



ARTICULOS DE REVISION

GENETICA DEL BAJO PESO AL NACER I. CONSIDERACIONES GENERALES

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS, PINAR DEL RIO

Lic. Victor Patricio Diaz Narváez,* Dra. Maria Elena Portal Miranda** y Lic. Jesús Danilo Jorge Mitidieri***

RESUMEN

Se plantea un diseño general para el estudio genético del bajo peso al nacer, en el cual se comentan los tipos de herencia y las posibles interacciones de acuerdo con éstos.

INTRODUCCION

En la actualidad es un hecho probado que el bajo peso al nacer (BPN) está asociado a la mortalidad infantil, y constituye uno de sus factores causales; al mismo tiempo (en el mejor de los casos), es uno de los principales aspectos que tienen como consecuencia secuelas que limitan el desarrollo normal del niño¹⁻⁹ especialmente los niños de muy bajo peso al nacer.¹⁰

Los factores más comúnmente divulgados que originan el BPN son: las características maternas, el medio social, los embarazos previos y el embarazo actual;¹⁻¹⁷ y dentro de éstos, desde luego, un grupo de subfactores en gradiente en cada uno de ellos.

* Licenciado en Ciencias Biológicas. Especialización en Genética. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas. Pinar del Río.

** Especialista de I Grado en Neonatología. Hospital Ginecoobstétrico "Justo Legón Pañilla". Pinar del Río.

*** Licenciado en Educación. Instructor. Facultad de Ciencias Médicas de Pinar del Río.

El control de estos factores de hecho debe tener como resultado esperado una disminución ostensible del BPN, especialmente si este control se traduce como la eliminación de factores de riesgo debidamente probados como causa de BPN.

Sin embargo, hay un problema no resuelto aún que es la existencia de niños BPN que provienen de madres que aparentemente no tienen ningún factor o causa que incida en la producción de este fenómeno.¹⁸ Este hecho podría llevarnos a la suposición de que existen factores genéticos que están influyendo en estas circunstancias.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los antecedentes generales expuestos permiten señalar que el BPN tiene componentes genéticos no debidamente estudiados en profundidad y que influyen en este tipo de producto.

Así, el cociente placentario y cociente fetal¹⁹ están relacionados con el bienestar perinatal, y existe una correlación positiva entre uno y otro. En consecuencia; el crecimiento del primero, en última instancia, va a depender posiblemente de la información genética de la madre y de la capacidad de expresar su potencial genotípico para originar el fenotipo placentario adecuado.

Por otra parte, estudios morfométricos de placentas humanas normales y de niños con crecimiento uterino retardado (CIUR) han establecido que existen diferencias regionales entre estos 2 grupos en las zonas marginal y central, en los valores de las proporciones volumétricas vellositarias y lagunar (PVV y PVL respectivamente), pero no en la superficie vellositaria (SV), y diferencias morfométricas (SV, PVV y PVL) entre ambas placentas,²⁰ las cuales podrían estar bien relacionadas con factores genéticos.

Desde el punto de vista endocrinológico se plantea que es necesario identificar la señal fetal que induce a la iniciación del parto y definir los procesos moleculares que estén implicados en la prolongación de la señal. Esto depende de sucesos moleculares específicos que, cuando se perturban, conducen al nacimiento pretérmino.²¹ Esta "perturbación" bien puede ser fisiológica, pero también puede suponerse que tenga una base mutacional o de otra índole genética.

Algunos estudios en razas¹¹ han señalado que la mujer de raza blanca tiene productos de mayor peso y también mayor edad gestacional, pero estos resultados son dudosos a causa de las diferencias sociales existentes en algunos países. Sin embargo, se detectó que embarazos producto de matrimonios entre razas presentan una mayor edad gestacional que dentro de ellas. Este hallazgo podría relacionarse con el concepto de "vigor híbrido"; aunque el mismo no puede extrapolarse mecánicamente a la especie humana, pues es utilizado en el campo de la genética vegetal y animal;²² su esencia podría no perder validez en la especie humana, ya que esto implicaría como ejemplo, que la probabilidad de unirse 2 alelos deletéreos disminuya.

Otros autores han planteado la existencia de herencia multifactorial en relación con el feto y al neonato, los que señalan que un componente ambiental (que es el factor ambiental desencadenante) de una predisposición genética a reaccionar adversamente o de influir en el desarrollo defectuoso del feto, por ejemplo en la organogénesis. El feto puede reaccionar tal vez en una primera fase de acción, pero no puede continuar adelante con la rapidez suficiente por inmadurez de sus sistemas.²³

En la transferencia placentaria suceden complejos fenómenos fisiológicos y bioquímicos,²⁴ cuyas alteraciones también pueden verse influidas por factores genéticos, que incluyen posiblemente factores inmunitarios^{11,25} los que, en última instancia, también dependen de los primeros en cierta medida.

Por otra parte, hay autores que señalan que el CIUR es una condición patológica que no responde a un mecanismo patológico único, y que entre éstos se sitúan 4 grupos de factores: maternos, fetales, uterinos y placentarios.²⁶

Estos criterios apoyan la exigencia de respuestas más finas para explicar el BPN.

Existe un reconocimiento general de que los factores maternos sobre el peso al nacer tienen cierto carácter regional por las influencias genéticas y ambientales imposibles de ignorar,² lo que nos induce a suponer la posibilidad de estudiar este problema desde el punto de vista genético-poblacional.

Por último, creemos necesario señalar que la clasificación de los distintos tipos de BPN no sólo tiene importancia clínica, sino también genética, pues las causas que originan estos diferentes tipos no sólo están en una determinada constelación de riesgos ya comprobados, sino posiblemente en factores genéticos diferentes en calidad (herencia no poligénica) y en cantidad (herencia poligénica) para cada uno de los grupos.

A partir de estos argumentos que, desde luego, no permiten una visión totalmente generalizada del problema, nos hemos propuesto presentar un diseño muy global que sirva de punto de partida para estudios posteriores y más finos de esta situación problemática.

DISEÑO GENERAL PARA EL ESTUDIO GENÉTICO DEL BAJO PESO AL NACER

En la figura se representa un esquema que refleja un posible diseño para el estudio genético del BPN en términos muy generales.

Se especifica la formación de la estructura genética del neonato (genotipo). Esta estructura depende en primera instancia del aporte genético del padre y de la madre.

El neonato BPN, de acuerdo con determinadas características, puede ser clasificado en distintas categorías y cada una de ellas determinará un grupo específico que dará origen también a estudios específicos para esos grupos, ya que los agentes o factores genéticos involucrados pueden ser

parcial o totalmente diferentes desde el punto de vista cualitativo, cuantitativo o ambos en ellos. ^{2.11.21.26}

El aporte genético del padre al neonato se realiza en forma de interacción. Esta no es directa, sino que el padre es portador sintético de la acción de la estructura poblacional o de la herencia familiar o de ambas. Es decir, que este proceso de interacción logra su realización al estructurarse el genotipo del BPN y al mismo tiempo la transmisión de la información genética de éste al genofondo de la población, para dar origen a nuevas generaciones con una carga genética determinada, la cual puede transformarse en factores que colaboren con la condición de BPN en sucesivas generaciones.

La estructura genética del padre puede contener información no poligénica, la cual se estudia mediante la genética formal con genes polimórficos o no ²⁷ y poligénica (efectos finos y pequeños de muchos genes que interactúan con un elemento ambiental desencadenante), ²⁸ pero que son aportados directamente al neonato. En el primer caso, al depender del carácter de la relación interalélica e intraalélica, implicará estudios de dominancia, recesividad, epistasia, pleiotropía entre otros. ²⁹ El segundo caso obliga a estudiarse con los métodos de la genética cuantitativa y estimar ^{22,28} los componentes de varianza de las variables implicadas en el proceso.

El aporte del genotipo de la madre también tiene las características señaladas para el padre, pero la interacción es más profunda, porque en ésta el ambiente desempeña un papel importante. Este papel es complejo, porque su acción puede ser independiente o no de los factores genéticos.

El ambiente puede ser externo o interno. Los externos son: los sociales, físicos, nutrición y hábitos, entre otros y los internos son: el fisiologismo materno, la carga genética (poligénica y no poligénica) y los psicológicos, entre otros. Como los factores ambientales pueden ser independientes o no de los factores genéticos, es posible admitir entonces que puede producirse una interacción, además de las señaladas, al nivel sólo de estos factores y que influyen en la obtención del producto BPN. Pero, cuando no existe tal independencia éste puede actuar en todos los niveles, especialmente si la herencia es poligénica y ésta es marcadora de predisposición o susceptibilidad o ambas. Este principio obliga a realizar la discriminación correspondiente, si no, se corre el riesgo de imbricar factores independientes.

Los genotipos de ambos padres provienen de una estructura genética determinada de la población y aportan sus genotipos a sus hijos, para formar un genofondo determinado en la siguiente generación. ³⁰ La estructura genética de la población puede ser específica para determinados grupos poblacionales, de lo cual se debe esperar entonces mayor incidencia de BPN en unas que en otras, y si fuera general no existirían tales diferencias.

El BPN es una contribución genética a la población que si existe herencia asociada a esta condición debería esperarse entonces que estos factores no se pierdan y, bajo determinadas circunstancias, den origen en próximas generaciones a nuevos neonatos BPN.

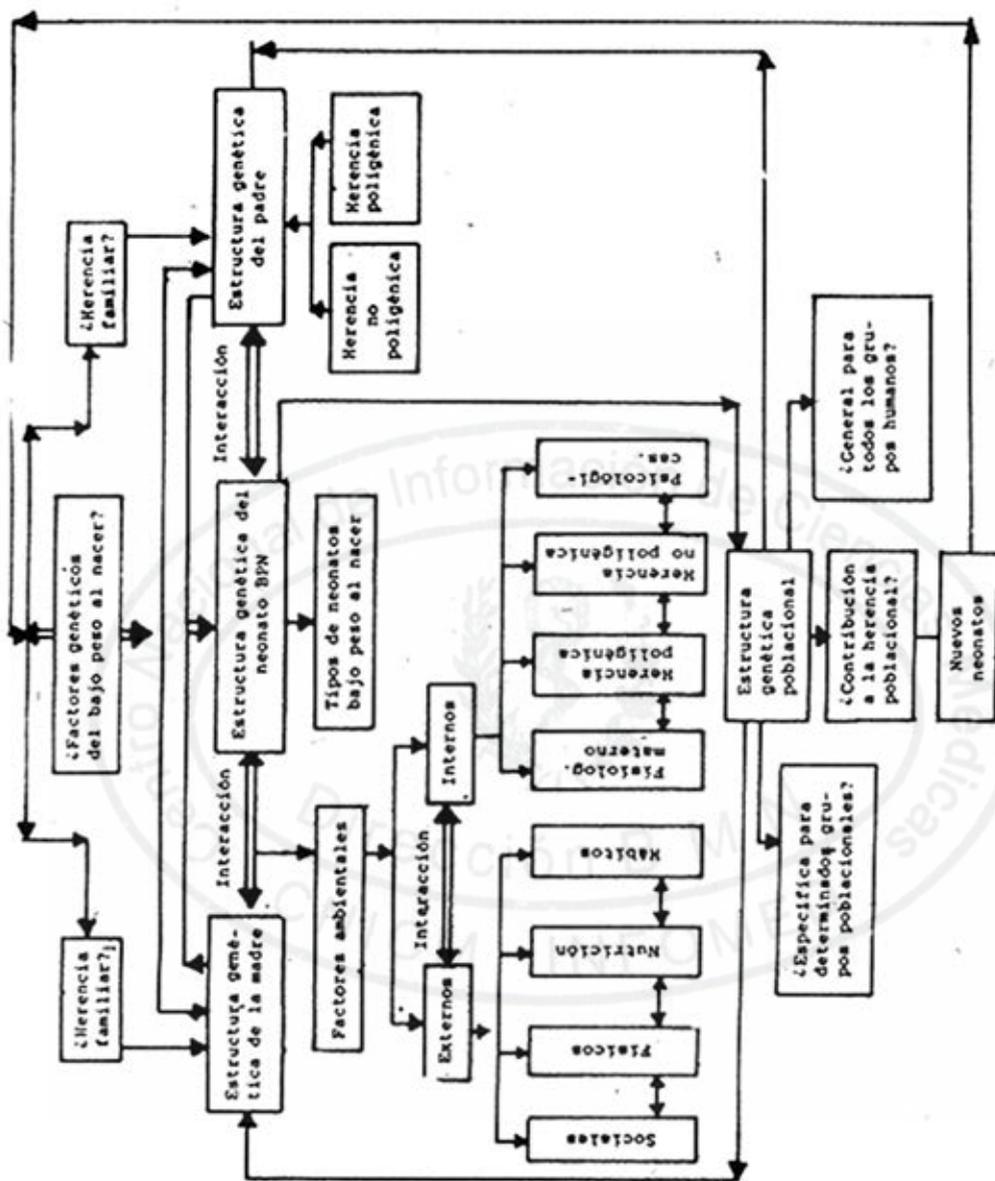


FIGURA Diseño para el estudio genético del bajo peso al nacer.

Otro enfoque son los estudios familiares cuya metodología es específica de acuerdo con las observaciones previas y a las suposiciones e hipótesis iniciales que se planteen pero la metodología general está debidamente planteada por la OMS.

En resumen, un intento de generalizar este tipo de estudio requiere de un enfoque genético específico y global al mismo tiempo, a causa del carácter complejo de su posible herencia.

El papel de la influencia materna y del ambiente, independiente o a través de ésta, juega un papel importante, especialmente si se supone una herencia poligénica, entonces las interacciones son múltiples, complejas y a distintos niveles

SUMMARY

A general design for the genetic study of low birth weight is stated commenting types of inheritance and possible interactions according to them.

RÉSUMÉ

Les auteurs mettent au point un plan général pour l'étude génétique du faible poids de naissance. Des remarques sont faites sur les divers types d'hérédité et sur les possibles interactions suivant ceux-ci.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. PROTUONDO DUSTET, N. ET AL.: Peso al nacer y factores maternos en 5 municipios de las territoriales de la provincia La Habana, en el año 1983. Rev Cubana Obstet Ginecol 12 (3): 317, 1986.
2. JIMENEZ, R.; S. SANTIESTEBAN; H. FARIÑAS: El peso al nacer, al circunferencia cefálica y la talla del recién nacido. Relación con variables maternas. Rev Cubana Obstet Ginecol 10 (2): 264, 1984.
3. DOWDING, V. M.: New assessment of the effects of birth order and socioeconomic status of birth weight. Brit Med J 282 (6265): 683, 1981.
4. PORTUONDO DUSTET, N. ET AL.: Control del estado nutricional de las mujeres en edad fértil como factor influyente en la disminución de la mortalidad infantil. Provincia La Habana, 1979-1983. Rev Cubana Obstet Ginecol 11 (5): 416, 1985.
5. PEREZ SANTOS, R. D.: El recién nacido bajo peso. Rev Cubana Pediatr. 59 (2): 967, 1987.
6. GANGULY, M. ET AL.: Factores asociados con el bajo peso al nacer y el alto peso al nacer. Am J Epidemiol. 96 (2): 161, 1972.
7. HUDDLENTON, J. F.: Parto prematuro. Clin Obstet Ginecol 1: 129, 1982.
8. HARDY, J. B.: Birthweight and subsequent physical and intellectual development. N Engl Med 289: 973, 1973.
9. WHO: The incidence of low birthweight. A critical review of available information. Who Statistics Quaterly 33: 197, 1980.
10. JOHNSON, M. A. ET AL.: Outcome of infants of very low birth weight: a geographical based study. CMAK 136: 1157, 1987.
11. KALTREIDER, D. F.; S. KOHL: Epidemiología del parto antes del término. Clin Obstet Ginecol 1: 17, 1980.
12. HOFFMAN, H. J.; L. S. BAKKETEIG: Factores de riesgo relacionados con la aparición de un nacimiento pretérmino. Clin Obstet Ginecol 3: 691, 1984.
13. KRISTAL, A. R.; D. RUSH: Nutrición materna y duración de la gestación. Clin Obstet Ginecol 3: 709, 1984.

14. PAPIERNIK, E.: Propuestas para una política programada de prevención del parto pretérmino. *Clin Obstet Ginecol* 3: 785, 1984.
15. RODRIGUEZ DOMINGUEZ, P.; V. CABRERA CRUZ: El bajo peso preconcepcional. Influencia sobre el embarazo y peso al nacer. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 12 (4): 445, 1986.
16. RODRIGUEZ DOMINGUEZ, P. ET AL.: Influencias maternas presentes en el bajo peso al nacer. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 11 (1): 63, 1985.
17. BONIFASSI, C.: La maternidad de la mujer de más de 40 años. *Toko-Ginecol Pract* 39 (453): 581, 1980.
18. SANTANA, M. C. ET AL.: Grupo sanguíneo y Bajo Peso al Nacer. *Rev Cubana Pediatr* 58 (4): 449, 1986.
19. TEJERIZO LOPEZ, L. C.; E. HERRERO MARCOS: Cociente placentario y cociente fetal como parámetros de bienestar perinatal. *Toko-Ginecol Pract* 39 (452): 525, 1980.
20. SOCARRAS GEIGEL, J. L.: Estudio morfométrico de placentas humanas normales y de CIUR. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 12 (4): 385, 1986.
21. LINETTE CASEY, M.; P. C. MACDONALD: Endocrinología del parto pretérmino. *Clin Obst Ginecol* 3: 722, 1984.
22. FALCONER, D. S.: Introducción a la Genética Cuantitativa. 4a ed., México, Ed. Continental S.A. 1974, pp. 296, 167.
23. NORA, J. J.; A. HART NORA; P. WEXLER: Factores hereditarios y ambientales y sus efectos en feto y neonato. *Clin Obstet Ginecol* 3: 259, 1981.
24. DILTS, P. V.: Transferencia placentaria. *Clin Obst Ginecol* 1: 560, 1981.
25. STITES, D. P. ET AL.: Inmunología Básica y Clínica. 5a ed. Ciudad de La Habana, Ed. Científico Técnica, 1987, p. 690.
26. VORHERR, H.: Factors influencing fetal growth. *Am J Obstet Ginecol* 142: 577, 1985.
27. PIAZZA, A.; N. E. MORTON: A Formal Genetic Analysis of the HLA System. *Amer J Hum Genet* 25: 119, 1973.
28. SIMPSON, J. ET AL.: Estimation of environmental genetic components of quantitative traits with application to serum cholesterol levels. *Am J Hum Genet* 33: 293, 1981.
29. OTT, J.; C. FALK: Epistatic association and linkage analysis in human families. *Hum Genet* 62: 296, 1982.
30. CAVALLI-SFORZA, L. L.: Some current problems of human population genetics. *Amer J Hum Genet* 25: 82, 1973.

Recibido: 28 de octubre de 1989. Aprobado: 30 de noviembre de 1989.
 Lic. Víctor P. Díaz Narváez. Facultad de Ciencias Médicas, Carretera Central, km 89, Pinar del Río 20200, Cuba.