

# EDITORIAL

Director: José Pacheco, Director

Encontramos en el presente número un simposio sobre Genética en ginecología y obstetricia, simposio coordinado por una de las mejores genetistas de América Latina, quien ha congregado a un número de especialistas conocedores del tema y que nos muestran su experiencia.

El simposio está conformado por una introducción al tema, por la Coordinadora del simposio, Dra. María Isabel de Michelena, quien –como es su costumbre académica– nos incluye un importante Glosario. Continúa el simposio una contribución sobre amenorrea primaria, en el que la autora considera que las principales causas de amenorrea primaria incluyen el síndrome de Turner, el síndrome de insensibilidad androgénica y la agenesia útero-vaginal. Señala que, para el diagnóstico, es útil la clasificación, revisada desde el punto de vista genético, de amenorrea con retraso puberal, que incluye el hipogonadismo hipergonadotrópico (síndrome de Turner, síndrome de Swyer (XYGD), síndrome de Perrault y otras formas de disgenesia gonadal XX (XXGD) y el hipogonadismo hipogonadotrópico (síndrome de Kallmann); y la amenorrea con pubertad normal, en el cual se encuentran el síndrome de ovario poliquístico, la hiperplasia adre-

nal congénita no clásica, el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser y el síndrome de insensibilidad a los andrógenos.

La falla ovárica precoz puede deberse a anomalías del cromosoma X y X frágil, defectos en genes autosómicos y defectos en los genes involucrados en la maduración del folículo ovárico. Esas alteraciones genéticas debemos tenerlas presentes cuando atendamos a jóvenes en quienes se ausenta la menstruación o muestran alteraciones en la misma, mujeres que en muchos casos nos consultan por problemas de infertilidad.

Otro artículo se refiere a los genes que intervienen en la disyunción cromosómica. Dice que la explicación de los hallazgos de las alteraciones cromosómicas que causan abortos recurrentes en gestantes mayores y en mujeres jóvenes tiene una base genética. La meiosis, el *crossing over* y las disyunciones meióticas observadas en estos casos ocurren bajo control de múltiples genes. Se busca determinar en la mujer y en el varón los genes que producen estos fenómenos.

El autor de la pérdida gestacional con cromosomas normales considera que este es un reto diagnóstico. Señala

que un cariotipo normal no descarta un origen genético de la pérdida gestacional y que ciertas mutaciones de genes que comandan el área inmunológica, hematológica, metabólica, de implantación, entre otras, podrían causar abortos espontáneos. Este es un punto a tener en cuenta en casos en que el cromosomograma es informado como normal. Esto me hace recordar un artículo que leí recientemente. El análisis de la expresión génica en 15 tejidos y líneas celulares diferentes ha revelado que hasta 94% de los genes humanos genera más de un producto. Los estudios usaron secuenciamientos de gran rendimiento para generar una fotografía de cómo los genes se expresan en diferentes tejidos. Solo cerca de 6% de los genes humanos están hechos de una pieza única y lineal de ADN. La mayoría de los genes son hechos de secciones de ADN hallados en diferentes locaciones de la hebra. La información codificada en estos fragmentos se une en una molécula de ARN mensajero funcional (ARNm), que puede ser usada como plantilla para generar proteínas. Se ha encontrado que el mismo gen puede ser ensamblado de diferentes maneras, a veces dejando afuera un pedazo, por ejemplo, o incluir un pedazo de la secuencia de ADN que interviene. Este proceso es denominado



empalme alternativo y puede producir moléculas de ARNm y proteínas con funciones dramáticamente diferentes, a pesar de ser formadas a partir del mismo gen. Se ha estudiado formas de empalme hallados en tejidos diferentes -cerebro, hígado, músculo y pulmones, además de líneas de células mamarias cancerosas. Basándose en más de 400 millones de secuencias, se ha estimado que 92 a 94% de todos los genes humanos pueden producir más de una molécula de ARN. Pero, ¿serán todas esas formas relevantes biológicamente? Algunas de esas raras variantes de empalmes pueden no ser más que 'un ruido de fondo generado por errores ocasionales' (Ledford H. Human genes are multitaskers. Up to 94% of human genes can generate different products. Publicado en línea el 2 de noviembre 2008 | Nature | doi:10.1038/news.2008.1199).

Hablando sobre ADN, el artículo sobre el ADN libre fetal se refiere a que este fue descubierto hace más de una década y desde entonces las investigaciones han sido encaminadas a descubrir su origen, cómo es metabolizado por la madre y cómo utilizar la información que contiene para fines de diagnóstico clínico. Entre las aplicaciones clínicas actuales se encuentran la predicción de futuras complicaciones en el embarazo, el conocimiento del sexo del feto en el primer trimestre de gestación y el diagnóstico de enfermedades monogénicas. Estamos seguros que habrá muchas más aplicaciones clínicas prácticas.

Con relación al trabajo sobre patología, genética y obstetricia, el autor un señor patólogo de nuestra ciudad- presenta ejemplos de enfermedades genéticas que pueden ser diagnosticadas con fa-

cilidad, por el examen de biopsias o de tejidos obtenidos en necropsias, lo que permitirá dar consejo genético. Este aspecto es muy práctico y factible de realizar, si es que nosotros pensamos en siempre hacer un estudio anatómopatológico de muestras de tejido obtenidas de necropsias. En el caso de reproducción, será de indudable valor sugerir al paciente y a la familia dichos estudios, de manera de poder orientarlos mejor sobre el futuro reproductivo de la pareja.

Y relacionado a la genética en reproducción y cómo esta ha influido en nuestras decisiones en nuestra práctica de la especialidad, hay un estudio de casos de síndrome Down, registrados en un libro de malformaciones, nacidos en Inglaterra, entre 1985 y 2004, en el cual se observó que el síndrome Down afectó 1 188 embarazos de 690 215 nacidos vivos (1,72 por 1000 total de nacidos). La proporción aumentó en 20 años, de 1,3 a 2,5 por 1000 total de nacimientos ( $P < 0,0001$ ). Hubo 389 terminaciones del embarazo por síndrome de Down, 51 natimue-rtos y 748 nacidos vivos con síndrome Down (1,08 por 1000 nacidos vivos). La prevalencia de nacidos vivos declinó entre 1985 y 1994 y aumentó entre 1995 y 2004, sin modificaciones totales. El total de nacimientos vivos en la población declinó en 20% en dichos 20 años. Las madres que parieron a la edad de 35 años o más aumentaron de 6 a 15%. El tamizaje en suero materno aumentó de cero en 1987 a 35% en 1993, pero luego ha hecho plató. Ha aumentado la sobrevida a un año de los nacidos vivos con síndrome Down, especialmente en bebés con malformaciones cardiovasculares, llegando a casi 100%. La prevalencia de embarazos afectados por el síndrome Down ha

aumentado significativamente, pero no ha habido cambios en la prevalencia de nacidos vivos. Los autores señalan que el aumento de la edad materna y la mejor sobrevida de los niños con síndrome Down han vuelto importantes los efectos del diagnóstico prenatal, seguido por la terminación del embarazo y la declinación de la tasa general de nacimientos (Irving C, Basu A, Richmond S, Burn J, Wren C. Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. Eur J Hum Genetics. 2008;16:1336-40.).

Continúa el simposio un interesante artículo sobre cómo los estudios de genética y biología molecular permiten definir al cáncer como una enfermedad genética. Es así que, el cáncer de mama y ovario puede ser clasificado en cáncer esporádico, familiar y hereditario, con presentación clínica y características moleculares diferentes. Esta diferenciación conlleva a plantear diferentes estrategias de prevención y manejo. Recuerda el autor que, en la actualidad, BRCA1 y BRCA2 son los genes de alta penetrancia que se asocian con una mayor proporción de casos de cáncer mama y ovario hereditario. Pero, a la vez, nos señala que una proporción significativa (50 a 60%) de familias con agregación familiar y una aparente predisposición autosómica dominante no puede explicarse mediante la alteración en estos genes. De allí la importancia de la historia personal y familiar de cada persona, así como su asesoramiento y seguimiento, además del tratamiento, en los casos que se llegara a diagnosticar el cáncer.

Finaliza el simposio sobre Genética en ginecología y obstetricia con un aspecto imprescindible hoy día. La asesoría psicológica es considerada en todo



campo donde la enfermedad o una situación médica puedan producir una alteración psíquica de una persona psicológicamente normal. La autora dice que el asesoramiento psicológico es importante en los casos de malformaciones, aborto y muerte perinatal, de manera de actuar sobre la culpa personal o familiar, ansiedad, duelo y depresión. Se recomienda el asesoramiento psicológico para la toma de decisiones informadas para el futuro. Un estudio foráneo encuentra, además, que el tiempo que toma el diagnóstico es una experiencia traumática para las familias y que la comunicación estimulada por este evento gira generalmente en informar a los miembros de la familia sobre el diagnóstico, pero no se les advierte sobre su riesgo genético (Forrest LE, Curnow L, Delatycki MB, Skeene L, Aitken MA. Health first, genetics second: exploring families' experiences of communicating genetic information. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:1329-35.).

No quiero dejar de aprovechar del tema de genética, para referirme a uno de los más grandes logros de este campo de las ciencias biológicas, en lo que se refiere al origen del ser humano y a su migración por el universo. Todos estamos enterados que el hombre se originó hace unos 1,8 millones de años, como *Homo erectus*, en el África, y empezó a migrar lentamente desde Bab el Mandeb hacia la península arábiga y Mesopotamia; y hace unos 50 000 años, hacia Asia, África y Europa, ya como *Homo sapiens*. Una rama siberiana atravesó un puente terrenal hacia

Alaska y de allí a América del Sur. Para esto se ha estudiado el ADN de alrededor de 100 000 indígenas de diversas partes del mundo, buscando congruencias y diferencias de más de 500 000 polimorfismos de nucleótidos únicos de 51 poblaciones. La combinación de estos polimorfismos es más compleja en poblaciones del África y se vuelve menos compleja conforme se aleja de dicho continente, especialmente en las poblaciones cercanas a Tierra del Fuego (Stix G. Traces of a distant past. Human origins. *Scientific American.* 2008 jul: 56-63.). Y podemos decir con mucho orgullo que, en nuestro país, ya hay estudios relacionados al tema. Les recomiendo buscar la publicación de Córdova JH, Fujita R y col sobre el poblamiento del continente americano y del Perú (Córdova JH, Fujita R y col. Poblamiento del continente americano y del Perú sugerido de un análisis filio-geográfico de haplogrupos del ADNmt en etnias nativas. I: Inferencias primarias. *Arch Biol Andina.* 2008; 14(1), en publicación.).

Ingresando a los trabajos originales, publicamos un novedoso trabajo de investigación sobre la integración de la ecografía 2D, Doppler color y 3D en la optimización del diagnóstico del cáncer de ovario. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo del estudio ultrasonográfico integrado para detectar tumor ovárico maligno fueron 92,6%, 95,9% y 89,3%, respectivamente, con *likelihood ratio* positivo de 22,5 y negativo de 12,9. Representa un estudio realmente prometedor. Se completa los trabajos originales con

uno referido a los factores epidemiológicos de la enfermedad inflamatoria pélvica factores que difirieron en alguna manera con otras comunicaciones nacionales y foráneas- y otro sobre el beneficio del empleo del metotrexato profiláctico en pacientes con mola hidatiforme, pues encuentra que dicha medida disminuyó la presencia de mola recidivante y la complicación maligna de coriocarcinoma.

Acercándonos al final del año, invitamos a los miembros investigadores de la Sociedad a remitir sus trabajos para su eventual publicación, señalándoles que existe un formato que estamos utilizando a razón de requisitos de las indexadoras para toda revista biomédica, que se refiere a una Declaración Jurada de Autoría y Autorización para la Publicación del Artículo Científico, en cuyo primer párrafo el autor principal garantiza que el artículo que remite para publicación es un documento original. Recientemente hemos encontrado con tristeza que algún artículo de buena calidad ha sido publicado casi simultáneamente en varias revista biomédicas nacionales y extranjeras, lo cual atenta contra la ética y las buenas costumbres de las revistas. Este documento puede ser solicitado a la secretaria de la Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología (spog@terra.com.pe) o al Director de la Revista (jpachecoperu@yahoo.com), un ejemplar para cada trabajo.

Hasta el próximo número.

Dr. José Pacheco Romero  
Director