

2.3. DIAGNÓSTICO PRENATAL

**Ana BENAVIDES BENAVIDES
Servicio de Genética
Hospital Central de Asturias
OVIEDO**

1. INTRODUCCIÓN

El acceso al feto como paciente ha sido posible desde hace muy pocos años. Hasta entonces el conocimiento que teníamos nos lo aportaban pruebas tan rudimentarias como la palpación abdominal, la auscultación del latido cardiaco, y otras que conllevaban cierto riesgo, como la radiología.

A partir de los años 50 se inició el apasionante camino hacia el conocimiento de la salud fetal. El primer paso fue la introducción de la amniocentesis, que permite la obtención del líquido amniótico y células fetales para su posterior estudio.

En 1956 FUCHS y RIIS publicaron los primeros trabajos sobre la investigación del sexo fetal (cromatina X) en las células de líquido amniótico. Diez años más tarde se logró realizar el estudio citogenético del feto mediante cultivo de células de líquido amniótico, en 1967 JACOBSON y BARTER publican el primer cariotipo fetal portador de una anomalía cromosómica.

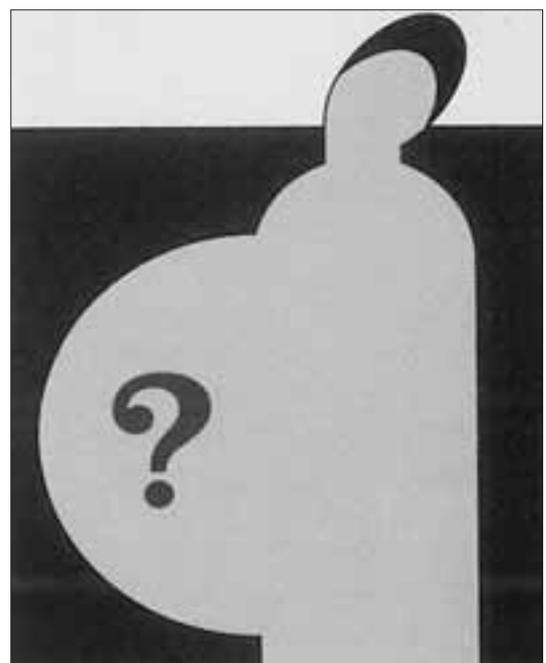
En 1968 NADLER, en células cultivadas de líquido amniótico, realiza el diagnóstico de algunos errores innatos del metabolismo. Durante la década de los 70 surge un espectacular avance, tanto en el campo de la Citogenética como de la Bioquímica, con el consiguiente aumento del espectro de enfermedades genéticas diagnosticables prenatalmente.

De las determinaciones bioquímicas cabe destacar la importancia de la cuantificación de la ALFA FETOPROTEINA en líquido amniótico realizada por BROCK y SUTELIFFE, en 1972, y en suero materno como un excelente medio de diagnóstico de los Defectos del Cierre de Tubo Neural (D.C.T.N.).

Paralelamente a estos avances, la ecografía bidimensional desarrollada a partir de 1968 por DONALD será otro pilar fundamental del diagnóstico prenatal, llegándose en el momento actual, y gracias a las diferentes variantes de la ecografía (tiempo real, Doppler, Doppler color ecografía tridimensional...) diagnosticar más del 80% de las malformaciones con cierta expresividad. Aparte de ser el más inocuo y un excelente método de diagnóstico, la ecografía es imprescindible a la hora de realizar cualquier técnica invasiva para la obtención de muestras fetales.

La preocupación por ofrecer un diagnóstico lo más precoz posible llevó a intentar, en los años 70, la obtención de la biopsia de vellosidades coriales transvaginal en el Hospital de Tietung (China), por los Doctores WANG HONG y HAN ANGOU. El éxito de esta técnica, que brinda la posibilidad de un diagnóstico muy precoz de las alteraciones cromosómicas (8.^a y 9.^a semanas de gestación) no se gene-

FIGURA 1



ralizó hasta 1984. En nuestro país se realizó por primera vez en 1985 (Fundación JIMENEZ DIAZ), y en la actualidad es una técnica de rutina en la mayoría de las Unidades de Diagnóstico Prenatal.

En la última década se logra simultáneamente el acceso directo al feto mediante la fetoscopia, que permite una visión total de la morfología fetal y la posibilidad de toma directa de muestras fetales (piel, biopsias musculares o hepáticas, etc.) y el inicio de los primeros pasos en el cirugía fetal. Rápidamente la fetoscopia quedó restringida a casos muy concretos al conseguir DAFFOS y COLS en 1983 la obtención de sangre fetal mediante la punción directa de los vasos del cordón guiados por el ecógrafo: funiculocentesis.

El desarrollo a partir de los años 80 de las técnicas de Genética Molecular (ver capítulo anterior) ha permitido el diagnóstico prenatal de muchas enfermedades congénitas mediante la detección del gen alterado en las células fetales. Muchas de estas enfermedades, como la Hemofilia, la Distrofia Muscular de Duchenne, la Fibrosis quística, etc., eran imposibles de diagnosticar hasta que no aparecían los primeros síntomas en el lactante, o en el niño preescolar. Hoy en día la lista de defectos congénitos que pueden ser diagnosticados prenatalmente mediante técnicas de Genética Molecular aumenta constantemente. (ver anexo con el listado de enfermedades genéticas diagnosticables en nuestro país y relación de centros donde se puede acceder a estos diagnósticos).

Las técnicas de Genética Molecular y la citogenética de alta resolución, unido a la “hibridación *in situ*” (ver capítulo anterior) permiten acortar el tiempo necesario hasta ahora para dar el resultado citogenético después de obtener la muestra fetal, de 2-3 semanas a pocas horas. Por la rapidez del estudio, así como la escasa cantidad de muestra que se precisa para realizar estas nuevas técnicas, está siendo incluida como un técnica de rutina en muchos laboratorios.

Finalmente, en el campo de la obstetricia se está tratando de evitar el riesgo que representa para el feto la obtención de la muestra celular para el estudio genético. Hasta ahora sólo se realizan pruebas invasivas con el riesgo de complicaciones que después analizaremos. Desde hace años se investiga la existencia de células fetales en sangre materna (linfocitos, eritroblastos, trofoblasto...), pero existen aún muchas dificultades para llevar a la rutina estas prometedoras técnicas, dado que el número de células es muy escaso y el aislamiento de las células fetales difícil.

A la luz de todos estos descubrimientos no debemos identificar el Diagnóstico Prenatal como una técnica aislada, sino como un acto médico multidisciplinario donde intervienen simultáneamente ecografistas, genetistas, bioquímicos, endoscopistas, especialistas en genética molecular, y todo aquel especialista que tenga algo que aportar en el diagnóstico precoz de los Defectos Congénitos, entendiéndose por D.C. toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer, aunque a veces pueda manifestarse más tarde.

2. OBJETIVOS

Los objetivos básicos del Diagnóstico Prenatal son:

- Dar a las parejas la más amplia información posible sobre los riesgos que tienen de tener hijos con malformaciones congénitas.

- Proporcionar tranquilidad y seguridad al reducir el nivel de preocupación asociado a la reproducción.
- Permitir a las parejas de riesgo crear una familia, sabiendo que podrán evitar el nacimiento de un hijo que esté seriamente afectado, con un alteración grave, mediante el aborto selectivo.
- Mejorar la calidad de vida de los niños afectados mediante la elección del momento y forma del parto y la instauración de un tratamiento lo más precoz posible.

3. CRITERIOS DE SELECCION DE LAS GESTANTES DE RIESGO

La posibilidad de realizar todas las técnicas diagnósticas antes indicadas, salvo la ecografía, no puede ofrecerse de forma indiscriminada a todas las gestantes, ya que el riesgo inherente a las mismas, su elevado coste, así como la insuficiencia de centros cualificados donde realizarlas, hacen imprescindible una selección de aquellas gestaciones de riesgo a fin de obtener un alto grado de sensibilidad y fiabilidad en los resultados, dada la trascendencia que estos tendrán, tanto para la gestante como para el feto.

Aunque las indicaciones para la realización de un diagnóstico prenatal se basan en unos criterios concretos, la magnitud y significado del riesgo de tener un hijo portador de una minusvalía física o psíquica debe de ser evaluado por el genetista con cada pareja.

Se señalan a continuación los principales criterios de riesgo:

3.1. RIESGO DE PATOLOGÍA FETAL CROMOSÓMICA

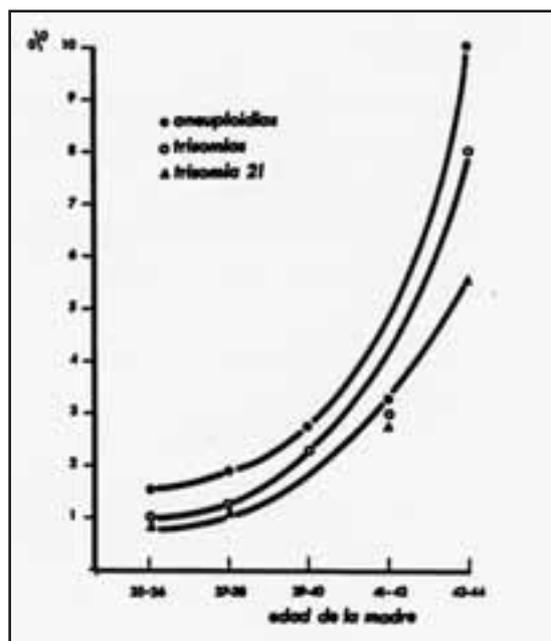
a) Gestantes mayores de 35 años

A partir de los 35 años aumenta de forma exponencial el riesgo de tener un feto portador de una alteración cromosómica numérica (trisomías, monosomías, otras aneuploidías). Si a los 35-39 años este riesgo es del 1 por 100, aumenta de un 2 a un 4 por 100 entre los 40 y 44 años, y se eleva hasta un 5-10 por 100 por encima de esta edad (GRÁFICO 1).

En nuestro país, donde el comportamiento reproductivo de la pareja cada vez es más afín al existente en el resto de Europa, la incorporación de la mujer al mundo laboral ha incrementado el número de embarazos en mujeres mayores de 35 años, de un 15 hasta un 25 por 100. La variación en este último dato es debida a la desigual incidencia que existe en las diferentes comunidades autónomas.

Este grupo de mujeres gestantes representa más del 80 por 100 de la demanda de diagnóstico prenatal citogenético.

GRÁFICO 1: Fetos aneuploides encontrados en amniocentesis (SIMPSON, J. L., 1983)



b) Parejas que han tenido un hijo anterior portador de una alteración cromosómica

El riesgo varía en función de si existe o no una alteración cromosómica en uno de los padres. En caso de tratarse de una trisomía libre (la mayoría de los casos), el riesgo de repetición no es superior al 1 por 100, pero la carga de ansiedad de estas parejas con hijo afecto justifica la realización de la amniocentesis.

c) Padres portadores de una alteración cromosómica balanceada

No son muy frecuentes, pero sí muy importantes, ya que el riesgo de desequilibrio cromosómico en el feto es muy alto, oscila entre 5 - 15 %, dependiendo del tipo de translocación y de cuál de los dos progenitores es el portador (mayor riesgo si la portadora es la hembra).

d) Historia anterior de abortos repetidos o mortinatos

En algunos casos de abortos de repetición (8-12 por ciento según diferentes series) existe una alteración cromosómica en uno de los miembros de la pareja, lo que justifica una vigilancia cuidadosa de todas aquellas gestaciones después de una historia de fracaso reproductivo.

e) Mujeres portadoras de enfermedades ligadas al cromosoma X

El diagnóstico del sexo fetal fue hasta hace pocos años el procedimiento de diagnóstico prenatal indirecto. En la actualidad es posible en muchos casos el diagnóstico directo mediante técnicas de DNA recombinante.

f) Familias con fragilidad de cromosoma X

Recientemente se ha suscitado gran interés alrededor de la determinación de un cromosoma X marcador o "X frágil", en familias con retraso mental inespecífico. Este es el primer tipo de herencia mendeliana que puede ser detectado mediante el cariotipo, aunque en los últimos años el diagnóstico se realiza con absoluta fiabilidad mediante técnicas de genética molecular.

3.2. RIESGO DE PATOLOGÍA FETAL GENÉTICA

a) Parejas que han tenido un hijo anterior portador de una enfermedad monogénica grave

El grupo más representativo dentro de las enfermedades monogénicas graves es el de los errores innatos del metabolismo. Hoy en día son muchos los trastornos metabólicos graves en los que se puede ofrecer un diagnóstico prenatal de certeza, ya sea mediante técnicas bioquímicas o por técnicas de genética molecular.

b) Parejas que han tenido un hijo portador de una malformación congénita grave de origen poligénico

Dentro de este grupo se incluyen todas las anomalías morfológicas graves que pueden ser diagnosticadas prenatalmente mediante estudios **ecográficos** seriados (Defectos de Tubo Neural, cardiopatías congénitas, hidrocefalias...).

3.3. RIESGO DE PATOLOGÍA FETAL AMBIENTAL

a) Exposición a agentes teratógenos durante el primer trimestre de gestación

- Fármacos: Acido retinoico, anticonvulsionantes, antifólicos, metrotexante, etc., y algunas drogas de uso frecuente como el alcohol.
- Radiaciones: El grado de afección fetal depende de la dosis absorbida por el feto y la edad del embarazo (período crítico 2 y 6 semanas). Dosis inferiores a 1 RAD no son consideradas peligrosas, aunque la dosis ideal es 0.
- Enfermedades infecciosas: El riesgo de malformaciones aumenta cuando la madre padece la enfermedad durante el primer trimestre. Las enfermedades de mayor riesgo malformativo son: rubéola, toxoplasmosis, varicela, enfermedad de inclusiones citomegáticas.

b) Enfermedad crónica de la madre

Especialmente gestantes con diabetes (mayor incidencia de anencefalia y displasia caudal). El hipero o hipotiroidismo se relaciona con un incremento de cromosopatías.

3.4. SIGNOS DE ALARMA DURANTE EL EMBARAZO

a) Signos ecográficos

Incluye todos los hallazgos suministrados por la exploración ecográfica ordinaria que deben hacer sospechar la presencia de un defecto congénito. Representan un 10 % de las demandas de diagnóstico prenatal citogenético, aunque en la actualidad la alta resolución de los ecógrafos permite detectar cada vez más marcadores ecográficos de cromosopatías (véanse los dos capítulos siguientes).

En 1985 fue descrito el pliegue nucal que consiste en medir el grosor del tejido subcutáneo a nivel de la nuca del feto en el segundo trimestre. Este marcador mostró una sensibilidad del 40% para aneuploidias fetales en el segundo trimestre. Mas tarde se describió (1990) la presencia del pliegue nucal en fetos con Síndrome de Down en el primer trimestre de gestación y desde 1992 se propuso su aplicación como método de cribado.

El 80% de los fetos con trisomía 21 presentan un engrosamiento del pliegue superior a 3 mm. En 1994 Nicolaides, publica las tablas abajo reproducidas (**CUADRO 1**) que ajustan el riesgo de que el feto este afecto de una alteración cromosómica numérica (trisomía 21 sobre todo) en base a la edad de la

gestante y la medición del pliegue nucal en la 12 semana de gestación./primer trimestre de la gestación)

b) Signos bioquímicos

En la actualidad se acepta que la elevación de los niveles de Alfa Fetoproteína (AFP) en suero materno se asocia con diversas alteraciones fetales. La sensibilidad de esta prueba para los Defectos de Cierre de Tubo neural (espina bífida, mielomeningocele, encefalocele, anencefalia...) es de un 83 - 85 % cuando la elevación es superior a dos veces la mediana (>2 MoM.).

Posteriormente se vio la relación existente entre cifras por debajo de 0.5 múltiplos de mediana en las determinaciones de AFP sérica y alteraciones cromosómicas como el Síndrome de Down. En 1987 BOGART y colaboradores demuestran que los niveles elevados de gonadotropina coriónica humana (HCG) por encima de dos múltiplos de la mediana ofrece mayor sensibilidad que la AFP para la detección de gestantes con fetos trisómicos, siendo lo ideal realizar en la misma toma de sangre los dos tests, con lo que se llegarían a detectar, valorando también la edad, un 55 % de los casos de Síndrome de Down prenatalmente.

En 1988 CANICK demuestra la asociación de niveles disminuidos de estriol no conjugado (uE_3) y Síndrome de Down. La valoración de estas tres determinaciones bioquímicas junto a la edad de la gestante permiten detectar un 61% de las gestaciones con Síndrome de Down en embarazos sin riesgo conocido. Este cribado es conocido como el **“screening” del segundo trimestre** y en el momento actual se realiza de forma rutinaria en la atención primaria a la gestación en la mayoría de la comunidades autónomas.

Una de las prioridades inherentes al diagnóstico prenatal es la precocidad, reducir el periodo de ansiedad e incertidumbre de la pareja y en caso de plantearse la interrupción, realizar esta con la técnica más sencilla y con la menor morbilidad. La elevación de la fracción beta libre de la gonadotropina coriónica ($\beta B-hCG$) también es significativa en el primer trimestre, sin embargo el parámetro sérico más discriminativo en el primer trimestre es la disminución de los niveles de una proteína específica de la placenta, la proteína plasmática-A (PAPP-A) valorado por primera vez por Brambati en 1993, por debajo de 0.4 MoM es un marcador efectivo para gestantes con feto afecto de S.D. La valoración en el primer trimestre de la AFP ha sido desechada por su escaso valor en la detección del Síndrome de Down y nulo valor para los Defectos de Cierre de Tubo Neural.

La medición del grosor del pliegue nucal asociada a la determinación de estos marcadores bioquímicos del primer trimestre (PPAP-A y Beta CG) y la edad materna se presenta como una nueva estrategia de cribado en el primer trimestre. Aunque no ha alcanzado gran difusión sin embargo existe evidencia, por resultados publicados, de que su eficacia supera al screening del segundo trimestre con una tasa de detección que sería superior al 85% uniendo a estas cifras la ventaja de la precocidad.

CUADRO 1: Valoración del riesgo en base a la edad materna y a la medición del pliegue nuchal

MODIFICACION DEL RIESGO CALCULADO POR LA EDAD MATERNA SEGÚN EL PLIEGUE NUCAL				
EDAD	RIESGO	N.T. < 3mm	N.T. = 3 mm	N.T. > 3mm
20	1231	5595	273	51
21	1145	5204	254	48
22	1065	4840	236	44
23	1000	4545	222	42
24	942	4281	209	39
25	887	4031	197	37
26	842	3827	187	35
27	798	3627	177	33
28	755	3431	167	31
29	721	3277	160	30
30	685	3113	152	28
31	650	2954	144	27
32	563	2559	125	23
33	452	2054	100	18
34	352	1600	78	14
35	274	1245	60	11
36	213	968	47	9
37	166	754	36	7
38	129	586	28	5
39	100	454	22	4
40	78	354	17	3
41	61	277	13	2
42	47	213	10	2
43	37	168	8	1
44	29	131	6	1
45	22	100	4	1
46	17	77	3	1
47	13	59	2	1
48	10	45	2	1
49	8	36	1	1

Nicoluides K. N. (Br. J. Obst Gynee Sep. 1994, Vol 101, 782- 786)

4. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL

Existen dos formas de acercarnos al conocimiento fetal. En primer lugar las técnicas no invasivas, a través de la información que nos aporta la madre, ya sea directa o indirectamente, y sobre la base de la íntima ligazón existente entre ambos organismos. En segundo lugar, las técnicas invasivas o directas, esto es, mediante la toma de muestra de tejidos del feto o del medio en que éste se desarrolla (líquido amniótico, membranas). Se realiza a continuación una breve descripción de las más relevantes.

3.1. TÉCNICAS NO INVASIVAS

a) Exámenes de sangre y orina maternas

- Determinación de anticuerpos específicos frente a enfermedades infecciosas maternas con poder teratogénico para el feto (lues, toxoplasmosis, rubéola...). El virus de la Rubéola (del 5-9% de la población femenina es susceptible de la enfermedad) y el Toxoplasma (un 30-40% de las gestantes no son inmunes a estas antropozoonosis) son los agentes infecciosos que causan efectos más nocivos en el feto. En la actualidad si se detecta signos de infección en la madre es posible descartar la infección fetal mediante la realización de técnicas moleculares en líquido amniótico (PCR) y la obtención de sangre fetal para el diagnóstico mediante técnicas inmunológicas (IgM específica e IgG).
- Estudios metabólicos para descartar enfermedades en la madre (fenilcetonuria, diabetes...).
- Grupos sanguíneos de ambos padres.
- Estudios citogenéticos de la pareja, sobre todo en caso de antecedente de abortos de repetición y esterilidad.

b) Determinaciones bioquímicas específicas

La determinación en la 16.^a semana de gestación de los niveles plasmáticos de Alfa Fetoproteína (AFP) es el en el momento actual el "screening" más difundido para la selección de embarazos de riesgo malformativo. Su utilización se inició en los años 70, buscando un "screening" fiable para la detección de los Defectos del Tubo Neural (espina bífida, mielomeningocele, encefalocele). Se comprobó su utilidad en estos casos donde la sensibilidad es de un 85% usando como límite cifras de AFP en suero igual o superior a dos desviaciones por encima de la media y de un 100% en casos de anencefalia (**ESQUEMA 1**).

En la actualidad se acepta que la elevación de los niveles de AFP en plasma materno se asocia en grado diferente con diversos tipos de patología fetal, aparte de los D.C.T.N.:

- Defectos de pared abdominal anterior (onfalocele, gastrosquisis).
- Atresia esofágica o duodenal.
- Riñones poliquísticos, nefrosis congénita, agenesia renal.
- Higroma quístico, teratoma.

Posteriormente, en 1984, MER KATZ demostró la relación existente entre niveles disminuidos (0.5 múltiplos de la mediana) de AFP sérica materna y el Síndrome de Down (**ESQUEMA 1**). La utilización de este criterio unido al de la edad materna permite detectar un 40% de las gestaciones con trisomía 21. (Ver párrafo anterior: Signos de alarma durante el embarazo.)

c) Ecografía

Es la técnica que más utilización tiene dentro de los métodos empleados en diagnóstico prenatal y que más ha impulsado el desarrollo de la cirugía fetal (**FIGURAS 2 y 3**).

ESQUEMA 1: Protocolo en gestantes con alfafetoproteína sérica alterada

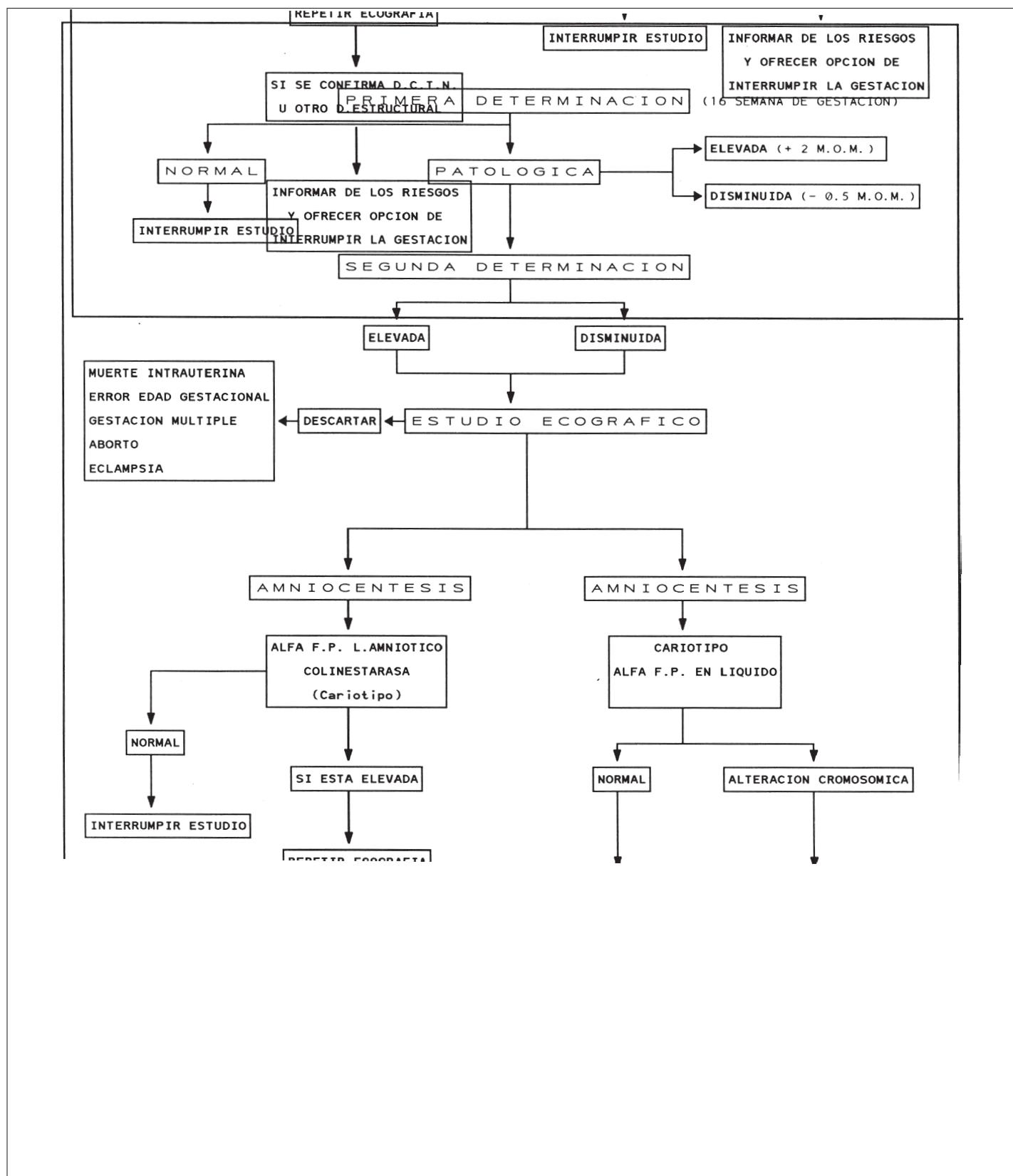
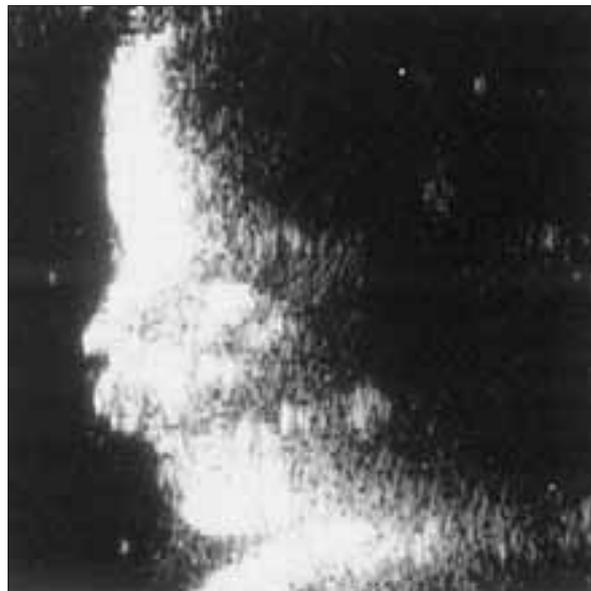


FIGURA 2: Realización de una ecografía



FIGURA 3: Ecografía fetal



Nos permite visualizar la morfología interna y externa del feto sin riesgo conocido, gracias a la alta resolución obtenida con los equipos actuales, y llegar a un diagnóstico exacto de la mayoría de las malformaciones mayores y muchas de las menores. Sirve de apoyo insustituible a la hora de aplicar las técnicas invasivas.

En todo embarazo normal es conveniente la realización de tres ecografías, aproximadamente entre 10 y 12 semanas la primera, entre 18 y 20 semanas la segunda, y la última entre la 34 y 36 semanas (CUADRO 2).

CUADRO 2: Control ecográfico mínimo fetal

<i>ECOGRAFÍAS</i>	<i>REALIZACIÓN</i>		<i>SEMANA DE AMENORREA</i>
	<i>Bajo riesgo</i>	<i>Alto riesgo</i>	
Primera	I	I	10-12
Segunda	I	I	18-20
Tercera	-	I	28-30
Cuarta	I	I	34-35

Si el embarazo es considerado de riesgo, el mínimo de ecografías lo determinará el ecografista obstetra, pero además de las anteriores es imprescindible realizar una a la 28 - 30 semana.

La fundamental para el diagnóstico prenatal de los defectos congénitos es la que se realiza entre la 17 - 20 semana de gestación, pues la organogénesis está casi completa y pueden descubrirse la mayor parte de las anomalías incompatibles con la vida (anencefalia, agenesia renal bilateral, defectos se-

veros de la pared abdominal). También podemos detectar signos indirectos que nos hagan sospechar patología cromosómica, y por tanto hacer aconsejable una toma de muestra fetal (líquido amniótico, sangre fetal) y su posterior estudio citogenético o la realización de estudios ecográficos más exhaustivos, Doppler, ecocardiografía (véanse los dos capítulos siguientes).

3.2. TÉCNICAS INVASIVAS

a) Amniocentesis

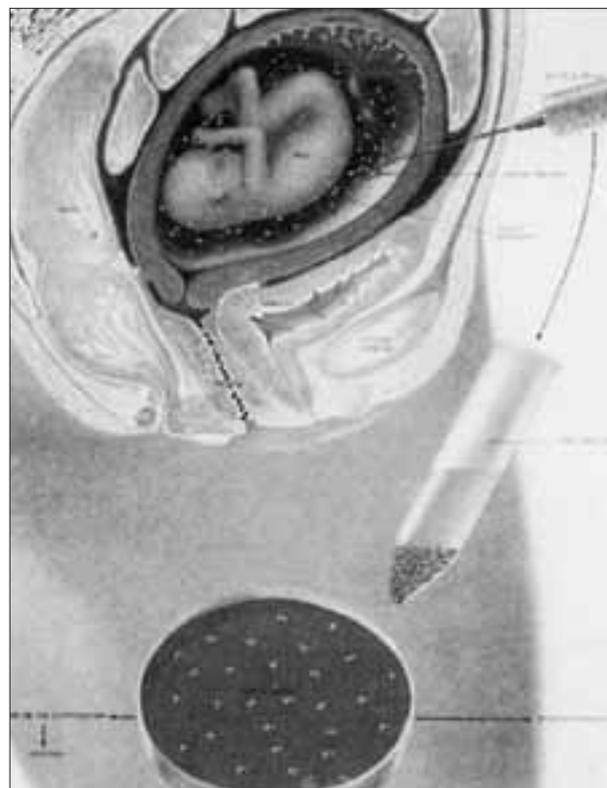
Fue el primer método invasivo utilizado en el diagnóstico prenatal. Consiste en la extracción de líquido amniótico mediante la punción del útero grávido. La época ideal se sitúa entre la 15 y la 18 semana. Normalmente se hace por punción transabdominal, bajo control ecográfico del trayecto de la aguja y en condiciones de asepsia. Es una técnica sencilla que se hace de forma ambulatoria y no precisa anestesia local (FIGURAS 4 y 5, CUADRO 3). Su práctica permite:

- Diagnóstico de alteraciones cromosómicas mediante el cariotipo fetal obtenido del cultivo de amniocitos.
- Estudios enzimáticos y bioquímicos (Alfa Fetoproteína, Acetil colinesterasa).
- Estudio de enfermedades genéticas a través del DNA obtenido del cultivo de amniocitos.

FIGURA 4: Amniocentesis



FIGURA 5: Amniocentesis



CUADRO 3: La amniocentesis

SEMANAS DE GESTACIÓN	16 semanas 14-----18 12-----20
MUESTRA OBTENIDA	- Líquido amniótico Estudios bioquímicos - Células fetales Estudios citogenéticos Estudios metabólicos Estudios del DNA
TECNICA OBSTÉTRICA	- Sencilla - Escaso equipamiento - Ambulante - Bajo riesgo de complicaciones obstétricas (1%)
VENTAJA	- Estudios citogenéticos de excelente calidad
INCONVENIENTES	- Avanzado estado de gestación al dar el resultado - Tiempo medio transcurrido entre obtención de la muestra y resultado: 12 a 20 días

FIGURA 6: Biopsia corial

El riesgo de esta prueba no está establecido con precisión, dependiendo en gran medida de la habilidad y experiencia del equipo que la práctica. Las complicaciones, aunque raras, pueden ser: amnioititis, hemorragia feto-placentaria, isoimmunización, pérdida de líquido. Riesgo aproximado de 1 por 100.

b) Biopsia corial

Consiste en la obtención de vellosidades coriales a las que se accede a través del cuello uterino (**biopsia transcervical**) o por punción transabdominal (**biopsia transabdominal**).

Se realiza siempre bajo control ecográfico. Permite el estudio de tejidos fetales en etapas más precoces que la amniocentesis.

La biopsia transcervical se realiza preferentemente entre la 9 y 11 semana. Después es preferente la biopsia transabdominal. No precisa anestesia (**FIGURA 6 y CUADRO 4**).



CUADRO 4: La biopsia corial

SEMANAS DE GESTACIÓN	<ul style="list-style-type: none">- Transcervical.....9 a 12- Transabdominal.....12 a 20
MUESTRA OBTENIDA	<ul style="list-style-type: none">- Vellosidades coriales: Estudios citogenéticos, estudios metabólicos y estudios de DNA
TECNICA OBSTÉTRICA	<ul style="list-style-type: none">- Sencilla- Escaso equipamiento- Ambulante- Mayor riesgo que la amniocentesis en complicaciones obstétricas (2%)
VENTAJA	<ul style="list-style-type: none">- Precocidad del diagnóstico- Posible el estudio directo del cariotipo- Rapidez en análisis bioquímicos directos
INCONVENIENTES	<ul style="list-style-type: none">- Mayor riesgo obstétrico- Problemas en un 2% de los casos en la interpretación de los resultados

Las vellosidades coriales son una muestra más apta que el cultivo de amniocitos para las técnicas de DNA o las determinaciones enzimáticas. Debido al rápido crecimiento del corion y el abundante número de mitosis, permite el estudio directo de la constitución cromosómica pudiendo ofrecer resultados en 3 - 4 días.

Pero frente a estas indudables ventajas, tiene el inconveniente de presentar mayor riesgo (aproximadamente el riesgo de pérdida fetal es el doble que en la amniocentesis), y problemas en la interpretación de los resultados en un 2 por 100 de los casos, por contaminación de la muestra con células maternas y la aparición de pseudomosaicos o mosaicos verdaderos de origen placentario. En estos casos siempre debe realizarse el cariotipo en otro tipo de muestra (líquido amniótico, sangre fetal, etc.).

c) Funiculocentesis

La técnica consiste en la obtención de sangre de un vaso umbilical mediante punción guiada por ecografía. Se realiza alrededor de la semana 20. Es una técnica compleja y los resultados varían según la experiencia del operador, siendo necesarias a veces realizar dos punciones hasta conseguir sangre fetal. El riesgo está en relación directa con la dificultad, depende de la localización de la placenta, pero se sitúa alrededor del 4 al 5 %. En el 3 - 4 % de las veces la prueba resulta fallida. A veces es imprescindible la obtención de sangre para el estudio inmunitario fetal (sospecha de infección por toxoplasma o rubéola, inmunodeficiencias, hemofilias) o para resolución de una duda citogenética. Los resultados del cariotipo pueden obtenerse en 4 días.

d) Fetoscopia

Visualización directa del feto mediante la introducción transabdominal de un endoscopio en la cavidad amniótica, siempre bajo control ecográfico. Se realiza a partir de la semana 20, con anestesia local y sedación, en condiciones asépticas. Requiere un personal altamente cualificado y un equipamiento costoso. Precisa ingreso hospitalario y el riesgo de complicaciones es superior a otras técnicas.

Esta técnica se ha visto desplazada en el estudio morfológico fetal por la alta resolución que nos ofrecen hoy día los equipos de ultrasonografía, pero es imprescindible para:

- Toma de muestras fetales (mediante pinzas de biopsia muy finas que se introducen a través del fetoscopio).
- Biopsia de piel (epidermolisis bullosa, ictiosis), displasias ectodérmicas.
- Biopsia hepática (defectos enzimáticos).
- Tratamientos intraúteros médicos (exanguino transfusión) o quirúrgicos (implantar catéteres).

5. AVANCES EN DIAGNÓSTICO PRENATAL

Como ya se comentó al inicio del presente capítulo, los avances en el campo del Diagnóstico Prenatal están centrados en diferentes fines:

a) En primer lugar, conseguir un “screening” efectivo, ya sea bioquímico o ecográfico, a fin de identificar en la población general de todas las gestantes aquellas que presentan un embarazo de riesgo y poder ofrecerles posteriormente un Diagnóstico Prenatal. Gracias a la gran calidad que aportan los avances técnicos, la ecografía ofrece en el momento actual los mayores avances (véanse los dos capítulos siguientes).

b) En segundo lugar, se tiende a acortar el tiempo transcurrido entre la obtención de la muestra fetal y el informe citogenético. En este campo la citogenética molecular, mediante las técnicas de FISH y QF-PCR, permiten detectar el número de copias que existe de un cromosoma estudiando los núcleos en interfase (no se precisa cultivo celular) y disponer de los resultados en 24-48 horas. Con la utilización de sondas marcadas para los cromosomas 13, 18, 21 X e Y, se puede realizar en pocas horas el diagnóstico del 95 por 100 de la patología cromosómica del neonato.

c) En tercer lugar, son diferentes las técnicas que investigan la forma de evitar las complicaciones de los procedimientos invasivos de obtención de muestras fetales. Desde hace 20 años se estudia la forma de localizar células procedentes del feto en el torrente circulatorio materno. Esta técnica, muy prometedora al principio, cuenta con numerosas dificultades como: 1) reconocer las células fetales; 2) el escaso número que se pueden obtener; 3) la persistencia de células fetales en sangre materna hasta 5 años, lo que dificulta el diagnóstico prenatal en embarazos de no primigestas.

d) El desarrollo de las técnicas de reproducción asistida (fecundación in vitro) y las técnicas de micromanipulación de embriones y gametos (ICSI, biopsia embrionaria) ha permitido desarrollar a partir de los años 90 elaborar estrategias de diagnóstico genético preimplantacional (DGP). Gracias a esta tecnología se puede adelantar al estadio de embrión el diagnóstico de alteraciones cromosómicas y enfermedades genéticas graves, esto permite la selección de aquellos embriones sanos para posteriormente ser transferidos al útero materno. El DGP puede ser Preconcepcional, cuando se realiza a

partir de gametos (selección de ovocitos y espermatozoides) ó Postconcepcional a partir de la biopsia de una célula de un embrión de 6-8 células (3.º día postconcepción). Las técnicas de citogenética molecular (FISH) y la PCR permiten analizar los defectos genéticos y las alteraciones cromosómicas de este embrión antes de ser implantado en el útero materno. (ESQUEMA 2).

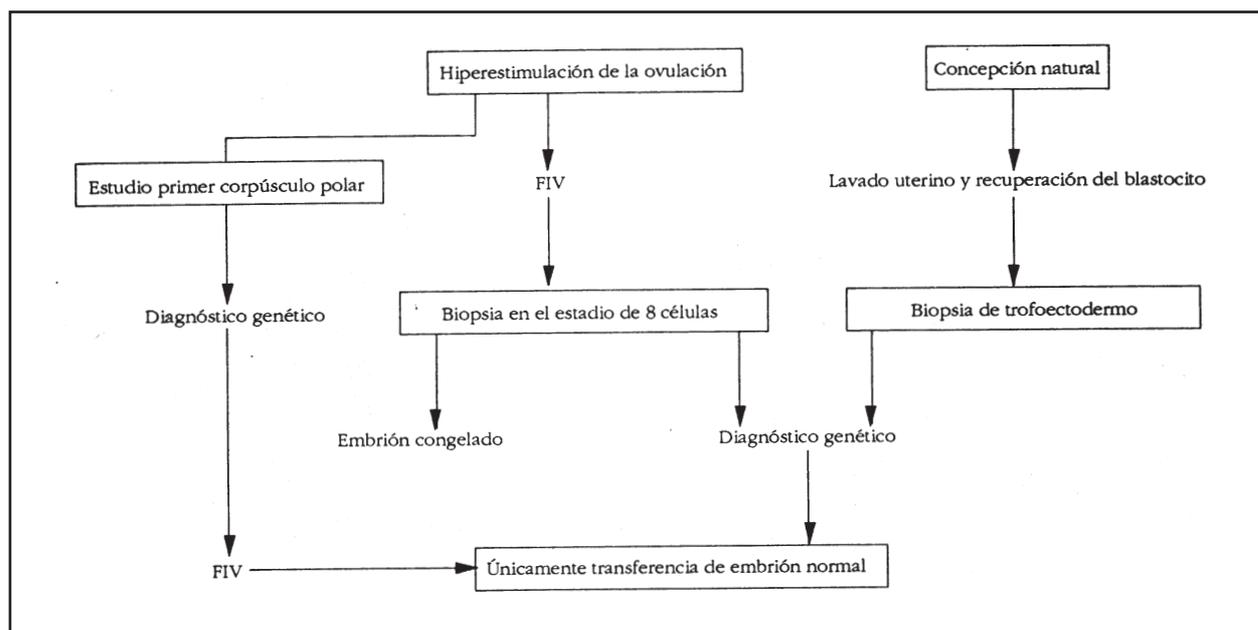
Las indicaciones del diagnóstico genético preimplantación son: parejas con alto riesgo de transmitir a su descendencia enfermedades genéticas con herencia recesiva ligada al cromosoma X para una vez conocido el sexo transferir exclusivamente los embriones femeninos; enfermedades monogénicas severas en las que el gen responsable está identificado y localizado en un cromosoma particular; parejas subfértiles por patología cromosómica o mosaicismos germinales; y, finalmente, parejas con objeciones morales o religiosas ante el aborto y con un riesgo superior al de la población general de tener un hijo afectado de patología cromosómica o genética diagnosticable prenatalmente.

6. ACTITUDES TRAS EL DIAGNÓSTICO PRENATAL

En cuanto a las actitudes terapéuticas derivadas del diagnóstico prenatal, y en orden a una correcta información a los padres, podemos establecer la siguiente clasificación:

- a) Anomalías cuyo conocimiento pueden justificar la interrupción del embarazo. anencefalia, hidrocefalia, agenesia renal bilateral, poliquistosis renal, manismo tanatoforo, enfermedad de Tay-Sachs, trisomía del par 13, etc.
- b) Anomalías que exigen una decisión en cuanto al tiempo y forma de finalizar la gestación: incompatibilidad Rh, gastroquisis o ruptura de un onfalocele, ileo mecomial, retraso del crecimiento intrauterino, teratoma sacroxigeo, etc.

ESQUEMA 2: Técnica de Diagnóstico Preimplantación, CARRERA, M. (1992)



- c) Anomalías susceptibles de intervención terapéutica antes del nacimiento (terapéutica fetal) hernia diafragmática, obstrucciones urinarias, obstrucciones del S.N.C., déficit de surfactante pulmonar, arritmias cardíacas, eritroblastosis fetal, deficiencias endocrinas, bloqueos metabólicos, etc.
- d) Anomalías corregibles nada más nacer (terapéutica neonatal) y que orientan hacia la planificación del parto en un centro de asistencia neonatal del más alto nivel; mielomeningoceles pequeños y cerrados, onfalocelos cerrados, íleo neconial, hernia diafragmática, teratoma sacroquígeo, displasia renal unilateral, atresias digestivas, etc.

Actualmente no son muchas las alteraciones fetales susceptibles de ser corregidas intraútero, ya sea por procedimientos médicos o quirúrgicos, pero la medicina fetal ha dejado de ser un tema ajeno a nosotros y requiere ser considerada como una nueva especialidad que da sus primeros pasos sobre los cimientos del Diagnóstico Prenatal, cuyo fin último siempre es mejorar la calidad de vida del feto con problemas y asegurar a los padres con un riesgo elevado de tener afectos que pueden tener también descendencia sana.

7. ORGANIZACIÓN DE LAS UNIDADES DE DIAGNÓSTICO PRENATAL

En el momento actual, cuando la cobertura en la mayoría de los países europeos ronda el 30-40 por 100 de los embarazos de riesgo, llegando incluso algunos países como Suecia al 70 %, en España no superamos un 10-15 por 100, en la mayoría de las comunidades autónomas.

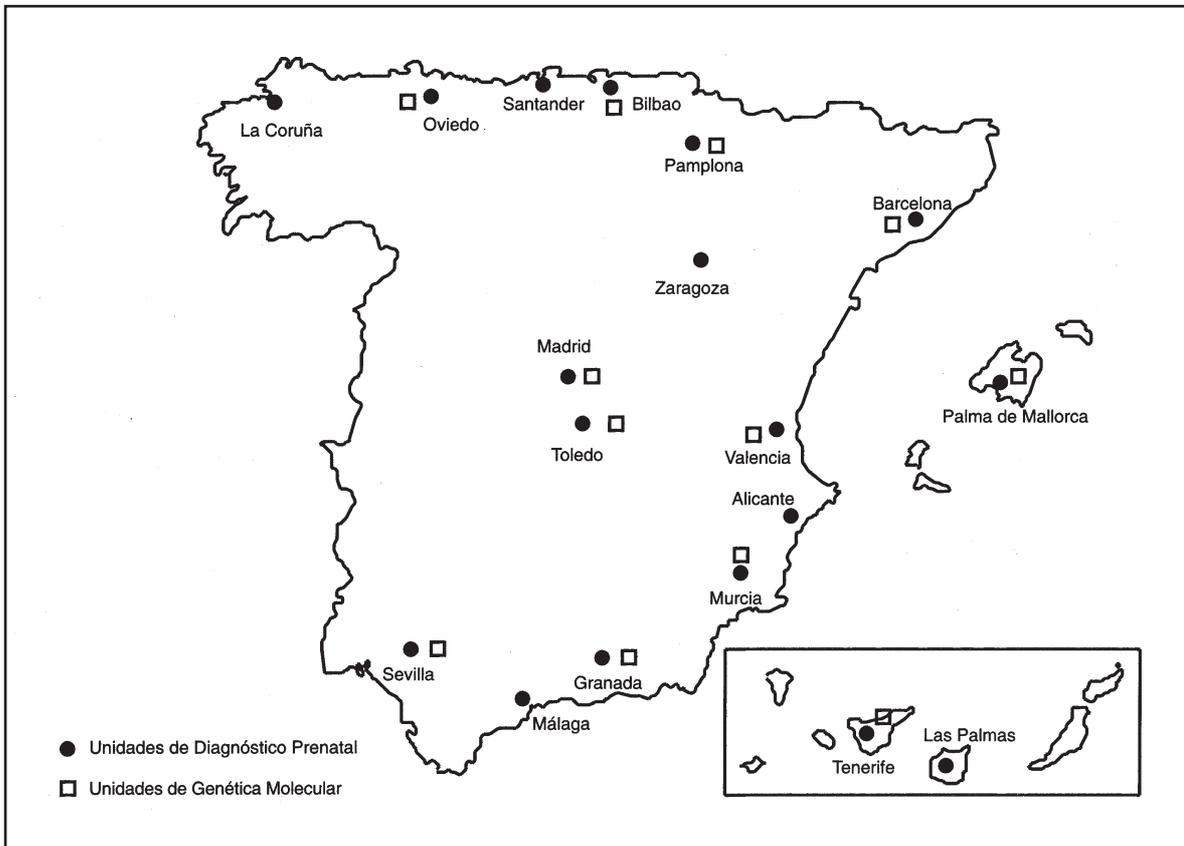
En 1983, y antes de iniciarse un Programa Nacional de Diagnóstico Prenatal, el número de embarazos de riesgo teórico era de 52.056, y el número total de amniocentesis realizadas ese año no llegó al millar. Por este motivo, en el año 1987 se firmó un convenio entre el Ministerio de Sanidad y el INSALUD con el fin de dotar, en diferentes Hospitales de la red pública, la infraestructura necesaria (material y humana), para realizar estos estudios.

Los requisitos exigidos por el Ministerio de Sanidad y Consumo eran que cada Hospital dispusiera al menos de los Servicios básicos sobre los que se apoya la Unidad de Diagnóstico Prenatal, esto es, el Servicio de Obstetricia y Ginecología y el Servicio de Genética.

En el **GRÁFICO 2** puede verse la localización de los diferentes Hospitales de las diferentes Comunidades Autónomas que disponen de Unidades de Diagnóstico Prenatal y de Genética Molecular. Existe una gran desigualdad en la atención a la gestante ya que la oferta se concentra en ciertas áreas geográficas y principalmente en torno a las grandes ciudades. Hay comunidades como Castilla León o Extremadura que no disponen dentro de su red sanitaria de una unidad de genética que realice los estudios prenatales (ver en el anexo la relación de centros y estudios que realizan).

Dado que las técnicas utilizadas son muy sofisticadas y costosas, y el personal altamente cualificado, es importante remarcar la necesidad de una buena selección de los pacientes que llegan a las Unidades de Diagnóstico Prenatal. Si a esto se une que todas las mujeres tienen igual derecho a estas prestaciones, sin que su lugar de residencia o condición social sea impedimento, ha sido imprescindible organizar tres niveles de atención en atención a la mayor o menor complejidad de los servicios que

GRÁFICO 2: Distribución de las Unidades de Diagnóstico Prenatal y de Genética Molecular del INSALUD existentes en la actualidad



deben prestarse en cada uno de ellos. En los Niveles I y II de atención se efectúa una selección de todos los embarazos de riesgo, ya que en muchos casos no es necesario llegar a utilizar técnicas invasivas, las cuales implican un mayor riesgo y son altamente costosas.

7.1. NIVEL I

El Nivel I está constituido por todos los Centros de Salud (**ESQUEMA 3**). En él debe realizarse la primera selección, sobre la base de los criterios de riesgo antes expuestos, para remitir posteriormente a las gestantes a una Unidad de Diagnóstico Prenatal (Nivel III) cuando la indicación sea clara, o bien a los Servicios de Genética y Obstetricia (Nivel II) en los casos dudosos. Allí, mediante estudios complementarios, se asentará la indicación de amniocentesis u otras técnicas diagnósticas de mayor costo y riesgo.

Es muy importante recalcar que estas técnicas siempre deben ser propuestas sistemáticamente a toda la población, pero nunca impuestas, respetando siempre la libertad de elegir una vez que la pareja ha sido informada y ha comprendido todas las ventajas y riesgos que cada prueba implica.

7.2. NIVEL II

El Nivel II está ubicado en todos los Hospitales de alrededor de 500 camas, y tendrá tres áreas: Obstetricia, Ecografía obstétrica, y Genética (**ESQUEMAS 3 y 4**).

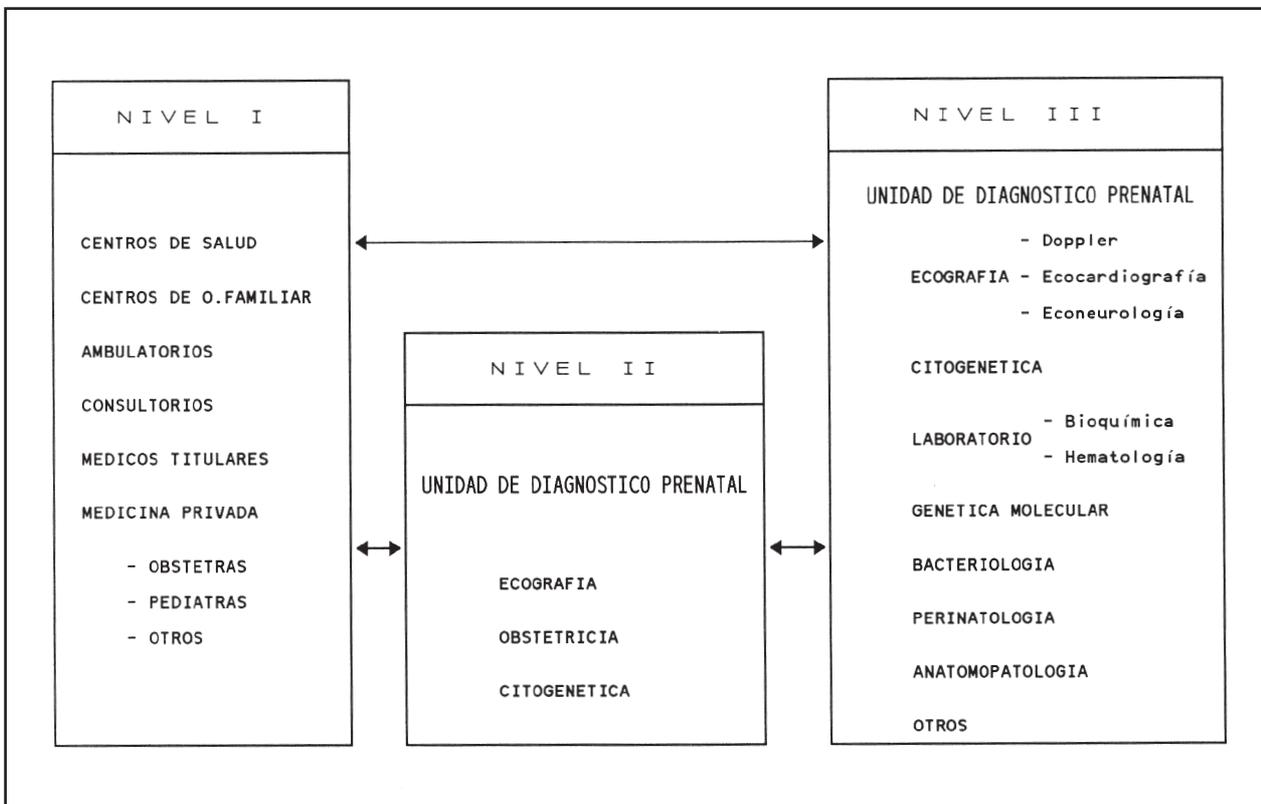
a) Área de Ecografía

Realizará las ecografías entre la 18 y 20 semanas a todas las gestantes del área, a fin de detectar tanto la patología fetal malformativa como los signos de alarma que hagan necesarios estudios más exhaustivos, para lo cual derivará a la gestante al Nivel III.

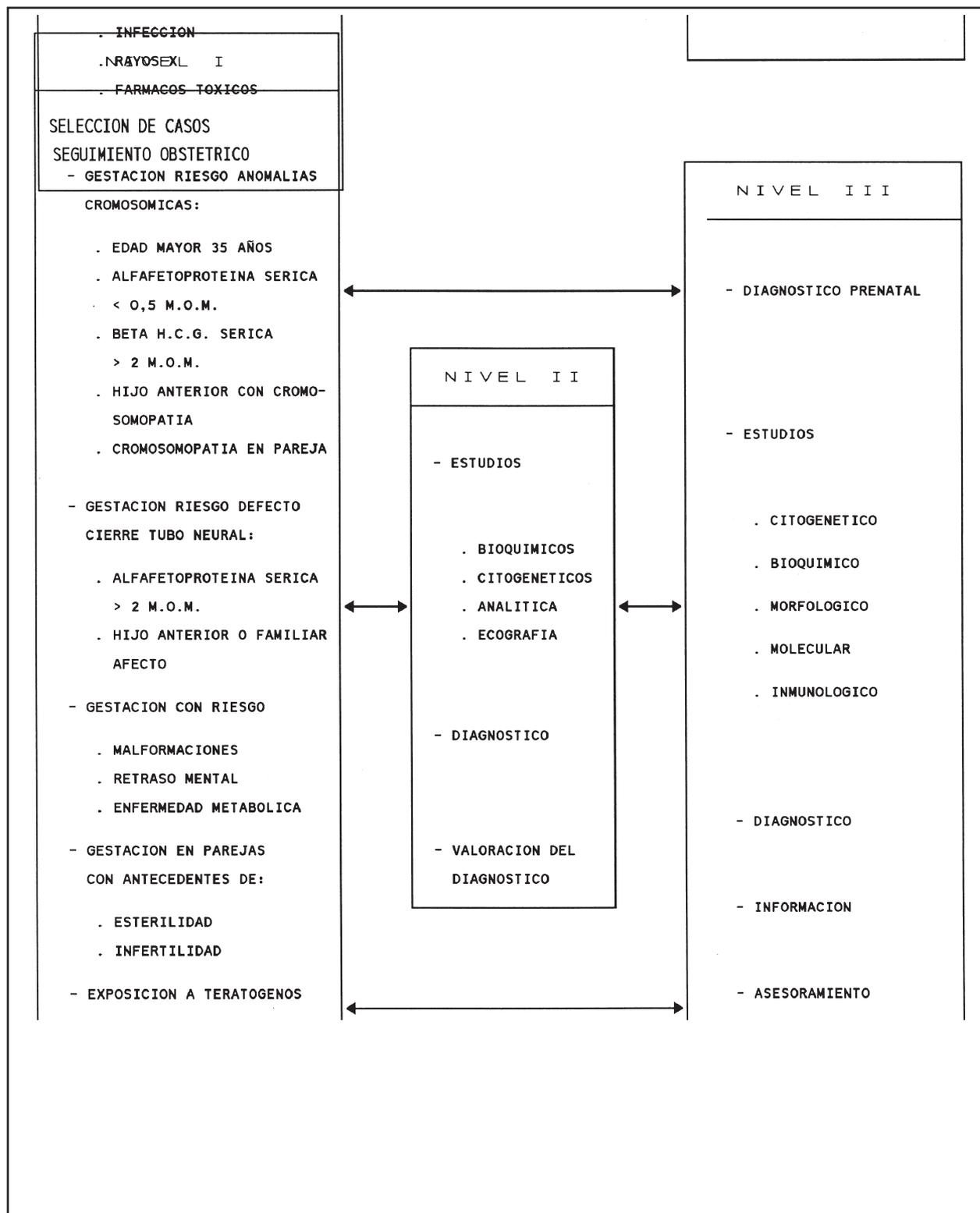
b) Área de Obstetricia

En este Nivel se controlarán los embarazos de riesgo no genético (enfermedades crónicas o procesos infecciosos agudos de la gestante, ingesta de drogas, fármacos o tóxicos, patología ambiental...). Sería aconsejable valorar en todas las gestantes en la 16 semana los niveles de ALFA FETOPROTEINA y BETA HCG sérica, a fin de seleccionar aquellas gestaciones con riesgo de alteraciones morfológicas (ALFA FETOPROTEINA > 2 M.O.M.) o patología cromosómica (ALFA FETOPROTEINA < 0,5 M.O.M., y BETA HCG > 2 M.O.M.).

ESQUEMA 3: Organización por Niveles del Diagnóstico Prenatal



ESQUEMA 4: Actuaciones de diagnóstico prenatal en cada nivel de atención sanitaria



c) Área de Genética

En este área se realizarán todos los asesoramientos y estudios necesarios para la posterior valoración, junto con el obstetra, de qué embarazos deben ser enviados al Nivel III para la realización de un diagnóstico prenatal mediante estudios y pruebas sofisticadas (biopsia de tejidos fetales, análisis de sangre fetal, análisis de ADN), y evaluar en qué casos se puede realizar la toma de material fetal en el propio Centro para enviar posteriormente la muestra al Nivel III (estudio de metabolopatías congénitas).

Una de las principales funciones del área de Genética es el asesoramiento y estudio genético preconcepcional, cuyo fin es evitar muchos de estos embarazos de riesgo. Es importante que todas aquellas parejas que han tenido un hijo afecto de una enfermedad genética o tienen antecedentes familiares de minusvalías físicas o psíquicas, así como aquellas parejas con historia de esterilidad o de infertilidad, sean seleccionadas en el Nivel I y remitidas a las Unidades de Genética del Nivel II, con el fin de conocer el riesgo que existe de tener un hijo con deficiencia en un futuro embarazo.

7.3. NIVEL III

El tercer nivel de atención está constituido por los Centros de Diagnóstico Prenatal que ofrecerán la más alta tecnología disponible, única y exclusivamente en los casos de riesgo que la precisen. Estas Unidades de Nivel III estarán ubicadas en los grandes Hospitales regionales, donde existan todas las especialidades que colaboran en el diagnóstico prenatal (Obstetricia, Perinatología, Hematología, Bioquímica, Microbiología, Inmunología...), además de las tres siguientes áreas fundamentales en las que se apoya el diagnóstico prenatal:

a) Área de Ecografía

Constará de una Sección de Ecografía Fetal con personal especialmente entrenado, que tenga un nivel de formación y un equipamiento adecuados para permitir el diagnóstico de toda la patología morfológica fetal. Esta Sección contará con una Unidad de Ecografía Fetal Básica y Unidades Específicas de Ecocardiografía (Doppler, etc.) y Econeurografía.

b) Área de Embriología clínica

En este área se efectuarán todas las técnicas de diagnóstico prenatal invasivo (amniocentesis, biopsia corial, funiculocentesis), los procedimientos de tratamiento intrauterino (médico y quirúrgico), así como el asesoramiento reproductivo.

c) Área de Citogenética

Contará con personal y material adecuados para procesar todas las muestras, tanto de líquido amniótico como de vellosidades coriales y tejidos fetales obtenidos en el Área Obstétrica del Hospital, así como las enviadas por otros Hospitales de Nivel II del que sean Centro de referencia.

En el Nivel III se realizarán los estudios bioquímicos y hematológicos específicos necesarios para el diagnóstico de muchas enfermedades mendelianas. Asimismo, desde este Nivel se enviarán a otros Centros de referencia, tanto nacionales como extranjeros, a fin de diagnosticar aquellas enfermedades que, por su infrecuencia, deben de ser centralizadas en un Laboratorio específico, de modo que resulte más rentable y seguro.

d) Comisión de Diagnóstico Prenatal

Reunión interdisciplinaria y periódica de todos los profesionales implicados en el Diagnóstico Prenatal tanto del nivel III de atención como de los niveles I y II

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- BORRELL, A. *Screening bioquímico de aneuploidias en el primer trimestre: Combinación con la ecografía*. Libro de Ponencias de la II Jornada Nacional de la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Oviedo 2001.
- CARRERA, J. M., *Diagnóstico Prenatal: Genética, Ecografía, Bioquímica, Medicina fetal*, Salvat Editores, Barcelona, 1987.
- CARRERA, J. M., *Avances en Diagnóstico Prenatal*, en *Progresos en Diagnóstico Prenatal*, vol. 4.º, n.º 4 (1992).
- CARRERA, J. M., *Diagnóstico del sexo en embriones preimplantacionales mediante hibridación in situ fluorescente* en *Progresos en Diagnóstico Prenatal*, vol. 8.º, n.º 6 (1996).
- CARRERA, J. M., *Diagnóstico Prenatal rápido de las principales aneuploidias fetales mediante hibridación in situ fluorescente: Validación de la técnica*, en *Progresos en Diagnóstico Prenatal*, vol. 8.º, n.º 5 (1996).
- CHARRON, J.; NADLER, L.; EVANS, M., *Prenatal: Diagnosis and Terapia. Principes and practice of medical genetics*, Emery A.G., 2.ª ed., Churchill Livingstone, New York, 1990.
- DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA S.E.G.O., *Screening de cromosomopatías fetales*. Documento n.º139
- DELGADO, A., *Patología prenatal por medicamentos, tóxicos, agentes físicos y metabólicos*, Serie Monográfica n.º 5, Ministerio de Trabajo, Sanidad y Seguridad Social, Madrid, 1979.
- DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PUBLICA, *Manual de Diagnóstico Prenatal*, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1991.
- EUROPEAN STUDY GROUP ON PRENATAL DIAGNOSIS, *Recomendaciones y Protocolos en Diagnóstico Prenatal*, en *Progresos en Diagnóstico Prenatal*, vol. 5.º, n.º 2 (1993).

- FERNÁNDEZ, E.: *Diagnóstico Genético Preimplantacional*. Libro de Ponencias del XI Congreso Nacional de la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Fundación Jiménez Díaz, Madrid, 2002
- FRACARO, M.; SIMONI, G.; BRAMBATI, B., *First trimester fetal diagnosis*, Springer-Verlag, Germany, 1985.
- LLAVERO, J., *Anteproyecto del Programa de Diagnóstico Prenatal en España*, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1986.
- MILUNSKY, A., *Genetic disorders and the fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*, Plenum Press, New York, 1986.
- PRATS, R., *Diagnóstico Prenatal en la comunidad de Catalunya* Libro de Ponencias de la II Jornada Nacional de la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Oviedo, 2001.
- RODECK, C. y cols., *Methods for the transcervical collection of fetal cells during the first trimester of pregnancy*, en *Prenatal Diagnosis*, vol. 15: 933-942 (1995).
- THE ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS OF LONDON, *Prenatal Diagnosis and Genetic screening. Community and service implications*, London, 1989.