

EDITORIAL

Efectos del tabaquismo materno en el desarrollo prenatal

Verónica Fabiola Morán-Barroso

*Área de Genética, Hospital Infantil de
México Federico Gómez, México, D. F., México.*

La evaluación de un niño con malformaciones congénitas requiere del trabajo combinado de especialistas en diferentes disciplinas, ya que el abordaje médico a estos pacientes se realiza en función de las necesidades y requerimientos inmediatos del paciente desde el primer contacto, los cuales se proyectarán a lo largo de su vida según la atención que necesite y podrían modificarse dependiendo de la evolución, e incluso extenderse a su entorno familiar al proporcionarse asesoramiento genético. El abordaje médico genético lo incluye pero no se limita a este último punto.¹ El primer contacto con el paciente no se refiere necesariamente al momento del nacimiento, ya que muchas de estas enfermedades pueden reconocerse prenatalmente con el uso de la tecnología adecuada, particularmente los estudios ultrasonográficos.

Si bien las malformaciones congénitas pueden afectar cualquier parte del organismo y se ha reportado que entre 2.2 y 3% de todos los recién nacidos pueden presentarlas,² debe recordarse que no todo aquello con lo que se nace (es decir congénito) es necesariamente hereditario, ya que en el desarrollo de un ser humano interactúan factores como son el genoma y el ambiente.

Para todo especialista, en particular el médico pediatra y genetista, el estudio de los pacientes con estas enfermedades debe incluir la identificación del tipo de malformación, clasificándolas como aisladas o múltiples, reconocer si pueden ser definidas como entidades conocidas de naturaleza sindrómica u originadas secundariamente a la acción de un agente teratogénico.^{3,4} El abordaje del paciente debe ser integral, no limitándose a estudiar el tipo de malformación, sino también identificar aquellos factores tanto heredofamiliares como de exposición, reconociendo además las modificaciones que el ambiente pudiese haber originado.

En la sesión clínico-patológica que se presenta en esta publicación,⁵ se discute el caso de una paciente con malformaciones múltiples que se engloban dentro del concepto de *aso-*

ciación, aunados a la presencia de factores de riesgo por edad paterna y tabaquismo materno y con estudio cromosómico normal por bandas GTG. Las malformaciones presentes y las complicaciones derivadas de las mismas requirieron la atención multidisciplinaria del personal médico, reflejando la complejidad que representa la atención a pacientes con alteraciones congénitas.

Una vez determinadas las características de la malformación, consideremos la evaluación del estudio cromosómico y los factores de riesgo presentes en esta paciente, en particular el tabaquismo materno. El estudio cromosómico habitual debe incluir como mínimo el análisis de cromosomas en metafase por técnica de bandas GTG.⁶ Según el caso, podría incluirse el estudio con otras técnicas citogenéticas con la hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH), CGH o de ser conocida la alteración genética y desearse hacer investigación y correlacionar los aspectos clínico-genético-molecular, estaría indicado el análisis a ese nivel por secuenciación directa.⁷

En este sentido recordemos que pasar de un análisis de bandas GTG a FISH, a secuenciación, nos representa diferente información, si la consideramos en relación a “poder de resolución”: un cromosoma contiene un número variable de genes que las bandas GTG no nos permiten ver de manera particular. Un estudio de FISH nos dará información sobre una región cromosómica específica a reconocer, y un estudio de secuenciación directa nos confirmará la presencia o ausencia de una mutación. El que un estudio de bandas GTG sea reportado como normal para la estructura o el número cromosómico, no descarta alteraciones tipo microdeleciones o génicas.

Se calcula que la prevalencia de tabaquismo durante el embarazo en Europa es de 6 a 27%. El fumar durante el embarazo se ha asociado a restricción en el crecimiento del feto durante el ter-

cer trimestre y parto pretérmino. Se ha descrito que los hijos de madres fumadoras tienen un retardo simétrico del crecimiento (en relación al peso, talla y perímetro cefálico), en comparación con los hijos de madres no fumadoras del grupo control. Dado que el crecimiento fetal es un proceso complejo influenciado por factores ambientales, genéticos, nutricionales, hormonales y placentarios, parecería que en el caso de los hijos de madres fumadoras, el retardo en el crecimiento estaría relacionado a una disminución de las concentraciones séricas de hormonas de crecimiento fetal tales como insulina y el factor de crecimiento parecido a la insulina.⁸

Se ha visto también asociado a una disminución en la longitud femoral, sugiriendo que el fumar durante el embarazo afecta primariamente tejidos periféricos.⁹ El tabaquismo materno ha sido asociado también a la presentación de fisuras orofaciales y se ha sugerido la interacción entre tabaquismo y genes, entre éstos algunas variantes del gen *GSTT1*.^{10,11}

Si bien el diagnóstico inicial de los casos de malformaciones congénitas siempre estará basado en la sospecha clínica, y se insiste, que no en todos los casos es posible realizar estudios moleculares; el empleo de técnicas especializadas de biología y citogenética molecular podría ayudar a confirmar o descartar un diagnóstico, identificar portadores de la alteración en estudio, aportar nuevo conocimiento sobre la enfermedad y proporcionar un diagnóstico de certeza, requisito indispensable para proporcionar asesoramiento genético.¹²⁻¹⁴

Cada caso debe considerarse individualmente y dar asesoramiento genético acorde, haciendo énfasis en los riesgos específicos de acuerdo a los patrones de herencia mendeliana o no mendeliana, cromosómica o multifactorial, y edad de los padres, en la planeación de un futuro embarazo, pudiendo ofrecerse en algunos casos diagnóstico prenatal.⁴

Referencias

1. Van Esch H, Fryns JF. Dysmorphism: syndromes. Encyclopedia of Life Sciences. New York: John Wiley & Sons, Ltd. www.els.net; 2005.
2. Canun-Serrano S. Detección de malformaciones congénitas externas. Bol Med Hosp Infant Mex. 1984; 41: 21-4.
3. Polifka JE, Friedman JM. Medical genetics: I. Clinical teratology in the age of genomics. CMAJ. 2002; 167: 265-73.
4. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factor. Pediatrics. 2004; 113 Supl 4: 957-68.
5. Murguía-Peniche MT, Peña-Alonso YR, García-Delgado C. Lactante menor con malformaciones múltiples: hija de madre fumadora. Bol Med Hosp Infant Mex. 2007; 64: 112-24.
6. Jacobs PA. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. J Med Genet. 1992; 29: 103-8.
7. Reis-Filho JS, Schmitt FCL. Fluorescence *in situ* hybridization, comparative genomic hybridization, and other molecular biology techniques in the analysis of effusions. Diagn Cytopathol. 2005; 33: 294-9.
8. Ingvarsson RF, Bjarnason AO, Dagbjartsson A. The effects of smoking in pregnancy on factors influencing fetal growth. Acta Pediatr. 2007; 96: 383-6.
9. Jaddoe VVV, Verburg BO, de Ridder MAJ. Maternal smoking and fetal growth characteristics I different periods of pregnancy. The generation R study. Am J Epidemiol. 2007; 165: 1207-15.
10. Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. Epidemiology. 2007; 18: 226-33.
11. Shi M, Christensen K, Weinberg CR. Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification-gene variants. Am J Med Genet. 2007; 80: 76-90.
12. González-Ramos M. Consejo genético en la práctica clínica. Bol Med Hosp Infant Mex. 1985; 42: 402-6.
13. Weil J. Genetic counselling in the era of genomic medicine. As we move towards personalized medicine, it becomes more important to help patients understand genetic tests and make complex decisions about their health. EMBO Rep. 2002; 3: 590-3.
14. Wynshaw-Boris A. Inborn errors of development: disruption of pathways critical for normal development. Pediatr Clin North Am. 2006; 53: 855-71.