

## Situación actual del diagnóstico prenatal

En los países desarrollados se están produciendo importantes cambios demográficos. Por un lado está descendiendo la tasa de natalidad, que en España ha pasado de un 18,85‰ en 1976 a un 9,2‰ en 1998; también ha variado la tasa de fecundidad, con un descenso importante en el número de hijos por mujer (2,80 hijos/mujer en 1976 a 1,15 hijos/mujer en 1998), y ha aumentado la edad materna en el momento del nacimiento del primer hijo, que se sitúa alrededor de los 30 años. Todos estos cambios demográficos hacen necesario que el nacimiento del cada vez más reducido número de hijos se realice en las mejores condiciones de salud.

La atención previa a la concepción y el seguimiento del embarazo tienen como objetivo identificar y controlar los riesgos que pueden incidir negativamente en la gestación, tanto en la madre como en el hijo. El objetivo principal de la atención preconcepcional es brindar información a la mujer y a su pareja para que puedan reconocer las situaciones de riesgo que se deben evitar. Esta información, también llamada consejo reproductivo, debe ser ofrecida por el médico de familia cuando es solicitada explícitamente y también en los casos en los que la mujer manifiesta temor al embarazo por presentar antecedentes familiares de enfermedades congénitas, malos antecedentes reproductivos, consanguinidad con la pareja, tener una edad avanzada o padecer una enfermedad crónica.

Una parte del consejo reproductivo es el consejo genético, que se refiere específicamente a todas las actividades dirigidas a determinar el riesgo de aparición o repetición de una alteración genética en la descendencia, antes de que se produzca la concepción. En los casos de enfermedad genética hereditaria es conveniente, antes de la gestación, conocer el estado de «portadores» de los progenitores, realizar una anamnesis detallada que recoja los antecedentes personales y familiares de ambos miembros de la pareja y, en muchas ocasiones, llevar a cabo pruebas y estudios de biología molecular que precisan la derivación a un segundo nivel de atención.

El diagnóstico prenatal se refiere al conjunto de técnicas que posibilitan la detección de malformaciones en el feto. La Organización Mundial de la Salud define las malformaciones congénitas como «toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer, aunque pueda manifestarse más tarde, externa o interna, familiar o esporádica, heredada o no». La cifra real de malformaciones congénitas está subestimada, ya que la

mayoría ocasionan alteraciones tan graves en el desarrollo embrionario durante las primeras semanas de gestación que hacen inviable su evolución. Aunque hay enfermedades que son hereditarias (distrofias musculares, fibrosis quística), gran parte de las malformaciones se producen por alteraciones durante la fase de gametogénesis-organo-génesis (6 primeras semanas de gestación).

La edad materna en el parto es uno de los factores de riesgo que mayor asociación ha presentado con las siguientes cromosomopatías: trisomías 21, 18, 13; síndrome de Klinefelter (47 XYY) y síndrome Triple X (47 XXX). La cromosomopatía en la que más recursos se han invertido para su detección precoz es el síndrome de Down, por su mayor incidencia, ir ligado a retraso mental y asociado a otras malformaciones, sobre todo cardíacas. Por ello, el término «diagnóstico prenatal» se asocia generalmente a la detección del síndrome de Down, aunque también permite la detección de otras alteraciones fetales, como los defectos del tubo neural, otras aneuploidías (trisomías 18,13, síndrome de Klinefelter, etc.) y enfermedades hereditarias, cuyas posibilidades de identificación se amplían cada día. Hasta hace unos años, el diagnóstico prenatal sólo se ofrecía a las gestantes con una edad mayor de 35 años y/o antecedentes familiares o un hijo previo con un defecto estructural o una cromosomopatía. Actualmente, la información sobre del diagnóstico prenatal debe ofertarse a todas las gestantes, a las que se informará acerca de la efectividad de las técnicas de cribado y diagnóstico, así como del riesgo de pérdidas fetales que conlleva su realización; no hay que olvidar la indagación cuidadosa de las creencias de la gestante ante la opción de interrumpir el embarazo si los resultados de las pruebas diagnósticas son desfavorables. No es aconsejable iniciar un estudio cuyo objetivo es detectar la presencia de una malformación mayor con el fin de interrumpir la gestación en las mujeres que por sus creencias personales rechazaran esta opción. No se debe utilizar la edad materna > 35 años como único criterio para la realización del diagnóstico prenatal, ya que se ha comprobado que un gran número de cromosomopatías dependientes de la edad se presentan en gestantes más jóvenes<sup>1</sup>.

El diagnóstico prenatal se debe ofertar a todas las gestantes, y a las menores de 35 años y sin riesgo malformativo se les debe ofrecer el cribado del primer trimestre con técnicas no invasivas; si éste es positivo, se ha de realizar una prueba diagnóstica con técnicas invasivas. A las gestantes

menores de 35 años en el momento del parto y/o con factores de riesgo se les debería recomendar de entrada la realización de una prueba diagnóstica, ya que el riesgo a esa edad puede superar el riesgo de pérdida fetal de los procedimientos diagnósticos.

A las mujeres mayores de 35 años que no acepten de entrada la biopsia corial o la amniocentesis, se les puede ofrecer en el primer trimestre la realización de los marcadores bioquímicos para tener más información adicional previa a su decisión final.

## Pruebas de cribado

### *Marcadores bioquímicos*

Se deben realizar, previo consentimiento de la gestante, en el primer trimestre, entre las semanas 9 y 10 de gestación<sup>2</sup>. Consiste en la determinación en la sangre materna de la fracción libre de la betagonadotrofina coriónica (BHCG) y de la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A); se alcanza una tasa de detección del síndrome de Down del 63%. Si además se determinan la alfafetoproteína (AFP) y el estriol no conjugado (ENC), la tasa de detección es del 77%. El valor del marcador se da habitualmente en múltiplos de la mediana (MoM); la concentración de los distintos marcadores en el suero materno varía con el tiempo de gestación, y un error en el cálculo de la edad gestacional podría alterar la interpretación de los resultados, al igual que la gemelaridad, la diabetes, el tabaquismo, la etnia y los errores en el peso materno. En todas las mujeres con ciclos irregulares, dudas en la fecha de la última regla y dificultades para datar el embarazo se debe considerar la realización de una ecografía con el fin de evitar falsos positivos y negativos en la determinación de los marcadores. Se debe ser preciso al indicar a la mujer el momento de la toma de la muestra.

En el segundo trimestre, entre las semanas 15 y 19, la determinación en la sangre materna de la AFP y la BHCG alcanza un 63% de detección, que puede mejorarse hasta un 72% si se añaden el ENC y la inhibina A. Los marcadores del segundo trimestre se deben reservar para los casos en los que no se pudo determinarlas en el primer trimestre.

### *Marcadores ecográficos*

El marcador ecográfico más conocido es la translucencia nucal, al que últimamente se ha añadido la ausencia de hueso nasal. En la actualidad se encuentra en proceso de validación como técnica de cribado el estudio del ducto en la semana 12 de gestación.

### *Medición del pliegue o translucencia nucal*

Su valoración entre las semanas 10 y 13 de gestación es un marcador ecográfico potente<sup>3</sup> que, junto con los marcadores bioquímicos, permite alcanzar tasas de detección del

91%. No obstante, aunque la técnica no es compleja, pequeñas diferencias en las mediciones proporcionan resultados contradictorios, por lo que es muy importante el adiestramiento del personal y el control de calidad en los programas de cribado<sup>4</sup>. Se ha llegado a dudar de que los buenos resultados obtenidos en estudios realizados por expertos puedan generalizarse.

### *Ausencia de huesos nasales*

Recientemente se han descrito muy buenos resultados con un nuevo marcador ecográfico para el primer trimestre; se trata de la ausencia de hueso nasal, que se presenta como consecuencia de un retraso de la osificación por una alteración de la matriz extracelular en el síndrome de Down. Se encuentra en un 73% de los fetos con síndrome de Down y sólo en un 0,5% de los fetos normales. Se estima que este marcador, unido a los marcadores bioquímicos y al pliegue nucal, puede elevar la tasa de detección del síndrome de Down en el primer trimestre a un 97%.

### *Ecografía de alta resolución*

Una vez completada la fase de desarrollo embrionario, a partir de las semanas 18-20, la ecografía de alta resolución permite detectar malformaciones estructurales mayores.

## Pruebas diagnósticas

Un resultado positivo en las pruebas de cribado significa que el feto presenta una alta probabilidad de presentar una malformación y exige la realización de una técnica diagnóstica que proporcione el diagnóstico de certeza. La elección de la técnica dependerá del momento de la gestación.

### *Biopsia corial*

Consiste en la obtención de una muestra de vellosidades coriales, generalmente mediante punción transabdominal guiada con ecografía, entre las semanas 9 y 12. Según la localización de la placenta puede estar indicado realizarla por vía transcervical. La tasa de pérdidas embrionarias debidas a esta técnica se sitúa entre el 0,93 y el 1% (depende de la experiencia de cada operador).

### *Amniocentesis*

Esta prueba se basa en la extracción de líquido amniótico de la cavidad uterina mediante punción transabdominal bajo control ecográfico. Suele realizarse entre las semanas 15 y 17. El estudio cromosómico se realiza en un cultivo de las células fetales presentes en el líquido. Si se realiza en el segundo trimestre, la amniocentesis tiene un riesgo de pérdidas fetales de 0,5-1%, algo menor que la biopsia corial transabdominal. Hasta el momento, el gran inconveniente de la amniocentesis ha sido la necesidad de esperar 4 semanas para obtener los resultados; esto hace que, cuando se dispone de ellos (semana 18), muchas mujeres ya perciben los movimientos fetales, lo que hace más difícil y

TABLA  
1

## Estrategias de cribado y diagnóstico del síndrome de Down

	Porcentaje de detección
<b>Cribado del primer trimestre</b>	
Edad materna	32
Pliegue nucal	74
Doble test primer trimestre (BHCG + PAPP-A)	63
Test combinado (pliegue nucal + BHCG + PAPP-A)	86
<b>Cribado del segundo trimestre</b>	
Edad materna	32
Doble test segundo trimestre (BHCG + AFP)	60
Test integrado (combinado primer trimestre + doble test segundo trimestre + inhibina A + estriol libre)	95
<b>Pruebas diagnósticas</b>	
Biopsia corial 10-14 semana resultado 2 días	100
Amniocentesis 15-19 semanas resultado 15 días	100

BHCG: betagonadotrofina coriónica; PAPP-A: proteína A plasmática asociada al embarazo; AFP: alfafetoproteína.

doloroso tomar la decisión de interrumpir la gestación. Actualmente, es posible obtener los resultados de la detección del síndrome de Down en pocas horas mediante técnicas de PCR en el líquido amniótico, pero esta información es muy limitada respecto a otras posibles cromosomopatías.

#### *Funiculocentesis (cordocentesis)*

Esta prueba consiste en la punción de un vaso umbilical guiada por ecografía para obtener sangre fetal. Se reserva para los embarazos más avanzados, a partir de la semana 20, y situaciones especiales: anomalías hematológicas fetales, errores metabólicos congénitos, valoración de enfermedades infecciosas y algunos crecimientos intrauterinos retardados (CIR). La tasa de pérdidas fetales que puede provocar excede del 2%, algo mayor que con la biopsia corial y la amniocentesis.

En la actualidad, la estrategia de cribado recomendada sería calcular el riesgo combinando la edad de la madre en el momento del parto con la determinación de la BHCG y PAPP-A en las semanas 9-10 de gestación, y la medida del

pliegue nucal en la semana 12. En la tabla 1 se recoge la efectividad de las distintas estrategias de cribado y diagnóstico para el síndrome de Down.

El diagnóstico prenatal, a pesar de que es una medida preventiva con una aceptable relación coste-beneficio<sup>5</sup>, añade un componente de ansiedad a las gestantes en los primeros meses de embarazo. La realización del cribado en el primer y segundo trimestres, aunque mejore algo la tasa de detección, supone una medicalización importante del embarazo y prolonga el período de ansiedad hasta que se obtienen los resultados del segundo trimestre.

El médico de familia debe conocer las distintas técnicas de cribado y diagnóstico que componen el «diagnóstico prenatal» para la detección fetal de cromosomopatías, defectos del tubo neural y otros riesgos, y así poder informar adecuadamente a las mujeres desde que manifiestan el deseo de gestación. Se debe disponer de la información en hojas impresas para entregar a las mujeres. Es necesaria una adecuada coordinación entre los niveles asistenciales para evitar demoras que pueden imposibilitar la realización de la técnica de primera elección, lo que incrementará innecesariamente la situación de angustia de la mujer y su pareja.

E. Bailón Muñoz

Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria.  
Hospital San Juan de Dios. Granada. España.

#### Bibliografía

1. Mennuti MT, Driscoll DA. Screening for Down's syndrome: too many choices? *N Engl J Med* 2003;349:1471-3.
2. Hadow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Jonson A. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 1998;338:955-61.
3. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-9.
4. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003;349:1405-13.
5. Gilbert RE, Augood C, Gupta R, Ades AE, Logan S, Sculpher M, et al. Screening for Down's syndrome: effects, safety and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ* 2001; 323:1-6.