

ASPECTOS GENETICOS DE LA REPRODUCCION

Dr. FRITZ FUCHS, M.D. (*)

Los campos de la Genética y la Reproducción son tan inseparables como dos hermanos siameses, a pesar de que genetistas y biólogos de la reproducción se mueven en círculos diferentes y rara vez unos leen los trabajos de los otros. Genética es la ciencia que se ocupa de la transferencia de las características de la especie de generación en generación y Biología Reproductiva es la ciencia relacionada con todos los mecanismos necesarios para que una generación pueda crear a la siguiente. Es sensible la comunicación tan insuficiente entre las dos disciplinas; un intento para resolver este problema se hizo en el XIII Simposium Latinoamericano sobre Tópicos Biológicos, realizado en Bahía, Brasil en Diciembre de 1973. Esta serie de Simposia es una creación del Dr. Alexander Hollaender, ex Jefe de la Sección Biología del Laboratorio Nacional Oak Ridge. El tema de la reunión de Bahía fue "Aspectos Fisiológicos y Genéticos de la Reproducción", y el principal organizador fue el profesor Elsimar Coutinho y los trabajos del simposium han sido recientemente publicados por Coutinho y Fuchs. Para la presente exposición es-

toy refiriéndome al contenido del libro, el mismo que será entregado a genetistas y biólogos de la reproducción de América Latina.

Teilhard de Chardin fue uno de los primeros en llamar la atención sobre el hecho de que el hombre ha sido capaz de ejercer dominio sobre la prueba —y— error de la selección natural que es ciega e incierta, en virtud de su habilidad para transmitir experiencias, no impresas en el ADN, de una generación a otra. En efecto, lenguaje y aprendizaje han permitido al hombre de una manera singular entregarse a un tipo de evolución Lamarckiana, con "herencia" de características adquiridas. Teilhard de Chardin vió esto como una forma de suplantar el modelo Darwiniano de evolución, el cual ha moldeado nuestra evolución física a través de los tiempos. Pero a pesar de los instrumentos extraordinarios que ha creado para la transmisión de experiencia, la humanidad parece ser singularmente resistente a aprender de las experiencias de generaciones previas. Un mundo basado en el amor, la comprensión y la justicia social es tan utópico como lo ha sido siempre.

(*) Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Cornell, Escuela de Medicina. New York, U.S.A.

Muchos atributos son importantes en la lucha por la supervivencia, entre éstos, eficiencia de reproducción es muy importante. Es axiomático que el hombre ha sido capaz de sobrevivir como especie porque es reproductivamente eficiente. Muchos factores contribuyen a determinar la eficiencia reproductiva, incluyendo la edad al inicio de la pubertad, el intervalo de nacimientos, la supervivencia del recién nacido y la duración del período de vida reproductiva. La actual explosión demográfica parecería indicar que la intensa presión de selección a través de miles de años ha hecho la reproducción humana altamente eficiente para garantizar la supervivencia del homínido. Quizás no deberíamos haber usado las extraordinarias herramientas humanas del lenguaje y aprendizaje, que nos han llevado a los notables avances en medicina y nutrición que tan drásticamente han incrementado la supervivencia del recién nacido y prolongado la duración de la vida reproductiva.

La declinación en la edad al inicio de la pubertad en Europa y Norteamérica no se debe a la selección genética, sino que está relacionada con factores nutricionales, desde que Frisch (1973) ha demostrado que la menarquía está asociada con un peso crítico de 47 kg.; parece que la nutrición mejorada en la infancia y adolescencia, ha hecho que nuestras niñas obtengan este peso crítico a una edad más temprana que antes.

El Dr. Roger Short, Director de un nuevo Instituto de Reproducción en Edinburgo en Escocia, ha hecho algunos comentarios muy interesantes acerca de los aspectos sociológicos de este cambio biológico. Hace un siglo, las

niñas (y los niños) alcanzaban su madurez reproductiva a los 17-18 años que era la edad a la que también llegaban a ser intelectualmente maduras. Así, ellas tenían la habilidad intelectual para manejar su sexualidad recientemente adquirida. Hoy los dos eventos están completamente disociados. La madurez física y sexual es alcanzada mucho antes que la madurez intelectual.

Es razonable asumir que la madurez sexual está asociada con el comienzo de los deseos sexuales, pero la sociedad no ha desarrollado la previsión de códigos de conducta moral, legal y ética. Entonces tenemos que hacer frente a la pregunta acerca de la actividad sexual del adolescente, es un pecado que debe ser suprimido y sublimado en una dirección más aceptable socialmente o si deberíamos aprovechar de la situación y explotar "sexo para recreación" como un prelude al acto socialmente responsable de "sexo para procreación" que viene con la madurez intelectual.

La edad de la pubertad tiene considerables implicaciones para nuestro sistema de educación sexual. Tradicionalmente la conducta tiende a ser un ejercicio de auto-aprendizaje, dentro del grupo se mantendría inocente e ignorante, si nosotros no le enseñáramos las verdades de la vida.

Lo prolífico de nuestra especie y nuestra madurez precoz introducen un nuevo factor en la discusión. El hombre no tiene un conocimiento innato de la tecnología anticonceptiva, de manera que necesita se le enseñe y que la lección sea dada antes que la clase práctica tenga la posibilidad de ocurrir. Todavía hay que vencer mucha re-

sistencia antes que esta conclusión obvia sea aceptada por las comunidades más libres de prejuicios.

El período de la pubertad en la mayoría de los mamíferos marca el comienzo de una interesante diferencia en conducta reproductiva, la hembra invariablemente concibe a la primera oportunidad disponible, en tanto que algunos mecanismos territoriales o jerárquicos generalmente impiden al macho joven la actividad sexual por semanas, meses o años, dependiendo de la duración de la vida de la especie. Las sociedades humanas han distorsionado este patrón natural imponiendo restricciones culturales sobre el tiempo de la concepción en la mujer; pero en lo que al varón se refiere hemos tendido a levantarlas.

El intervalo de Nacimientos

El máximo de eficiencia reproductiva supone un número de intervalo entre nacimientos; entre los animales salvajes la hembra está preñada y la mayor parte de su vida desde que en la pubertad ocurre la primera concepción, generalmente ella vuelve a quedar preñada de nuevo a la primera ovulación post-parto. Así, el ciclo estruo que hemos considerado como la norma en nuestros animales de laboratorio, rara vez ocurre en el estado de vida salvaje.

La lactancia frecuentemente se usa como un mecanismo para regular el intervalo de los nacimientos, puesto que ella puede posponer la fecha de la primera ovulación post-parto, y en algunos animales puede también inducir un estado de detención del desarrollo embrionario. Bajo condiciones ambientales adversas y cuando el alimento es es-

caso, la duración de anestrus de la lactancia puede llegar a ser excesivamente prolongado.

Desafortunadamente parece que no existe información disponible acerca de la frecuencia de la menstruación en las comunidades humanas primitivas, de modo que debemos confiar en conjeturas y en analogías con la situación de nuestros primos hermanos. Ciertamente, sabemos que la menarquía es seguida de un período de infertilidad asociada con ciclos anovulatorios, también sabemos que la amenorrea del período de lactancia puede proveer un medio efectivo para el espaciamiento de nacimientos bajo condiciones nutricionales sub-óptimas, y esto puede ser reforzado por tabús culturales que prohíben relaciones sexuales mientras la mujer está todavía dando de lactar. Uno de los impactos inmediatos de la civilización ha sido el mejorar el suministro de alimentos y eliminar así este importante mecanismo regulatorio.

Parece muy probable que la menstruación durante los años reproductivos fue un evento relativamente poco frecuente. Los años reproductivos de la mujer primitiva habrían sido principalmente ocupados por embarazos y períodos de amenorrea lactacional y no por ciclos menstruales. Difícilmente podría ser más impresionante el contraste entre lo que debemos suponer que fue la situación "primitiva" y el estado actual. La consecuencia inmediata de la infertilidad auto-impuesta por la anticoncepción ha sido el incremento dramático en la frecuencia de los ciclos menstruales, y esto ha sido aumentado por declinación en la edad de aparición de la menarquía, por una reducción en la duración de la ameno-

rrea lactancial, y aun tal vez por una postergación de aparición de la menopausia. El período reproductivo de la mujer actualmente puede extenderse desde la menarquía de los 13 años a la menopausia a los 45 años, y si ella ha tenido solo dos niños, puede esperar una suspensión de dos años del ciclo menstrual. De esta manera probablemente experimentaría alrededor de 350 ciclos menstruales durante su vida.

La gente ha sido sorprendentemente lenta para apreciar el hecho de que una sucesión interminable de ciclos menstruales es algo bastante nuevo en nuestra experiencia evolutiva, lo cual podría representar un riesgo considerable para la salud. Por ejemplo, estudios cuidadosos sobre la incidencia de enfermedades entre religiosas, comparada a un grupo control de la población general, en su mayor parte mujeres casadas y presumiblemente que han procreado, indicaron que las monjas corren un riesgo de 1.4 a 1.5 veces mayor para contraer cáncer del seno, y que ellas también corren un riesgo más alto para desarrollar cáncer del ovario. Evidencia reciente señala enfáticamente el hecho de que el riesgo de cáncer al seno aumenta notablemente con la edad a la cual la mujer tiene su primer embarazo a término. Mujeres primíparas antes de los 18 años corren un riesgo de cáncer al seno en la proporción de alrededor de un tercio con respecto al riesgo que corren mujeres cuyo primer hijo nace después de los 35 años. MacMahon comentó acerca del hecho de que mujer con cáncer al seno también tiene una incidencia más alta de cáncer del cuerpo uterino y probablemente de cáncer del ovario, sugiriendo una causa etiológica común. Otros estudios

menos detallados han mostrado que el carcinoma endometrial es mucho más común en mujeres nulíparas y los ginecólogos generalmente creen que la endometriosis y los fibromas se encuentran mucho más frecuentemente entre las mujeres nulíparas. La conclusión que se deriva de toda esta evidencia epidemiológica es que la nuliparidad o la paridad tardía acarrearán un riesgo de salud muy significativo.

Implicaciones para la investigación y el desarrollo en anticoncepción

Es un hecho curioso que todas las formas de anticoncepción perpetúan el ciclo menstrual, ya sea indirectamente, como en el caso del cordón, el coitus interruptus, la vasectomía, la ligadura tubaria, el DIU, y el método del ritmo o a través de un diseño específico, como en el caso de la píldora. Se requiere dedicar mucho más atención al desarrollo de formas reversibles de anticoncepción que inducirían períodos de amenorrea de larga duración, si pudiera demostrarse por medio de estudios epidemiológicos que los efectos dañinos de la nuliparidad se deben en realidad al aumento de la frecuencia de los ciclos menstruales, entonces llegaría a darse una gran importancia el hecho de suprimir el ciclo menstrual desde la menarquía hasta que la mujer desee concebir, puesto que es durante este tiempo, y solamente este tiempo, que se determina la susceptibilidad al cáncer del seno. También existen importantes diferencias raciales en la edad específica de la incidencia del cáncer al seno, éstas son diferencias determinadas por el medio ambiente más que por causas genéticas y podrían deberse a diferencias raciales en el tiempo

promedio entre la menarquía y el primer nacimiento.

La supresión de los ciclos menstruales antes de la primera concepción podría fácilmente lograrse con inyecciones, implantes o administración oral de progestágenos o aun de mezclas estrógeno-progesterona. En el futuro podría ser posible hacer una intervención más discreta utilizando un elemento sintetizado, biológicamente inerte análogo al LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante) la cual competiría al nivel de la pituitaria, con la hormona natural disminuyendo la secreción de gonadotrofinas y por lo tanto la actividad endocrina del ovario. También podría utilizarse una combinación de hormonas (estrógeno, progesterona y prolactina) para desarrollar el seno al punto de lactancia poco después de la menarquía de modo que sería protegido contra el efecto deletéreo de los ciclos subsecuentes.

Amniocentesis para Desórdenes Genéticos

Hasta ahora la discusión se ha desarrollado más alrededor de la conducta reproductiva que a la genética. Ahora nos dedicaremos estrictamente a los desórdenes genéticos particularmente a las alteraciones cromosomiales y a los errores de nacimiento del metabolismo.

El diagnóstico prenatal de los desórdenes fetales sobre la base del examen del líquido amniótico fue introducido hace más o menos 20 años, cuando Bevis (1952) examinó el contenido de pigmento biliar en los casos de eritroblastosis fetal debidos a isoimmunización Rh de la madre.

Algunos años más tarde, se demostró que el examen de las células del líquido amniótico puede revelar el sexo fetal (Fuchs y Riis, 1956) (Makowski 1956, Serr et al. 1955 y Shettles, 1956) y el grupo fetal sanguíneo ABO (Fuchs, et. al. 1956); ambos hechos pueden ser usados como marcas genéticas. Riis y Fuchs 1960, fueron los primeros en usar la determinación prenatal del sexo para la prevención de los desórdenes hereditarios ligados al sexo, como la hemofilia y alguna forma de distrofia muscular.

Avances técnicos inmediatamente llevaron a intentar cultivos de células de fluido amniótico para estudios de Cariotipo (Fuchs y Philipp, 1963), pero los primeros informes con éxito no aparecieron hasta 1966 (Steele y Breg; Threde et. al.). Entonces, en ese mismo año, por primera vez se pronosticó que sería posible diagnosticar errores innatos del metabolismo antes del nacimiento por medio del examen bioquímico del fluido amniótico (Fuchs, 1966), no fue previsto que siete años más tarde seríamos capaces de diagnosticar casi 50 diferentes desórdenes hereditarios de esta clase.

Esto es solo otra ilustración del rápido desarrollo de las ciencias médicas y podemos alegrarnos por el hecho que esto ocurrió dentro de la especialidad de Obstetricia. Pero aunque los Obstetras pueden atribuirse algunos de los créditos por las primeras incursiones en este campo, el desarrollo subsecuente no había sido posible sin el trabajo de los genetistas, bioquímicos y pediatras. Además no habría sido posible sin los rápidos avances en la tecnología de cultivo de tejidos y del desarrollo de los nuevos métodos bioquímicos, par-

ticularmente en enzimología, como ha sucedido durante las dos últimas décadas. Ni ello hubiera sido posible sin la caracterización detallada de los desórdenes metabólicos hereditarios, desde el estudio de sus manifestaciones clínicas a la demostración de deficiencias de enzimas específicas en varios tejidos, y de allí al reconocimiento de tales deficiencias en cultivos de fibroblastos, leucocitos y células de líquido amniótico.

Son obvias las ventajas del diagnóstico de errores metabólicos innatos antes del nacimiento. Muchos de estos desórdenes hereditarios conducen a severas enfermedades debilitantes, a menudo con la muerte a temprana edad. Otros están asociados con retardo mental severo, imposibilitando una vida normal. No existe todavía tratamiento para la mayoría de estas enfermedades, pero si ellas pueden ser diagnosticadas temprano durante la gestación puede evitarse el nacimiento de individuos con problemas por medio de la interrupción del embarazo. En unos pocos desórdenes, en los que el tratamiento desde el nacimiento puede materialmente alterar el pronóstico, como es el caso del síndrome adrenogenital y la galactosemia, el diagnóstico antes del nacimiento permite la institución inmediata de tratamiento sin esperar que la enfermedad se manifieste.

La literatura que trata acerca del diagnóstico antes del nacimiento está creciendo tan rápidamente que una revisión completa no es posible debido a las limitaciones de espacio. Por lo tanto haré una breve revisión de las características del líquido amniótico y del cultivo de células y la ocurrencia de enzimas en el líquido y en las células. A

ello lo seguiré de una discusión de los diversos grupos de enfermedades en los que es posible realizar el diagnóstico prenatal y concluiré con una discusión de los problemas éticos y prácticos de la amniocentesis.

Características de las células del líquido amniótico y de los cultivos de las células

Aunque el agua, los electrolitos y otros compuestos difusibles incluyendo posiblemente los aminoácidos pueden originarse de la madre, la cavidad amniótica es un compartimiento fetal, rodeado como está por la placenta y las membranas, todas las cuales son producto de la concepción.

El líquido amniótico por consiguiente en gran parte refleja la condición fetal; se compone de agua y un conjunto extenso de sustancias disueltas; estando suspendidas en él un número de células intactas, junto con restos de células, Vernix, etc. Para el diagnóstico prenatal son útiles los componentes solubles y las células, ellas pueden utilizarse en su estado natural, lo cual desafortunadamente no permite la distinción entre células vivas y muertas; o pueden utilizarse después del cultivo de tejido de las células viables.

Antes de la catorceava semana de gestación hay relativamente pocas células en el líquido amniótico y el volumen total está por debajo de 100 ml. por esta razón rara vez vale la pena tratar de hacer una amniocentesis para diagnóstico prenatal en el período comprendido entre la última menstruación y la catorceava semana de gestación.

En nuestra experiencia el tiempo óptimo es entre las 16-17 semanas después de la última menstruación; en

que el volumen del líquido entonces es aproximadamente de 200 ml. (Wagner and Fuchs, 1962) y hay por lo general muchas células viables. Si los procedimientos diagnósticos pueden completarse en 3-4 semanas, la interrupción del embarazo puede hacerse antes que éste haya avanzado demasiado.

Las técnicas para el cultivo de células del líquido amniótico han sido descritas por varios autores (Steele y Breg, 1966; Jacobson y Baster, 1967, Nadler y Gerbie, 1970); éste es centrifugado a 600-800 RPM y el sedimento es transferido a un recipiente adecuado para el cultivo, con su medio y es cultivado en una atmósfera de 5% de CO₂. A fin de reducir la pérdida de células y el riesgo de contaminación bacteriana hemos introducido recientemente una nueva técnica que elimina la centrifugación (Fuchs y Cedergvist, 1973; Cedergvist et al., 1973); en ella cinco a quince ml. del líquido amniótico aspirado es inmediatamente transferido a un tubo Falcon de plástico de 250 ml., para cultivo de tejido que luego es incubado a 37°C por 15 minutos. Una cantidad igual de medio de cultivo de tejido N° 199 (Gibco, Grand Island, New York), conteniendo 30% de suero de ternero fetal, 2.0 mM glutamina y 100 mg/ml de gentamicin que se agrega, ajustando el pH a 7.2 - 7.4 por la adición de bicarbonato de sodio, la mezcla es incubada a 37°C en 5% CO₂ - 95% de aire dejándola sin tocar por 4 días. Se observan el grado de crecimiento y como se desarrolla una superficie simple de células, luego el cultivo es reincubado después de añadirle de 15 ml. de medio fresco (sin eliminación de medio antiguo o líquido amniótico). Desde este momento se obser-

va diariamente hasta que se hallen suficientes células para los procedimientos diagnósticos. Pueden encontrarse suficientes células para el Kariotipo desde el 5° día. Se pueden hacer subcultivos si así se requiere. Este método no sólo es más simple que los métodos previos, sino que además tiene una tasa más alta de éxito, una incidencia menor de contaminación y un rendimiento más temprano de grandes cantidades de células.

Después del cultivo, las células del líquido amniótico pueden segregarse en dos poblaciones diferentes, fibroblastos y células epiteliales. Estudios bioquímicos (Gottfried et al., 1971, y otros) han confirmado que existen diferencias inequívocas entre los dos tipos de células.

Fuentes de enzimas para estudios metabólicos

En principio, errores innatos del metabolismo pueden detectarse de dos maneras, por el hallazgo de actividades alteradas de las enzimas, o por el hallazgo de metabolitos anormales o concentraciones anormales de metabolitos normales. En la mayoría de casos, se confía en las actividades de las enzimas para la detección prenatal de tales desórdenes.

Existen tres posibles fuentes de material para los estudios de enzimas:

1. El líquido amniótico después de ser separado de sus células por centrifugación;
2. Las células no cultivadas del sedimento de la centrifugación; y
3. Los cultivos de las células del líquido amniótico.

Enzimas en el líquido amniótico

Un gran número de enzimas han sido encontrados en el líquido amniótico (Bonsnas, 1966; Nadler y Custon, 1973). No todas ellas se relacionan con entidades conocidas de enfermedad. Más aun, la amplitud de la actividad normal para todas las enzimas no es conocida todavía, y aun en los casos en que sí lo es la interpretación se puede prestar a considerables dificultades. En algunos casos es imposible decir si las enzimas están realmente presentes en el líquido amniótico mismo o llegaron allí por contaminación desde las células en suspensión, o de sus fragmentos.

Los estudios sobre actividad de las enzimas requieren condiciones controladas muy rígidas sobre medios, pH y temperatura constantes, y los valores obtenidos por un laboratorio pueden no ser aplicables a otros laboratorios, requiriendo así cada uno establezca sus valores normales para cada enzima, y para cada etapa de embarazo, puesto que ha sido claramente establecido que ciertas actividades de la enzima varían con la edad gestacional. El asunto se complica aún más por el hecho de que ciertas enfermedades del embarazo, no relacionadas con desórdenes metabólicos, como la iso inmunización Rh puede ser asociada con actividades enzimáticas fuera del orden "normal". Las enzimas en el líquido amniótico pueden originarse de las células suspendidas, del feto por excreción en la orina fetal y de la madre, pasando a través de las membranas desde la decidua al líquido amniótico.

Claramente, se necesita conocer mucho más acerca del origen de las enzimas y sus características individuales,

antes de que pueda confiarse en ellas para el diagnóstico de errores innatos del metabolismo. Aún si resultara que las actividades de las enzimas en el líquido amniótico mismo sean inadecuadas para este propósito, tales estudios definitivamente aumentarán nuestro conocimiento de la fisiología y de la bioquímica fetal.

Enzimas en células no cultivadas del líquido amniótico.

Las células no cultivadas del sedimento de la centrifugación proveen la segunda fuente para los estudios de enzimas. Un buen número de enzimas ha sido ahora demostrado en células no cultivadas, pero sus límites normales quedan por ser determinadas para muchas de ellas, y esto es difícil de alcanzar. En muestras de líquido amniótico precoz, el sedimento de células es tan escaso que solamente pueden encontrarse vestigios de actividades enzimáticas. Más aun, las muestras pueden contaminarse con células maternas, particularmente con glóbulos blancos y a su vez ellos contienen siempre porcentajes altos y variables de células muertas o moribundas, con ninguna o muy poca actividad enzimática. Estos problemas, en adición a aquellos de las variaciones en las técnicas de un laboratorio a otro, hacen dudoso al presente el uso de células no cultivadas como la única fuente de información. Un punto para considerar es la demostración de O' Brien et. al., (1971) que hay una diferencia significativa en el porcentaje de actividad de la hexosaminidasa representada por hexosaminidasa A entre células cultivadas y no cultivadas; la ventaja de no tener que es-

perar que desarrollen los cultivos de células no hace que este método sea más ventajoso en el presente, que el cultivo de tejidos.

Células de líquido amniótico cultivadas

Los cultivos de células de muestras de líquido amniótico proveen la tercera y la mejor fuente de material para estudios de enzimas, pero además de los problemas ya mencionados, como la necesidad del mantenimiento rígido de las condiciones para la medición de las actividades enzimáticas y la necesidad para el establecimiento de los valores normales de actividad para cada enzima y para cada etapa de la gestación, el cultivo introduce un número de problemas adicionales. La actividad enzimática en células cultivadas puede variar con el medio utilizado, la duración del cultivo y el número de pasajes, el tipo de células y el grado de confluencia, etc. (Ryan et. al., (1972).

Una lista de las enzimas hasta ahora demostrada y los valores normales de actividad donde es conocida, ha sido recientemente publicada por Nadler y Burton (1973).

El valor obtenido para la actividad de la enzima en células de líquido amniótico no es necesariamente del mismo orden de magnitud que aquel obtenido de los fibroblastos de infantes y adultos, y el último no puede usarse como un índice para la actividad en los cultivos de células del líquido amniótico.

El cultivo de células requiere tiempo y cuando los resultados de estudios de enzimas se utilizan para decidir si se interrumpe o no un embarazo, entonces el factor tiempo puede ser crítico. El examen de líquido amniótico o cé-

lulas no cultivadas puede proveer alguna información útil en tales casos, pero es aconsejable esperar la confirmación provista por los cultivos de células.

Además de los estudios de enzimas, se ha efectuado histoquímica, microscopia electrónica, autorradiografía y selección de células con antimetabolitos en células cultivadas para diagnóstico prenatal. Con combinaciones y refinamientos de tales métodos, el uso de los cuales se mencionará en relación con síndromes individuales, pueden predecirse algunos errores innatos de metabolismo con mayor precisión que lo que es posible al presente, y pueden descubrirse nuevos grupos de desórdenes por diagnóstico pre-natal.

Detección de errores innatos de metabolismo

Está creciendo rápidamente el número de desórdenes que pueden ser diagnosticados **en útero** por medio de los estudios de enzimas, suplementado por los otros métodos arriba mencionados. No discutiré los desórdenes individuales que pueden agruparse como sigue:

1. Desórdenes del metabolismo de los lípidos.
2. Desórdenes del metabolismo de los mucopolisacáridos.
3. Desórdenes del metabolismo de los aminoácidos.
4. Desórdenes del metabolismo de los carbohidratos.
5. Otros errores innatos del metabolismo.

Consideraciones éticas y prácticas

La amniocentesis en el segundo trimestre del embarazo conlleva un pequeño, pero definitivo riesgo para el feto sin descartar los riesgos para la madre. Por consiguiente, deben ser bastante estrictas las indicaciones para el procedimiento. El procedimiento es éticamente justificado si el propósito es identificar fetos afectados en embarazos con riesgo para el nacimiento de un niño con una enfermedad severa; debilitante o retardo mental, y para utilizar el diagnóstico para tratamiento extrauterino o para interrupción del embarazo. De otro lado, el procedimiento no es justificado para identificar condiciones que no ponen en peligro apreciable la salud o la vida. Tampoco es razonable utilizar la amniocentesis para despistaje de grupos de población con una incidencia muy baja de una enfermedad severa (menor de 1: 100). Con el aumento de las habilidades y de las facilidades para el diagnóstico prenatal de los desórdenes congénitos y con una mayor conciencia pública acerca de las posibilidades, los obstetras serán presionados por los futuros padres. Es muy importante entonces, que los Obstetras estén concientes de las posibilidades y limitaciones de este procedimiento diagnóstico.

A los padres debe proveerse consejo genético y a menudo el obstetra necesitará la ayuda del genetista para este propósito. El obstetra también debe informar a los padres sobre los riesgos de la amniocentesis por si misma y enfatizar el hecho de que la exclusión de una enfermedad no garantiza un niño normal. Los padres deben dar siempre su consentimiento informado y

algunas instituciones han desarrollado formas especiales para este propósito.

Aparte de los riesgos médicos asociados con la amniocentesis, también existe el riesgo de un diagnóstico falso. Es obvio que la discusión de los desórdenes individuales implican técnicas bioquímicas altamente sofisticadas. Dificilmente cualquier laboratorio en el mundo puede dominar todas las técnicas y realizar cada tipo de análisis y las muestras a menudo deben ser enviadas a laboratorios distantes. De este modo hay muchos riesgos prácticos, las muestras pueden perderse o dañarse en el trayecto o pueden clasificarse erróneamente o confundirse. Las células de líquido amniótico pueden no crecer en el cultivo, o los cultivos pueden ser contaminados si el líquido amniótico por errores en la técnica contiene células maternas, los resultados pueden expresar condiciones de la madre antes que del feto. Debe tomarse toda precaución posible para eliminar estos riesgos, pero el obstetra debe tenerlos presentes cuando da orientación a los pacientes. No sería ético intentar o recomendar amniocentesis sin tener acceso a un laboratorio de competencia probada para asumir la responsabilidad del diagnóstico bioquímico.

Está fuera de esta discusión considerar si es éticamente justificado interrumpir cualquier embarazo, sobre la base de un diagnóstico prenatal de un debilitado error innato del metabolismo. En mi opinión, está definitivamente justificado.

Los problemas éticos asociados con el diagnóstico precoz de defectos genéticos han sido ampliamente discutidos en una conferencia en 1970, y los in-

formes han sido publicados (Harris, 1970).

Consideraciones para el futuro

En la actualidad es mínimo el impacto del diagnóstico pre-natal sobre los errores innatos del metabolismo debido al hecho de que los procedimientos se llevan a cabo en unos pocos centros del mundo. Sin embargo, las técnicas y conocimientos han llegado a un punto en que uno puede considerar el despistaje de desórdenes genéticos de grupos de población en gran escala.

Motulsky et al., (1971) han hecho una serie de cálculos de las implicaciones genéticas a largo plazo del diagnóstico prenatal y del aborto selectivo si se limita al control del embarazo en todas las madres que han tenido un niño con uno de los desórdenes genéticos, el número de individuos afectados en la próxima generación se reduciría entre 12.5 y 34% dependiendo de la frecuencia con la que las familias continuarían reproduciéndose después del nacimiento de un niño afectado. Si todos los heterocigotes para estas enfermedades pudieran ser identificados antes del matrimonio y todos los embarazos de los individuos portadores pudieran ser vigilados, solo entonces así sería posible prevenir estas enfermedades en la próxima generación.

En esta presentación no se ha discutido el diagnóstico para cada desorden individual; este tipo de diagnóstico solo es posible para algunas de ellas. Pero aún si pudiera hacerse este diagnóstico, el examen de poblaciones grandes será una tarea enorme y sumamente costosa.

Por el momento solo grupos muy limitados con una incidencia muy alta de una cierta enfermedad, por ejemplo, la enfermedad Tay-Sachs en Judios Aschkenazi, puede examinarse a un costo razonable.

A pesar del rápido desarrollo en el campo del diagnóstico prenatal debe tenerse presente que la gran mayoría de los errores innatos del metabolismo son muy raros. Aún considerados en conjunto ellos representan numéricamente un problema bastante insignificante si se le compara a los principales problemas de la salud de la madre y el niño. Cuando se consideran prioridades sobre una base global, el diagnóstico prenatal de los desórdenes hereditarios ocupa un lugar bajo en la lista. De otro lado, mientras luchamos por reducir el número total de niños nacidos, debemos hacer todos los esfuerzos posibles para mejorar la calidad de aquellos por nacer. Así, lo que puede parecer un lujo inalcanzable en el cuidado médico de hoy puede muy bien llegar a ser una rutina alguna vez en el futuro.