



2.2 Pruebas prenatales para el diagnóstico de síndrome de Down

Al tratarse de una alteración cromosómica que tiene lugar durante la concepción o muy poco después de ella, las modernas técnicas han permitido diagnosticar el síndrome de Down durante la etapa fetal. Como ya se ha indicado, el diagnóstico exige visualizar los tres cromosomas 21 o cuantificar la triple presencia de ADN de ese cromosoma en las células fetales. Pero hay otras técnicas que permiten sospechar con grados variables de precisión la presencia de un feto con trisomía 21. Por eso es preciso diferenciar entre las pruebas exploratorias o de cribado, presuntivas, y las pruebas de diagnóstico o confirmatorias. Las primeras tienen la ventaja de no ser agresivas y dan la señal de alerta, mientras que las segundas son más agresivas pero aseguran el diagnóstico. (Actualmente se está trabajando de manera intensa en una técnica no agresiva con valor diagnóstico: medición de ADN o de ARN propios del cromosoma 21 fetal en la sangre materna).

a) Pruebas exploratorias o de cribado

Son de dos tipos: análisis ecográfico y análisis bioquímicos de sangre.

Cribado prenatal ecográfico. Dentro de las técnicas de cribado prenatal no invasivo la ecografía es uno de los más importantes y extendidos. La ecografía se realiza con un equipo que emite ondas de sonido de alta frecuencia hacia las estructuras corporales, y recoge los ecos provocados para proyectarlos como imágenes. La prueba ecográfica se inicia muy tempranamente en el embarazo (10-12 semanas). Son múltiples los indicadores (*marcadores*) ecográficos que pueden hacer sospechar que el feto puede tener síndrome de Down, aunque no todos ellos tienen el mismo valor pronóstico. Uno de los marcadores más potente es el pliegue o translucencia nucal que indica la presencia de un pliegue en la nuca más grueso de lo normal, debido a la acumulación de líquido subcutáneo en la nuca del bebé. No es un signo definitivo de síndrome de Down sino que puede aparecer con otros trastornos cromosómicos. Se considera que un feto tiene un pliegue engrosado cuando la medición de la distancia entre la piel de la nuca y el hueso supera el percentil 95. Se han de realizar cálculos estadísticos que tengan también en cuenta la edad de la madre y la semana de gestación. Esta prueba ha de ser realizada por ecografistas con experiencia, que posean un equipo emisor y receptor de alta resolución y tecnología avanzada. Otro de los parámetros que está adquiriendo importancia es la presencia o no de osificación del hueso de la nariz fetal; si el hueso no está formado a las doce semanas es más probable que se trate de un feto con síndrome de Down. Las cardiopatías congénitas son frecuentes en el síndrome de Down y muchas de ellas son detectables *in utero* mediante ecocardiografía fetal.

Cribado bioquímico. Se basa en la determinación en suero materno de una serie de sustancias bioquímicas de origen fetal o placentario. El *cribado* debe conjugar-

se con la edad materna, ajustada al momento del parto, y ser calibrado según la semana de gestación para establecer la probabilidad de que el feto tenga síndrome de Down.

El cribado puede ser de dos tipos, dependiendo de cuándo se realice: en el **primer trimestre** de gestación, el estudio más extendido es la valoración de los niveles en suero materno de la PAPP-A (Pregnancy Associated Placental Protein – A) y el nivel de la fracción b libre de la HCG o *free b* (Hormona Gonadotropina Coriónica). Este análisis se debe realizar entre las 8 y 12 semanas de gestación (SG). Los valores se expresan en términos absolutos, pero para su ponderación informática se han de transformar en valores relativos, los MoM (*Multiples of the Media*) o valores de la mediana, establecidos para cada semana de gestación ajustados según la ecografía. Para aumentar su precisión, el *cribado* de primer trimestre puede complementarse con los valores del pliegue nucal medidos en MoM en la ecografía realizada en la 12 semana de gestación, es el conocido como **cribado combinado**, conjuntando así edad materna, bioquímica y ecografía.

En el **cribado de segundo trimestre**, la extracción de sangre materna ha de realizarse entre las 14 y 17 semana de gestación ecográfica, de preferencia en la 15-16. En este caso se sustituye la PAPP-A por los niveles de a-fetoproteína, y en ocasiones además se valoran los niveles de estriol. Los valores elevados de a-fetoproteína superiores a 3 MoM, pueden ser indicativos de que el feto tenga un defecto del tubo neural, espina bífida.

El resultado del *cribado* es un coeficiente de riesgo, una posibilidad sobre X de que ese feto tenga el síndrome de Down. Se considera que un riesgo es alto cuando es superior a 1/250; así una posibilidad entre cien (1/100) sería un riesgo alto y una entre quinientas sería un riesgo bajo. Se trata de un sistema de pruebas de cribado o de selección poblacional, en ningún caso son pruebas diagnósticas de síndrome de Down.

El **índice de falsos positivos** (casos en que el riesgo es alto a pesar de que son fetos normales), suele estar entre el 3% y el 5% de la población. La **tasa de detección** (embarazos con síndrome de Down que por sus valores son situados correctamente en el grupo de alto riesgo) está entre el 60 % y el 90%. El *cribado* de primer trimestre y el *cribado* combinado tienen una mayor tasa de detección. De lo expuesto se desprende que (según el método utilizado) entre un 10% y un 40% de embarazos con fetos con síndrome de Down sometidos a este cribado serán catalogados como de bajo riesgo son los **falsos negativos**.

Es preciso insistir en que incluso la mejor combinación del cribado ecográfico y bioquímico tiene sólo un valor predictivo, no diagnóstico. El diagnóstico exige comprobar la presencia de tres cromosomas 21.

b) Pruebas diagnósticas

Requieren métodos invasivos cuya finalidad es la obtención de una muestra de tejido fetal. Aunque son múltiples los tejidos fetales que se pueden obtener, los que por su accesibilidad son más fáciles de conseguir son tres: la placenta o corion, el líquido amniótico y la sangre fetal. Así tendremos respectivamente la biopsia de corion (BC), la amniocentesis y la cordocentesis.

Biopsia de corion. La BC consiste en la obtención de una muestra de corion, que es el tejido que posteriormente constituirá la placenta. Este tejido ha de tener la misma información genética que el feto, por proceder ambos de la misma célula original. Según la vía de acceso al tejido corial, el riesgo de pérdida fetal atribuible a este sistema de muestreo es de un 1% cuando lo practican profesionales experimentados. Este riesgo debe añadirse al de pérdida fetal propio del embarazo durante un periodo de unos días. La BC tiene que realizarse preferentemente entre las semanas 10 y 13 de gestación. Los resultados se obtienen al cabo de unos pocos días, entre 2-7 días para el análisis directo de la muestra y 12-15 días para los cultivados.

Amniocentesis. Consiste en la obtención de una muestra de líquido amniótico, en el que hay células de descamación fetal, por lo tanto con la misma dotación cromosómica que el feto. La vía de acceso al líquido es por punción abdominal, siempre con control ecográfico. Esta técnica tiene un riesgo de pérdida fetal situado entre un 0,5% y un 1% cuando es realizada por profesionales debidamente entrenados; este riesgo incrementa durante unos días el riesgo de pérdida fetal propio del embarazo. La amniocentesis debe realizarse preferentemente después de la semana 15 de gestación, ya que la poca cantidad de líquido amniótico existente antes de esa semana y el consiguiente incremento de riesgo de pérdida fetal desaconsejan realizar la prueba en periodos más precoces. Al igual que en la BC, se trata de un análisis fetal indirecto, pues se estudian células que proceden de la célula original, por lo tanto si la primera tenía una trisomía 21 u otra alteración cromosómica, se verá reflejada en la muestra. La fiabilidad es muy alta, superior al 99%. Las células de la muestra pueden analizarse directamente en 24-48 horas, por los métodos de FISH o PCR. El resultado definitivo es el estudio citogenético (cariotipo), para lo cual es preciso un cultivo celular, en cuyo caso el análisis puede demorarse entre 12-18 días.

Cordocentesis. Es un método extraordinario que solo se utiliza en casos excepcionales. Consiste en la punción del cordón umbilical a través de la pared abdominal de la madre, para la obtención de sangre fetal; en el caso de síndrome de Down sería para el estudio del cariotipo fetal. En comparación con los otros métodos, su riesgo de pérdida fetal es alto, situado en el 3% cuando la punción se realiza en un centro experimentado. Esta prueba no se recomienda hacerla antes de las 20 semanas de gestación. Los resultados cromosómicos suelen tenerse antes de una semana.

Análisis de ADN fetal en la sangre de la madre. Es una técnica en fase experimental que permitirá un diagnóstico preciso y relativamente precoz por un método no invasivo. Requiere alta tecnología.