión de máxima seguridad en Escocia.<sup>5</sup> Debido a que se considera que los hombres son más agresivos y más altos que las mujeres, en general se aceptó que el cromosoma Y extra en los sujetos mencionados era el responsable de la mayor talla y agresividad. En realidad, los asesinos convictos en varios países no reciben sentencias máximas cuando tienen un cariotipo XYY. Sin embargo, investigaciones más recientes indican que la situación no está plenamente definida. El estudio de la población de varones neonatos ha demostrado que la prevalencia de nacimientos masculinos XYY está entre 1 en 500 y 1 en 800. Esta es muchas veces la frecuencia de los criminales altos y debe concluirse que la gran mayoría de los individuos con XYY no terminan en instituciones de máxima seguridad. Estudios subsecuentes en penales de otros países no han revelado una prevalencia excesiva del cariotipo XYY. Como ejemplos podrían citarse las investigaciones realizadas en México por Buente y col.<sup>6</sup> y por Zavala y col.<sup>7</sup> Lo que puede decirse en la actualidad es que el cariotipo XYY probablemente esté asociado con un riesgo de psicopatología unas

cuantas veces mayor que lo normal. Por ésto, en el presente momento no está justificado estudiar los embarazos en búsqueda de fetos  $XYX$ ; pero, ¿qué debe hacerse cuando se encuentra un cariotipo  $XXX$  en una amniocentesis que se efectuó por otra razón? Nadler, en un escrutinio de síndrome de Down en mujeres de 40 años o más, encontró un caso de  $XXX$ , así como tres casos de síndrome de Down entre 104 embarazos.<sup>8</sup> Obviamente, tales situaciones crean problemas morales, éticos y legales. Similares consideraciones se aplican al llamado síndrome  $XXX$  en hembras. Cuando mucho, estas mujeres parecen tener un riesgo varias veces aumentado de presentar retardo mental ligero o moderado.

*Disgenesia gonadal.* Este padecimiento, que constituye otra alteración cromosómica en las mujeres, no está asociado con mayor riesgo de retardo mental que el habitual. Sin embargo, las mujeres afectadas tienen insuficiencia gonadal primaria, la cual produce amenorrea, infertilidad y falta de desarrollo de caracteres sexuales secundarios; además, la mayoría presenta una estatura anormalmente corta y muchas tienen anomalías congénitas múltiples, como coartación de la aorta. El cariotipo más común en pacientes con disgenesia gonadal es  $XO$ ; es decir, solamente hay 45 cromosomas, faltando un  $X$ . Afortunadamente, más de 90 por ciento de los fetos con este patrón cromosómico sufren aborto espontáneo. Considerando el hecho de la infertilidad y la baja estatura, así como el que muchos de los defectos congénitos no pueden ser tratados, muchos padres elegirían el aborto si su feto exhibiera cariotipo  $XO$ . Un problema más difícil surge cuando se demuestra que el feto tiene un mosaicismo,

con una línea de células  $XO$  y otra de células  $XX$ . Es indudable que algunos de tales productos tendrán disgenesia gonadal, pero es posible que muchos se desarrollen como mujeres normales, dependiendo de la proporción de células  $XX$  en las gonadas. ¿Qué debe hacerse en estos casos? La situación es similar a la de los fetos  $XYX$ .

#### *Alteraciones en un solo gen*

Los estudios de las células del líquido amniótico cultivadas también han resultado de gran ayuda al consejo genético para las alteraciones en un solo gen, las cuales observan una herencia de tipo mendeliano. Hasta ahora, el diagnóstico se basa principalmente en estudios bioquímicos y en la demostración de una acumulación anormal de metabolitos y/o de una deficiencia de actividad enzimática específica. La cantidad de alteraciones que pueden ser diagnosticadas en esta forma está aumentando rápidamente y en la actualidad más de 40 enfermedades genéticas pueden ser diagnosticadas antes del nacimiento.<sup>9</sup>

*Enfermedades autosómicas recesivas.* La mayor parte de los errores congénitos del metabolismo que pueden ser detectados bioquímicamente son heredados en forma autosómica recesiva. Un fenotipo mendeliano se caracteriza como recesivo si solamente ocurre en individuos en los cuales ambos genes para determinado rasgo (o carácter) son anormales; esto es, en homocigotos para el gene mutante. Una enfermedad dominante es aquella que ocurre en un sujeto heterocigoto, con un gen normal y otro mutante. Debido a que las enfermedades determinadas por genes que se encuentran en el cromosoma  $X$

tienen patrones hereditarios distintos, sus formas de transmisión son denominadas: herencia recesiva ligada al cromosoma X, o herencia dominante asociada al cromosoma X.

La enfermedad de Tay-Sachs es un ejemplo de alteración autosómica recesiva que ha sido detectada *in utero*.<sup>10</sup> Ambos genes son mutantes en los individuos afectados, los cuales presentan profundo retardo mental y desintegración neurológica, muriendo usualmente alrededor de los 4 años. Esta enfermedad es debida a la deficiencia de hexosaminidasa A. Los padres son heterocigotos clínicamente normales y, en promedio, 25 por ciento de sus niños serán afectados. Este riesgo es lo suficientemente grande, y la alteración bastante grave, como para que la amniocentesis sea practicada en todos los embarazos con peligro de desarrollar este padecimiento, principalmente aquéllos en los que ambos padres son portadores, como es el caso de las parejas con un hijo afectado anteriormente. La amniocentesis en este caso cumple dos fines. El primero consiste en que cuando se diagnostica *in utero* que un feto padecerá un grave error congénito del metabolismo, la familia tiene la opción de elegir el aborto para evitar el nacimiento de un niño gravemente enfermo. El segundo es que, en caso de no haber diagnóstico prenatal, muchas familias de los Estados Unidos de Norteamérica, cuando se encuentran ante un riesgo de 25 por ciento de tener un niño con una seria alteración genética, renuncian a embarazos subsecuentes o, si se presenta el embarazo, eligen el aborto. El diagnóstico prenatal hace posible que tales padres tengan un niño normal sin temor de recurrencia de la enfermedad. Así, cuando se le considera desde este

aspecto, la amniocentesis es un procedimiento que da vida y que salva vidas.

Ya que muchos de los errores congénitos del metabolismo son raros, la amniocentesis generalmente se practica en casos en los que se ha reconocido un individuo afectado. Sin embargo, ciertas alteraciones autosómicas recesivas no son raras, especialmente en ciertos grupos étnicos o raciales particulares. Por ejemplo, la fibrosis quística ocurre una vez en cada 2 000 individuos de raza caucásica; la enfermedad de Tay-Sachs se presenta en uno de cada 5 000 judíos Ashkenazi, y la anemia de células falciformes en uno de cada 500 individuos de raza negra en los Estados Unidos de Norteamérica. La fibrosis quística y la anemia de células falciformes todavía no pueden ser diagnosticadas *in utero* en forma fidedigna, a diferencia de la enfermedad de Tay-Sachs, en la cual ésto sí es posible. La enzima en cuestión puede ser ensayada tanto en las células amnióticas como en el suero, haciendo posible la detección de portadores heterocigotos. Ya que el gen tiene una alta frecuencia en ciertas poblaciones judías, éstas pueden ser investigadas, identificándose las parejas en las que ambos esposos son portadores. A estas parejas se les puede ofrecer la opción del diagnóstico prenatal para la enfermedad de Tay-Sachs antes de que hayan tenido un feto afectado. En algunas partes de los Estados Unidos de Norteamérica ya se han llevado a cabo, con éxito, programas de escrutinio de la población.

En forma similar, en muchas ciudades se están realizando programas para búsqueda de portadores del carácter de la hemoglobina de células falciformes. Tales portadores son heterocigotos y permanecen sanos; pero si en un matrimonio

ambos integrantes lo son, sus niños tienen una probabilidad de 25 por ciento de ser homocigotos y, por lo tanto, de desarrollar anemia de células falciformes. La detección de los portadores es muy confiable, pero hasta ahora no existen métodos prácticos para obtener y tipificar células sanguíneas fetales para el diagnóstico prenatal. Se espera que dentro de poco, ciertas técnicas, como la visualización directa del feto (fetoscopia) con toma de muestra de la sangre fetal, permitirán el diagnóstico *in utero* de esta enfermedad.

*Enfermedades recesivas asociadas al cromosoma X.* Algunas raras alteraciones recesivas ligadas al cromosoma X también pueden ser diagnosticadas específicamente *in utero*, pero desafortunadamente los padecimientos más comunes y graves de este tipo, como la hemofilia y la distrofia muscular, no pueden ser identificados antes del nacimiento. Estas enfermedades, como la hemofilia, generalmente se encuentran sólo en sujetos del sexo masculino, excepto en las alteraciones muy comunes, como es la ceguera a los colores. Esto es debido a que la alteración es transmitida a los varones por madres heterocigotas, quienes casi siempre son clínicamente normales; por lo tanto, el apareamiento que usualmente resulta en un varón afectado es con una madre heterocigota, la cual tiene un cromosoma X normal y el otro con un gen mutante. El padre es normal, con un cromosoma X y uno Y, ambos normales. En promedio, la mitad de las hijas heredarán el cromosoma mutante y serán portadoras; así mismo, la mitad de los hijos varones heredará este mismo cromosoma y padecerá la enfermedad. De esta manera, el riesgo global de que un hijo de madre hetero-

cigota sea afectado es de 25 por ciento; pero si sólo se considera a los hijos varones, este riesgo es de 50 por ciento. Además, 50 por ciento de las hijas serán heterocigotas.

La amniocentesis es una gran ayuda en el consejo genético para las alteraciones recesivas ligadas al cromosoma X. Por lo menos tres de estas enfermedades pueden ser diagnosticadas *in utero*: la enfermedad de Fabry, caracterizada por depósitos lípidos ampliamente diseminados, los cuales causan lesiones en piel, ojos, nervios y riñones, resultando en insuficiencia renal y muerte. El síndrome de Hunter, que es una mucopolisacaridosis grave. Por último, el síndrome de Lesch-Nyhan, que consiste en hiperuricemia, coreoatetosis y una conducta automutilante compulsiva.<sup>11-13</sup> Estos padecimientos son raros, pero la amniocentesis puede resultar útil aun para las alteraciones más comunes como la distrofia muscular grave y la hemofilia, las cuales no pueden ser diagnosticadas específicamente antes del nacimiento. Esta utilidad se refiere a que el estudio de las células amnióticas permite determinar el sexo del feto. Con esto y con el conocimiento de que a pesar de que la mitad de las hijas serán heterocigotas, es casi seguro que ellas no tendrán enfermedad grave, la mayoría de las parejas con riesgo elegirían tener exclusivamente hijas, ya que además, 50 por ciento de los varones estarán afectados gravemente, eligiendo en este caso la terminación del embarazo cuando el feto sea de sexo masculino.

*Enfermedades autosómicas dominantes.* Debido a que la patogénesis de estas enfermedades no está bien entendida, no se han identificado defectos bioquímicos específicos y en la actualidad no hay prueba,

así mismo específica, que permita la detección de fetos afectados *in utero*. Existe un método indirecto para estimar la probabilidad de que un feto esté afectado por determinada enfermedad en casos en que se sabe que el gen que causa la enfermedad está íntimamente ligado a un *locus* que gobierna un fenotipo que puede ser detectado *in utero*. Tal procedimiento ha sido utilizado para vigilar un embarazo en riesgo de tener un feto con distrofia miotónica.<sup>14</sup>

### *Malformaciones congénitas*

*Defectos de cierre del tubo neural.* De las malformaciones congénitas únicas e importantes que se presentan comúnmente, en la actualidad sólo existen técnicas de diagnóstico prenatal para los defectos de cierre del tubo neural, como son la anencefalia y la espina bífida quística. En ciertas poblaciones, estas malformaciones alcanzan una frecuencia combinada hasta de 7 a 10 en 1 000. Una vez que una pareja ha tenido un niño afectado, el riesgo de que se presente cualquier anomalía en un embarazo subsecuente es alrededor de 5 por ciento; si hay dos hermanos afectados, el riesgo para el siguiente niño es probablemente de 10 por ciento, o mayor. En estudios preliminares, varios grupos de investigadores han encontrado niveles notablemente elevados de  $\alpha$ -fetoproteína en el líquido amniótico de los fetos con estos defectos. La  $\alpha$ -fetoproteína es producida en el hígado fetal desde la sexta semana de gestación y alcanza su más alta concentración en el suero fetal alrededor de las 13 a las 14 semanas. En forma paralela, su concentración en líquido amniótico es más alta alrededor de las 13 a las 15 semanas,

para disminuir posteriormente. No se sabe con seguridad cuál es la fuente de la  $\alpha$ -fetoproteína en el líquido amniótico ni por qué los fetos con defectos de cierre del tubo neural exhiben niveles aumentados de ella. Una posibilidad es que tal defecto permita que el líquido cefalorraquídeo, que contiene a la proteína, entre a la cavidad amniótica. Los datos preliminares sugieren que la determinación de los niveles de  $\alpha$ -fetoproteína en líquido amniótico durante el segundo trimestre del embarazo, resultará ser un procedimiento sensible para detectar *in utero* este tipo de malformaciones.<sup>15</sup>

### *Riesgos de la amniocentesis*

En todos los casos se deberá balancear el riesgo de tener un feto anormal contra el peligro potencial que representa la amniocentesis en sí. Hasta ahora, el procedimiento parece ser casi completamente inocuo para la madre cuando se realiza por vía transabdominal. El abordaje por vía vaginal ha sido abandonado debido al peligro de infección. En uno o dos casos se ha presentado hemorragia moderada después de amniocentesis, pero, si se considera la cantidad de veces que se ha practicado el procedimiento, este riesgo es realmente bajo. Una molestia común pero relativamente ligera son las contracciones uterinas. No se ha valorado adecuadamente la posibilidad de inducir sensibilización Rh, a través de hemorragia feto-madre, en una mujer Rh negativa.

En forma semejante, los riesgos inmediatos, de importancia para el feto, son poco frecuentes. La prevalencia del aborto espontáneo no es mayor después de amniocentesis. No se tiene información de un aumento en la frecuencia de malfor-

maciones congénitas en la descendencia, ni existe razón para pensar que sería factible que esto ocurriera ya que el procedimiento se realiza después del periodo de organogénesis. Parece ser que el feto "flota lejos de la aguja de amniocentesis", lo cual aparentemente se encargaría de que no haya heridas directas por la punción. Lo que se desconoce, y que es más difícil de evaluar, son los ligeros efectos potenciales a largo plazo; por ejemplo, ¿tendrán estos niños un crecimiento y desarrollo físico y mental normal? No se conocen los efectos, si es que los hay, de alterar el volumen y, posiblemente, la dinámica del líquido amniótico. Aunque no hay nada que lo sugiera, es concebible que los niños potencialmente normales podrían sufrir una ligera depresión tardía de los niveles de cociente intelectual o algún otro cambio ligero debido a la amniocentesis. Por esta razón, en embarazos con riesgo de recurrencia menor de 1 por ciento para una enfermedad determinada, muchos centros en la actualidad aconsejan a los padres que el riesgo del procedimiento puede ser mayor que el de que el feto esté afectado por tal padecimiento.

Con objeto de conocer los efectos a largo plazo del método, se han establecido estudios colaborativos de observación cuidadosa con embarazos controles apropiadamente equiparables. Antes de que la amniocentesis pueda realizarse en embarazos con riesgo menor de 0.5 por ciento, deberán esperarse los datos acumulados en tales estudios.

Debido a que la amniocentesis todavía es un procedimiento de investigación para el cual ciertos riesgos son desconocidos, el conocimiento disponible acerca de la técnica y las pruebas requeridas debe ser

discutido con los padres en la forma más completa posible y después se les pedirá que lean y firmen un documento de consentimiento,<sup>16, 17</sup> el cual debe contener los siguientes puntos principales.

a) La seguridad del procedimiento no puede ser garantizada 100 por ciento. El riesgo para la madre y el feto es desconocido, pero presumiblemente es bajo.

b) Puede requerirse una segunda amniocentesis para obtener líquido suficiente. En estos casos debe insistirse en que ésto no refleja un problema fetal.

c) Aunque es raro, ocasionalmente los cultivos de células pueden no crecer a pesar de múltiples intentos.

d) Los análisis bioquímicos o cromosómicos pueden no tener éxito.

e) Es posible que los resultados no reflejen el estado del feto, especialmente si se trata de un embarazo gemelar.

f) Pruebas normales no garantizan un producto normal, ya que unos resultados normales en las pruebas cromosómicas y bioquímicas que se realizan, no eliminan la posibilidad de una alteración no cubierta por estas pruebas específicas. Puede esperarse que estas alteraciones se presenten con una frecuencia similar a la que exhiben en la población general. Además, se sobreentiende que la familia debe recibir consejo genético sobre el padecimiento en cuestión antes de que lleguen a una decisión en cuanto a la amniocentesis.

## Resumen de indicaciones

Basándose en el grado de riesgo, se puede proponer un esquema de indicaciones de la amniocentesis. Esto, tomando como un hecho que habrá destreza para obtener el líquido amniótico, para cultivar las células, para realizar los análisis cromosómicos

Cuadro 1 Indicaciones para el diagnóstico prenatal

Grupo	Alteración	Riesgo para el feto de tener alteración específica (%)
Alto riesgo	Progenitor portador de translocación de síndrome de Down	5-20
	Madre portadora de un gen que causa una grave alteración recesiva ligada al cromosoma X	25 (50 para los fetos masculinos)
	Ambos padres portadores de un gen que causa una grave enfermedad autosómica recesiva	25
	Anomalía del tubo neural en un hermano o un progenitor	5
	Anomalía del tubo neural en 2 hermanos	10
	Moderado riesgo	Madre de 40 años o más
	Un hijo con trisomía 21	1-2
Bajo riesgo	Edad materna de 35 a 40 años	< 1 (síndrome de Down)

y/o bioquímicos necesarios, y asumiendo que existe capacidad para proporcionar un tratamiento basado en los resultados y en los deseos de los padres (cuadro 1).

*Grupo con alto riesgo.* Aquí se incluyen los casos en los que un progenitor es portador de un cromosoma translocado. También los padecimientos recesivos ligados al cromosoma X representan un elevado riesgo. Aunque no es posible emitir un diagnóstico definitivo en la mayoría de las alteraciones de este tipo, se puede obtener una mayor precisión en el consejo determinando el sexo fetal. La forma más confiable para realizar esto es mediante el estudio cromosómico. En

los casos en que ambos padres son heterocigotos para un gen que causa un padecimiento autosómico recesivo, el riesgo para la descendencia es de 25 por ciento, lo cual puede ser considerado como elevado, y si la enfermedad puede ser diagnosticada *in utero*, constituye una indicación para amniocentesis.

Si se comprueba, lo que estudios preliminares ya sugieren, que la determinación de los niveles de  $\alpha$ -fetoproteína en líquido amniótico resulta ser un medio específico y sensible para diagnosticar los defectos de cierre del tubo neural, el riesgo de 10 por ciento de las parejas que ya han tenido dos niños afectados sería considerado como alto y constituiría una indicación de amniocentesis. La probabilidad es de alrededor de 5 por ciento con un niño afectado, lo cual representa un riesgo moderado por lo menos y elevado para muchas parejas; también bajo estas circunstancias debe realizarse la amniocentesis.

*Grupo con moderado riesgo.* En este grupo quedan incluidas las mujeres embarazadas de 40 años o más, ya que el riesgo de que ellas tengan un niño con síndrome de Down es mayor de 1 por ciento, siendo a los 45 años de 2.5 por ciento. Además, el riesgo de otras aberraciones cromosómicas también aumenta conforme avanza la edad materna. Las mujeres que han tenido un niño con trisomía 21 también pueden caer en este grupo de riesgo moderado, pues la probabilidad de que tengan otro niño afectado aparentemente varía entre 1 y 2 por ciento.

*Grupo con bajo riesgo.* Este grupo está compuesto principalmente por mujeres de edad entre los 35 y los 40 años. Se presume que la probabilidad de que estas mujeres tengan un niño afectado es menor

de 1 por ciento. Actualmente, muchos centros no desean llevar a cabo el procedimiento en estas circunstancias en vista de los peligros potenciales e indefinidos de la amniocentesis para el feto.

¿Qué tan exacta es la amniocentesis, Recientemente, Milunsky<sup>3</sup> revisó los datos de 1 633 casos, encontrando solamente nueve errores en ellos. Esta es una marca extraordinaria si se considera que muchos casos se estudiaron cuando se sabía muy poco acerca del procedimiento. En siete de los errores, el sexo fetal estaba equivocado; afortunadamente, su determinación no había sido la razón primaria de la amniocentesis y no se practicó ningún aborto por el error cometido. En un caso se pensó que el feto tenía galactosemia, resultando normal posteriormente; en otro caso, el producto se diagnosticó como "normal", encontrándose después que tenía síndrome de Hurler. En este último se utilizaron técnicas diagnósticas imprecisas. De esta manera, el *record* de la amniocentesis parece ser impresionantemente bueno hasta ahora.

### Direcciones futuras

¿Qué avances podríamos anticipar en el futuro? Primero, se tendrá una mejor definición de los riesgos de la amniocentesis, lo cual será logrado por evaluaciones detalladas, ya en marcha, especialmente a través de los estudios colaborativos cuidadosamente controlados. El conocimiento de estos peligros potenciales permitirá que tanto la paciente como su médico puedan balancear más fácilmente el beneficio y el riesgo de efectuar la amniocentesis en situaciones de bajo riesgo.

En segundo lugar se pueden considerar los avances técnicos en la metodología

actual. Conforme los ensayos enzimáticos sean adaptados a micrométodos, se acortará el lapso entre la punción y el informe de los resultados, aliviándose la tensión de la espera y haciendo más seguro el aborto en caso de que sea necesario. Además, conforme sean dilucidados los mecanismos bioquímicos de más enfermedades, continuará creciendo la lista de alteraciones para las cuales el diagnóstico prenatal sea posible. El desarrollo de técnicas automatizadas de análisis cromosómico permitirá el manejo de muchas más amniocentesis. Si se comprueba que el riesgo es lo suficientemente bajo, puede ser factible realizar el procedimiento en todas las pacientes de 30 años o más que así lo deseen. Es concebible que se desarrollarán técnicas para la búsqueda de anomalías bioquímicas en forma rutinaria. Así mismo, podemos anticipar mejores y más seguros métodos para terminar el embarazo a la mitad de él.

Además del mejoramiento en la tecnología ya existente, podemos buscar nuevas formas de efectuar el diagnóstico prenatal. Por ejemplo, el ultrasonido puede ser útil en la evaluación de las cámaras cardíacas y de los riñones, así como para la detección de un embarazo gemelar. Mejores técnicas radiológicas, con inyección de medio de contraste durante la amniocentesis, permitirían la detección *in utero* de anomalías como el meningocele. La deglución del líquido amniótico opacificado delinearía el aparato gastrointestinal fetal, permitiendo el diagnóstico de atresia esofágica y otras malformaciones a ese nivel. También podemos anticipar la visualización directa del feto mediante un fino endoscopio. Esta técnica será útil para el diagnóstico de anomalías congénitas importantes. Del desarrollo de un fe-

toscopio a el uso de éste para la toma de biopsias solamente hay un pequeño paso. Se podrían tomar muestras de sangre para el diagnóstico temprano de la anemia de células falciformes, hemofilia, defectos enzimáticos de los eritrocitos, y otros. Las biopsias de piel se podrían utilizar para detectar alteraciones hereditarias como la forma grave de la ictiosis congénita y las biopsias musculares ayudarían a la detección de alteraciones neuromusculares.

En resumen, se ha revisado el estado actual del conocimiento relativo a la detección prenatal de alteraciones cromosómicas y hereditarias. La amniocentesis es la respuesta a aquellos padres que desean disponer de un método para tener niños sin temor de que ellos padezcan una alteración genética específica. Así, un aspecto importante de este procedimiento es que es uno de que da vida.

#### REFERENCIAS

- Milunsky, A.; Littlefield, J.W.; Kaufer, J.N.; Kolodny, E.H.; Shih, V.E. y Atkins, L.: *Prenatal genetic diagnosis*. New Engl. J. Med. 283:1370, 1441 y 1498, 1970.
- Nadler, H.L.: *Prenatal detection of genetic disorders*. En: *Advances in human genetics*. Harris, H. y Hirschorn (Eds.). Nueva York, Plenum Press, 1972, p. 1.
- Milunsky, A.: Presentado en el simposio sobre Diagnóstico Prenatal. Jefferson Medical College. Filadelfia, 1973.
- Penrose, L.: *The biology of mental defect*. 3a. ed. Nueva York, Grune and Stratton, Inc., 1963.
- Jacobs, P.A.; Brunton, M.; Melville, M.M.; Brittain, R.P. y McClellent, W.F.: *Aggressive behavior, mental subnormality, and the XYY male*. Nature 208:1351, 1965.
- Buentello, L. y Armendares, S.: *Estudio cromosómico en prisioneros del sexo masculino en una penitenciaría mexicana*. Rev. Invest. Clín. (Méx.) 22:257, 1970.
- Zavala, C.; Mora, G. y Lisker, R.: *Estudio cromosómico en una prisión mexicana*. Rev. Invest. Clín. (Méx.) 22:251, 1970.
- Nadler, H.L.: *Indications for amniocentesis in the early prenatal detection of genetic disorders*. En: *Symposium on intrauterine diagnosis*. Bergsma, D. y Motulsky, A.G. (Eds.). Birth Defects: Original Article Series 7:5, 1971.
- Milunsky, A. y Littlefield, J.W.: *The prenatal diagnosis of inborn errors of metabolism*. Anu. Rev. Med. 23:57, 1972.
- Schneck, L.; Valenti, C.; Amsterdam, D.; Friedland, J.; Adachi, M. y Volk, B.W.: *Prenatal diagnosis of Tay-Sachs disease*. Lancet 1:582, 1970.
- Brady, R.O.; Uhlendorf, B.W. y Jacobson, C.B.: *Fabry's disease: Antenatal detection*. Science 172:174, 1971.
- Fratantoni, J.C.; Neufeld, E.F.; Uhlendorf, B.W. y Jacobson, C.B.: *Intrauterine diagnosis of the Hurler and Hunter syndromes*. New Engl. J. Med. 280:686, 1969.
- DeMars, R.; Sarto, G.; Felix, J.S. y Benke, P.S.: *Lesch-Nyhan mutation: Prenatal detection with amniotic fluid cells*. Science 164:1303, 1969.
- Schrott, H.G.; Karp, L. y Omenn, G.S.: *Prenatal prediction in myotonic dystrophy: Guidelines for genetic counseling*. Clin. Genet. 4:38, 1973.
- Allan, L.D.; Ferguson Smith, M.A.; Donald, I.; Sweet, E.M. y Gibson, A.A.M.: *Amniotic fluid alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of spina bifida*. Lancet 2:522, 1973.
- Macintyre, M.N.: *Chromosomal problems of intrauterine diagnosis*. En: *Symposium on intrauterine diagnosis*. Bergsma, D. y Motulsky, A.G. (Eds.). Birth Defects: Original Article Series 7:10, 1971.
- Epstein, C.J.; Schneider, E.L.; Conte F.A. y Friedman, S.: *Prenatal detection of genetic disorders*. Amer. J. Hum. Genet. 24:214, 1973.

## IV PERSPECTIVAS DE CONTROL DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS

RUBÉN LISKER \*

Para los propósitos de la presente exposición, es útil considerar que existen tres tipos de enfermedades hereditarias. Las mendelianas simples, que resultan de la alteración en uno o ambos miembros de un par de genes; las multifactoriales, en cuyo determinismo intervienen varios pares de genes, y las llamadas cromosómicas, en las que, con métodos ordinarios, es posible demostrar una alteración cromosómica gruesa.

Las enfermedades mendelianas simples son autosómicas o ligadas al cromosoma X y en ambos casos pueden seguir patrones de herencia dominantes o recesivos, que tienen árboles genealógicos característicos. Las enfermedades multifactoriales no siguen árboles genealógicos característicos y lo que resulta típico de ellas, es que la frecuencia de la enfermedad en cuestión decrece según se aleja el parentesco de los sujetos afectados. En relación a las alteraciones cromosómicas, en la mayor parte de las familias se trata de eventos esporádicos y en pocos casos se puede hablar de transmisión familiar de las mismas.

En relación a fisiopatología, es decir, secuencia que hay entre el genotipo anormal y el fenotipo patológico, es muy poco lo que se sabe y si acaso existe información útil en algunas de las enfermedades que se heredan en forma mendeliana simple, particularmente las que siguen un

patrón de herencia recesiva.<sup>1</sup> En efecto, en varios de estos padecimientos se ha identificado la existencia de una deficiencia enzimática específica, lo que lleva a trastornos metabólicos concretos, que en alguna forma son responsables del fenotipo anormal. En la figura 1 se esquematiza esta situación, señalando cómo el bloqueo metabólico puede llevar a tres consecuencias: *a*) acumulación del sustrato anterior al bloqueo; *b*) deficiencia del producto posterior al bloqueo, y *c*) producción de metabolitos nuevos, derivados de la acumulación de sustrato. Estos conceptos son críticos para comprender la mayor parte de los intentos que se han hecho para el tratamiento de las enfermedades hereditarias.

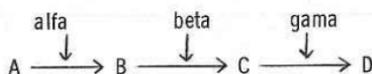
En cuanto a la terapéutica, Scriver, quien se ha encargado de actualizar el tema en los dos últimos Congresos Internacionales de Genética Humana,<sup>2, 3</sup> propone la realización de dos objetivos:<sup>4</sup> *a*) la modificación del medio ambiente en que se desarrolla el genotipo anormal, buscando normalizar las alteraciones metabólicas secundarias, y *b*) la modificación directa o indirecta del material genético propiamente dicho. Aquí se analizará el problema de una manera similar.

### *Manipulación del medio ambiente*

*Restricción de sustrato.* Si el fenotipo patológico se deriva de la acumulación de algún sustrato o sus derivados y su fuente es dietética, es factible controlar la

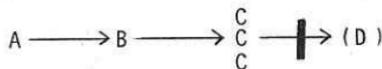
\* Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

Enzima Normal



Patológico:

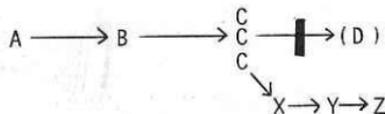
a) Acumulación de sustrato



b) Falta de producto final



c) Metabolitos nuevos



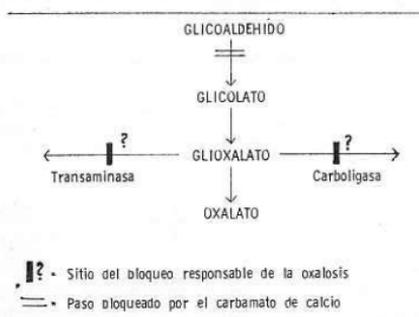
manifestación indeseable del genotipo anormal. Un ejemplo clásico de esta situación lo constituye la fenilcetonuria, padecimiento en que es suficiente restringir la ingesta de fenilalanina para evitar la acumulación de este aminoácido y sus metabolitos. Existe clara evidencia de que el tratamiento dietético bien aplicado e iniciado antes de los 2 meses de edad, produce resultados muy satisfactorios en

1 Esquema que muestra cómo un bloqueo metabólico derivado de una deficiencia enzimática específica, puede llevar a tres tipos de alteraciones (modificado de *McKusick, V.1*).

lo que a nivel intelectual se refiere.<sup>5</sup> En el cuadro 1 se muestran los padecimientos hereditarios en los que, aparentemente, la restricción de sustrato ha tenido éxito terapéutico.

Cuadro 1 Lista parcial de enfermedades que aparentemente responden a la restricción de sustrato (modificado de *Scriver, Ch.4*)

Enfermedad	Sitio de la alteración	Terapéutica intentada (restricción de:)
<b>Metabolismo de aminoácidos:</b>		
Fenilcetonuria	hidroxilasa de fenilalanina	fenilalanina
Hipervalinemia	transaminasa de la valina	valina
Homocistinuria	sintetasa de la cistationina	metionina
Histidinemia	histidasa	histidina
<b>Metabolismo de carbohidratos:</b>		
Galactosemia	Gal-1-uridil transferasa	galactosa
Intolerancia a la fructosa	fru-1-p-aldolasa	fructosa
<b>Metabolismo de grasas:</b>		
Síndrome de Refsum	oxidasa del $\alpha$ fitanato	ácido fitánico
Abetalipoproteinemia	?	grasas
<b>Misceláneas:</b>		
Oxalosis	varios	glicoaldehído (mediante la administración de carbamato de calcio)



2 Oxalosis. Ejemplo de restricción de sustrato endógeno —bloqueo en la formación de glicolato— para impedir la acumulación de oxalato (tomado de Scriver, Ch.4).

Cuando la fuente de sustrato es endógena, resulta difícil disminuir su concentración. Sin embargo, esto se puede intentar buscando bloquear la vía metabólica por la que se sintetiza el sustrato en cuestión. Un ejemplo lo tenemos en la oxalosis, donde es posible disminuir la acumulación de oxalato inhibiendo con carbonato de calcio la conversión de glicolaldehído a glicolato (figura 2).

**Reemplazo del producto final.** En los casos en que el fenotipo anormal depende de la falta de algún metabolito, la administración de él es una forma efectiva de tratamiento. Ejemplos clásicos son el síndrome adrenogenital y las alteraciones hereditarias en la síntesis de hormona

tiroidea, ya que bastan la administración de cortisol en el primer caso y de tiroxina en el segundo, para evitar las manifestaciones clínicas propias de estos padecimientos. Conviene mencionar que en el caso del síndrome adrenogenital ya se han hecho intentos de iniciar el tratamiento *in utero*, con resultados halagadores.

En algunas ocasiones es necesario realizar, simultáneamente con la administración del producto final, restricción de sustrato. Como ejemplo señalaremos que en la homocistinuria es necesario reducir la ingesta de metionina al mismo tiempo que se requiere complementar la dieta con l-cisteína, ya que este aminoácido no puede ser sintetizado a partir de la metionina en sujetos con tal enfermedad. En el cuadro 2 aparece una lista de aquellas enfermedades que aparentemente pueden ser tratadas con este sistema.

**Suplementación de coenzimas.** Existen algunas enfermedades metabólicas hereditarias que pueden ser tratadas con dosis elevadas de ciertas vitaminas. Las dosis necesarias son muy superiores a los requerimientos habituales y por ello se habla de una dependencia anormal de las vitaminas en cuestión. En el cuadro 3 se encuentran los padecimientos descritos hasta 1970 que corresponden a este grupo. Todos se heredan en forma autosómica recesiva, menos el raquitismo fami-

Cuadro 2 Enfermedades metabólicas hereditarias aparentemente mejoradas por la administración de producto final (modificado de Scriver, Ch.4)

Enfermedad	Sitio supuesto del defecto	Terapéutica intentada (administración de:)
Bocio	Varios	Hormona tiroidea
Síndrome adrenogenital	Varios	Cortisol
Aciduria orótica	Pirofosforilasa y decarboxilasa orotidílicas	Uridina
Diabetes insípida nefrógena	Tubo colector	Agua

Cuadro 3 Errores congénitos del metabolismo que responden a dosis elevadas de algunas vitaminas (modificada de Rosenberg, L.<sup>6</sup>)

Enfermedad	Vitamina necesaria	Dosis requerida		Alteración bioquímica
		Normal	Enfermo (mg./día)	
Anemia megaloblástica que responde a la tiamina	Tiamina	1	20	Desconocida
Enfermedad de "Hartnup"	Nicotinamida	5-10	40-200	Alteración en la absorción de triptófano
Convulsiones infantiles dependientes de vitamina B6	Piridoxina	1-2	10-25	Deficiencia de decarboxilasa glutámica ácida (?)
Anemia que responde a vitamina B6	Piridoxina	1-2	>10	Deficiencia de sintetasa del ácido δ amino-levalínico (?)
Cistationinuria	Piridoxina	1-2	200-400	Deficiencia de cistationasa
Aciduria xanturénica	Piridoxina	1-2	5-10	Deficiencia de quinurinasasa
Aciduria metilmalónica	Cobalamina	0.001	0.2-1.0	Deficiencia en síntesis de la coenzima-B <sub>12</sub>
Raquitismo familiar hipofosfatémico	Calciferol	400 U	50 000 a 200 000 U	Desconocida

liar resistente a la vitamina D, que se hereda en forma dominante ligada al cromosoma X. Las vitaminas, en general, funcionan como coenzimas y los mecanismos por los que actúan en estas enfermedades no son bien conocidos, aun cuando se han desarrollado hipótesis muy interesantes.<sup>3, 6</sup> De cualquier manera, parece estar bien comprobado que la administración de estas vitaminas corrige las anomalías metabólicas de los pacientes y, cuando menos en el caso de la hipofosfatemia resistente a la vitamina D, también se corrigen las alteraciones clínicas cuando el tratamiento se inicia tempranamente.

*Evitar contacto con sustancias peligrosas.* Existen algunas mutaciones genéticas que producen una sensibilidad exagerada a diferentes sustancias químicas, que se usan o no como medicamentos. Como ejemplos podemos mencionar que los individuos deficientes en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocítica, desarrollan

crisis hemolíticas importantes si ingieren una serie de medicamentos, como la primaquina; así mismo, los sujetos que tienen una variante atípica de pseudocolinesterasa sérica hacen crisis de apnea prolongada si se les administra succinilcolina. Ambas situaciones son evitables si se impide que los sujetos susceptibles entren en contacto con las sustancias mencionadas. Hay otras situaciones similares a éstas y conviene subrayar que, cuando menos la deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocítica, está distribuida mundialmente, alcanzando en algunos países frecuencias de consideración. En México, en algunas zonas costeras, de 2 a 7 por ciento de los varones tienen la deficiencia en cuestión.<sup>7</sup>

#### *Manipulación del material genético*

Se consideran dos situaciones diferentes: a) la posibilidad de influenciar la expresión del defecto genético, mediante la

administración del producto primario faltante u otros métodos, y b) la modificación del material genético propiamente dicha.

*Reemplazo de la enzima faltante.* La administración de la enzima faltante, resultado directo de la alteración genética, resuelve teóricamente el problema de su deficiencia ya que se corregiría la vía metabólica afectada. Para lograr este objetivo se requiere que exista una fuente natural de la enzima y que el sitio donde deba actuar sea fácilmente accesible. Un ejemplo de esta situación es la hemofilia, ya que existen fuentes naturales de globulina antihemofílica y es fácil introducirla al torrente sanguíneo, sitio donde realiza su efecto. Lamentablemente, en la mayor parte de los casos no existen fuentes naturales de las enzimas faltantes, no es posible sintetizarlas y tampoco se pueden hacer llegar al sitio donde hacen falta. Existen, sin embargo, varias posibilidades de resolver el problema, algunas de las cuales se analizan a continuación.

La posibilidad de realizar trasplante de órganos podría ser efectiva al respecto, si el órgano en cuestión pudiera sintetizar, en el organismo deficiente, la enzima faltante. Se han descrito algunos resultados favorables con este procedimiento en la enfermedad de Fabry,<sup>8</sup> en donde se ha demostrado que el trasplante de un riñón normal sirve para corregir la deficiencia de  $\alpha$ -galactosidasa, propia del padecimiento y responsable de las alteraciones metabólicas que lo caracterizan. En forma similar, se ha intentado, con buen resultado inicial, la administración de linfocitos normales a sujetos con diversos tipos de mucopolisacaridosis, ya que se ha comprobado *in vitro* que cuando crecen en el mismo cultivo fibroblastos deri-

vados de sujetos con dos diferentes tipos de mucopolisacaridosis,<sup>9</sup> se corrige mutuamente la propensión a acumular mucopolisacáridos mediante el fenómeno de "cooperación metabólica mutua".

Chang y col.<sup>10</sup> han mostrado, en ratones acatalasémicos, que es posible obtener mejoría metabólica importante mediante la implantación intraperitoneal de cápsulas semipermeables llenas de catalasa y han diseñado microcápsulas que pueden colocarse en un cortocircuito arteriovenoso extracorporal, por el que fluye sangre y coloca al substrato en contacto con la enzima que carece.

*Inducción y represión genéticas.* En microorganismos se ha comprobado la existencia de estados de represión y derepresión de la actividad genética y la importancia de los genes operadores y reguladores en dicha actividad. Se desconoce si estos fenómenos también son ciertos en el humano, pero existe cierta evidencia de que ocurren situaciones similares. El fenobarbital sódico es, aparentemente, capaz de inducir la actividad de glucuronil transferasa en niños con deficiencia hereditaria de esta enzima, debida a un tipo de hiperbilirrubinemia congénita denominada enfermedad de Gilbert.<sup>11</sup> Se sabe que las hormonas esteroideas son inductoras de ciertas enzimas, de tal manera que en un paciente con atesoramiento de glucógeno tipo III que tenía deficiencia de la amilo-1, 6, glucosidasa y de glucosa-6-fosfatasa, la administración de triamcinolona cuadruplicó la actividad de esta última enzima en el hígado del paciente.<sup>12</sup>

*Modificación del material genético.* Los adelantos impresionantes en el campo de la genética molecular han planteado la posibilidad de aplicar dichos conocimientos en beneficio del hombre. Los relatos

sobre el particular, que han aparecido en revistas no científicas y en los medios de difusión más generales, han exagerado mucho la inminencia de utilizar tales procedimientos.

Se ha logrado ya aislar y sintetizar genes bacterianos, lo que permite suponer que lo mismo será posible hacer con los genes humanos. El problema que parece difícil de resolver es su introducción al organismo vivo. En las bacterias existen dos maneras para introducir genes nuevos a otras bacterias. La transformación, en la que se utiliza ADN "desnudo", y la transducción, en donde se usa como vehículo el cromosoma de un virus no letal. Aparte de los peligros teóricos de estos procedimientos, es imposible predecir lo difícil que va a ser aplicarlos en células humanas y, si llega a ser factible, qué tan difícil realizarlo en las células somáticas que se desee. Por ejemplo, si quisiéramos tratar a un fenilcetonúrico con este procedimiento, sería necesario introducir el gen con la información necesaria para producir hidroxilasa de la fenilalanina a las células hepáticas del individuo afectado, para que allí se produjera la enzima. Si esto se logra, sería un adelanto impresionante en la terapéutica de las enfermedades hereditarias. Sin embargo, parece más fácil que primero se desarrollen métodos más adecuados que los actuales para proporcionar al individuo afectado la substancia que le hace falta, como ocurre con la insulina en la diabetes o la globulina antihemofílica en la hemofilia.

Estos procedimientos podrían, en teoría, ser útiles para corregir enfermedades hereditarias debidas a anomalía en un solo par de genes. Para modificar características multifactoriales parece difícil que esta tecnología pueda algún día ser

eficaz. Sin embargo, hay intentos interesantes al respecto.

En fecha reciente, Carbajal presentó ante la Academia Nacional de Medicina, un estudio experimental en ratones diabéticos, en el que se intentaba controlar dicha enfermedad incorporando, a las células pancreáticas de los animales enfermos, material genético procedente de páncreas de ratones normales. La metodología empleada eliminó la necesidad de tener que sintetizar un gen, y de manera ingeniosa se resolvió el problema de hacer llegar el material genético a las células somáticas deseadas. Los resultados no son aún del todo convincentes, pero demuestran que varios de los problemas de difícil solución que se planteaban en párrafos anteriores, tal vez puedan resolverse en un lapso menor al que creemos y que, en realidad, el verdadero factor limitante sea la imaginación de los investigadores.

Como puede desprenderse de todo lo anterior, la terapéutica de las enfermedades hereditarias está en plena fase de experimentación y, para fines prácticos, parece claro que el tipo de situaciones que se pueden controlar son los padecimientos mendelianos simples, particularmente los que se heredan en forma mendeliana recesiva, en los cuales se ha comprobado alguna alteración metabólica específica. Mientras se amplía el espectro de posibilidades de tratamiento, es conveniente señalar otras formas de abordar el problema.

En primer término, la generalización del consejo genético a familias con riesgo conocido de tener alteraciones de esta índole, lograría disminuir la frecuencia de estos padecimientos. En efecto, en el caso de las enfermedades dominantes, si los sujetos afectados no tienen hijos, la

frecuencia de la enfermedad se reduciría a la que resultara de mutaciones frescas. En el caso de enfermedades recesivas, no habría gran efectividad con este procedimiento ya que los portadores son sujetos fenotípicamente normales, que se reconocen como portadores hasta después de tener un hijo afectado. Sin embargo, a nivel familiar sí podría reducirse el número de individuos enfermos, si los padres conocen que el riesgo de tener más hijos con el mismo padecimiento es de 25 por ciento para cada nuevo embarazo.

Evidentemente, si al consejo genético se añade el diagnóstico prenatal, mejoraría un tanto la situación, particularmente en lo que a enfermedades cromosómicas se refiere, ya que se puede identificar a los grupos con alto riesgo antes del nacimiento de un sujeto afectado.

Idealmente, en las enfermedades recesivas, el diagnóstico premarital de los portadores sería lo más deseable, ya que los sujetos afectados resultan siempre del matrimonio de dos portadores. Tal vez no pase demasiado tiempo antes de que se desarrolle la tecnología necesaria para identificar tempranamente a los heterocigotos de los distintos genes recesivos, así como para disponer de la información, de tal manera que pueda darse oportunamente a los interesados. Naturalmente, lo más difícil será lograr que, con la información adecuada, no se formen parejas portadoras de la misma anomalía, o que, si se llegan a formar, decidan no tener hijos o someterse a estudios de diagnóstico prenatal. Este ideal va más lejos

de lo que puede conseguir la genética o la medicina y entra al terreno de la educación, la cultura, la sociología y la ética.

#### REFERENCIAS

1. McKusick, V.: *Heritable disorders of connective tissue*. St. Louis, The C.V. Mosby, Co., 1966, p. 15.
2. Scriver, Ch.: *Treatment in medical genetics*. En: Crow, J. y Neel, J. (Eds.). *Proceedings of the Third International Congress of Human Genetics*. Baltimore, Johns Hopkins Press, 1967.
3. Scriver, Ch.: *Screening and treatment for hereditary (metabolic) disease*. En: de Grouchy, J.; Ebling, J. y Henderson, I. (Eds.). *Proceedings of the Fourth International Congress of Human Genetics*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1972.
4. Scriver, Ch.: *Treatment of inherited disease: realized and potential*. *Med. Clin. North Amer.* 53:941, 1969.
5. Berman, J. y Ford, R.: *Intelligence quotients and intelligence loss in patients with phenylketonuria and some variant states*. *J. Pediatr.* 77:764, 1970.
6. Rosenberg, L.: *Vitamin dependent genetic disease*. *Hosp. Pract.* 5:59, 1970.
7. Lisker, R.: *Genetic polymorphisms in Mexican populations*. En: Salzano, F. (Ed.). *The ongoing evolution of Latin American populations*. Springfield, Charles C. Thomas, 1971.
8. Desnick, R.; Simmons, R.; Allen, K.; Woods, J.; Anderson, C.; Najarian, J. y Krivit, W.: *Correction of enzymatic deficiencies by renal transplantation: Fabry's disease*. *Surgery* 72: 203, 1972.
9. Fratantoni, J.; Hall, C. y Neufeld, E.: *The defect in Hurler and Hunter syndromes. II. Deficiency of specific factors involved in mucopolysaccharide degradation*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 64:360, 1969.
10. Chang, T. y Poznansky, M.: *Semipermeable microcapsules containing catalase for enzyme replacement in acatalasaemic mice*. *Nature* 218:243, 1968.
11. Yaffe, S.; Levy, G.; Matsuzawa, T. y Baliash, T.: *Enhancement of glucuronide-conjugating capacity in a hyperbilirubinemic infant due to apparent enzyme induction by phenobarbital*. *New Engl. J. Med.* 275:1461, 1966.
12. Moses, S.; Levin, S.; Chayoth, R. y Steinitz, K.: *Enzyme induction in a case of glycogen storage disease*. *Pediatrics* 38:111, 1966.