# *DIAGNÓSTICO PRENATAL DE ENFERMEDADES GENETICAS*

JOAQUINA GABARRÓN
Unidad de Genética Humana
Centro de Bioquímica y Genética Clínica
Murcia

## INTRODUCCIÓN

En conjunto las enfermedades de origen genético son una causa importante de morbimortalidad perinatal e infantil, y una de las primeras causas de infertilidad, y al tratarse de enfermedades crónicas, suponen un gran gasto social, sanitario y emocional, tanto para la familia como para el individuo que las padece.

En la mayoría de los casos, las enfermedades genéticas no tienen un tratamiento específico, y mientras se desarrollan nuevas terapias, farmacológicas o génicas, lo único que puede hacerse sobre este tipo de enfermedades es la prevención.

El medio más efectivo de prevención de enfermedades genéticas es ofrecer prenatal cuando es posible.asesoramiento genético a la población de riesgo, junto con el diagnóstico prenatal, cuando es posible.

La posibilidad de diagnosticar enfermedades genéticas en el embarazo es uno de los avances principales en Genética Clínica, y ha cambiado tanto las perspectivas de las familias de riesgo, que se ha convertido en una de las principales opciones para los que reciben asesoramiento genético.

La filosofía fundamental del diagnóstico genético prenatal es proporcionar a las parejas de riesgo la tranquilidad de que pueden tener hijos sin una determinada enfermedad genética, incluso si su riesgo de tenerlos es inaceptablemente alto.

Basándose en las indicaciones actuales, los defectos fetales suficientemente graves para justificar la elección parental del aborto terapeutico se encuentran en menos del 5% de todos los casos estudiados. La experiencia demuestra que cuando las parejas tienen riesgos entre el 10 y el 25% o más de tener un hijo con una enfermedad grave, lo más frecuente es que desistan de tener más hijos a menos que se les ofrezca diagnóstico prenatal. Por lo tanto, esta tecnología ha hecho posible para estas parejas de alto riesgo, tener hijos que de lo contrario nunca habrían tenido.

Siempre que sea posible un diagnóstico prenatal, debe considerarse, discutirse y planificarse antes del embarazo.

Los futuros padres deberían comprender sus indicaciones específicas para tests prenatales y las limitaciones de los mismos. Es frecuente que uno o ambos miembros de una pareja tengan la idea equivocada de que pueden excluirse o detectarse todas las causas de



retraso mental o de
consulta previa en
ésto tiene además l
damente, con la op
había referido ni di

## CRITERIOS E IN

Como la may
preocupación y alg
una serie de criteri

– enfermedad
– tratamiento
– terminación
– disponibilid
– riesgo gené
– deseo de la

Un aspecto in
marse exactamente
en otras palabras, l
del proceso de ases
paciente o sus fami
información incluy
paciente como a su

El asesoramie
ciso y plenamente
y un conocimiento
riesgo de ocurrenci

Mientras que
anomalías cromosó
diagnóstica específ
res. Por ello, es im
medad genética en
pareja que solicita

## OBTENCIÓN DE

### Amniocentesis

Aunque el di
diversos tipos de m
tra más utilizada.

Con la muestr
micas, defectos de
moleculares.

retraso mental o defectos congénitos. Por ello, es recomendable que ambos acudan a una consulta previa en la que se les expliquen los riesgos y limitaciones del procedimiento; ésto tiene además la ventaja de que puede tomarse la historia familiar de ambos detalladamente, con la oportunidad de detectar otra enfermedad genética importante, que no se había referido ni diagnosticado previamente.

## CRITERIOS E INDICACIONES

Como la mayoría de los procedimientos de diagnóstico prenatal implican una gran preocupación y algo de inquietud para la madre, solo deberían realizarse si se cumplen una serie de criterios:

- enfermedad suficientemente severa para justificar la terminación del embarazo
- tratamiento ausente o insatisfactorio
- terminación aceptable para la pareja
- disponibilidad de un test preciso
- riesgo genético fetal suficientemente alto
- deseo de la pareja

Un aspecto importante es que antes de considerar el diagnóstico prenatal debe estimarse exactamente el riesgo de que ocurra la enfermedad en un determinado embarazo, en otras palabras, la consideración del diagnóstico prenatal debe ser una parte integrante del proceso de asesoramiento genético, que es el conjunto de información que recibe un paciente o sus familiares de riesgo acerca de una o varias enfermedades genéticas. Esta información incluye aspectos pronósticos y diagnósticos que pueden afectar tanto al paciente como a sus familiares.

El asesoramiento genético requiere disponer, como mínimo, de un diagnóstico preciso y plenamente confirmado en el probando, un árbol genealógico exacto de la familia, y un conocimiento del mecanismo de herencia de la enfermedad para poder determinar el riesgo de ocurrencia o recurrencia.

Mientras que el análisis del cariotipo nos va a permitir el diagnóstico de todas las anomalías cromosómicas visibles, las enfermedades monogénicas requieren una prueba diagnóstica específica para cada una de ellas, bien por técnicas bioquímicas o moleculares. Por ello, es imprescindible el establecimiento de un diagnóstico preciso de la enfermedad genética en cuestión, que nos va a permitir conocer la situación de riesgo de la pareja que solicita el diagnóstico prenatal, y la técnica adecuada a utilizar.

## OBTENCIÓN DE MUESTRAS FETALES PARA ANÁLISIS CITOGENÉTICO

### Amniocentesis

Aunque el diagnóstico prenatal de diferentes enfermedades puede realizarse en diversos tipos de muestra fetal, en la actualidad, el líquido amniótico es todavía la muestra más utilizada.

Con la muestra de líquido amniótico pueden diagnosticarse las anomalías cromosómicas, defectos de cierre del tubo neural, y menos frecuentemente errores metabólicos y moleculares.

La mayoría de los estudios diagnósticos, sean cromosómicos o bioquímicos, requieren células cultivadas de líquido amniótico, y dependiendo del número que se necesiten, pueden pasar de 10 días a 4-5 semanas hasta que haya suficientes células. Por ello, la pareja debe saber que el resultado puede tardar hasta 3 semanas (incluso más si se trata de estudios bioquímicos), y que existe una remota posibilidad de que tenga que repetirse la punción.

La amniocentesis transabdominal, realizada alrededor de la 15 semana, ha sido el procedimiento standard para diagnóstico prenatal citogenético, y el cultivo de líquido amniótico tiene actualmente una alta tasa de éxito. Debido a la mejora en los medios de cultivo, plásticos e incubadores, se ha reducido considerablemente el tiempo medio de cultivo, que no suele pasar de 8 a 10 días en laboratorios expertos, y la tasa de fallos que no debe pasar del 0,5% de las muestras procesadas.

Pero con esta técnica, a pesar de los avances conseguidos, los resultados no se obtienen antes de la semana 17-18, lo que se considera un periodo demasiado largo que genera una gran ansiedad a las gestantes, y cuando se obtienen resultados conflictivos que requieren trabajo adicional (cariotipos parentales, cultivo de otro tejido, estudios moleculares, etc.) para esclarecer su significado, con frecuencia no se consigue un asesoramiento preciso antes de la semana 20 .

Esto ha llevado a la búsqueda de nuevos procedimientos de obtención de muestras en etapas más precoces de la gestación, como la biopsia corial, la amniocentesis precoz, y los lavados cervicales.

### Biopsia corial

La vellosidad corial se obtiene más precozmente, lo que permite realizar diagnóstico prenatal en el primer trimestre y se considera un gran avance, pero su extracción tiene mayor riesgo, y no ha llegado a sustituir al líquido amniótico, salvo en embarazos de muy alto riesgo, y para estudios moleculares, en que se considera la muestra imprescindible.

### Amniocentesis precoz

La amniocentesis antes de la 15 semana de gestación se considera una alternativa a la biopsia corial para diagnóstico prenatal precoz. Al compararla con la amniocentesis en el segundo trimestre[1] en cuanto a análisis citogenético se refiere, al tomar menos líquido se dispone de menos clones para análisis, la tasa de fallos de cultivo es superior, y el tiempo hasta la entrega del resultado es ligeramente superior, pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

### Células transcervicales

Las células del trofoblasto pueden desprenderse de la placenta y entrar en el canal endocervical, y recogidas para análisis por lavado uterino, aspiración del moco cervical, lavado endocervical o por cepillado. Entre estos procedimientos, el lavado uterino[2] se considera que produce material de mejor calidad. Esto tendría la ventaja de dar una muestra precoz (7-10 semanas) por un procedimiento sencillo[3] minimamente invasivo, pero el valor práctico está por evaluar.



### Líquido de higr

Otra fuente
ticos[4], líquido as
va al líquido amn
plicadas por higr
las muestras cita

## DIAGNÓSTIC

La posibili
riesgo aumentad
Citogenética mé
de enfermedades
diagnósticos pre
mosómicas.

Desde las p
30 años, se ha av
técnicas de obte
nuevos grupos d
gen y consecuen
genético más pr

### Grupos de ries

A las indi
cromosómica eq
riesgo por scree
do a los problem
dad en la gestant
pendientemente

En cuanto
el medio de ide
ciones evidenci
oscilan entre el
opción fuese ac
ción de edad m

A veces s
fines diagnóstic
para una enfer
habiendo somet
aborto, debería
obtenerse.

### Edad materna

El princip
para otras trisor

### Líquido de higroma quístico, ascítico, y efusión pleural

Otra fuente alternativa de células fetales son los líquidos serosos de higromas quísticos[4], líquido ascítico, y efusiones pleurales[5,6] que pueden utilizarse como una alternativa al líquido amniótico tradicional o a la sangre fetal, especialmente en gestaciones complicadas por higromas quísticos o hydrops fetal, donde a veces puede ser dificil obtener las muestras citadas debido a la obstrucción o al oligoamnios.

## DIAGNÓSTICO PRENATAL DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

La posibilidad de estudiar el cariotipo fetal en diferentes etapas de gestaciones de riesgo aumentado, se ha convertido en una de las principales áreas de aplicación de la Citogenética médica, y aunque ya es posible diagnosticar prenatalmente un gran número de enfermedades genéticas por técnicas bioquímicas y moleculares, la gran mayoría de los diagnósticos prenatales que se realizan siguen dirigidos a la detección de anomalías cromosómicas.

Desde las primeras amniocentesis para diagnóstico prenatal, realizadas hace más de 30 años, se ha avanzado considerablemente tanto en lo que respecta a la disponibilidad de técnicas de obtención de muestra que abarcan toda la gestación, como en la búsqueda de nuevos grupos de riesgo, técnicas citogenéticas, y sobre todo, en el conocimiento del origen y consecuencias de la patología cromosómica, lo que hace posible un asesoramiento genético más preciso.

### Grupos de riesgo

A las indicaciones tradicionales (edad materna avanzada, portadores de anomalía cromosómica equilibrada, e hijo previo con aneuploidía), se ha añadido el grupo de alto riesgo por screening bioquímico en suero materno, pero como se verá más adelante, debido a los problemas de interpretación de resultados, con la consiguiente confusión y ansiedad en la gestante, está por ver si llegará a ser el primer paso para cualquier gestante, independientemente de su edad[7].

En cuanto al screening de marcadores ecográficos, es cada vez con más frecuencia el medio de identificación de gestaciones de riesgo, ya que la mayoría de las malformaciones evidenciables por ecografía se asocian a una cromosomopatía en porcentajes que oscilan entre el 2% y el 60%, dependiendo del tipo de malformación, por lo que si esta opción fuese accesible para cualquier gestante, quizás habría que replantearse la indicación de edad materna por lo que respecta a las trisomías autosómicas 13, 18, y 21.

A veces se estudian los cromosomas cuando se hace diagnóstico prenatal con otros fines diagnósticos, como defecto del tubo neural,error metabólico o análisis molecular para una enfermedad mendeliana. Aunque no haya indicación citogenética específica, habiendo sometido a la mujer a un procedimiento invasivo, con el consiguiente riesgo de aborto, debería apreciarse cualquier información sobre el feto que pueda razonablemente obtenerse.

### Edad materna avanzada

El principal riesgo a edad avanzada es para síndrome de Down, y en menor grado para otras trisomías. Hay acuerdo en que este riesgo es suficientemente alto para que se

informe del mismo a las mujeres de 35 o más años y se les ofrezca amniocentesis. Aunque su utilización varía enormemente entre paises y regiones, ésto depende en su mayor parte de la forma en que reciben la información y de la variabilidad geográfica en cuanto a laboratorios disponibles.

### Portadores de anomalías equilibradas

Constituye un grupo minoritario pero de muy alto riesgo, por lo que debe considerarse la oferta de biopsia corial, aunque si el reordenamiento es muy pequeño puede no verse tan bien como en preparaciones obtenidas de líquido amniótico.

### Hijo anterior con síndrome de Down u otras trisomías autosómicas

Todos los estudios concuerdan en que el riesgo de recurrencia para trisomías es bajo. Para estimarlo es importante que se hayan estudiado los cromosomas del hijo o de los padres, si éste ha muerto, y que se considere la edad de la madre cuando nació el hijo.

En la práctica la mayoría de las parejas que han tenido un hijo con trisomía solicitan diagnóstico prenatal en un siguiente embarazo, incluso sablendo que la probabilidad de que recurra es baja, y ésto parece razonable porque están sensibilizados por el problema.

Para otros parientes de un niño con trisomía no hay evidencia de que exista un riesgo incrementado en su descendencia, y ésto debería aclararse cuando se diagnostica el niño para evitar preocupaciones innecesarias. Si el afectado no vive y no se conoce el tipo de trisomía, es preferible hacer a los parientes ansiosos el cariotipo en sangre, en lugar de hacer una amniocentesis innecesaria. Desgraciadamente, no existe todavía ninguna prueba que permita distinguir antes del embarazo las parejas con alto riesgo de tener un hijo trisómico.

### Malformaciones fetales detectadas por ecografía y crecimiento intrauterino retardado

En este grupo se encuentra una alta tasa de anomalías cromosómicas, y si bien el diagnóstico a veces no es suficientemente precoz para permitir la interrupción legal, es útil para decidir conducta obstétrica y para poder dar un asesoramiento genético adecuado.

A veces la amniocentesis y el cariotipo fetal se realizan por otras razones de validez cuestionable que deben valorarse individualmente.

## PROBLEMAS EN DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO PRENATAL

Aunque el diagnóstico prenatal cromosómico es ya una rutina, a veces hay problemas que lo complican, como la Contaminación por células maternas, que es una fuente de error potencialmente seria en diagnóstico prenatal, o el hallazgo de células con cariotipo normal y anormal en la misma muestra de líquido amniótico o vellosidad corial, que plantea el dilema de distinguir el verdadero mosaicismo[8], una anomalía in vivo, del pseudomosaicismo, en que las células con cariotipo anormal o bien han surgido en cultivo (in vitro), o derivan de tejidos placentarios y por tanto no son representativas del feto.



El hallazgo de
reordenamiento de no
bien plantea un gran c
zo.

## SCREENING DE M

La prevención
desde el principio a u
rior a 35 años.

Pero actualment
diana para diagnóstico
cuente de las anomalí
res tienen su primer h
gestantes menores de
y por tanto, el númer
supera el de los que n
síndrome de Down ba
ce la más eficaz desde
sociedad con distribuc
detectar un 33% del c

Por ello, hace ya
que poder ofrecer diag
abiertos del tubo neur
permitieron observar
(AFP) en sangre mate
dores como la β-hCG
conjugado (uE). El índ
trado su eficacia para
natal citogenético, de
incremento notable de

Esto puede perm
riesgo calculado a trav
temente de la edad ma
objetivo final sería al
índice de falsos positi

En la práctica la
no es completa, y ader
mosómica, pero el dar
viamente lo que ésto s
habían planteado el pr

En cualquier ca
amniocentesis, ya que
anomalía. Hay que di

El hallazgo de un pequeño cromosoma supernumerario [9,10] no identificable, o un reordenamiento de novo aparentemente equilibrado [11], en cultivos de células fetales, tambien plantea un gran dilema porque a veces no puede predecirse el resultado del embarazo.

## SCREENING DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN SUERO MATERNO

La prevención de anomalías cromosómicas se ha orientado mayoritariamente y desde el principio a un sector de población muy concreto, el de gestantes de edad superior a 35 años.

Pero actualmente nos planteamos si ésta es la mejor manera de elegir la población diana para diagnóstico prenatal citogenético. Es un hecho que la trisomía 21 es la más frecuente de las anomalías cromosómicas en nacidos vivos, y que la edad en que las mujeres tienen su primer hijo se ha desplazado hacia los treinta años o más. Pero el número de gestantes menores de 35 años sigue siendo muy superior al de las que superan esta edad, y por tanto, el número de niños con síndrome de Down que nacen de mujeres jóvenes supera el de los que nacen de madres de 35 o más años. Por lo tanto, una prevención del síndrome de Down basada en criterios de selección por edad materna solamente, no parece la más eficaz desde el punto de vista de la actuación sanitaria preventiva, ya que en una sociedad con distribución de edades de maternidad como la nuestra, solamente permitirá detectar un 33% del conjunto de las trisomías 21.

Por ello, hace ya varios años se pensó en la búsqueda de otros grupos de riesgo a los que poder ofrecer diagnóstico prenatal. Los programas de cribaje poblacional de defectos abiertos del tubo neural realizados en paises con alta frecuencia de estas malformaciones, permitieron observar que la trisomía 21 se asociaba a valores bajos de $\alpha$- feto proteina (AFP) en sangre materna. Este fue el punto de partida para la búsqueda de otros marcadores como la $\beta$-hCG (fracción b de la gonadotropina coriónica humana), y el estriol no conjugado (uE). El índice de riesgo calculado a partir de dos o tres marcadores ha demostrado su eficacia para seleccionar la población a la que debe ofrecerse el diagnóstico prenatal citogenético, de forma que aumentemos el número de fetos afectados detectados, sin incremento notable del número de amniocentesis practicadas.

Esto puede permitir extender el ámbito de la prevención a todas las gestaciones cuyo riesgo calculado a traves del screening pasa un nivel consensuado de 1:250, independientemente de la edad materna, mientras otras pueden evitársela si su riesgo es inferior, y el objetivo final sería alcanzar tasas de detección lo más cercanas posible al 100% con un índice de falsos positivos lo más bajo posible.

En la práctica la situación no es tan simple, porque la fiabilidad del triple screening no es completa, y además, solo el 2% de los embarazos seleccionados tiene anomalía cromosómica, pero el dar una cifra de riesgo basada en el screening, sin haber explicado previamente lo que ésto significa, crea una gran ansiedad a mujeres de bajo riesgo que ni se habían planteado el problema.

En cualquier caso, este screening no debe enfocarse como una alternativa a la amniocentesis, ya que permite seleccionar embarazos de riesgo pero no diagnosticar la anomalía. Hay que diferenciar claramente entre tests de screening que se realizan para

identificar miembros de una población con riesgo incrementado de una determinada enfermedad, y tests diagnósticos, que sirven para detectar una enfermedad en individuos concretos.

## NUEVAS TECNOLOGÍAS EN DIAGNÓSTICO PRENATAL

Aunque el diagnóstico prenatal de enfermedades genéticas está bien establecido en los paises desarrollados, todavía presenta problemas relacionados con la carga emocional de las gestantes que esperan un diagnóstico en células cultivadas (10-15 días) el riesgo de las pruebas invasivas de obtención de muestra, y el tener que enfrentarse a una decisión tan complicada como la interrupción de un embarazo a veces no muy precoz.

Para hacer frente a cada uno de estos problemas, en la última década se han desarrollado nuevos métodos,pero ésto no debe darnos la impresión de que las técnicas invasivas actualmente en uso, y de las que aún dependemos, sean peligrosas o poco fiables; se trata de llegar a un DP más rápido, menos invasivo y más precoz.

### Diagnóstico prenatal de aneuploidías en interfase

Recientemente se han desarrollado las técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH), que se basan en la hibridación de sondas o fragmentos exógenos de ADN, con el segmento complementario de ADN cromosómico(o ADN diana), y pueden realizarse en amniocitos sin cultivar, ofreciendo la posibilidad de diagnóstico prenatal rápido de las anomalías cromosómicas más frecuentes [12,13] (trisomías 21, 13, 18, y aneuploidías de los cromosomas sexuales).

A las grandes ventajas de obtención de resultados en 24-48h y un menor coste, hay que contraponer algunos inconvenientes,

1) No permite la detección de anomalías estructurales en conjunto, sino que está restringida a las que específicamente se buscan.
2) La sensibilidad y especificidad de la FISH depende de una serie de parámetros que varían en función del tipo de célula, de la sonda utilizada,y de las técnicas de preparación utilizadas. Por lo tanto, cada laboratorio debe determinar su propia sensibilidad y especificidad, e incluir en sus protocolos medidas de control de calidad.
3) Los resultados son susceptibles de interpretación, puesto que dependen de la morfología de los puntos y evaluación estadística de los resultados del recuento.
4) La contaminación con células maternas [14] puede producir resultados falsos negativos.

En estos momentos, un resultado normal de FISH debe siempre completarse con un análisis citogenético completo de células cultivadas. Un resultado anormal de FISH por sí solo no puede ser la base de ninguna acción terapeutica irreversible [15].

## ANÁLISIS DE CÉLULAS FETALES EN SANGRE MATERNA

Tanto el líquido amniótico como las vellosidades coriales constituyen un excelente material para el diagnóstico citogenético y de determinadas enfermedades monogénicas y metabólicas, porque tienen muchas células que se pueden cultivar. Pero la amniocentesis



y la biopsia corial im
supera al riesgo de que
últimos años se han de
gestantes, como la Ecc
cadores en sangre mat
seguros, la fiabilidad d
metros ecográficos sol

Debido a estas li
interes por desarrollar
tiene más posibilidades

De los tres tipos
materna (linfocitos, er
potencial en el diagnós
10% de las células roja
periodo de vida de 90 d
el ADN necesario para
esfuerzos que se están r
se consigue un pequeñ
enfermedades monogén
ble.

El costo por ahora
cificidad de la técnica, p
ning en la población ge

## DIAGNÓSTICO GEN

El diagnóstico pre
prenatal, que hace posib
subsiguiente de los no a

La eficacia del DP
ción asistida (FIV conve
empleada, sea lo suficien
una o dos células (gamet

El DPI puede reali
concepcional) y embrion
seleccionarse gametos qu
portadores de anomalías g
ello supone.

Pero por razones téc
nóstico preconcepcional
materna, porque el anális
genética complementaria
ticas genéticas del ovocit
utilización posterior, no p

y la biopsia corial implican un riesgo de pérdida fetal (0,5-2 %), que en muchos casos supera al riesgo de que el feto padezca alguna enfermedad genética diagnosticable. En los últimos años se han desarrollado técnicas no invasivas dirigidas a la población general de gestantes, como la Ecografía en diferentes periodos de la gestación, y el screening de marcadores en sangre materna, ya mencionados. Sin embargo, estos métodos no son siempre seguros, la fiabilidad del triple screening no supera el 60%, y las alteraciones en los parámetros ecográficos solo se presentan en algunas anomalías cromosómicas.

Debido a estas limitaciones, en la última década se ha experimentado un creciente interes por desarrollar técnicas no invasivas para obtener células fetales. El método que tiene más posibilidades es el diagnóstico en células fetales aisladas de la sangre materna.

De los tres tipos de células fetales que cruzan la placenta y circulan en la sangre materna (linfocitos, eritroblastos, y células trofoblásticas), las que presentan un mayor potencial en el diagnóstico prenatal son los eritroblastos fetales [16,17], pues constituyen el 10% de las células rojas en la semana 11 y el 0,5% en la semana 19. Además, tienen un periodo de vida de 90 días aprox., con lo que no persisten de previos embarazos, y tienen el ADN necesario para realizar análisis genéticos y cromosómicos. Pero a pesar de los esfuerzos que se están realizando para conseguir aislar estas células, en la actualidad solo se consigue un pequeño número de las mismas, y por ello, el diagnóstico prenatal de enfermedades monogénicas y anomalías cromosómicas en estas células todavía no es fiable.

El costo por ahora es excesivo y todavía queda por dilucidar la sensibilidad y especificidad de la técnica, por lo que aún es prematuro evaluar su implantación como screening en la población general de embarazadas [18].

## DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

El diagnóstico preimplantacional [19] (DPI) es una forma muy precoz de diagnóstico prenatal, que hace posible el estudio genético de gametos y/o embriones, y la selección subsiguiente de los no afectos para la concepción o la transferencia uterina.

La eficacia del DPI va a depender de que la combinación de técnicas de reproducción asistida (FIV convencional o ICSI) y técnicas de análisis genético (PCR y FISH) empleada, sea lo suficientemente específica y sensible como para obtener información de una o dos células (gametos o blastómeros de un embrión)

El DPI puede realizarse mediante análisis genético de gametos (diagnóstico preconcepcional) y embriones (postconcepcional). El primero tiene la ventaja de que pueden seleccionarse gametos que potencialmente darán embriones sanos, eliminando gametos portadores de anomalías genéticas en lugar de embriones, con las implicaciones éticas que ello supone.

Pero por razones técnicas, las posibilidades de éxito son menores, y además, el diagnóstico preconcepcional solo es posible para enfermedades genéticas de transmisión materna, porque el análisis se realiza en el corpúsculo polar [20], que presenta una dotación genética complementaria a la del oocito, y su estudio nos permite deducir las características genéticas del ovocito. Como el análisis genético de los espermatozoides impide su utilización posterior, no pueden diagnosticarse anomalías genéticas de herencia paterna.

## ASESORAMIENTO GENÉTICO TRAS EL DIAGNÓSTICO PRENATAL DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Ante el hallazgo de una anomalía cromosómica fetal, el asesoramiento debe hacerse de la manera más clara y precisa posible, cuidando de no comprometer la autonomía de la pareja en el proceso de toma de decisión respecto a su embarazo.

Aunque la decisión de interrumpirlo o continuarlo va a estar influenciada por factores como la filosofía de la vida de la pareja, su enfoque religioso, estatus socioeconómico, y si se trata de un embarazo deseado o uno tardío no planificado, la percepción de las consecuencias clínicas de algunas anomalías va a servir como base para la decisión. Por ello, cuando se encuentra una anomalía es necesario discutir en detalle con la pareja las implicaciones de esta anomalía particular, considerando que los riesgos que cada pareja está dispuesta a asumir son muy diferentes. Como la percepción del riesgo es subjetiva, el tipo de persona o pareja que se enfrenta a un riesgo genético no merece menos consideración que el grado de riesgo. Pero naturalmente, un estimador preciso proporciona un punto de referencia importante para tomar decisiones.

Por otra parte, la imprecisión en el diagnóstico y asesoramiento puede llevar a la interrupción de gestaciones de muy bajo riesgo, en casos en que la predicción del resultado puede ser dificil.

Hay acuerdo general entre los profesionales de la salud en que las decisiones concernientes a la terminación de un embarazo tras el diagnóstico de anomalía fetal deben tomarlas la mujer y su pareja, con el soporte pero no la influencia de los profesionales. Esta no directividad se considera un requisito importante de cualquier asesoramiento. Pero el grado en que los diferentes profesionales sanitarios están de acuerdo en seguir los protocolos no se conoce.

### Asesoramiento ante aneuploidía de cromosomas sexuales

El área más complicada es el asesoramiento prenatal ante aneuploidía de cromosomas sexuales (Turner, Klinefelter y triplo X), que tienen una alta incidencia en amniocitos de mujeres de 35 o mas años, alrededor de 1/250, y hasta tres veces superior en vellosidad corial, siendo el grupo de anomalias cromosomicas que se diagnostican con mas frecuencia despues del sindrome de Down. En vista de ello, no parece logico que en la consulta previa al diagnostico prenatal por edad materna nos enfoquemos en la trisomia autosomica, porque cuando se diagnostica una ACS, los padres se enfrentan a situaciones de las que nunca habian oido hablar y para las que no estan en absoluto preparados.

El asesoramiento genetico para estas anomalias es dificil debido a su variabilidad y a la escasez de datos de estudios longitudinales de individuos sin seleccionar, por lo que su detección inesperada en diagnostico prenatal compromete a los padres en decisiones dificiles con respecto a la posible terminación del embarazo, ante un pronóstico impredecible con un amplio rango desde casi la normalidad hasta un handicap moderadamente severo.

Hay estudios que sugieren que la elección de continuar el embarazo es más frecuente cuando la información la transmite un genetista clínico. Uno de estos estudios[21] evalua los diferentes métodos de los obstetras, genetistas, y asesores genéticos en Inglaterra y Gales para el DP del síndrome de Klinefelter. Al preguntar a estos profesio-



nales si asesorarían no
tivamente a favor de la
asesorarían no directiv
más obstetras asesoran
tistas y 2% para enfer
(31% obstetras, 44% g
sión depende del tipo
tarse con dos profesion

### Asesoramiento ante e

Debido a que el
trarla en diagnóstico p
se trata y podrá decidir
que habían recibido est
las recomendaciones si

- Asegurarse de
  diagnóstico pre
- Comunicar el d
- No hacer supos
- Dar informació
  razo y criar a su
- Dar material esc
  rencias sobre as
- No acentuar lo
- No utilizar termi
- No mostrar pena
  mientos de pérdi

nales si asesorarían no directivamente, directivamente en favor de la terminación, o directivamente a favor de la continuación, las mayores diferencias fueron que más enfermeras asesorarían no directivamente (70% comparado con 47 y 42% genetistas y obstetras), y más obstetras asesorarían en favor de la terminación (27% comparado con 9% para genetistas y 2% para enfermeras). En favor de la continuación las proporciones son similares (31% obstetras, 44% genetistas, y 28% enfermeras). Se suscita la cuestión de si la decisión depende del tipo de profesional que una mujer consulta, lo que podría tratar de evitarse con dos profesionales en la consulta.

**Asesoramiento ante el diagnóstico prenatal de trisomía 21**

Debido a que el síndrome de Down es una anomalía conocida de todos, al encontrarla en diagnóstico prenatal se corre el riesgo de presuponer que la pareja sabe de qué se trata y podrá decidir sin muchas explicaciones. De una entrevista amplia a 10 madres que habían recibido este diagnóstico y habían decidido continuar su embarazo se derivan las recomendaciones siguientes para los profesionales sanitarios:

- Asegurarse de que los padres comprenden el significado de todas las pruebas de diagnóstico prenatal
- Comunicar el diagnóstico en persona, y a los dos padres al mismo tiempo
- No hacer suposiciones ni emitir juicios sobre la decisión de los padres
- Dar información objetiva e imparcial sobre las tres opciones: continuar el embarazo y criar a su hijo, continuarlo y darlo para adopción, interrumpir el embarazo
- Dar material escrito actualizado sobre el síndrome de Down, y proporcionar referencias sobre asociaciones y programas de síndrome de Down
- No acentuar lo negativo
- No utilizar terminología negativa
- No mostrar pena por los padres pero sí ser conscientes de que pueden tener sentimientos de pérdida.

## BIBLIOGRAFIA


1.-Daniel A, NG A, Kuah KB, Reiha S, Malafiej P. A study of early amniocentesis for prenatal cytogenetic diagnosis. *Prenat diagn* 1998; 18: 21-28.

2.-Adinolfi M, Sherlock J, Tutschek B, Halder A, Delhanty J, Rodeck C. Detection of fetal dells in transcervical samples and prenatal diagnosis of chromosome abnormalities. *Prenat diagn* 1995; 15: 943-949.

3.-Isahi D, Amiel A, Diukman R, Cogan O, Lichtenstein Z, Abramovici H, Fegjin MD. Uterine cavity lavage: adding FISH to conventional cytogenetics for embrionic sexing and diagnosing common chromosomal aberrations. *Prenat diagn* 1995; 15: 961-965.

4.-Ville Y, Borghi E, Pons JC, Lelorc HM. Fetal karyotype from cystic hygroma fluid. *Prenat diagn* 1992; 12: 139-143.

5.-Gole LA, Anandakumar C, Bongso A, Chua TM, Wong YC, Ratnam SS.Analysis of cystic higroma, ascitic, and pleural fluids by conventional lymphocyte culture and fluorescent in situ hybridization. *Prenat diagn* 1997; 17:1151-1157.

6.-Costa D, Borrel A, Margarit E, Carrió A, SolerA, Balmes I, Estivil X, Fortuny A. Rapid fetal karyotype from cystic higroma an pleural effusions. *Prenat diagn* 1995; 15:141-148

7.-Kellner LH, Weiss RR, Weiner Z, Neuer M, Martin GM, Schulman H. The advantages of using triple-marker screening for chromosome abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 831-836.

8.-Hsu LYF et al. Rare trisomy mosaicism diagnosed in amnocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 1997; 17: 201-242.

9.-Hook EB, Cross PK. Extra structurally abnormal chromosomes (ESAC) detected at amniocentesis: frequency in approximately 75,000 prenatal cytogenetic diagnoses and association with maternal and paternal age. *Am J Hum Genet* 1987; 40: 83-101.

10.-Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 995-1013.

11.-Fryns JP, Kleczkowska A, Kubien E, Van den Berghe H. Excess of mental retardation and/or congenital malformation in reciprocal translocations in man. *Hum Genet* 1986; 72:1-8.

12.-Bryndorf T, Christensen B, Vad M, Parner J, Carelli MP, Ward BE, Klinger KW, Bang J, Philip J. Prenatal detection of chromosome aneuploidies in uncultured chorionic villus samples by FISH. *Am J Hum Genet* 1996; 59:918-926.

13.-Philip J, Bryndorf T, Christensen B. Prenatal aneuploidy detection in interphase cells by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Prenat Diagn* 1.994; 14:1.203-1.215.

14.-Cuatrecasas E, Catalá V, Acevedo MJ, Crespo M, Serés A. Contaminación materna en líquido amniótico detectada mediante citogenética e hibridación in situ. *Progresos en diagnóstico prenatal* 1.996; 8: 244-251.





15.-Ward BE, Gerse
Sandlin C, Warre
ploidies by fluor
mens. *Am J Hum*

16.-Simpson JL. Isola
*Diagn* 1994;14:1

17.-Golberg JD. Fetal
*Am J Hum Genet*

18.-Ramos C, Rodrig
fetales en sangre

19.-Lissens W, Serm
Steirteghem A, Li
*Inher Metab Dis*

20.-Munné S, Darley
preimplantation di

21.-Marteau T, Drake
mality: the differi
ses. *J Med Genet*

15.- Ward BE, Gersen SL, Carelli MP, McGuire NM, Dackowski WR, Weinstein M, Sandlin C, Warren R, Klinger KW. Rapid prenatal diagnosis of chromosomal aneuploidies by fluorescence in situ hybridization: clinical experience with 4.500 specimens. *Am J Hum Genet* 1993; 52:854-865.

16.- Simpson JL. Isolating fetal cells in maternal circulation for prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 1994;14:1229-42.

17.- Golberg JD. Fetal cells in maternal circulations: Progress in Analysis of a rare event. *Am J Hum Genet* 1997;61:806-9.

18.- Ramos C, Rodriguez de Alba M, Palomino P, Sanz R, Ayuso C. Análisis de células fetales en sangre materna. *Progresos en Diagnóstico Prenatal* 1998;10-3: 100-103.

19.- Lissens W, Sermon K, Staessen C, Van Assche F, Janssenswillen C, Joris H, Van Steirteghem A, Liebaers I. Review: Preimplantation diagnosis of inherited disease. J *Inher Metab Dis* 1996;19: 709-723.

20.- Munné S, Darley T, Sultan KM, Grifo J, Cohen J. The use of first polar bodies for preimplantation diagnosis of aneuploidy. *Mol Hum Reprod* 1995;1:1014-20.

21.- Marteau T, Drake H, Bobrow M. Counselling following diagnosis of a fetal abnormality: the differing approaches of obstetricians, clinical geneticists and genetic nurses. *J Med Genet* 1994;34:864-867.