

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

CIENCIA Y ÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL

MASTER OFICIAL DE BIOÉTICA

Presentado por:

D^a María Teresa Alarcón Zahonero

Tutor/a:

Dr. D. José Ángel Mínguez Sanz

Valencia, a 1 de JULIO de 2014

RESUMEN

Fundamento En el siguiente trabajo, se describe y analiza la importancia de informar correctamente a los futuros padres acerca de las pruebas a las que van a someterse. Nunca debe llevarse a cabo de forma sistemática, debe ir precedido de una detallada información de los límites, riesgos, implicaciones, y posibilidades terapéuticas, a fin de que la mujer pueda tomar una decisión auténticamente consciente en plena libertad de aceptar o rehusar el análisis o cribado.

Objetivo Reflexionar sobre el objetivo real del diagnóstico prenatal, si está encaminado como sería su finalidad, para dar a los padres y profesionales información acerca de la salud del feto o su finalidad es no tener niños con alteraciones genéticas vulnerando el derecho a la vida de ese ser humano.

Metodología Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo durante los años 2011 y 2012, sobre las mujeres embarazadas atendidas por el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Manises a las que se les solicitaba el estudio screening prenatal del primer trimestre.

Resultados Se analizaron 3781 cribados prenatales del primer trimestre, realizándose 286 pruebas invasivas. Se realizaron dos grupos de edad: el primero entre 20 y 34 años y el segundo entre 35 y 45 años. Del total de gestantes estudiadas 201 mostraron un riesgo elevado; 175 para Síndrome de Down y 26 para Trisomía 21 y trisomía 18. De las pacientes con riesgo elevado solo para SD 127 decidieron realizarse el estudio del cariotipo resultando 3 con trisomía 21 y 3 con otras alteraciones cromosómicas. De las gestantes con riesgo elevado para ambos todas las gestantes se realizaron la prueba invasiva resultando 1 con trisomía 18.

Conclusiones Un área donde ha habido un notable avance científico es en el de las técnicas de reproducción asistida y consecuencia de ello el diagnóstico prenatal centrándose más en la predicción de alteraciones genéticas que en la resolución de patologías graves en los neonatos.

Palabras clave Información, Decisión, Valores Éticos, Diagnóstico Prenatal, aborto.



ÍNDICE

<u>1 INTRODUCCION</u>	4
1.1. Diagnóstico Prenatal, ¿en qué consiste?.....	4
1.2. Incidencia de los defectos Congénitos.....	4
1.3. Historia del Diagnóstico Prenatal	6
1.4. Realidad Actual del Diagnóstico Prenatal.....	7
1.4.1. Técnicas del Diagnóstico Prenatal.....	8
1.4.2. Técnicas ecográficas para el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas.....	11
1.4.3. Procedimientos invasivos y diagnóstico de anomalías cromosómicas.....	13
1.5. Retos futuros del Diagnóstico Prenatal.....	17
1.6. Ética, diagnóstico prenatal y tratamiento.....	21
1.6.1. Eutanasia neonatal.....	22
1.6.2. Aborto selectivo o terapéutico.....	22
1.6.3. Prohibición total del diagnóstico prenatal.....	22
<u>2- JUSTIFICACION DEL TRABAJO</u>	23
<u>3-OBJETIVOS</u>	24
3.1. Objetivos generales.....	24
3.2. Objetivos específicos.....	24
<u>4-MATERIAL Y METODOS</u>	24
<u>5-RESULTADOS</u>	26
<u>6-DISCUSIÓN</u>	31
<u>7-CONCLUSIONES</u>	38
<u>8-BIBLIOGRAFIA</u>	39

1.- INTRODUCCION

1.1.- Diagnóstico prenatal ¿en qué consiste?

El diagnóstico prenatal es todo procedimiento diagnóstico que se lleva a cabo mediante determinadas pruebas que permiten identificar, en el transcurso del embarazo, una gran cantidad de los defectos congénitos del feto, especialmente los más graves y frecuentes. El diagnóstico precoz de cualquier defecto congénito en el feto es de vital importancia, ya que posibilita la adopción de las medidas más adecuadas, tanto durante el embarazo como durante el parto, para evitar riesgos innecesarios a la madre e hijo e intentar mejorar el pronóstico del neonato tras el nacimiento⁽¹⁾. En muchos casos su diagnóstico prenatal facilita y mejora los cuidados pre y postnatales, mejorando su manejo y pronóstico tras el nacimiento. Por otra parte, permite a los padres tomar la decisión más oportuna respecto a la continuación del embarazo. También hay que destacar que un cierto número de defectos congénitos pueden ser tratados intraútero mejorando notablemente su pronóstico.

1.2.- Incidencia de los defectos congénitos

En un 5% de embarazos el feto presenta algún defecto congénito que, según su tipo y gravedad dará lugar a la muerte intrauterina de aquél o al nacimiento de un niño con alguna anomalía física o mental.⁽²⁾

Algunas de estas anomalías son previsibles, ya que se dan en gestantes con uno o varios factores de riesgo probados, pero su carácter multifactorial hace que en muchos casos, sean imprevisibles y se presenten también en gestantes sin factores de riesgo conocidos.

Existe una serie de condiciones que incrementan la posibilidad de tener un hijo con defectos congénitos. Esas condiciones o factores de riesgo son las que motivan que en una determinada embarazada, además de las pruebas de control rutinario, sean aconsejables efectuar unas pruebas específicas.⁽³⁾ Debe considerarse como gestante de alto riesgo aquella mujer embarazada en la que concurran una o varias de las siguientes condiciones:

- * Hijo anterior con anomalías cromosómicas u otros defectos congénitos.
- * Madre o padre portador de alguna anomalía cromosómica.
- * Padecer alguna enfermedad ligada al cromosoma X.
- * Padecer alguna enfermedad crónica como la diabetes o determinados trastornos endocrinos.
- * Tener antecedentes familiares de malformaciones, trastornos hematológicos (hemoglobinopatías) o alteraciones metabólicas congénitas.
- * Haber ingerido medicamentos contraindicados durante el embarazo.



- * Estar expuesta, por razones laborales o coyunturales a radiaciones o productos tóxicos.
- * Haber contraído durante la gestación ciertas infecciones.

Y también aquellas gestantes a quienes, a través de las exploraciones rutinarias, se les hayan detectado alguno de los siguientes hallazgos:

- *Crecimiento fetal por debajo de los valores de normalidad
- * Exceso o defecto de líquido amniótico
- *Alteraciones del ritmo cardíaco del feto

La posibilidad de que una embarazada con uno o más de tales condiciones sea portadora de un defecto congénito se multiplica por un factor mayor o menor que depende de la condición detectada.

La incidencia de las alteraciones cromosómicas analizadas en el cribado prenatal del primer o segundo trimestre son las siguientes:

Síndrome de Down o T21 es la trisomía más frecuente en el momento del nacimiento. Se calcula que está presente en 1 de cada 740 recién nacidos.

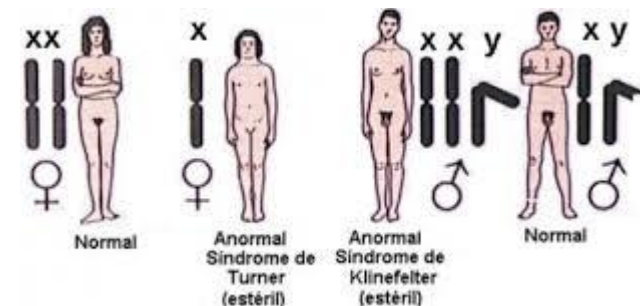
Síndrome de Edwards o T18 es menos frecuente y presenta un elevado índice de aborto espontáneo. Se calcula que aproximadamente 1 de cada 5.000 recién nacidos sufren esta patología.

Síndrome de Patau o T13 está relacionada con un índice elevado de aborto espontáneo. Se calcula que aproximadamente 1 de cada 16.000 recién nacidos presentan la trisomía 13.

Síndrome de Turner afecta únicamente a niñas y está causada por la ausencia de la segunda copia del cromosoma X. Se calcula que está presente en aproximadamente 1 de cada 2.000 niñas recién nacidas. (Figura 1)

Síndrome de Klinefelter afecta a varones que presentan una copia extra del cromosoma X. Se calcula que aproximadamente 1 de cada 1.000 niños recién nacidos presentan esta patología. (Figura 1)

Figura 1: Síndrome de Turner y síndrome de Klinefelter



1.3.- Historia del Diagnóstico Prenatal

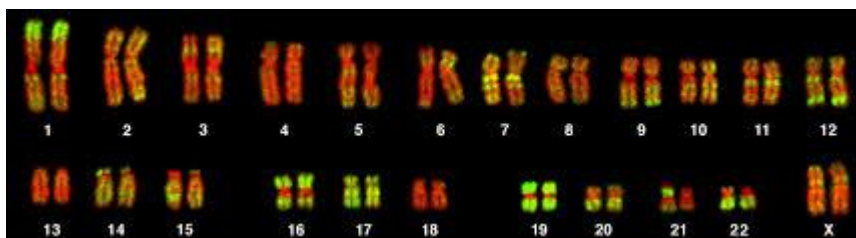
Han pasado más de 50 años desde que se iniciaron las primeras pruebas de diagnóstico prenatal. En estos años la clínica, la biología molecular, la genética y la tecnología han avanzado mucho.

Hasta hace pocos años se determinaba la posición del feto por simple palpación y se establecía que el feto estaba vivo con ayuda del estetoscopio. Su crecimiento aproximado y su latido cardíaco se detectaban de forma clínica.

El continuo desarrollo de los conocimientos científicos, sobre todo en lo que se refiere a la genética, y a la constante aparición de nuevas tecnologías permiten la posibilidad de establecer diagnósticos muy precoces de algunas enfermedades.

El concepto de diagnóstico prenatal se restringía al estudio cromosómico del embrión o feto mediante el examen citogenético (Figura 2) de las células suspendidas en el líquido amniótico que lo rodeaba.⁽⁴⁾ Hoy el diagnóstico prenatal abarca todas las posibles acciones encaminadas a descubrir cualquier tipo de defecto congénito.⁽⁵⁾

Figura 2: Cariotipo normal



El diagnóstico prenatal, desde su primera aplicación clínica en el decenio de 1960 hasta la actualidad, ha mostrado un desarrollo impresionante y rápido no sólo en el número de mujeres estudiadas, sino, en el de problemas y trastornos para los que se cuenta con las pruebas idóneas.⁽⁶⁾

En 1965 se introdujo la técnica de la ecografía, lo que permitió estudiar las características morfológicas del feto. A finales de los sesenta se diagnosticaron los primeros errores congénitos del metabolismo y en año 1972 se confirmó la utilidad diagnóstica de la alfafetoproteína, tanto en líquido amniótico como en sangre materna, para detectar un feto con defectos del tubo neural, especialmente la espina bífida.

En la década de los setenta, se perfeccionó la técnica de la fetoscopia, que permitía visualizar el feto, obtener biopsias de piel o hígado y extraer sangre fetal para estudios bioquímicos o cariotipos. ⁽⁷⁾ En 1983 se logró por primera vez, la obtención de sangre fetal mediante punción directa de los vasos del cordón umbilical, guiada por ecografía, a través de la pared abdominal de la madre (evitando así la aplicación de la fetoscopia). A esta técnica se le conoce como funiculocentesis o cordocentesis. ⁽⁴⁾

La amniocentesis fue descrita en 1882, pero no se practicó por primera vez hasta 1952 cuando se utilizó para determinar la relación entre el líquido amniótico, la bilirrubina fetal y la severidad de la anemia fetal en la enfermedad hemolítica Rh ⁽⁸⁾. Fue en 1956 cuando se demostró la posibilidad de identificar el sexo fetal en fase prenatal, en células de líquido amniótico, por la identificación de la cromatina X. Y fue la aparición de las técnicas de ultrasonidos, casi una década después, lo que permitió minimizar el riesgo de la amniocentesis al utilizar como guía los métodos ecográficos y propiciar su uso generalizado.

El éxito en los cultivos celulares y la posibilidad de realizar el cariotipo en las células amnióticas permitió la detección del primer diagnóstico intrauterino de una anomalía cromosómica realizado en 1967 y fue un año más tarde cuando Valentin y Nadler recomendaron el diagnóstico prenatal del síndrome de Down, la galactosemia, y la mucopolisacaridosis a través de la amniocentesis transabdominal ⁽⁷⁾.

En 1971 fue Caspersson quien introdujo el bandaje para la detección estructural cromosómica y las anomalías cromosómicas que son el inicio del diagnóstico prenatal como lo conocemos actualmente. ⁽⁹⁾

Todo lo descrito explica que el diagnóstico prenatal se realice en la actualidad, con grupos multidisciplinares en el que participan genetistas, bioquímicos, ecografistas, endoscopistas, biólogos, ginecólogos y sobre todo perinatólogos.

El espectacular desarrollo tecnológico que ha ocurrido en los últimos treinta años, unido a la enorme e inmediata difusión que se da en la actualidad a los avances científicos, ha traído el diagnóstico prenatal al conocimiento y a los comentarios populares de nuestras pacientes; las pacientes hoy preguntan y solicitan la realización de pruebas para el diagnóstico genético prenatal. ⁽¹⁰⁾

1.4.- Realidad actual del Diagnóstico Prenatal

La tecnología biomédica es una gran ayuda para el diagnóstico de muchas enfermedades. Permite identificar procesos patológicos en etapas muy iniciales de su desarrollo o incluso antes de su inicio. A modo de definición podemos establecer que el diagnóstico prenatal abarca *todas aquellas técnicas diagnósticas que pueden realizarse sobre el embrión o sobre el feto que tienen como fin evidenciar patologías* (en su mayor parte de naturaleza genética y/o mal formativa), es decir, reconocer o excluir la presencia de anomalías congénitas fetales.

Estas técnicas se pueden clasificar sustancialmente en:

– *Técnicas de diagnóstico prenatal invasivas*, como por ejemplo la amniocentesis, la villocentesis, la funiculocentesis y las biopsias de tejidos fetales, que nos permiten disponer de muestras biológicas del feto o de los anexos fetales con las cuales es posible efectuar análisis citogenéticos, estudios bioquímicos y de infectología.

– *Técnicas de diagnóstico prenatal no invasiva*, basadas esencialmente en la diagnóstica ultrasónica por imágenes (ecografía, velocimetría Doppler, etc.) que permiten la identificación, en diversas etapas de la gestación, de numerosas anomalías estructurales percibidas a través del eco ultrasónico, alteraciones del crecimiento intrauterino, así como la realización de un juicio global acerca del estado de bienestar del feto .

Históricamente, la edad materna de 35 años o superior ha servido para identificar las mujeres que tienen un mayor riesgo de tener un hijo con síndrome de Down y a estas se les ofrecía un consejo genético y una prueba invasiva, la amniocentesis o la biopsia corial (BVC).

Actualmente y previo a la realización de una prueba invasiva, con el riesgo que conlleva (1-2% riesgo de pérdida fetal) se realiza el denominado cribado prenatal de anomalías congénitas.

1.4.1.-Técnicas de laboratorio para el cribado bioquímico del síndrome de Down y de los defectos del tubo neural.

Para el diagnóstico de cromosomopatías se utilizan unos marcadores de riesgo que son: epidemiológicos (antecedentes familiares, edad materna, etc) y otros ecográficos. Con estas pruebas se calcula el riesgo de tres cromosomopatías: las trisomías 21 (Síndrome de Down), 13 (Síndrome de Patau) y 18 (Síndrome de Edwards). Si el riesgo resulta elevado se practica entonces una prueba invasiva.

El cribado prenatal del Síndrome de Down se introdujo, al encontrar una concentración disminuida de la AFP en el suero de mujeres embarazadas de fetos afectados de este síndrome. En 1990, la coriogonadotropina humana (hCG) y el estriol no conjugado, se utilizaron en combinación con la edad materna y la AFP para mejorar las tasas de detección de la trisomía 21



y de la trisomía 18. Posteriormente se han incorporado otros marcadores bioquímicos como la inhibina A, midiéndose estos marcadores en el segundo trimestre del embarazo.

Estudios realizados a mediados de los 1990, pusieron de manifiesto en el primer trimestre del embarazo, una fuerte asociación entre el tamaño de un acumulo de líquido en la parte posterior del cuello del feto, denominado translucencia nual (TN) y el riesgo de trisomía 21 y de otras anomalías cromosómicas y estructurales. Además, se han descrito otros marcadores bioquímicos que se miden en el primer trimestre del embarazo. Entre ellos, destaca la proteína A asociada al embarazo (PAPP-A) y la subunidad beta libre de la coriogonadotropina (hCG). Estos marcadores bioquímicos combinados con la TN y la edad materna, han ido desarrollando diferentes estrategias para el cribado del síndrome de Down que han mejorado considerablemente su detección.

A. Screening de primer trimestre (de 11 a 13 semanas)

- Ecográfico: Translucidez nual (TN)

Tasa de detección superior al 60% y tasa de falsos positivos menor del 5%.⁽¹¹⁾

- Combinado en primer trimestre: f β -hCG + PAPP-A + TN

Tasa de detección superior al 82% y tasa de falsos positivos menor del 3%.⁽¹¹⁾

B. Screening de segundo trimestre (de 15 a 18 semanas)

- Doble test AFP + β hGC

Tasa de detección superior al 60% y tasa de falsos positivos menor del 5%.⁽¹¹⁾

- Triple test AFP + β hGC + E3

Tasa de detección superior al 69% y tasa de falsos positivos menor del 5%.⁽¹¹⁾

- Cuádruple test AFP + β hGC + E3 + Inhibina A

Tasa de detección superior al 81% y tasa de falsos positivos menor del 3%.⁽¹¹⁾

C. Screening integrado (ambos trimestres)

- PAPP-A + TN (en primer trimestre) + cuádruple test (en segundo trimestre) (el resultado se da al final, después del cuádruple test)

Tasa de detección superior al 94% y tasa de falsos positivos menor del 3%.^(11,12)

La propuesta de cribado más adecuada es el test combinado de primer trimestre realizado a todas las mujeres independientemente de su edad siempre y cuando no tengan ninguno de estos factores de riesgo: hijo previo con cromosomopatía documentada y parental, padre o madre portadores de una anomalía cromosómica equilibrada o historia familiar de enfermedad de transmisión monogénica con diagnóstico prenatal disponible.

En estos casos es necesario recomendar la prueba invasiva directamente.

El test combinado de primer trimestre consiste en la determinación de la fracción β libre de la gonadotropina coriónica (fb-hCG) y la PAPP-A junto con la translucidez nucal, en el período gestacional comprendido entre las 8 y las 13 semanas. El cribado se puede llevar a cabo en uno o en dos tiempos según si se realizan los marcadores y la ecografía conjuntamente o en diferentes visitas médicas.

Si la gestante consulta a partir de la semana 14, se efectuará el cribado bioquímico de segundo trimestre, en el periodo gestacional definido en el primer programa de diagnóstico prenatal. El cribado incluye 4 marcadores y se denomina cuádruple test: AFP, fb-hCG, uE3 e inhibina-A.

El cálculo del índice de riesgo se realiza teniendo en cuenta los datos obtenidos de la determinación de los marcadores bioquímicos y los resultados de la ecografía de la translucidez nucal. Los marcadores mencionados tienen que ajustarse por unos factores de corrección: peso materno, tabaquismo, determinantes del grupo racial-étnico de la madre y diabetes mellitus insulín dependiente. El punto de corte se ha consensuado en $1/250$. De esta manera se obtienen dos posibilidades de resultado:

- Riesgo elevado ($\geq 1/250$): el laboratorio de referencia debe informar con urgencia al profesional sanitario en un plazo máximo de 48 h. desde la extracción.
- Riesgo bajo ($< 1/250$) el plazo puede ampliarse hasta los 5 días. Para emitir este resultado, se utilizará cualquier sistema que garantice la confidencialidad de la gestante.

Esta estrategia de cribado presenta una serie de ventajas:

- Buena sensibilidad (entre 80- 90% ajustada por una tasa de falsos positivos del 5%).
- Precocidad en la detección.
- Posibilidad de aplicación de técnicas invasivas más precoces como la biopsia corial.

El cribado de anomalías congénitas identifica una población de mujeres cuyos fetos tienen mayor riesgo de Síndrome de Down, trisomía 18 y trisomía 13. Si la embarazada tiene un cribado positivo y elige un procedimiento invasivo, tal como la amniocentesis o la biopsia

corial, existe una mayor probabilidad de identificar un feto afecto que si la prueba se realiza en población no seleccionada.

La principal desventaja de los procedimientos de cribado de anomalías congénitas es que no todos los fetos afectados se pueden detectar. Aunque las estrategias de cribado actualmente disponibles tienen unas tasas de detección (sensibilidad) elevadas con bajas tasas de falsos positivos, las embarazadas deben comprender que el cribado proporciona un riesgo individual pero no es diagnóstico y no detecta todas las anomalías cromosómicas.

En comparación con la sensibilidad del cribado, la principal ventaja de las pruebas diagnósticas invasivas es que se detectan todas las trisomías autosómicas, las aneuploidias ligadas al sexo, las deleciones o duplicaciones de cromosomas y los mosaicismos cromosómicos. Sin embargo, en una población no cribada, se necesitan más procedimientos invasivos para identificar los fetos afectados cuando la comparamos con una población cribada.

1.4.2.- Técnicas ecográficas para el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas

Ecografía de primer trimestre

La ecografía de primer trimestre tiene un papel de gran importancia, ya que la translucidez nucal (TN) se incorpora como un marcador ecográfico en la estimación del riesgo del síndrome de Down. (Figura 3)

El equipo ecográfico que se utilizará en la ecografía de primer trimestre deberá ser de gama media-alta, y deberá disponer de la posibilidad de recuperar imágenes previas (cine-loop) y de tomar medidas con una precisión de décimas de milímetro. El tiempo de exploración asignado en la programación debe ser de unos 15 minutos.

La TN se mide siguiendo las pautas establecidas por la Fetal Medicine Foundation (www.fetalmedicine.com).

Después de la ecografía se comunicarán los datos ecográficos al laboratorio de bioquímica, para el cálculo del riesgo de trisomía 21 y 18. Las gestaciones con una TN superior al percentil 99º o superior a 3,5 mm que tengan un cariotipo normal o no dispongan de estudio citogenético deberán entrar en el protocolo de “TN aumentada cariotipo normal” en el que se hará:

- a) Una ecografía morfológica extensa precoz y ecocardiografía fetal precoz para descartar una cardiopatía a las 13-14 semanas.
- b) Una revaloración del caso a las 20 semanas y medida del pliego nucal.



Figura 3: Ecografía semana 12



Ecografía morfológica de las 18-21 semanas

El objetivo principal de la ecografía morfológica de 18-21 semanas es el estudio de la anatomía fetal, aunque también se realiza una biometría fetal y se pueden valorar los marcadores de cromosopatía. (Figura 4)

El estudio de la biometría fetal para poder evaluar el crecimiento y la concordancia con la edad gestacional, así como el estudio anatómico de cada uno de los órganos y sistemas fetales, se llevará a cabo siguiendo las recomendaciones de la sección de ecografía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SESEGO).

El descubrimiento de una anomalía estructural, a causa de su posible asociación con alteraciones cromosómicas, hará que sea recomendable la obtención de un cariotipo fetal, mediante amniocentesis o biopsia corial.⁽¹¹⁾

Los marcadores de cromosopatías de segundo trimestre a considerar serán los siguientes:

- Edema nucal igual o superior a 6 mm
- hiperrefringencia intestinal (refringencia igual o superior a la de la columna)
- Fémur corto (< percentil 5)
- Ectasia piélica
- Foco ecogénico intracardíaco
- Hueso nasal

Figura 4: Ecografía semana 20



Estos marcadores ecográficos en presentación aislada no constituyen indicación de estudio citogenético, sino que se recomienda modificar el riesgo estimado previamente (cribado de primer o segundo trimestre o de la edad materna) mediante las *likelihood ratios* o razones de probabilidad positivas y negativas correspondientes a los marcadores.

1.4.3.- Procedimientos invasivos y diagnóstico de anomalías cromosómicas

El estudio del cariotipo puede realizarse en diferentes muestras de origen fetal, líquido amniótico, vellosidad corial o sangre fetal, obtenidas mediante las técnicas correspondientes: amniocentesis, biopsia de corion y cordocentesis.

Amniocentesis

1. Consiste en la extracción de líquido amniótico mediante una punción percutánea del abdomen materno hasta el saco amniótico para obtener células de origen fetal aptas para el estudio citogenético. (Figura 5)
2. Puede realizarse con seguridad a partir de las 15 semanas.
3. El riesgo de pérdida gestacional asociado a la amniocentesis es del 1%.
4. En el contexto de cribado del síndrome de Down, la amniocentesis se realiza si se ha obtenido un resultado de alto riesgo en el cribado de primer o segundo trimestre.

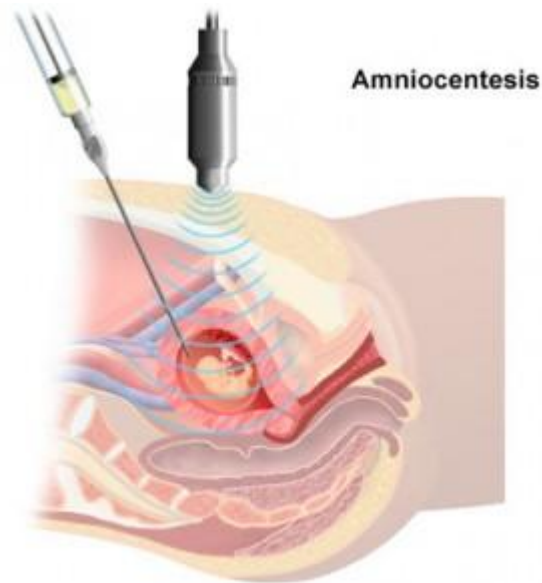


Figura 5: Amniocentesis

Cordocentesis

1. En la cordocentesis se obtiene sangre fetal a partir de una punción percutánea materna dirigida al cordón umbilical para obtener células aptas para el cariotipo.(Figura 6)
2. Tiene un riesgo de pérdida fetal del 2%.
3. No se puede realizar antes de las 18-19 semanas
4. Se utiliza en los descubrimientos de anomalía fetal en la ecografía de las 20 semanas. Excepcionalmente se puede practicar en mujeres de edad avanzada que llegan tarde a cualquier tipo de cribado de primer o segundo trimestre.

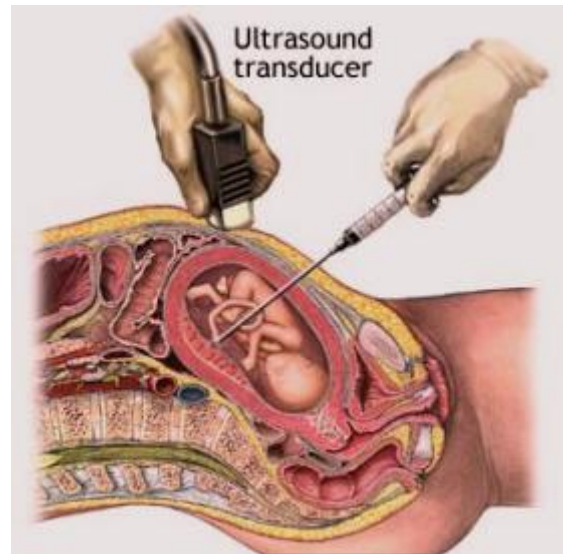


Figura 6: Cordocentesis

Biopsia corial

1. Obtención de vellosidades coriales para la realización de análisis citogenético o molecular. (Figura 7)
2. Puede realizarse con seguridad a partir de las 10 semanas de gestación.
3. Se puede aplicar a todas las gestantes con cribado positivo de primer trimestre.
4. El riesgo de aborto se sitúa entre el 1 y el 2%.
5. La práctica de una biopsia corial puede incrementar los valores de la alfafoproteína (AFP) en suero materno y se recomienda esperar un mínimo de 2 semanas para la determinación sérica de la AFP.

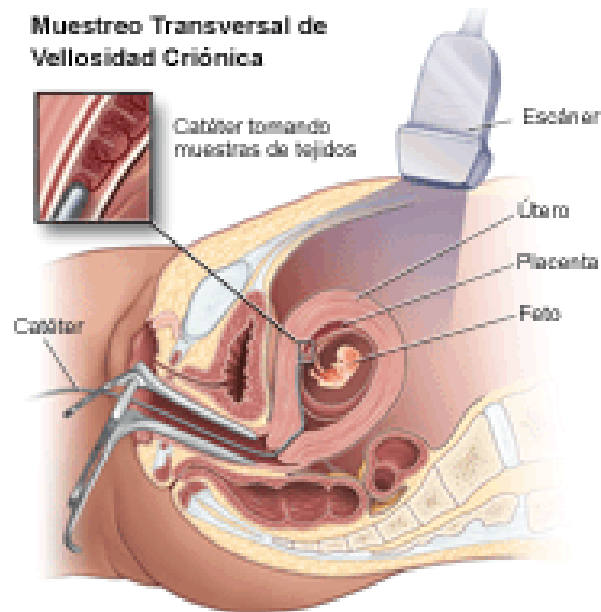


Figura 7: Biopsia corial

Otra posible distinción entre las técnicas puede establecerse en función del tiempo: técnicas preimplantatorias (antes de la anidación del embrión en el útero) y técnicas postimplantatorias, realizadas después de la implantación.

Tres acciones distintas pueden cualificar a estas técnicas: prevención, corrección y precocidad.

Prevención significa la capacidad de un diagnóstico prenatal para poder prevenir el desarrollo o el agravamiento de una patología

Corrección se refiere a la capacidad de poder intervenir para corregir la patología una vez efectuado el diagnóstico.

Precocidad se refiere a la prontitud con que un diagnóstico puede ser efectuado.

Si incluimos el diagnóstico genético preimplantatorio (*Preimplantation Genetic Diagnosis, PGD*) ⁽¹³⁾ entre las técnicas de diagnóstico prenatal es evidente que se trata de una de las técnicas más precoces. En la actualidad las enfermedades genéticas debidas a alteración de un gen o de un cromosoma que es posible diagnosticar en época prenatal son unas 200 y constituyen más o menos el 5% de todas las patologías hereditarias conocidas.

El Diagnóstico Genético Preimplantatorio es un procedimiento por el que se realiza un análisis genético a embriones obtenidos por reproducción asistida para transferir al útero únicamente aquellos libres de carga genética asociada a determinadas enfermedades. Cuando la enfermedad corresponde a un gen dominante presente en uno de los padres, existe una posibilidad del 50%

de transmitir la enfermedad al hijo a pesar de que el otro progenitor sea sano. No existen portadores sanos de la enfermedad, o se es sano (ausencia del gen) o se está enfermo (presencia del gen al menos en una mitad del patrimonio genético).

Sin embargo, en la práctica hay mucho margen de incerteza y muchas cosas que todavía no conocemos.

La presencia de factores de riesgo social, hoy por hoy conocidos como el factor edad, hacen que en la actualidad las técnicas de diagnóstico prenatal planteen grandes retos a la medicina, no solo en la práctica ordinaria o en sus implicaciones éticas, sino también en sus diversas derivaciones jurídicas y económicas.

Ciertamente las diferencias culturales existentes entre las diversas regiones del mundo caracterizan en modo diverso esta problemática. Mientras en los así llamados países del tercer mundo la aplicación de las técnicas de diagnóstico prenatal es prácticamente una utopía en los países del primer mundo una aplicación exagerada de estas técnicas diagnósticas está llevando a la creación de más problemas sin ofrecer las necesarias soluciones.

En algunos casos pues se puede diagnosticar de modo muy precoz y preciso las malformaciones del concebido antes del nacimiento, aunque comparativamente las posibilidades terapéuticas hoy por hoy son todavía muy bajas y en algunos casos nulos como, por ejemplo, en el síndrome de Down. La situación se complica si tenemos en cuenta que el médico se relaciona no solo con el paciente (el pequeño paciente –posible portador de una patología– y su madre) sino también con la familia.

Alrededor del 2% de los recién nacidos padece un defecto morfológico que puede interesar a un solo órgano o una zona corpórea o bien puede presentarse asociado a otras malformaciones configurando entonces un verdadero síndrome. Muchas de las más comunes malformaciones congénitas como, por ejemplo, los defectos del tubo neural (anencefalia, espina bífida), el labio leporino o el paladar hendido y numerosas cardiopatías congénitas son debidas a una combinación entre factores genéticos de predisposición y factores ambientales que desencadenan la malformación mediante un mecanismo de transmisión que viene llamado *multifactorial*. Esto necesariamente complica mucho las cosas.

Desgraciadamente las tres variables de las que antes hablábamos –prevención, corrección y precocidad– no tienen proporcionalidad directa con eficacia terapéutica y esta es la causa de una fuerte problemática ética. ¿De qué sirve la diagnosis prenatal si no hay posibilidad de una intervención terapéutica? ¿La diagnosis de una enfermedad, en este momento incurable, no equivale a una sentencia de muerte para el concebido?

1.5.- Retos futuros del Diagnóstico Prenatal

Actualmente está en estudio la posibilidad de introducir nuevos marcadores bioquímicos, como son: el antígeno trofoblástico invasivo (ITA), la proteína básica eosinofílica (proMBP), la metaloproteasa (ADAM12), así como nuevos marcadores ecográficos : la hipoplasia del hueso

nasal, la ecografía Doppler del ductus venoso y la longitud de las orejas entre otros, con el objetivo de mejorar las tasas de detección y de reducir los falsos positivos. ⁽¹¹⁾

El descubrimiento en 1997 ⁽¹⁴⁾ de la presencia de ADN fetal circulante en sangre periférica materna abrió un nuevo campo de investigación aplicada, generando enormes expectativas acerca de la posibilidad de realizar diagnósticos prenatales sin necesidad de utilizar técnicas obstétricas invasivas para la obtención de material genético fetal.

La demostración de la existencia del ADN fetal se basó en la detección de secuencias del cromosoma Y en la sangre de la madre ⁽¹⁵⁾. Fue de mano de esta constatación como surgió el primer test diagnóstico que se incorporó a la rutina clínica: el diagnóstico del sexo fetal en sangre materna. Este test, basado en un criterio de presencia/ausencia, se ha convertido en la actualidad en una gran herramienta para el manejo de embarazos en los que existe un riesgo de que el feto esté afecto de una enfermedad ligada al cromosoma X. Gracias a este análisis, *a priori* en el 50% de las gestaciones se evitarían las pruebas invasivas necesarias para llegar a un diagnóstico genético. ⁽¹⁶⁾

Son, sin embargo, muchas las potenciales aplicaciones diagnósticas que ofrece el estudio de esta material genético fetal que se encuentra en el torrente materno. La intención de los grupos que investigan en este campo siempre ha sido que este diagnóstico prenatal que se realiza de manera no invasiva (DPNI) llegara a sustituir el diagnóstico prenatal convencional invasivo ⁽¹⁷⁾.

Una de las principales limitaciones para la incorporación definitiva del DPNI en la rutina clínica ha sido la coexistencia de ADN fetal y materno en el plasma de la madre. Estimaciones recientes, para las que se han empleado nuevas tecnologías mucho más sensibles, cifran la presencia de ADN fetal en tan solo un 9-20% del ADN libre circulante siendo el 80-90% restante de origen materno ⁽¹⁸⁾. Considerando que la indicación mayoritaria para la realización del diagnóstico prenatal convencional es la sospecha de un feto con síndrome de Down, más aún con la incorporación del cribado combinado del primer trimestre, el enmascaramiento del ADN fetal por el ADN materno dificulta el diagnóstico de las aneuploidías de origen materno. Es en los últimos años, con el desarrollo de las nuevas tecnologías mucho más sensibles, cuando parece que estos diagnósticos están más cercanos ^(19,20).

Actualmente existen diferentes pruebas que se realizan con una extracción de sangre periférica de la madre (Ej. **Harmony test**). Estos test analizan los cromosomas 21, 18, 13, X e Y. El análisis de los cromosomas sexuales X e Y permite conocer el sexo del futuro bebé.

Existen otras pruebas que también basan su análisis en la detección de ADN fetal en la sangre materna, pero a diferencia de estas, Harmony test basa su análisis en la novedosa **técnica DANSR**, que permite aumentar la eficiencia y reducir los costes del análisis, haciendo esta prueba más asequible a la población.

Diferentes fenómenos como cromosopatías maternas no diagnosticadas, mosaicismo materno o mosaicismo fetal, pueden alterar el resultado del análisis. Por este y otros motivos se recomienda siempre el consejo genético ante un resultado de riesgo, así como la confirmación del mismo en los casos que el especialista considere necesario.

Estas pruebas están indicadas en mujeres con al menos **10 semanas de edad gestacional**, en las siguientes situaciones:

- **Embarazo único** incluido ovodonación
- **Embarazo gemelar (2 fetos)** incluido ovodonación

En los embarazos gemelares únicamente se analiza la presencia de aneuploidías de los cromosomas 21, 18 y 13, no se reportan las posibles aneuploidías de los cromosomas sexuales ni el sexo de los futuros bebés. La prueba no conlleva ningún riesgo por lo que su uso no está limitado a una franja de edad concreta y es adecuado como método de cribado. Este test siempre debe realizarse bajo la prescripción de un especialista.

La información que proporcionan estas determinaciones son las siguientes:

Resultado de bajo riesgo

Si la prueba prenatal indica bajo riesgo, la probabilidad de tener un bebé con aneuploidías en los cromosomas analizados es muy baja. Tal como sucede con cualquier prueba de cribado, un resultado de bajo riesgo reduce, aunque no elimina, la probabilidad de que el feto presente la alteración

Resultado de alto riesgo

Si los resultados de la prueba prenatal indican un riesgo alto, hay más probabilidades de tener un bebé con aneuploidías en los cromosomas analizados. Su médico le dará asesoramiento genético e información sobre pruebas de diagnóstico para determinar si su bebé sufre alguna de estas afecciones

Resultado sexo fetal

El test indica si el futuro bebé pertenece al sexo masculino o al femenino con una probabilidad del 99%.

En los últimos años, la incorporación de las tecnologías genómicas y, más en concreto, la de los microarrays de hibridación genómica comparada, abreviados comúnmente como array-CGH, ha supuesto un importante cambio en la rutina del diagnóstico genético. Este impacto es muy evidente en los diagnósticos citogenéticos dirigidos a la detección y análisis de cromosopatías que desembocan en ganancia o pérdida de material genético ⁽²¹⁾.

El array-CGH (Figura 8) es, actualmente, una herramienta ampliamente utilizada para la evaluación clínica de pacientes pediátricos, afectados de retraso mental, anomalías congénitas y otros espectros sindrómicos de difícil caracterización⁽²²⁾, hasta el punto de que la sociedad americana de medicina genética ha emitido un comunicado recomendando que el array-CGH sea la primera herramienta de utilización en este tipo de pacientes, frente al uso del cariotipo convencional, por las innumerables ventajas que aporta al diagnóstico invasivo⁽²³⁾.

El uso del array-CGH en el campo de diagnóstico prenatal ha sido comentado y evaluado⁽²⁴⁾. Habiendo sido ya publicados algunos estudios que han descrito su uso general⁽²⁵⁾, aunque especialmente en aquellas poblaciones de alto riesgo o de malformaciones ecográficas⁽²⁶⁾, existiendo menos información acerca del uso del array-CGH para diagnóstico genético prenatal en poblaciones de gestantes de bajo riesgo.

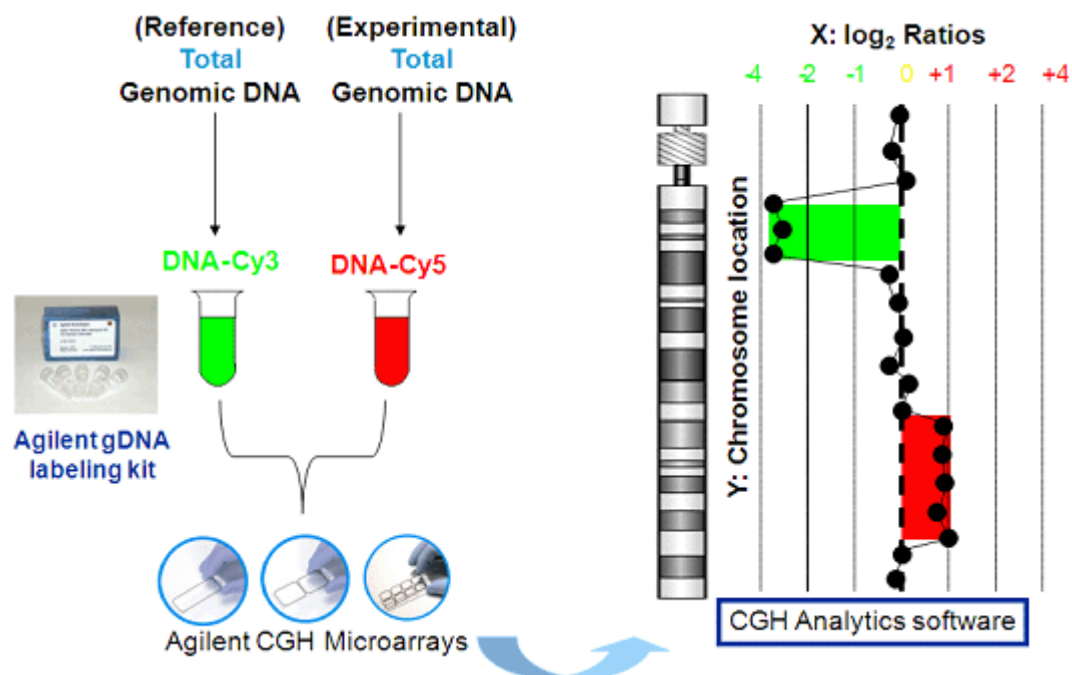


Figura 8: Procedimiento de realización y resultado de CGH-Array

El uso del array-CGH como herramienta de primera línea a nivel prenatal, está siendo actualmente debatido por la comunidad científica⁽²⁷⁾. Los resultados indican, que puede ser utilizado en la rutina del diagnóstico prenatal, informando de su capacidad de detección y limitaciones, aunque por ahora se recomienda realizar un estudio en paralelo de cariotipo, al ser esta la técnica más extendida a nivel clínico.⁽²⁸⁾

No cabe duda de que, tras el descubrimiento de la presencia de ADN fetal en sangre materna, el reciente desarrollo de la secuenciación masiva está suponiendo un nuevo hito dentro del campo del DPNI.

Estudios del grupo de Lo ⁽²⁹⁾ han demostrado mediante la aplicación de la secuenciación masiva que todo el genoma fetal se encuentra representado en el plasma materno a pesar del grado de fragmentación que presenta en él. Este hecho implica que *a priori* cualquier defecto genético del feto puede ser estudiado en sangre materna.

Este avance es más significativo para las anomalías cromosómicas numéricas, ya que mayoritariamente estas son de origen materno; mientras que en el caso de las enfermedades monogénicas, viene a ampliar el estudio a las enfermedades de origen materno, ya que las de origen paterno ya estaban siendo diagnosticadas.

Sin embargo, parece existir un cierto giro en cuanto al modo de utilización de estos diagnósticos. Cuando surgió este campo de investigación, el fin era que llegara a sustituir los diagnósticos invasivos, para lo cual debe llegarse a niveles de sensibilidad y especificidad del 100%. Al no alcanzarse estos valores, se está empezando a hablar de estas técnicas, ya no como una herramienta diagnóstica, sino de cribado.

En ningún caso parece que, por el momento, este diagnóstico vaya a sustituir a las pruebas diagnósticas invasivas, por lo que es necesario realizar estudios exhaustivos. Sería posible la sustitución si el estudio del genoma completo fetal fuera factible, sin embargo, y considerando que solo la secuenciación dirigida (target sequencing) ha demostrado su validez clínica en estudios postnatales, no parece que a corto plazo esto vaya a ser posible.

Por otro lado al estar hablando de técnicas que se van a incorporar en la rutina diagnóstica hay que tener en consideración los costes de las pruebas, que a día de hoy es elevado. Un nuevo futuro está en el horizonte dentro del campo del diagnóstico prenatal no invasivo en sangre materna, aunque aún hay obstáculos que salvar.

Dentro de los avances en el campo del diagnóstico por la imagen, y sin dejar de lado la ecografía bidimensional, la ecografía 3D permite la visualización de imágenes inaccesibles a la ecografía convencional. Si además se combina con el movimiento en tiempo real tenemos la denominada ecografía 4D. Se trata de una verdadera fotografía del feto en el momento de la exploración, lo que abre unas amplias expectativas en el campo del diagnóstico prenatal, no solo malformativo, sino en la confirmación de una extensa gama de marcadores de cromosopatías.

1.6.- ETICA, DIAGNOSTICO PRENATAL Y TRATAMIENTO

El acto diagnóstico tiene un valor ético positivo porque es la premisa para una intervención terapéutica o asistencial al servicio de la salud. Pero diagnosticar no basta hay que tener en cuenta otros elementos, en este caso si tras el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad existe posibilidad de tratamiento.

Los posicionamientos éticos más frecuentes que tienen que ver con la posibilidad de intervención terapéutica son los siguientes:

1.6.1 Eutanasia neonatal.

Algunos autores como Singer ⁽³⁰⁾ defienden esta postura. El hecho de que algunos recién nacidos o algunos pacientes tengan graves daños cerebrales, los convierte automáticamente en no-personas (en sentido moral). Su incapacidad para experimentar placer o dolor justificaría su eliminación, sea activa o pasiva. Para una parte de la sociedad las pruebas prenatales y el aborto eugenésico son entendidos como valiosos instrumentos para evitar el sufrimiento de seres humanos cuyo destino sería una vida trágica. Se habla entonces de una ética de la compasión, englobada dentro de la corriente del pensamiento antropológico del Singer y del utilitarismo y relativismo como sistemas éticos crecientemente imperante en nuestras sociedades.

Algunos programas de reciente introducción en Estados Unidos someten a los recién nacidos a una serie de pruebas para detectar defectos congénitos. Sin duda salvarán cada año miles de vidas, pero necesariamente aumentado el número crecerá también el riesgo de falsos positivos.
(31)

1.6.2- Aborto terapéutico o selectivo.

En los países en los que se prevé la posibilidad del aborto eugenésico, se contempla la interrupción del embarazo en razón de previstas o confirmadas anomalías o malformaciones del feto que pueden incidir negativamente en la salud psicofísica de la madre. No se explica si se trata de un riesgo serio y actual ni tampoco hace referencia a la gravedad de la malformación.

1.6.3.-Prohibición total del diagnóstico prenatal

Varios estudios indican que el 90% mujeres a las que tras un diagnóstico prenatal se les diagnostica que el feto es portador de una trisomía 21, deciden abortar. Por tanto si en un porcentaje tan elevado de casos el resultado del diagnóstico prenatal es un aborto, algunos autores sostienen que debería prohibirse totalmente este tipo de pruebas diagnósticas, máxime sabiendo que la posibilidad de intervención terapéutica es bajísima.

Esta postura se trata sin duda de una generalización de la realidad, ya que la cirugía fetal intrauterina es una alternativa válida en aquellas alteraciones fetales que empeoran con el paso de los meses de embarazo. Esta opción terapéutica permite al feto nacer en mejores condiciones para ser tratado posnatalmente. Esto es impensable sin un diagnóstico precoz de estas enfermedades, tales como hernia diafragmática, obstrucciones renales, tumores oclusión de cordón, etc.

Las técnicas de diagnóstico prenatal además de posibilitar la atención temprana de posibles patologías prepara a los padres para acoger al recién nacido. Es decir la eticidad de estas técnicas esta fuera de discusión, lo que si es necesario desde un punto de vista deontológico y ético es que se haga un buen uso de las mismas.

Varios estudios demuestran que las mujeres que se someten al diagnóstico genético prenatal (sea en su forma invasiva o en aquella forma de screening que se realiza con ecografía dirigida

o integrada con análisis de sangre materna) raramente tienen conocimiento pleno de los límites, los riesgos, la modalidad de realización y los fines del screening ⁽³²⁾ y que la información que se les da en el momento de la propuesta o de la realización del examen a veces es deficiente ⁽³³⁾.

Por ello, sería oportuno tener en cuenta algunas propuestas con el fin de que el diagnóstico prenatal se lleve a cabo de acuerdo a criterios éticamente aceptables. En casos de diagnóstico genético prenatal con escasas posibilidades terapéuticas, la decisión de realizar o no la prueba debe ser cuidadosamente evaluada a la luz de sus posibles riesgos y beneficios para los dos sujetos (madre y niño/niña)

Nunca puede llevarse a cabo de forma rutinaria ni puede ser propuesta de forma sistemática, ni siquiera en el caso de diagnóstico genético ecográfico, sino que debe ir siempre precedida de una detallada información de los límites, riesgos, implicaciones y posibilidades terapéuticas en el ámbito de la adecuada consulta prediagnóstica (OMS 1995) a fin de que la mujer pueda llevar a cabo una decisión informada y auténticamente consciente conservando la plena libertad de aceptar o rehusar el análisis o prueba de cribado. Cuando se explica la tasa de riesgo no deben emplearse términos genéricos (pequeño, grande), sino que se deben proporcionar datos numéricos así como el significado de tales datos. Se debe requerir claramente el consentimiento informado y explícito acerca del número, tipo y finalidad de las pruebas a efectuar.

En el caso de patología, el diagnóstico prenatal no debe considerarse terminado (salvo expreso deseo de la mujer) sin la participación de un especialista en la patología hallada ⁽³⁴⁾ capaz de proporcionar información acerca de la patología, de la posibilidad de un procedimiento terapéutico y sobre las ayudas socioeconómicas disponibles para la familia, y sin informar acerca de la posibilidad de tener el niño de forma anónima y darlo en adopción.

2.- JUSTIFICACIÓN

Desde el desempeño de mi labor profesional en un laboratorio clínico, las pruebas de diagnóstico prenatal del primer y segundo trimestre se han introducido de una forma rutinaria y sistemática como el resto de otras pruebas para ver la evolución del feto y controlar la salud de la mujer gestante.

Por otra parte intentar una aproximación hacia la bioética y si realmente adquiere todo su valor para conjugar sus dos aspectos fundamentales como son la relación entre los conocimientos biológicos y los valores humanos.

3.- OBJETIVOS

3.1.- Objetivo General

-Reflexionar sobre el objetivo real del diagnóstico prenatal, si está encaminado como sería su finalidad, para dar a los padres y profesionales información acerca de la salud del feto o su finalidad es no tener niños con alteraciones genéticas vulnerando el derecho a la vida de ese ser humano.

3.2.- Objetivos Específicos

-Evaluar los aspectos éticos del diagnóstico prenatal y el cumplimiento efectivo en ellos del respeto a la vida y a la dignidad del hombre.

-Resaltar la importancia de la información a los futuros padres acerca de las pruebas diagnósticas a las que van a someterse para valorar el estado de salud de la madre y futuro hijo/hija.

-Valorar si se hace un uso adecuado del diagnóstico prenatal

- Conocer la situación del diagnóstico prenatal en el Hospital de Manises

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

El Área de Diagnóstico Biológico del Hospital de Manises está encuadrada dentro del área sanitaria 23 y atiende a una población de 200.000 habitantes.

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo durante los años 2011 y 2012 sobre las mujeres embarazadas atendidas por el servicio de Ginecología y Obstetricia del hospital de Manises a las que se les solicitaba el estudio screening prenatal del primer trimestre.

El programa de diagnóstico prenatal en el hospital de Manises se realiza a todas las mujeres embarazadas del área sanitaria que acude al Servicio de Ginecología y Obstetricia, siendo condición indispensable la firma del consentimiento informado. La cobertura del cribado se estima en función del número de consultas obstétricas.

Se realiza el test combinado del primer trimestre en dos pasos: las pruebas analíticas se realizan en la semana 10 calculada en función de la edad gestacional y el estudio ecográfico en la semana 12.

Las determinaciones analíticas que se utilizan para el estudio son la Proteína asociada al embarazo (PAPP) y la beta HGC libre realizadas en un sistema automatizado IMMULITE (Siemens Healthcare Diagnostics) de acuerdo al protocolo del fabricante. Se trata de un ensayo

enzimático inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida, siendo para beta-HCG un ensayo secuencial con dos sitios de unión.

La translucencia nual se mide ecográficamente por el ginecólogo de cada gestante en la semana 12 de gestación (rango entre 11 y 14 semanas de gestación) (LLC entre 45-84 mm) según las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).

El cálculo del riesgo se realiza utilizando el programa informático PRISCA v.4.0.15.9 (DPC Dipesa), que calcula los MoM del PAPP-A, beta-HCG y translucencia nual. Este cálculo se efectúa a fecha estimada del parto y se utilizan como marcadores ecográficos las medidas del pliegue nual y el hueso nasal. El cálculo del riesgo se basa en la modificación a priori de una determinada trisomía definido por la edad materna así como de unos ratios de verosimilitud derivadas de los valores de los marcadores utilizados y que resultara en un riesgo a posteriori. Los ratios de verosimilitud nos informan sobre la probabilidad de que se trate de una gestación afecta, más que de una no afecta, y se calcula mediante unas fórmulas matemáticas que combina los valores de los distintos marcadores.

Se utilizan como factores de corrección el peso materno, la diabetes tipo I, el tabaquismo, si han sido utilizados métodos de reproducción asistida, si ha existido alguna gestación previa con trisomía 21, 18 o 13, si la gestación es gemelar, y el grupo étnico de los progenitores. Los puntos de corte utilizados son para la trisomía 21 el valor de 1:270 y para la trisomía 18 el valor de 1:100. Los resultados finales del proceso de cribado son validados por el ecografista-obstetra.

Se consideran como indicaciones para la realización de una prueba invasiva (amniocentesis o biopsia corial) dentro del programa de cribado las siguientes: riesgo alto en el resultado del cribado, edad de la gestante, historia previa familiar, existencia de marcadores ecográficos de patología, y ansiedad de la madre.

El seguimiento de las gestaciones cribadas como el de los embarazos sometidos a una prueba invasiva se realiza hasta la fecha estimada del parto. Las muestras obtenidas a través de un procedimiento invasivo (líquido amniótico o corión) se les realizó el estudio del cariotipo o/y FISH. En todos aquellos casos en que se realizó esta última prueba (por la rapidez en la obtención del resultado aunque solo se determinaba las trisomías 13, 18, 21 y el sexo fetal) se finalizó el estudio realizando también el cariotipo en la muestra obtenida en líquido amniótico o biopsia corial. A todos los recién nacido con sospecha de cromosomopatía se les practico un cariotipo en sangre periférica. Todos los cariotipos se realizaron en laboratorio de Genética Clínica de Labco-Madrid.

También se utilizaron una serie de indicadores para valorar el correcto funcionamiento del programa de cribado tanto de proceso como de resultado. Como indicadores del proceso utilizamos:

- ✓ Cobertura total del cribado que se calcula según el número de mujeres que realizan el cribado en relación al número total de consultas obstétricas.
- ✓ Cobertura del cribado del primer trimestre que relaciona el número de mujeres que se realizan el cribado antes de la semana 14 y el número total de consultas obstétricas.

Como indicadores de resultado de la prueba se utilizaron los siguientes:

- ✓ Porcentaje de mujeres gestantes con resultado de alto riesgo: número de mujeres con resultado positivo (alto riesgo)/ número de mujeres cribadas.
- ✓ Porcentaje de mujeres gestantes con resultado negativo bajo riesgo: Número de mujeres con resultado negativo (bajo riesgo)/ número de mujeres cribadas.
- ✓ Porcentaje de mujeres de alto riesgo que realizan la prueba invasiva: número de mujeres que realizan pruebas invasivas/Total de mujeres con resultado de alto riesgo.
- ✓ Sensibilidad: Probabilidad de que para un embarazo con síndrome de Down se obtenga un resultado de alto riesgo en la prueba de cribado.
- ✓ Especificidad: probabilidad de que para un embarazo sin Síndrome de Down se obtenga un resultado de bajo riesgo en la prueba de cribado.

Todos los datos se obtuvieron mediante el software basado en data warehouse y cubos OLAP (Siemens Health Care Diagnostics). La metodología OLAP (On-Line Analytical Processing) tiene como objetivo agilizar la consulta de grandes cantidades de datos. Para ello utiliza estructuras multidimensionales (o cubos OLAP) que contienen datos resumidos de grandes bases de datos.

5.- RESULTADOS

Durante el periodo objeto del estudio se realizaron un total de 3781 cribados prenatales del primer trimestre. Estos datos fueron obtenidos del Área de Diagnóstico Biológico-Labco del Hospital de Manises. De todas las mujeres gestantes que se analizaron se realizaron 286 pruebas invasivas (amniocentesis o biopsia corial). El número de partos atendidos en el hospital durante los dos años del estudio fue de 2930. Como puede apreciarse existe diferencia entre el número de cribados prenatales y el de partos. El motivo de tal diferencia es debido a que el parto es atendido en otro hospital de la red pública o en clínicas privadas.

La edad de las mujeres objeto del estudio estuvo comprendida entre los 20 y los 45 años. Se realizaron dos grupos de edad: el primero entre 20 y 34 años y el segundo entre 35 y 45 años. La distribución por grupo de edad fue la siguiente. (Tabla 1)

Tabla 1: Distribución de pacientes por grupos de edad.

GRUPOS DE EDAD	AÑO		TOTAL
	2011	2012	
20-34 AÑOS	53	63	116
35-45 AÑOS	72	98	170
TOTAL			286

Del total de gestantes estudiadas 201 mostraron un riesgo elevado; 175 para Síndrome de Down y 26 para Trisomía 21 y trisomía 18. De las pacientes con riesgo elevado solo para SD 127 decidieron realizarse el estudio del cariotipo resultando 3 con trisomía 21 y 3 con otras alteraciones cromosómicas. De las gestantes con riesgo elevado para ambos todas las gestantes se realizaron la prueba invasiva resultando 1 con trisomía 18. (Tabla 2)

Tabla 2: Distribución de riesgos elevados del Test combinado del 1º trimestre y de realización del cariotipo.

	SOLO RIESGO SD	RIESGO SD y SE	TOTAL	%
NO CARIOTIPO	48	0	48	23,9
CARIOTIPO	127	26	153	76,1
TOTAL	175	26	201	

SD: Síndrome de Down; SE: Síndrome de Edwards

El 40.5% de las gestantes que realizaron el test combinado eran menores de 35 años y el 59.4% tenían 35 años o más. Las embarazadas con riesgo elevado que portaban fetos con síndrome de Down 2 eran mayores de 35 años y 1 menor de 35 años; y para el síndrome de Edwards el único caso era mayor de 35 años.

Los resultados del estudio genético de las muestras analizadas fue el siguiente: 279 presentaban un cariotipo normal 46XX o 46XY y 7 un cariotipo anómalo. Las alteraciones genéticas encontradas fueron las siguientes, 3 trisomía 21, 1 trisomía 18, 1 síndrome de Turner (45X0/46XX), 1 cariotipo 47XX ish (7p)/46XX (70%/30%), 1 cariotipo 46XX t (3; 12) (p21; q12). El porcentaje de anomalías genéticas encontradas sobre el total de casos analizados fue de 2.44%. Si el cálculo lo efectuamos atendiendo a los grupos de edad el resultado queda reflejado en la tabla 3. Las alteraciones genéticas encontradas se incluyen 2 dentro del grupo de edad de 20-34 años y 5 en el grupo de 31-45 años.

Tabla 3: Porcentaje resultados según grupos de edad.

GRUPOS DE EDAD	CARIOTIPO	%	
		NORMAL	ANOMALO
20-34 AÑOS		98,3	1,7
35-45 AÑOS		97,1	2,9

Si atendemos al motivo por el cual se realizó la prueba invasiva encontramos que en 11 pacientes fue por antecedentes familiares de anomalías cromosómicas, en 22 pacientes por malformaciones detectadas en la ecografía de la semana 12, en 100 gestantes por deseo materno/ansiedad y por último el mayor número de casos (153) por haber obtenido un resultado de riesgo alto en el screening prenatal del primer trimestre.

Si asociamos las indicaciones de la prueba invasiva con el resultado obtenido mediante la prueba genética encontramos los resultados expresados en la tabla 4.

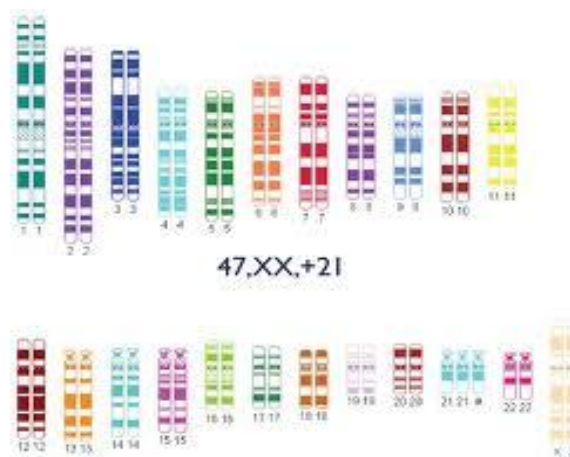
Tabla 4. Indicaciones de la prueba invasiva y resultado del estudio genético. PI: Prueba invasiva.

INDICACIONES PI	CARIOTIPO			TOTAL
		NORMAL	ANOMALO	
ANTECEDENTES FAMILIARES		10	1	11
MALFORMACION		22	0	22
DESEO MATERNO		100	0	100
RIESGO ALTO SCREENING		147	6	153

Los resultados obtenidos muestran que el mayor porcentaje de resultados anómalos (3.9%) se encontraron si la indicación de la prueba invasiva se había realizado cuando el resultado del screening prenatal había mostrado un resultado con riesgo alto. Es de destacar que en ningún caso se obtuvo un resultado patológico cuando la indicación fue el deseo materno o la presencia de una malformación.

Las alteraciones genéticas encontradas en los seis casos por riesgo alto en el screening prenatal fueron: 3 trisomía 21 (Figura 9), 1 trisomía 18, 1 Síndrome de Turner (45X0/46XX) y 1 cariotipo 47XX ish (7p)/46XX (70%/30%). En el caso de los antecedentes familiares fue 1 cariotipo 46XX t (3; 12) (p21; q12).

Figura 9: Cariotipo. Trisomía 21



La interrupción voluntaria del embarazo (IVE) se practicó en todos los casos de alteraciones genéticas salvo en uno, que corresponde a la alteración 46XX t (3; 12) (p21;q12) que tuvo gestación a término con el nacimiento de una niña con un parto normal.

En la serie estudiada, independientemente de las alteraciones cromosómicas halladas, se encontraron malformaciones cardíacas, renales y un grupo que clasificamos en otras malformaciones. Estas malformaciones fueron diagnosticadas en un 88% mediante ecografía y solo seis de ellas al nacimiento sobre un total de 51. (Tabla 5)



Tabla 5. Tipo de malformación y su distribución.

	NUMERO	TOTAL
CARDIOPATIAS		
TETRALOGIA DE FALLOT	6	
TRASPOSICION DE LOS GRANDES VASOS	1	
COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR	3	
ARTERIA SUBCLAVIA ABERRANTE	1	
CORAZON UNICAMERAL	1	
COARTACION DE AORTA	1	
HIPOPLASIA CAVIDADES IZQUIERDAS	1	
TRONCOARTERIOSO COMUN	1	
EXTRASISTOLES VENTRICULARES	1	
		16
MALFORMACIONES RENALES		
HIDRONEFROSIS	11	
DISPLASIA RENAL MULTIQUISTICA	1	
AGENESIA RENAL	3	
DUPLICIDAD URETERAL	2	
ECTASIA PIELICA BILATERAL	3	
RIÑÓN POLIQUISTICO	2	
MALFORMACION UNILATERAL	1	
		23
OTRAS MALFORMACIONES		
CATARATA CONGENITA	1	
QUISTE PLEXO COROIDEO	2	
AGENESIA CUERPO CALLOSO	2	
LABIO LEPORINO-PALADAR HENDIDO	2	
ARTROGRIPOSIS MULTIPLE CONGENITA	1	
ARTERIA UMBILICAL UNICA	1	
PIE ZAMBO BILATERAL	1	
DISPLASIA TANATOFORICA	1	
MALROTACION INTESTINAL	1	
		12

La interrupción voluntaria del embarazo también se realizó en ocho casos sin alteraciones genéticas. Las malformaciones encontradas fueron: 2 tetralogías de Fallot, 1 displasia tanatofórica, 1 mielomeningocele, 1 corazón unicameral, 2 anhidramnios, 1 trasposición de los grandes vasos. La indicación de la prueba invasiva se había realizado en cinco casos por la existencia de una malformación observada en la ecografía de la semana 20 y 3 casos por riesgo alto en la prueba de cribado.

Del total de mujeres gestantes (286) a las que se les practicaron pruebas invasivas, 278 no presentaron ninguna alteración el curso de su embarazo (salvo a las que se les practicó una interrupción voluntaria) y por tanto finalizaron su gestación a término, mientras que se produjeron 8 abortos espontáneos y 3 muertes fetales anteparto (semanas 27, 32 y 39). Los abortos espontáneos se dieron en tres mujeres con riesgo alto en la prueba de screening y en cinco cuya indicación había sido el deseo materno. Las tres muertes fetales ocurrieron en mujeres con riesgo alto en el cribado prenatal y por tanto esta había sido la indicación para realizar la amniocentesis. Como estos abortos espontáneos se produjeron dentro del mes siguiente a la realización de la amniocentesis o la biopsia corial atribuimos su causa a esta práctica, siendo por tanto en nuestra serie el porcentaje del 2.79%.

El porcentaje de cobertura total del cribado fue de 100%, siendo la cobertura del cribado de primer trimestre de 95.4%. Por tanto en nuestro estudio todas las mujeres que acudieron en primera consulta al ginecólogo por una gestación se realizaron el cribado prenatal y de ellas un porcentaje 5.6% se realizaron el cribado del 2º trimestre. El porcentaje de mujeres gestantes con resultados de alto riesgo encontrado fue del 4.2% siendo el porcentaje de mujeres gestantes con resultados de bajo riesgo del 95.9%. La sensibilidad de la prueba para el periodo analizado fue del 83% mientras que la especificidad del 92%.

6.- DISCUSIÓN

La Biología molecular ha invadido toda o casi toda la investigación médica lo que compromete la responsabilidad de los investigadores en genética humana. Pero con ese desarrollo también se ha logrado un progreso acelerado en el diagnóstico genético, en especial en el diagnóstico prenatal que hasta hace pocos años se concebía solamente para el diagnóstico de grandes y graves malformaciones, muchas veces totalmente incompatibles con la vida, sin embargo hoy día se pueden diagnosticar cerca del 95% de todos los defectos congénitos, siempre que se aplique la técnica adecuada en el momento preciso. ⁽³⁵⁾

El caso del diagnóstico prenatal es quizá un nuevo punto de controversia entre los avances científicos en medicina y los problemas y juicios éticos que genera en la sociedad actual. Debido en gran medida a que la etapa prenatal ha entrado de lleno en el terreno de la medicina en su finalidad terapéutica. Un hijo sano puede ya no ser el resultado del azar, sino que puede

ser fruto de una elección anterior a la concepción y puede depender de consultas médicas idóneas durante el periodo anterior a la gestación.

Como hemos indicado en este trabajo, en nuestro hospital a todas las mujeres que van a someterse a una prueba invasiva de diagnóstico prenatal se les hace firmar un consentimiento informado como por otra parte es obligatorio desde el punto de vista legal. Pero creemos que no es suficiente una firma sobre un documento de consentimiento, se hace necesario una información a todas aquellas mujeres que van a ser sometidas a un test bioquímico de cribado, de la posibilidad de tener que enfrentarse después a una decisión relacionada de un modo u otro con el aborto. Así como de recibir una información clara y oportuna sobre la posibilidad de rechazar la realización de estas pruebas. Mucha de la información derivada de estas técnicas de cribado es difícil de asimilar por parte de la población general y por tanto los profesionales implicados deben adecuar la frialdad estadística a la situación particular de cada paciente.

Por ello, es importante que el profesional presente a los padres todas las posibilidades diagnósticas y terapéuticas acerca de su hijo, pues no es entendible la toma de decisiones sobre la vida de un feto sin una información completa y accesible a los padres. Es por tanto, muy importante que la pareja conozca previamente a que pruebas se le va a someter y para qué y en concreto en el caso de las pruebas invasivas el riesgo que estas tienen, ya que uno de los posibles efectos secundarios es el desencadenamiento de un aborto espontáneo. Este efecto secundario es menos frecuente en las pruebas menos agresivas (como la amniocentesis, en la que, dependiendo de la pericia y experiencia del médico que la realiza, se puede presentar con una frecuencia que oscila entre el 1 y el 2% de las veces) y más frecuente en las más agresivas (como la biopsia de vellosidades coriales que puede alcanzar una frecuencia del 3%)⁽³²⁾. En nuestro caso se encuentra dentro de la frecuencia indicada, a pesar de tratarse de una serie con un número de casos no muy elevado.

Por tanto, una pareja bien informada podrá decidir con mayor criterio si se somete o no a una prueba de cribaje o a una prueba invasiva. Lo importante en este punto es haber decidido que hacer en caso de un resultado positivo y tener esta decisión tomada antes de someterse a la prueba, dado que la decisión que ha de tomarse generalmente va a ser la interrupción o no del embarazo, es decir abortar o no. En el caso que una pareja tenga decidido que fuera cual fuera el resultado de la prueba, no va a interrumpir el embarazo no parece lógico someter al feto al riesgo de una prueba invasiva. Y por otra lado, en caso de decidir hacer la prueba de cribaje teniendo previsto igualmente no interrumpir el embarazo, el problema que se puede derivar es el de obtener un resultado positivo y tener que tomar una nueva decisión sobre si someterse o no a una prueba invasiva.

Pero debemos considerar también como conducta poco ética no informar el riesgo de defectos congénitos ni de las pruebas disponibles para detectarlos.

El test combinado del primer trimestre se realiza entre la semana de gestación 10-14, midiendo la translucencia nucal (TN) del feto por ecografía y determinando los parámetros beta HCG libre y proteína asociada al embarazo (PAPP-A) en el suero materno. Para el test combinado del primer trimestre, el utilizado en la práctica rutinaria del hospital de Manises, se ha establecido una sensibilidad de entre un 82 y un 87% ⁽¹¹⁾. En nuestro estudio la sensibilidad es del 83% dentro por tanto de los resultados esperados.

Además también se han detectado dos translocaciones y un síndrome de Turner, lo cual sugeriría la utilidad del test combinado para detectar otras alteraciones cromosómicas además de la trisomía 21 y 18.

Existe una significativa variación temporal de los MoM de los marcadores bioquímicos usados en el cribado de SD a lo largo de la gestación ⁽³⁷⁾, lo cual hace que cada marcador tenga un perfil de eficacia distinto en cada momento de la gestación. Por ello, cuando se usan varios marcadores, se debe elegir el periodo de tiempo ideal en el que su determinación conjunta aumenta su eficacia. En la semana 11 se consigue aumentar la sensibilidad y especificidad del test, así como disminuir la tasa de falsos positivos (TFP); por ello se debería establecer un protocolo por el cual todas las gestantes se realizaran el test combinado en la semana 11 en lugar de entre la semana 11-14. Además, los algoritmos de cálculo deben tener en cuenta estas variaciones temporales para determinar el riesgo de cada embarazo con mayor exactitud. En nuestro caso sin embargo consideramos la realización de las pruebas bioquímicas en la semana 10 ya que la variabilidad de la concentración de PAPP-A es menor. ⁽¹¹⁾

Diferentes estudios sugieren que el test con una mayor tasa de detección sería el integrado (primer trimestre: TN, beta HCG libre y PAPP-A; segundo trimestre: alfafetoproteína, estriol conjugado, beta HCG total e inhibina A) con una sensibilidad del 94-96% y una TFP inferior a la del programa combinado del primer trimestre. ⁽¹²⁾

Sin embargo este test tiene varias desventajas, por una parte un mayor coste y por otra de carácter ético, dado que en ocasiones debería aplazarse la información sobre hallazgos significativos, ecográficos o de laboratorio, en el primer trimestre a la espera de completar el cribado en el segundo.

En nuestro caso la ventaja del test integrado sería su mayor sensibilidad así como la reducción de la TFP, ya que disminuiría el número de amniocentesis a realizar y por tanto la morbilidad del test combinado.

Actualmente la SEGO recomienda la realización de una ecografía del primer trimestre para fijar la edad gestacional, descartar alteraciones estructurales, y determinar si es una gestación única, gemelar o múltiple. En nuestro caso se realiza en la semana 12.

La determinación precoz del riesgo con el test combinado permite anticipar las actitudes diagnósticas y propuestas terapéuticas además de la aplicación de técnicas invasivas más precoces que la amniocentesis como es la biopsia de vellosidades coriales. La reducción del tiempo de espera en obtener información diagnóstica conlleva una menor repercusión psicológica y morbilidad materna en caso de la realización de la interrupción voluntaria del embarazo (IVE).

Otro aspecto importante es que tal y como se encuentra en la actualidad planteado el diagnóstico prenatal parece casi con exclusividad dirigido a detectar cuadros con trisomía 21. Una revisión internacional sobre la tasa de abortos para el síndrome de Down que incluye 10 estudios publicados entre 1980 y 1998 fija la cifra en un 92% de embarazos interrumpidos ⁽³⁸⁾. En España la información aportada por La Revista Española de Investigación e Información sobre el Síndrome de Down, señala a la presión social y la información poco actualizada el aumento del número de abortos voluntarios de fetos con síndrome de Down hasta el 85% de los diagnosticados. ⁽³⁹⁾

Es más, se considera que el límite de 35 años introducido para aconsejar la amniocentesis ha sido elegido porque más allá de dicha edad el riesgo de aborto ligado a la técnica invasiva equivale a aquel que deriva de tener un hijo con síndrome de Down (40), basado por tanto en un cálculo de costes-beneficios, en el cual los costes vienen representados por la pérdida de fetos sanos como consecuencia del procedimiento y los beneficios el descubrimiento de fetos afectado por el Síndrome de Down.

El hecho de que en nuestro estudio el 66.7% de mujeres con síndrome de Down y el 100% con fetos con Síndrome de Edwards sea mayor de 35 años deja constancia del hecho de mayor riesgo de alteraciones genéticas en gestantes de mayor edad, aunque estos datos no concuerdan con lo publicado, que propone que de los casos de SD, únicamente el 30% son en mujeres gestantes mayores de 35 años, ya que aunque estas tienen mayor riesgo de portar un feto con SD, el número de gestantes es mucho menor que el de mujeres menores de 35 años. ⁽⁴¹⁾

Existe, pues una grave y fundada preocupación al comprobar cómo una técnica que, bien utilizada, puede servir en unos casos para curar o minimizar una enfermedad y en otros para que la madre libere su ansiedad y preocupación y prepare lo mejor posible para recibir a un hijo con síndrome de Down, se ha convertido sin embargo, en el mejor aliado de la discriminación contra las personas con síndrome de Down. Es de subrayar ese primer efecto bondadoso del diagnóstico prenatal: esa información precoz y exacta, proporcionada en un ambiente de calma propicio para el diálogo con la futura madre, facilita muchos más el ajuste a una situación nueva y no deseada, en comparación con el conocimiento súbito después del siempre agitado y nunca fácil proceso del parto. Además, permitirá una asistencia perinatal mucho más adecuada y, si se sabe que existen anomalías congénitas, como una cardiopatía congénita o una atresia

intestinal, permitirá una mejor anticipación neonatal para una asistencia y un tratamiento adecuados⁽⁴²⁾

Un aspecto muy importante a tener en cuenta del test combinado del primer trimestre es la reducción del número de técnicas invasivas que conlleva, puesto que en nuestro caso se aconsejó la realización de las mismas a 286 gestantes con riesgo $>1/270$ (para SD y SE) y si se hubieran realizado a las gestantes mayores de 35 años de este estudio, el número de técnicas invasivas hubiera sido de más 700.

Existen por tanto diferentes posturas a cerca de la utilización o no de los test de cribado de diagnóstico prenatal. Para algunos los programas de cribado prenatal difieren por completo en método y fines de otros programas de cribado de patologías. En estos últimos, a diferencia del diagnóstico prenatal, no suponen un riesgo desproporcionado. Y difieren en fines porque con la detección de estas enfermedades se busca un tratamiento precoz. En cambio los programas de cribado prenatal no buscan el tratamiento sino detectar al paciente enfermo para, en la mayoría de los casos practicar un aborto.⁽⁴³⁾ La posición de la moral católica sobre este tema queda claramente expuesta en la Instrucción Donum Vitae al responder sobre la licitud de diagnóstico prenatal “Si el diagnóstico prenatal respeta la vida y la integridad del embrión y del feto humano y se orienta hacia su custodia o hacia su curación la respuesta es afirmativa”.⁽⁴⁴⁾

Otros van todavía más allá afirmando que el diagnóstico prenatal eugenésico (cribado de cromosopatías) no tiene ninguna utilidad terapéutica y su eliminación o postergación salvaría la vida de miles de niños en el mundo, sobre todo los afectados por Síndrome de Down.⁽⁴³⁾

Pero quizá también deberíamos valorar el uso del diagnóstico prenatal excluyendo el aspecto finalista que se le atribuye. Su uso permite el diagnóstico de enfermedades genéticas y anomalías congénitas que pueden ocurrir durante la gestación. La prevención de enfermedades genéticas se centra en dos aspectos fundamentales. La prevención primaria, la cual constituye el conjunto de acciones encaminadas a impedir que se produzca alguna alteración durante el embarazo y la prevención secundaria, la cual engloba una serie de actividades encaminadas al diagnóstico precoz intrauterino de enfermedades o defectos congénitos. Esta antelación en el conocimiento de una anomalía permitirá actuar tratando directamente al embrión.⁽⁴⁵⁾

Es un hecho evidente que el diagnóstico prenatal, además del diagnóstico de enfermedades genéticas, permite también el conocimiento de otras patologías (malformaciones congénitas) y que su diagnóstico precoz puede en algunos casos permitir su abordaje terapéutico intrauterino, y sobre todo su conocimiento permite tomar decisiones para el tratamiento tras el parto. Ahora bien, aunque es mucho lo ya conseguido en medicina prenatal, no deja de ser todavía algo limitado a unas pocas situaciones patológicas. En nuestro caso se diagnosticaron 53 malformaciones congénitas (malformaciones cardíacas, renales y otras) que salvo alguno casos

en donde las patologías eran incompatibles con la vida, han permitido su tratamiento en muchos casos quirúrgico para corregir la anomalía (comunicación intraventricular, ductus arterioso, labio leporino, etc.).

Un objetivo esencial de todo programa de cribado prenatal es asegurar la equidad en el acceso de todas las gestantes. Conocer el grado de implantación es una herramienta imprescindible para valorar la calidad del programa y lograr la universalización del mismo. ⁽⁴⁶⁾ Con frecuencia observamos resultados de programas universales de cribado en los que no se informa de este dato. En nuestros resultados se ofreció el cribado de cromosopatías al 100% de las gestantes. Todas las gestantes que acuden a la consulta obstétrica en primera visita, se le informa del programa de cribado y de sus objetivos, aunque bien es cierto que el cálculo está realizado en función de estas consultas y no del número de embarazos ya que un número importante de ellos finalizan su gestación en otro hospital y no se puede realizar el seguimiento hasta el final de mismo. Otros estudios informan de cobertura del cribado del 95.11% cuando nos referimos al cribado combinado del primer trimestre. ⁽⁴⁷⁾

En cualquier caso, para valorar adecuadamente los resultados obtenidos en un programa de cribado prenatal es necesario realizar un seguimiento exhaustivo que permita conocer el desenlace del embarazo, así como el estado de salud fetal y/o neonatal. ⁽⁴⁸⁾ Este quizá sería uno de los puntos a mejorar en nuestro programa pues como hemos indicado mujeres gestantes de nuestra área sanitaria son asistidas en otros centros hospitalarios y por tanto no conocemos los datos finales del mismo.

En cualquier caso, lo que sí parece claro es que el diagnóstico prenatal debe cumplir unos principios éticos, que creemos quedan perfectamente reflejados en la Guía sobre aspectos éticos y provisión de servicios genéticos de la OMS ⁽⁴⁹⁾. En ella se señala que el diagnóstico prenatal debe desarrollarse en el marco de cinco principios éticos:

- 1.- El respeto por las personas (autonomía): se basa en el derecho del paciente a tomar sus decisiones con conocimiento de causa y sin coacción externa. Se le brinda información a la madre y a la familia sobre el embarazo para que ellos mismos tengan autonomía sobre el mismo y por otro identificar los embarazos afectados y que pueden ser eliminados.
- 2.- Beneficencia (hacer el bien): la obligación de asegurar el bienestar actuando positivamente, al identificar la enfermedad con vista al mejoramiento del pronóstico sobre todo maximizando los beneficios que se puedan obtener.
- 3.- No maleficencia (no hacer daño): la obligación de minimizar el daño a las personas y, siempre que sea posible, eliminar las causas que puedan afectarlas. Se aplica a la necesidad de realizar pruebas innecesariamente y de establecer una proporcionalidad entre la importancia de la prueba que se realiza y el daño que produce.

4.- Proporcionalidad: el deber, cuando se toman decisiones que incluyen riesgos de daño, de balancear los riesgos y los beneficios, esto es, que las acciones tengan las mayores posibilidades de resultar en menor daño y en mayor beneficio para las personas involucradas directamente y los miembros de su grupo, específicamente en el momento de realizar las pruebas diagnósticas.

5.- Justicia: regula la relación del médico con su entorno: el hospital, la sociedad, así como la distribución de recursos y la proporcionalidad de los mismos.

De este modo el diagnóstico prenatal se debe ofrecer en el marco de un servicio de salud accesible donde ante todo se debe respetar la decisión de la pareja que acuda de forma voluntaria, sea legalmente apta y que reciba la información correcta con todas las opciones disponibles.⁽⁵⁰⁾

También es de gran importancia la comunicación del diagnóstico y puede ser motivo de conflictos éticos. Parece evidente que esta información debe ser cuidadosa, personal y adecuada a la formación y mentalidad del que la recibe. Debe evitarse una comunicación precipitada sin un análisis o reflexión previa del caso. Y deben tomarse las medidas necesarias para proteger la confidencialidad de los resultados diagnósticos.

Y por último pero no menos importante deben ser las consideraciones éticas en la posterior toma de decisiones. Existe una notable unanimidad en que si el resultado es claramente patológico, no debe efectuarse un consejo excesivamente unidireccional, sino discutir con la paciente todas las posibles opciones. En cualquier caso tomar decisiones después de estar informado no es sencillo, lleva tiempo, hay que enseñarlo. La información es un hecho puntual y unidireccional, mientras que la comunicación es un proceso bidireccional y se construye a partir de una buena relación médico enfermo. La manera como se informa es uno de los problemas más importantes que existen en estos momentos en el sistema sanitario. Para algunos autores uno de los factores más importantes en la toma de decisiones es la influencia directa o indirecta de los profesionales médicos.⁽⁵¹⁾ Cualquier consejo médico, pero más si cabe, el asesoramiento en materia reproductiva (por la especial transcendencia de los valores éticos en juego) debe ser no directivo. Es decir debe ser un asesoramiento técnico o profesional, que habrá de extenderse a la información sobre las medidas posibles o disponibles para la situación concreta detectada, sin que ello condicione ni la libre elección que los padres han de tomar de la forma más autónoma y responsable posible, ni pretenda verter o imponer a través de ese asesoramiento sus propias creencias religiosas o filosóficas ni sus propias convicciones éticas.

De este modo el diagnóstico prenatal se debe ofrecer en el marco de un servicio de salud accesible donde ante todo se debe respetar la decisión de la pareja que acuda de forma voluntaria, sea legalmente apta y que reciba la información correcta con todas las opciones disponibles.⁽⁵⁰⁾

También es de gran importancia la comunicación del diagnóstico y puede ser motivo de conflictos éticos. Parece evidente que esta información debe ser cuidadosa, personal y adecuada a la formación y mentalidad del que la recibe. Debe evitarse una comunicación precipitada sin un análisis o reflexión previa del caso. Y deben tomarse las medidas necesarias para proteger la confidencialidad de los resultados diagnósticos.

Y finalmente llegamos al punto más importante del análisis efectuado: la decisión de la pareja. Las circunstancias que influyen en esta decisión son múltiples por lo que no es posible generalizar, pero el hecho de que haya aumentado tan marcadamente el número de abortos voluntarios en los países donde las técnicas de diagnóstico se han extendido y la legislación lo permite, en un contexto social que considera que las personas con discapacidad son una carga, induce a pensar que se da una serie de circunstancias que, de un modo más o menos claro, invita a la pareja a tomar una decisión contraria a la vida del nasciturus con síndrome de Down y que estamos ante un consentimiento informado más aparente que real. ⁽⁵¹⁾

7.- CONCLUSIONES

1. Un área en donde el avance ha sido destacado es en el de las técnicas de reproducción asistida y consecuencia de ello el diagnóstico prenatal, si bien la investigación se ha centrado más en la predicción de alteraciones genéticas para en la mayoría de los casos practicar una interrupción voluntaria del embarazo, que en la resolución de patologías graves en los neonatos.
2. Hay que abogar por un diagnóstico precoz que no vaya únicamente encaminado a no tener niños con alteraciones genéticas.
- 3.- Actualmente las pruebas de screening prenatal del primer y segundo trimestre de embarazo se realizan de forma rutinaria y sistemática sin que sea la edad materna un indicador desencadenante (como inicialmente era).
- 4.- El screening prenatal reduce el número de técnicas invasivas realizadas si tenemos en cuenta las que habría que realizar si se tomara como edad de riesgo mujeres mayores de 35 años. En cualquier caso siguen siendo elevadas en relación al número relativamente bajo de alteraciones detectadas con su práctica.
- 5.- Es una realidad que la ansiedad materna es una de las principales causas que lleva a tomar la decisión de someterse a una técnica de diagnóstico precoz invasiva asumiendo el riesgo implícito que conlleva.
- 6.- Actualmente existe un uso desproporcionado de las técnicas de cribado prenatal solicitadas al laboratorio.

8.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Thoulon JM. Progresos del diagnóstico prenatal. Encycl Méd Chir (Editions Scdientifiques et Médicales Elsevier SAS, París, tous droits reserves), Gynécologie/Obstétrique, 5-000-A-08, 2002, 4 p.
- 2.- Lorenz R, Kuhn M. Multidisciplinary team counseling for fetal anomalies. Am J Obstet Gynaecol 1989;161:263-6
- 3.-Pílogo-Morejón M, Sanabria-Chocontá MI, Menéndez-García R. Diagnóstico prenatal y atención de las malformaciones congénitas y otras enfermedades genéticas. Rev Cubana Obstet Ginecol 2001;27(3):233-40.
- 4.- Dexeus S. El riesgo de nacer: el desafío del diagnóstico prenatal. Barcelona: Labor,1989:450
- 5.- Fonseca, AB. Biopsia del vilo corial por vía transabdominal/transabdominal chronic villus sampling. J Bras Ginecol 1990;100(5/6):111-9
- 6.- National Institutes of Health Bethesda. Predictors of hereditary disease of congenital defects. En: Antenatal Diagnosis: report of a consensus development conference. Bethesda: Department of Health Education and Welfare. Public Health Service, 1979:1-263.
- 7.- Fuente Pérez P de la, Bajo Arenas JM, Olaizola Llodio JL. Amniocentesis en el diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas. En: Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas. Madrid: Interamericana, 1984:25-39.
- 8.- David D; Weaver MD. Compendio de trastornos diagnosticados en fase prenatal Clin Obstet Ginecol Norteam 1988;2:243-61.
- 9.-. Campos Castolo EM1, Velázquez Torres B2, Sánchez González JM1, Hernández Gamboa LE , Coronel Cruz F , Casillas Barrera M , San Martín Herrasti JM , Mota González C, Victoria Ochoa R, García-Alonso GA , Mejía Islas E , Ayala Méndez JA, Amezcua Galindo FJ , Fernández del Castillo SC , Dr. Gabriel Manuell Lee, Ahued Ahued JR, Tena Tamayo. Recomendaciones específicas para mejorar la atención médica en el Diagnóstico Prenatal. Revista CONAMED, Vol. 9, Número especial, 2004.
- 10.- Douglas R. The role of invasive fetal testing in prenatal diagnosis of heritable diseases en Invasive fetal testing and treatment by Harman C. Edit Blackwell Scientific Publications. Boston EUA;1995:3-19.
- 11.- Martin Navas I, Lopez Escribano H. Cribado prenatal de anomalías congénitas. Marcadores y estrategias. Ed. Con. Lab. Clin. 11:9-18. 2007.



12.- Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R et al. First and second trimester evaluation of risk (FASTER) research consortium. First trimester or second trimester, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 353:45-67.

13.- Harton G, Braude P, Lashwood A, Schmutzler A, Traeger-Synodinos J, Wilton L, et-al. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening. *Hum Reprod.* 2011;26:14-24.

Medline

14.- Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et-al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350:485-7.

Medline

15.- Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, et-al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for non-invasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet.* 1998;62:768-75.

Medline

16.- Bustamante-Aragones A, Rodriguez de Alba M, Gonzalez-Gonzalez C, Trujillo-Tiebas MJ, Diego-Alvarez D, Vallespin E, et-al. Foetal sex determination in maternal blood from the seventh week of gestation and its role in diagnosing haemophilia in the foetuses of female carriers. *Haemophilia.* 2008;14:593-8.

Medline

17.- Bianchi DW. Circulating fetal DNA: its origin and diagnostic potential-a review. *Placenta.* 2004;25(Suppl A):S93-S101.

Medline

18.- Lun FM, Chiu RW, Allen Chan KC, Yeung Leung T, Kin Lau T, Dennis Lo YM. Microfluidics digital PCR reveals a higher than expected fraction of fetal DNA in maternal plasma. *Clin Chem.* 2008;54:1664-72.

Medline

19.- Liao GJ, Chiu RW, Lo YM. Prenatal assessment of fetal chromosomal and genetic disorders through maternal plasma DNA analysis. *Pathology.* 2012;44:69-72.

Medline

20.-Chen EZ, Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Chan KC, Leung TY, et-al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One.* 2011;6:e21791.

Medline

21.- Pinkel D, Albertson DG. Comparative genomic hybridization. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2005;6:331-54.

Medline

22.- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et-al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet. 2010;86:749-64.

Medline

23.- Manning M, Hudgins L, Professional P, Guidelines C. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. Genet Med. 2010;12:742-5.

Medline

24.- Bodurtha J, Strauss JF. Genomics and perinatal care. New Engl J Med. 2012;366:64-73.

Medline

25.- Armengol L, Nevado J, Serra-Juhe C, Plaja A, Mediano C, Garcia-Santiago FA, et-al. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. Hum Genet. 2011

Medline.

26.- Park SJ, Jung EH, Ryu RS, Kang HW, Ko JM, Kim HJ, et-al. Clinical implementation of whole-genome array CGH as a first-tier test in 5080 pre and postnatal cases. Mol Cytogenet. 2011;4:12.

Medline

27.- D'Amours G, Kibar Z, Mathonnet G, Fetni R, Tihy F, Desilets V, et-al. Whole-genome array CGH identifies pathogenic copy number variations in fetuses with major malformations and a normal karyotype. Clin Genet. 2012;81:128-41.

Medline

28.- Bui TH, Vetro A, Zuffardi O, Shaffer LG. Current controversies in prenatal diagnosis 3: is conventional chromosome analysis necessary in the post-array CGH era?. Prenat Diagn. 2011;31:235-43.

Medline

- 29.- Lo DY, Chan KC, Sun H, Chen EZ, Jiang P, Lun FM, et-al. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetics and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med.* 2010;2:61ra91.
Medline
- 30.- Cf. Khuse H. *L'etica pratica di Peter Singer*, in <http://www.zadig.it/news2002/sci/new-10-10-1.php> [10-X -2002].
- 31.- Gambino G. Diagnosi prenatale. Scienza, etica e diritto a confronto, Edizioni Scientifiche Italiane, Napoli-Roma 2003, pág. 126-178.
- 32.- Wapner RJ. Nuchal fold and nasal bone: how should we use them in Down syndrome screening?. *Am J Obst Gyn.* 2008; 199:213-214.
- 33.- Chervenak FA, McCullough LB. The ethics of direct and indirect referral for termination of pregnancy. *Am J Obst Gyn.* 2008; 199(3): 232-233.
- 34.- Conigliaro RL. Doctors talking with patients/patients talking with doctors. Improving communication in medical visit. *JAMA.* 2007; 297(7): 748-752.
- 35.- Angel R. Diagnosticos genéticos prenatales y responsabilidad (I). *Rev. Derecho y Genoma Humano.* 4: 105-117. 1996.
- 36.- Borrell A, Fortuny A, Lázaro L, Costa D, Serés A, Pappa S et al. *First-trimester transcervical chorionic villus sampling by biopsy forceps versus mid-trimester amniocentesis. A randomised controlled trial project.* *Prenatal Diagnosis* 1999; 19:1138-42
- 37.- Santiago Blazquez JC, Gallo Vallejo M, Ramos Corpas DJ. Marcadores bioquímicos para el cribado de cromosopatías en el primer trimestre. *Prog Diag Trat Prenat.* 2005; 17:19-24.
- 38.- Natoli JL, Ackerman DL, McDermott S and Edwards JC. Diagnóstico prenatal del Síndrome de Down. Una revisión sistemática de las tasas de interrupción del embarazo. *Prenatal Diagnosis* 32: 142-153. 2012.
- 39.- Revista Española para la Investigación e Información sobre el síndrome de Down. Numero 93. 2007. p 71-79
- 40.- Wojdemann KR, Larsen SO, Shalmi A, Sundberg K, Christiansen M, Tabor A. First trimestre screening for Down síndrome and assisted reproduction: no basis for concern. *Prenat Diag* 2002; 21: 563-565



- 41.- Resta RG. Historical aspects of genetic counseling: why was maternal age 35 chosen as the cut-off for offering amniocentesis?. *Med Secoli.* 2002; 14:793-811.
- 42.- Fortuna A. El diagnóstico prenatal del síndrome de Down: de la sorpresa a la certidumbre. Espasa Calpe. p 241. 2000.
- 43.- Rodríguez E. La extensión de la eugenesia en el ámbito sanitario español a través del diagnóstico prenatal. *Cuadernos de bioética.* Nº 77 vol XXIII. 2012.
- 44.- Fuentes MA. El teólogo responde: Diagnóstico prenatal. *Rev Inst Cien Med.* 2014; 17-23.
- 45.- Domínguez M et al. Dilemas éticos del asesoramiento genético ante el diagnóstico prenatal de enfermedades genéticas.
- 46.- Ramírez Garrido FA, Ulibarrena Estevez J, Valverde Cuesta S, Ramayo Barrio E, Camacho Carretero A. Modelo de control de calidad para marcadores bioquímicos y ecográficos del cribado prenatal de aneuploidias fetales. *Rev Lab Clin.* 2012; 5:182-7.
- 47.- Peral Camacho i, Chaves Lameiro P, Vitoria Peñas MM, Sainz Bueno JA, Plaza Cubero A, Moro Ortiz A. Análisis de los resultados del programa de cribado prenatal de cromosopatías en el Área Hospitalaria de Valme (Sevilla). Identificación de áreas para la mejora de la calidad. *Rev. Lab. Clin.* 2013; 6: 115-121.
- 48.- Martínez-Morillo E, Prieto García B, Álvarez FV. Diseño de un simulador de cálculo de riesgo prenatal de anomalías cromosómicas para un programa de cribado combinado en el primer trimestre de gestación. *Rev Lab Clín.* 2011; 4:201-206.
- 49.- WHO. Proposed International Guidelines of Ethics Issues in Medical Genetic Services. Geneva. 1997.
- 50.- Mueller RF, Young D. *Genética Médica*, 10ª ed. Madrid:Morbon. 2001.
- 51.- Dixon DP. Informed Consent or Institutionalized? How the Medical Profession Encourages Abortion of Fetuses with Down Syndrome. *Issues in Law and Medicine* 24. 2008.