

# Pruebas diagnósticas prenatales en el síndrome de Down

Redacción, FSDC

## RESUMEN

Se exponen los diversos tipos de pruebas diagnósticas prenatales de síndrome de Down que se realizan actualmente durante el embarazo. Se señalan sus indicaciones, riesgos y capacidad de previsión probabilística que poseen, a la luz de los últimos datos publicados recientemente.

## Tipos de pruebas diagnósticas

El diagnóstico prenatal para detectar embarazos de fetos con síndrome de Down se basa actualmente en dos tipos de pruebas diagnósticas:

- a) Las pruebas de presunción o sospecha, de naturaleza no invasiva; es decir, no se actúa directamente sobre los órganos femeninos relacionados con el embarazo por lo que no ofrecen riesgo de aborto.
- b) Las pruebas de confirmación, de naturaleza invasiva, mediante las cuales se obtienen células fetales con las que se realiza posteriormente el cariotipo. La técnica va asociada a un pequeño aumento en el riesgo de aborto.

### 1. Pruebas de presunción o sospecha

Las pruebas de presunción o sospecha consisten, a su vez, en dos tipos de pruebas:

- a) El *análisis bioquímico* de un conjunto de sustancias (proteínas y hormonas) que se encuentran en la sangre de la madre. La concentración de estas sustancias varía si el feto tiene ciertos problemas cromosómicos (por ejemplo, la trisomía 21) o del desarrollo. La variación de esta concentración depende también del período del embarazo en el que se realiza el análisis (edad gestacional).
- b) El *análisis ecográfico* o ultrasonográfico del feto, que detecta imágenes indicadoras de que puede tener síndrome de Down. Su

valor se basa en la experiencia confirmada de que determinadas imágenes detectables por ecografía suelen ser indicadoras de anomalías cromosómicas o del desarrollo. En la actualidad es grande el recurso a esta técnica, si bien es preciso que el ecografista posea abundante experiencia. La presencia de estas imágenes va asociada a la edad gestacional de la madre, y en su valor pronóstico ha de tenerse en cuenta también la edad de la madre.

Ninguna de las pruebas de presunción tiene un valor diagnóstico definitivo. El cálculo de su valor probabilístico exige realizar operaciones estadísticas que contemplen tanto la edad gestacional como la edad cronológica de la madre. Su valor presuntivo significa que posee un tanto por ciento de aciertos, es decir, que el dato considerado como positivo (el feto tiene síndrome de Down) es confirmado por la existencia real de una trisomía del cromosoma 21 analizada mediante cariotipo. Pero, a su vez, poseen un tanto por ciento de falsos positivos, es decir, el dato considerado como positivo (el feto parece tener síndrome de Down) no es después confirmado por el diagnóstico del cariotipo.

Lógicamente, una prueba presuntiva será tanto más fiable y valiosa cuanto mejor haya demostrado que su probabilidad de que el feto tenga síndrome de Down ha sido después confirmada, y cuanto menos falsos positivos ofrezca. Pero aun así, la confirmación definitiva exige siempre la realización del análisis del cariotipo. ¿Por qué, entonces, se realizan

pruebas presuntivas? Porque son más sencillas de realizar, son inocuas, ofrecen datos inmediatos, y permiten reservar la realización de las pruebas invasivas, más arriesgadas, sólo para los casos que son realmente sospechosos.

El tipo de técnicas que se realizan en las pruebas presuntivas varía según la edad gestacional del embarazo. En la actualidad son de dos tipos:

*a) Pruebas realizables durante el primer trimestre de embarazo:*

- Medición de la translucencia nucal del feto mediante ecografía. Es importante la edad gestacional. La edad que ofrece datos más garantizables se encuentra entre la 11ª y la 13ª semana de embarazo.
- Análisis bioquímico de los siguientes productos -son llamados marcadores- en la sangre de la madre:
  - ◆ Proteína A del plasma sanguíneo asociada al embarazo (PAPP-A)
  - ◆ La subunidad beta libre de la gonadotropina coriónica humana (fβhCG)

*b) Pruebas realizables durante el segundo trimestre de embarazo*

- Análisis bioquímico de los siguientes marcadores en la sangre de la madre:
  - ◆ Alfa-fetoproteína
  - ◆ Gonadotropina coriónica humana total
  - ◆ Estriol no conjugado
  - ◆ Inhibina A

El análisis de los tres primeros productos se llama "prueba triple"; el análisis de los cuatro se llama "prueba cuádruple".

- Estudio ecográfico de diversos signos que ya no es la translucencia nucal. Por ejemplo: hueso de la nariz, malformaciones de órganos (corazón, tubo digestivo), calcificaciones hepáticas, tamaño de huesos largos, etc.

En el momento actual, existe un esfuerzo decidido por asegurar la fiabilidad de las pruebas presuntivas del primer trimestre, con el fin de anticipar cuanto antes la posibilidad de que el feto tenga síndrome de Down. Como ya se ha indicado, la positividad de estas pruebas es la que conducirá a la realización de las pruebas diagnósticas definitivas, que en el primer trimestre requiere la biopsia de las vellosidades coriónicas y en el segundo la amniocentesis.

El resultado de este "rastreo" es un coeficiente de riesgo, una posibilidad sobre X de que el feto tenga síndrome de Down. Se considera

que un riesgo es alto cuando éste es superior a 1/250 en el primer trimestre y superior a 1/270 en el segundo. Es decir, una posibilidad entre cien (1/100) sería un riesgo alto, mientras que una entre quinientas (1/500) sería un riesgo bajo. Como ya hemos dicho, las pruebas son presuntivas, no diagnósticas. El índice de falsos positivos suele ser del 5%; la tasa de detección varía según el tipo de pruebas del primer y segundo trimestre que se combinen. Recientemente se dan valores que oscilan entre el 70 y el 90% (ver resumen del mes, diciembre 2005).

## 2. Pruebas invasivas

Su objetivo es obtener células fetales en las que se puede detectar la presencia de la trisomía del cromosoma 21, sea total o parcial (translocación).

Los principales criterios que hacen pertinente el diagnóstico prenatal invasivo son:

- a) la madre tiene una edad superior a los 35 años
- b) las pruebas presuntivas arrojan un valor positivo (superior al 1/250 o 1/270)
- c) hay antecedentes directos de patología genética
- d) existe una anomalía ecográfica de riesgo

La obtención de las células se realiza mediante las siguientes técnicas:

*a) Amniocentesis*

Mediante la amniocentesis, cuya utilización se generalizó en la década de los setenta, los profesionales consiguen diagnosticar la mayoría de los fetos que presentan alteraciones cromosómicas, incluido el síndrome de Down. Se realiza esta técnica generalmente en las semanas 14 a 17 del embarazo, aunque también se puede ejecutar antes o después de esta fecha. Antes de realizarla, se identifican y localizan la placenta y la cavidad amniótica mediante ecografía, y se administra un anestésico local. Después, y bajo control directo ecográfico, se inserta una aguja en el vientre a través de la pared abdominal y se aspira el líquido amniótico que drena por la aguja. Posteriormente se centrifuga este líquido y las células fetales que se obtienen se dejan crecer en cultivo para hacer después el análisis cromosómico. La amniocentesis comporta algunos riesgos inherentes a la técnica, como son el aborto, una lesión al feto o infección en la madre. No obstante, se trata de un procedimiento que en general es relativamente inocuo.



Sarai y Celeste (México)

Una vez obtenidas las células, se analiza en ellas si existe un tercer cromosoma 21. Para ello se pueden seguir tres métodos:

- *El cariotipo*: exige mantener las células aisladas en cultivo y analizar y contar el número de cromosomas que contienen. Tarda 2-3 semanas en obtenerse el resultado.
- *Hibridación in situ por fluorescencia (FISH)*: permite la identificación rápida de anomalías cromosómicas en las células. Mediante esta técnica, se marca el ADN con moléculas fluorescentes que se fijan a una región específica situada en el cromosoma que se desea estudiar, y, después de teñirla se visualiza mediante microscopio de fluorescencia. Con sondas específicas de cromosoma un especialista puede determinar rápidamente la presencia de un cromosoma 21 extra; observará tres señales fluorescentes en lugar de las dos normales (una por cada cromosoma 21), lo que indica que el feto tiene síndrome de Down.
- *QF-PCR*: Las muestras de células se obtienen de modo similar a las descritas (amniocentesis, vellosidades coriónicas), pero la QF-PCR muestra las siguientes ventajas:

- no requiere cultivo de células
- realiza el diagnóstico de las aneuploidías y otras importantes anomalías cromosómicas en 24-48 horas
- tiene alta sensibilidad
- muestra alta especificidad
- al haberse automatizado, permite analizar gran número de muestras de forma simultánea, reduciendo el costo.

La técnica PCR consigue multiplicar con rapidez porciones del ADN de los cromosomas (por ejemplo, el 21), cuando estas porciones han sido previamente elegidas y, por así decir, fijadas o sujetadas por unos elementos que se llaman primers. Esta multiplicación en cadena se consigue mediante la acción de una enzima que se llama polimerasa cuya función es la de promover la proliferación del ADN (de ahí el nombre: reacción de polimerasa en cadena). La cantidad final de esa porción de ADN previamente elegida, merced al proceso de multiplicación, será proporcional a la cantidad inicial de ADN que exista. Es decir, si las células fetales tienen 3 cromosomas 21 en lugar de 2 (trisomía 21), la cantidad final de ADN propio del cromosoma 21 será mayor que si sólo hubiese habido 2 cromosomas 21. La

cuantificación del ADN se consigue mediante la técnica de la fluorescencia (quantitative fluorescence). De ahí que en conjunto la técnica se llame QF-PCR. (Ver: [http://www.down21.org/diag\\_prent/qf\\_p cr.htm](http://www.down21.org/diag_prent/qf_p cr.htm)).

#### b) *Biopsia de las vellosidades coriónicas*

La prueba consiste en la obtención de una pieza de tejido placentario por vía vaginal o a través del abdomen, generalmente entre la 8ª y la 11ª semana de gestación. Después se usan las células obtenidas del tejido placentario para su análisis cromosómico. Las ventajas que reporta este procedimiento sobre la amniocentesis son dos: puede realizarse mucho antes en el embarazo, y se realiza el estudio cromosómico de forma inmediata, obteniéndose los resultados más rápidamente. Hasta ahora, los estudios han demostrado que el riesgo es ligero pero no significativamente mayor que el de la amniocentesis.

#### c) *Cordocentesis*

Es un método excepcional que consiste en la

punción del cordón umbilical a través de la pared del vientre de la madre para obtener sangre fetal directa. Su riesgo de pérdida fetal es mayor que los anteriores métodos (3%).

### ¿Qué pedimos al diagnóstico prenatal?

Los objetivos que planteamos son los siguientes:

1. Fiabilidad y seguridad en el diagnóstico.
2. Inocuidad para el feto y para la madre.
3. Precocidad en la fase del embarazo.
4. Rapidez en los resultados.
5. Bajo costo y aplicabilidad al mayor número de madres embarazadas.

Por lo expuesto hasta ahora, ninguno de los métodos de que disponemos reúne estas condiciones. Por eso, el esfuerzo de los especialistas está concentrado en analizar en qué grado la combinación de estas técnicas nos aproxima hacia esa situación ideal. Un trabajo recientemente publicado ha abordado frontalmente este objetivo, del que exponemos a continuación un amplio resumen.

## Pruebas diagnósticas del primer trimestre, o del segundo trimestre, o de ambas, para el síndrome de Down

F.G. Malone, J.A. Canica, R.H. Ball y col.

The New England Journal of Medicine, 353(19): 2001-2011, 2005  
(10 de noviembre de 2005)

### Resumen

#### Objetivos

El objetivo fundamental de este trabajo es el de comparar la fiabilidad de los resultados obtenidos mediante las pruebas diagnósticas realizadas para detectar el síndrome de Down durante el primer trimestre, con la de los resultados obtenidos con las pruebas realizadas en el segundo trimestre, o con la de la combinación de las pruebas realizadas en ambos trimestres.

### Métodos y resultados

Para ello se realizó el estudio en 38.167 mujeres embarazadas, analizadas en 15 centros hospitalarios de USA entre octubre de 1999 y diciembre de 2002. La edad gestacional de la madre en el momento de iniciar el estudio osciló entre 10 semanas 3 días y 13 semanas 6 días.

Los análisis del primer trimestre fueron:

- la medición de la translucencia nucal
- el análisis de los marcadores séricos Proteína A del plasma sanguíneo asociada al embarazo (PAPP-A), y la subunidad beta

libre de la gonadotropina coriónica humana (fβhCG)

En la evaluación final del riesgo se tuvo en cuenta la edad de la madre. Las madres volvieron a hacerse:

Los análisis del segundo trimestre (15 a 18 semanas de gestación), mediante:

- la realización de la prueba cuádruple (alfa-fetoproteína, gonadotropina coriónica humana total, estriol no conjugado e inhibina A).

En la evaluación final del riesgo se tuvo en cuenta la edad materna.

Dada la importancia que actualmente se da a la medición de la translucencia nucal por ecografía, se realizó ajustándose a un protocolo estandarizado seguido por 102 ecografistas especialmente entrenados. Se dedicó un mínimo de 20 minutos para la evaluación y, cuando fue necesario, se recurrió a la ecografía transvaginal. Todas las imágenes fueron medidas por un único observador situado en el hospital principal de este estudio, quien informó a los diversos ecografistas. El 10% de las imágenes, elegidas aleatoriamente, fue revisado por un comité especial. No se pudo evaluar en 1.727 casos (4,5%), y se rechazaron otros 974 casos por inadecuados. Se obtuvieron buenas imágenes en 35.332 casos (92,9%).

Para evaluar la fiabilidad de las diversas pruebas, se hicieron valoraciones independientes de los tests de acuerdo con las siguientes modalidades:

- a) medición de la translucencia nucal, sola
- b) análisis bioquímico de los marcadores séricos propios del 1º trimestre, solo
- c) análisis combinado del 1º trimestre: combinación de la medición de la translucencia nucal y del análisis de marcadores del 1º trimestre
- d) prueba cuádruple del 2º trimestre, sola
- e) análisis secuencial independiente: se da a la madre los resultados del análisis combinado del primer trimestre, y los resultados de la prueba cuádruple del 2º, calculando los riesgos de cada uno de forma independiente
- f) análisis secuencial por etapas: se da a la madre los resultados del análisis combinado del 1º trimestre y los resultados de la prueba cuádruple del 2º. Se calcula el riesgo en el 2º trimestre incluyendo los valores de los marcadores obtenidos en el 1º trimestre
- g) análisis sérico integrado: se mide la PAPP-A del 1º trimestre pero no se dan los resultados a la madre hasta realizar la prueba cuádruple del 2º, y entonces se calcula el riesgo teniendo en cuenta los niveles del

marcador PAPP-A

h) análisis plenamente integrado: es igual que el anterior pero se incluye la medición de la translucencia nucal.

Se inició el estudio en 38.189 mujeres embarazadas. De las 38.167 que entraron en las pruebas del 1º trimestre, 117 tuvieron un feto con síndrome de Down. De ellas, en 134 se diagnosticó higroma quístico de las que 25 tuvieron un feto con síndrome de Down, y en 22 el feto tenía anencefalia. Sus datos no fueron contabilizados. En 38.033 mujeres se practicaron las pruebas del primer trimestre: en 36.306 se midió la translucencia nucal del feto (se confirmó el síndrome de Down en 92), en 37.843 se practicaron las pruebas séricas (se confirmó el síndrome de Down en 92) y en 36.120 se practicaron ambos métodos (se confirmó el síndrome de Down en 92).

Las pruebas del 2º trimestre se realizaron en 35.236 mujeres (se confirmó el síndrome de Down en 87). La combinación de las pruebas del 1º y 2º trimestres se consiguió en 33.546 mujeres (se confirmó el síndrome de Down en 87).

La combinación de la medición de la translucencia nucal con el análisis de los marcadores del 1º trimestre dio el mejor resultado diagnóstico para detectar el síndrome de Down que cualquiera de las dos pruebas por separado. En la semana 11 de la gestación, la combinación de ambos métodos incrementó la tasa de detección de síndrome de Down del 70 al 87%, para una tasa de falsos positivos del 5%; en la semana 12 fue del 85%, y en la semana 13 fue del 82%.

Para la cuádruple prueba del 2º trimestre, la tasa de detección fue del 81%. Para el análisis secuencial por etapas, la tasa fue del 95%. Para el análisis sérico integrado, la tasa fue del 88%. Y para el análisis plenamente integrado, si se realizan las pruebas del 1º trimestre en la semana 11 la tasa fue del 96%, pero si se realizan en la semana 13 la tasa baja al 81%.

En conclusión, si la medición de la translucencia nucal se realiza bajo un buen control de calidad, las pruebas combinadas del primer trimestre constituyen un poderoso instrumento para detectar el síndrome de Down. Ciertamente, son las pruebas séricas realizadas por etapas (1º y 2º trimestre), o la combinación plena de todas, las que mayor garantía ofrecen, con tasas altas de predicción y tasas bajas de falsos positivos.

La ventaja del diagnóstico precoz en el primer trimestre estriba en la posibilidad de practicar antes la prueba confirmatoria mediante biopsia de las vellosidades coriónicas.

## Comentario

La realización y evaluación de pruebas diagnósticas del embarazo tienen siempre un sabor agri dulce. Van dirigidas a conocer en lo posible el estado del feto, y su realización suele ir acompañada de un alto grado de inquietud para los padres, que perturba el estado natural de gozo que debería prevalecer en un período de tan gran importancia. Es natural el deseo de traer un hijo sano al mundo, y es natural querer saberlo cuando hay técnicas que lo permiten. El problema surge cuando un diagnóstico certero nos indica que el hijo tiene problemas, porque la sociedad actual ofrece la posibilidad de eliminarlo.

El caso paradigmático es el hijo al que se diagnostica síndrome de Down, cuya detección presunta y por métodos carentes de riesgo, de acuerdo con el trabajo que aquí se comenta, puede hacerse en una etapa muy temprana del embarazo (semanas 11 a 13) y con alta probabilidad de acierto, si bien ha de ser siempre confirmada por el análisis invasivo.

La presión para conseguir un diagnóstico certero lo más tempranamente posible, una vez que existen dudas razonables, es lógica. Pero el tema del diagnóstico precoz del síndrome de Down va ineludiblemente marcado por la decisión que se ha de tomar una vez que el resultado es positivo. No se nos escapa que en ciertas áreas de la sociedad occidental, y muy especialmente en la europea, la presión de toda la sociedad -profesionales sanitarios, familiares y

amigos que rodean a la madre- influyen masivamente para que decida abortar. Sólo así se entiende que porcentajes superiores al 80 y 90% de fetos con síndrome de Down estén siendo abortados en muchos centros sanitarios europeos, y que eso sea presentado en los foros científicos como un avance y progreso de la moderna medicina. En ese sentido, se afirma, cuanto antes se diagnostique mejor porque el aborto practicado en el primer trimestre es menos arriesgado que en el segundo.

No es intención de este comentario enjuiciar a los padres que deciden abortar. Pedimos, eso sí, que su decisión pueda ser tomada con libertad y claro conocimiento de lo que significa tener un hijo con síndrome de Down, en línea con trabajos recientemente publicados y comentados en estas páginas (ver: "Voluntad política de cambio", Rev. Sínd. Down, junio 2005, <http://www.downcantabria.com/revista85.htm>).

Nos parece que las personas con síndrome de Down tienen derecho a la vida y que ello forma parte inseparable de su propia dignidad humana a cuyo servicio ponemos todo nuestro esfuerzo. Por eso, realizar las técnicas adecuadas para conocer precozmente la existencia de síndrome de Down en el feto, cuando hay dudas razonables, es beneficioso: por una parte suprime la tensión, a veces insufrible, de la duda; y por otra, si el resultado del diagnóstico es positivo, ayuda a preparar la mente, los sentimientos, los conocimientos y el ambiente para que el niño sea recibido y acogido con gozo y esperanza.



Carla con su hermana (Brasil)