

DIAGNOSTICO PRENATAL: USO ACTUAL DE TECNICAS INVASIVAS EN NUESTRO ENTORNO

J Albert Balaguer Santamaría

Pediatra. Médico adjunto del Servicio de Pediatría del Hospital Universitari St. Joan Reus. Tarragona.

Profesor Asociado de la Universitat Rovira i Virgili.

Tarragona

y Eduardo Gomez de la Cruz

Estudiante de Psicología. Universitat Rovira i Virgili.

Tarragona

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico precoz como objetivo

El diagnóstico precoz es siempre una de las metas de la actuación médica. Su importancia se relaciona con un múltiple beneficio sobre la persona portadora de una enfermedad: permite evitar todo aquello capaz de empeorar su evolución, iniciar el freno de su progresión y, eventualmente, instaurar unas medidas terapéuticas antes de nuevas secuelas irreversibles. En todo caso facilita la emisión prudente de un pronóstico.

En el terreno de la pediatría, algunas prácticas bien establecidas se sustentan sobre estas bases. Así, por ejemplo, es rutinario en países industrializados, el cribado neonatal para la detección de determinadas enfermedades. Con este objeto, en nuestro país, se efectúa una prueba analítica en sangre de todo recién nacido para detectar el hipotiroidismo y la fenilcetonuria. La elección de un cribado universal para la detección de estas dos entidades se debe a que se cumplen en ellas unas determinadas características: dis-

ponemos de un sistema de detección simple y fiable, ambas tienen una incidencia relativamente alta (1 caso por cada 4500 y 14000 recién nacidos vivos, respectivamente), y las dos cuentan con un tratamiento que comenzado precozmente consigue prácticamente evitar sus graves manifestaciones posteriores. Muchas otras enfermedades congénitas no pueden beneficiarse actualmente de esta estrategia al no disponer de una prueba diagnóstica fiable o una terapia suficientemente efectiva. [Kliegman, 1997]

Diagnóstico prenatal en la medicina actual

El diagnóstico prenatal (DP) se contempla inicialmente con la misma perspectiva que el cribado neonatal mencionado. En realidad se trata de un paso más en este adelantarse a detectar la enfermedad antes de que se manifieste. Entre los beneficios atribuidos al DP, caso de demostrar patología, está la posibilidad de instaurar una terapia precoz o la preparación adecuada para el nacimiento de un hijo enfermo o deficiente. En muchos casos, sin embargo, un final fácilmente abordado es la decisión de terminar con el embarazo. En caso de que el DP informe sobre la normalidad del hijo esperado, se ha destacado su efecto tranquilizador sobre unos padres preocupados por la posibilidad contraria. [Golbus, 85]

Entre los métodos actuales de DP suele distinguirse entre técnicas invasivas (TI) y no invasivas. Las técnicas no invasivas son bien conocidas y su principal representante es la ecografía; otras más modernas como la resonancia magnética, son de escasa utilización clínica actual pero de probable implantación en el futuro, si se despejan las dudas sobre su

inocuidad [Colletti, 96]. Entre las invasivas, unas se efectúan sobre la madre mediante la extracción de determinadas analíticas sanguíneas que pueden informar indirectamente sobre el estado fetal, otras requieren una intervención sobre el feto y la madre. Entre las primeras se encuentran las mediciones de alfa-fetoproteína, hormona gonadotrofina corionica, estriol, etc.; una combinación de ellas es conocido con el nombre de Cribado Bioquímico (CB) o "triple screening". Las mas propiamente invasivas son las que requieren una acción hacia el feto a través de la madre. Entre estas se encuentran la Amniocentesis (AC), Cordocentesis (CC), Biopsia Corial (BC) y Fetoscopia (FC).

Objetivos, material y métodos

Con objeto de pulsar el estado actual del DP mediante técnicas invasivas (TI) en nuestro entorno y su relación con los resultados perinatales, se evaluaron las comunicaciones presentadas al XVI Congreso Nacional de Medicina Perinatal celebrado en Cádiz en Noviembre de 1997. Este congreso tiene lugar cada 2 años y es el exponente más representativo del estado de la investigación clínica y asistencia perinatal en España. En esta reciente edición, que acogió 47 ponencias y 711 comunicaciones, estuvieron representadas la práctica totalidad de Universidades y Centros de investigación y asistenciales más significados del Estado.

La recogida de datos se efectuó a través del libro de Ponencias, comunicaciones y posters publicado durante el congreso [SEGO-AAP, 97]. La evaluación de los resúmenes se efectuó tras una selección en la que se separaron los que exponían el uso de TI en

casos esporádicos de aquellos que describían su utilización en series o grupos de población más amplios. Para simplificar, hemos denominado a los primeros "resumen de Casos" y a los segundos "resumen de Series".

Para los estudios de Series se elaboró una plantilla en la que se recogía el título, la comunidad autónoma de procedencia del trabajo, las indicaciones de las pruebas diagnósticas, el número y tipo de pruebas efectuado, sus resultados y la evolución perinatalógica.

Resultados:

En el citado congreso de un total de 711 comunicaciones, 282 tenían temática obstétrica. De las 19 referidas específicamente a DP con procedimientos invasivos, 11 contenían descripciones de series amplias de estudio sistemático ("Series"), mientras que 8 se referían a casos aislados o pequeños grupos de ellos ("Casos"). La procedencia geográfica de los trabajos de Series se repartió entre Catalunya 5, Andalucía 2, Murcia 2, Canarias 1 y Valencia 1. La temática de las 11 Series estaba repartida del siguiente modo: 8 estudios sobre diagnóstico genético, 2 sobre patología infecciosa (varicela y toxoplasmosis) y uno sobre plaquetopenia.

Los estudios de Series incluyen un total de 6.950 AC y 139 CC específicamente cuantificadas. Los objetivos de dichas TI fueron el estudio genético de la muestra en todos los casos excepto 109 que se practicaron para la determinación de anticuerpos (74 anti Varicela y 35 frente a *Toxoplasma Gondii*). Una de las series está dedicada al seguimiento mediante TI de embarazos en madres afectas de Púrpura Trombocitopénica Idiopática,

aunque su resumen no explicita los resultados.

Los motivos para la indicación de la AC para estudios genéticos fueron en todos los casos la sospecha de un riesgo mayor que el de la población general de un hijo afecto de alteración cromosómica o la simple petición de los padres. Entre los motivos para las sospechas de riesgo se citan los antecedentes familiares, la edad materna avanzada o el resultado positivo del CB para cifras de riesgo estimado mayor a 1/270.

El resultado final del embarazo tras la detección de anomalías se especificó únicamente en 6 de las 11 series y fue de 26 casos de aborto provocado y 25 de muertes fetales accidentales tras el procedimiento (si bien se precisa que no todos los casos fueron atribuibles al mismo). No se registraron tratamientos efectuados sobre el feto a resultados del diagnóstico en orden a un intento curativo del mismo.

La proporción de muertes fetales tras la práctica de la AC se hizo constar en tres trabajos: 1.7 %, 2.5% y 15% -esta última en una serie de embarazos gemelares-. Uno de los trabajos estaba dedicado al control de la calidad de las TI en un seguimiento de 5 años. Los parámetros que se analizaron fueron la efectividad en la obtención de material por la punción, el seguimiento de los casos y las pérdidas fetales accidentales. Este último objetivo se consideraba cumplido cuando no superaba el 3%, y el estudio concluía que éste no se consiguió para todas las técnicas.

En los resúmenes no se han encontrado referencias a consideraciones éticas, angustia familiar, soporte emocional o consejo a las familias.

Comentarios y discusión

Con la presente exposición no se pretende deducir el estado actual del DP de los resúmenes de un Congreso, por más que éste sea el oficial convocado por las Sociedades Españolas de Pediatría y Ginecología-Obstetricia. Somos conscientes de que ni esta fuente es un registro nacional ni una encuesta global (que no existen), ni el obligado carácter escueto de dichos resúmenes permite siempre una perfecta obtención de los datos objeto del estudio. Sin embargo los resúmenes, con todas sus limitaciones, dan cuenta de la realidad actual con la frescura de las comunicaciones médicas, lejos de la oficialidad de las publicaciones, siempre más mediatizadas por la tendencia a la exposición preferente de las experiencias más positivas para el crédito de los autores. A pesar, pues, de las importantes limitaciones de nuestras fuentes, creemos que este análisis nos permite ofrecer una cierta idea del estado de la cuestión en nuestro país y, al hilo de ella, plantear algunas reflexiones.

No deseáramos que estos comentarios pudieran interpretarse como un juicio ético a determinados profesionales. Se trata de acercarse de algún modo a una realidad y valorarla desde una perspectiva general ética. Por ello no se citan pormenorizadamente los títulos completos de los trabajos seleccionados ni sus autores.

Un último preámbulo, antes del análisis de los resultados obtenidos, para precisar que nuestros comentarios van a ceñirse a algunos aspectos periféricos y evitarán argumentos de fondo que pensamos exceden el presente estudio. Abordar la cuestión de fondo del valor de la vida nos llevaría a la

consideración de que el respeto a esta vida incipiente merecería que los riesgos de los métodos diagnósticos fueran proporcionados a la gravedad de la enfermedad supuesta. Y en todo caso, que el fin de la acción diagnóstica debería favorecer la curación o alivio del paciente, por más que en este caso permanezca ligado de un modo especial a su madre que no es ajena a las decisiones terapéuticas [Sutton, 90]

El primer hecho que constatamos en este análisis es la masiva utilización de estos procedimientos invasivos de DP. Uno de los trabajos efectuados para cuantificar la renuncia a estas técnicas, expone cómo a lo largo de 4 años (92-95) se hicieron en un sólo Centro un total de 4113 indicaciones de TI, de las que únicamente no se efectuaron 65 por renuncia familiar.

Los datos obtenidos no nos permiten indagar en las causas de esta difusión. Posiblemente tendencias actuales de exigencia de seguridad, banalización del aborto, jurisprudencia y medicina defensiva consecuencia de ella, tengan que ver con este hecho.

Sin duda un punto muy significativo es el que proviene del análisis de los objetivos de las técnicas diagnósticas que se describen. Aunque las TI pueden utilizarse como herramienta diagnóstica y terapéutica sobre fetos con enfermedades como una eritroblastosis, transfusión feto-fetal, plaquetopenia, valoración de madurez fetal, cultivos microbiológicos ...etc. [DiLiberti, 92], los resultados del presente estudio parecen apuntar a que, en nuestro país, las TI son utilizadas en gran medida para el diagnóstico de defectos genéticos (8 de los 11 estudios de Series tenían este objetivo). A la luz de los resúmenes estudiados todavía merece más atención constatar

que, ni en un solo caso, las AC fueron seguidas de actuación terapéutica sobre el feto y sí en cambio de la inducción del aborto. Este hecho contrasta con la tendencia creciente a considerar al feto como paciente y al desarrollo de terapias que, intra o extra-útero, luchan por la supervivencia de niños de edades gestacionales cada vez menores. [Harrison, 91; Cockburn, 97]

Son especialmente llamativos dos trabajos (sobre la detección de infección fetal por varicela y toxoplasmosis) que parecen reflejar la voluntad de la madre como única base de determinadas actuaciones médicas. En ellos se expone el caso de 7 embarazadas con signos de infección a las que se les ofrecieron nuevas TI para identificar con mayor certeza el posible paso de la infección al feto. Estas madres rechazaron dichas pruebas y optaron por el aborto. Todo parece indicar que aquí subyacía además una incorrecta comprensión por su parte del riesgo real de enfermedad en su hijo, puesto que estudios amplios [Dufour, 96; Enders, 94] indican que la probabilidad de afectación del feto por una infección materna por varicela durante el primer o 2º trimestre de la gestación es mínima (0.6%).

Otro hecho destacable es la cuantificación de los riesgos de la técnica de la AC. Así, de los estudios que detallan resultados se deducen cifras mayores de mortalidad fetal que las referidas en la bibliografía médica (oscilantes entre 0.5 y 2% [Plouffe, 94; Dick, 96]). La proporción de muertes fetales encontradas aquí (entre 1.7 y 15%) habla de los peligros de esta técnica y debería ser un referente más a la hora de decidir su indicación.

Un buen número de trabajos de Series revisados (4 de 11) describen la utilización del

Cribado Bioquímico (CB) para el diagnóstico prenatal. La base científica para su práctica es la asociación encontrada entre bajas concentraciones de alfo-to-proteína y altas de gonadotrofina coriónica en sangre materna, con una mayor posibilidad de ser portadora de un hijo afecto de Sdr. de Down. Este método, a pesar de sus grandes limitaciones, ha alcanzado una importante difusión y no sólo ha sido adoptado por numerosos hospitales, sino que se ha planteado su extensión para el control de todo embarazo a cargo de la administración. Una de estas limitaciones del CB a la que nos referimos es su baja sensibilidad (alrededor del 60%)[Steer, 95; Fletcher J, 95]; es decir la posibilidad de obtener un resultado normal en una persona de riesgo sería del 40%. Este serio inconveniente pondría en peligro la viabilidad de cualquier otro método de diagnóstico de cribado [Fletcher R H, 89; Steer, 96].

El uso del CB para el control generalizado de los embarazos sigue, en síntesis el siguiente proceso. Se ofrece a la embarazada la práctica de este sencillo análisis de sangre (CB). Un resultado del CB positivo viene seguido de la indicación de amniocentesis. (El significado de un CB positivo es tener un riesgo estadístico dos o tres veces mayor al habitual de ser portadora de un hijo afecto de Sdr. de Down, es decir mayor a 1/250 frente al 1/700 que es el general). Una vez indicada la amniocentesis (AC), ésta mediante el cariotipo de las células del líquido amniótico obtenido, permitirá detectar -esta vez sí con una fiabilidad superior al 95%- el mencionado síndrome.

Un único estudio de los revisados fue dirigido específicamente a comprobar la eficacia del CB en nuestro medio. Los datos aportados al resumen no permiten conclusiones con vali-

dez estadística, pero en la franja de edad de madres menores de 35 años (para el que más se invoca la utilidad del procedimiento), éste no se mostró eficaz: Se efectuó la prueba en 76 embarazadas y de las 6 en que ésta fue positiva ningún hijo presentaba el síndrome; en cambio de entre las 70 con CB negativo hubo un recién nacido con Sdr. de Down.

Un estudio elaborado en Oxford [Fletcher J, 95] efectúa los cálculos para una campaña masiva de detección del Sdr. de Down en una población de medio millón de habitantes. Concluye que con un cribado universal mediante CB a toda embarazada y posterior consejo de la práctica de AC si el primero resulta positivo, se puede conseguir una disminución de los 11 casos previsibles por año a 7. El "precio" que esta operación tendría -sin incluir el de las vidas humanas perdidas en personas con Sdr. de Down- se cuantifica en 2.9 muertes de fetos normales y 160.000 libras (sin contar con el gasto de las AC, que correría por cuenta de las familias). Otra estrategia calculada fue la de ofrecer la AC a toda embarazada de 35 años o mayor. En este caso se practicarían unas 660 AC anuales y el número de fetos normales muertos sería de 6.6.

En los resúmenes analizados se refleja la práctica habitual en muchos centros de nuestro país. Se trata de una combinación de las dos expuestas en el estudio de Oxford, (CB ofrecido a toda embarazada y AC en las que el primero resulta positivo y en las mayores de 35 años). Aunque no parece que esta práctica provenga de una política sanitaria estatal, en algunas comunidades autónomas los protocolos de seguimiento del embarazo especifican el ofrecimiento de estas técnicas siguiendo las pautas expuestas.

Es de destacar que ninguno de los trabajos analizados se cuestione el componente ético de las TI o aspectos como los riesgos y la fiabilidad de estos procedimientos. La gran difusión de estas técnicas (que puede considerarse eugenesia), en ocasiones vividas como algo casi impuesto y la angustia innecesaria que estas puedan generar, son otros aspectos ampliamente estudiados y debatidos por algunos autores [Sutton, 90; Statham, 93; Marteau, 93 y 95; Warner, 96; Mattei, 97] y que no aparecen reflejados en el Congreso estudiado.

Muchos de los aspectos negativos de la detección prenatal pueden tender a disminuir con el avance científico. Disminuirán los riesgos de determinadas técnicas y mejorará la capacidad predictiva de otras. Sin embargo, desde una antropología realista será difícilmente aceptable la desvirtuación del quehacer médico que supone dejar de diagnosticar para curar o aliviar a un ser humano que, por otro lado, es considerado cada vez más como paciente. La vertiente eugenésica de la generalización de estas técnicas con sus implicaciones de limitación de libertad etc., son otros aspectos que merecen ser tenidos en cuenta. Parece necesaria una reflexión de la sociedad y de los profesionales de la salud para devolver al embarazo su estatus de proceso natural. Su control humanizado permitirá descubrir indicios de enfermedad que, cuando no puedan ser curados, médicos, familias y la entera sociedad deberán asumir solidariamente.

Conclusiones:

Un número importante de embarazos controlados médicamente en nuestro país

parecen recibir la indicación de TI para descartar patología fetal.

La AC presentó una tasa de muertes fetales entre 1.7 y 15% (esta última en gestaciones gemelares), cifras superiores a las citadas comunmente en la bibliografía médica.

En los estudios de Series, los resultados del DP que descubrieron alguna anomalía, no se vieron seguidos de actuación terapéutica sobre el feto.

Algunos aspectos éticos, así como cuestiones acerca de la fiabilidad, riesgos y componentes emocionales de las TI, temas escasamente abordados en el congreso analizado, merecen reflexiones ulteriores.

Bibliografía:

Cockburn, F. Advances in perinatal medicine. The proceedings of the XV European Congress of Perinatal Medicine, Glasgow, Setember 1996. London: The Parthenon P G. , 1997.

Colletti PM. Computer-assisted imaging of the fetus with magnetic resonance imaging. *Comput Med Imaging Graph.* 1996; 20(6): 491-6

Dick PT. Periodic health examination, 1996 update: 1. Prenatal screening for and diagnosis of Down syndrome. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J.* 1996; 154(4): 465-79.

DiLiberti J H, Greenstein M A, Shulman S. Diagnóstico prenatal. *Ped Rev* (ed esp). 1992; 13 (9-10): 299-307.

Dufour P, de Bievre P, Vinatier D, et al. Varicella and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996; 66(2): 119-23

Elsas L J. Screening en el recién nacido. Rudolph A M (ed): *Pediatría*, 17ª ed. Barcelona: Labor 1985; pp. 262-266.

Enders G, Miller E, Craddock-Watson J et al. Consequences of varicella and herpes in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet.* 1994; 343: 1548-52.

Fletcher J, Hicks NR, Kay JD, Boyd PA. Using decision analysis to compare policies for antenatal screening for Down's syndrome. *BMJ*. 1995; 311(7001): 351-6.

Fletcher R H. Prevención. R. H. Fletcher, S. W. Fletcher, E. H. Wagner (eds): *Epidemiología Clínica*, 2ª ed. Barcelona: Consulta., 1989; pp. 157-171.

Ganiats TG . Justifying prenatal screening and genetic amniocentesis programs by cost-effectiveness analyses: a re-evaluation. *Med Decis Making*. 1996; 16(1): 45-50.

Golbus M S. Diagnóstico genético prenatal. Rudolph A M (ed): *Pediatría*, 17ª edc Barcelona: Labor 1985; pp. 249-252.

Harrison M R, Adzick N S. The fetus as a patient. Surgical considerations. *Ann Surg*. 1991; 213: 279-91.

Kliegman R. El feto y el recién nacido. Nelson W E, Behrman RE. (eds): *Tratado de pediatría* 15ª ed. Madrid: McGraw-Hill, 1997; pp. 550-551.

Marteau TM. Psychological consequences of screening for Down's syndrome. *BMJ*. 1993; 307: 146-7.

Marteau TM. Towards informed decisions about prenatal testing: a review. *Prenat Diagn*. 1995; 15(13): 1215-26.

Mattei JF, Rauch C. Genetique et societe: implications ethiques et juridiques. *Rev Prat*. 1997 Jan 15; 47(2): 182-6

Nichols V G, Bianchi D W. *Pediatría prenatal: las definiciones tradicionales de la especialidad ya no son aplicables*. *Pediatrics* (ed esp). 1996; 41(5): 323-327.

Nivelon Chevallier A. Le trisomique 21 doit-il etre la seule grande peur de la femme enceinte et de son accoucheur?. *Ann Genet*. 1991; 34(2): 53-4.

Plouffe L, Donahue J. Técnicas para el diagnóstico temprano del feto anormal. *Clin Perinatol de NA* (ed esp) 1994; 4: 723-741.

Reiter Johannes. *Medicina predictiva*. J. L del Barco (ed): Bioetica. Consideraciones filosófico-teológicas sobre un tema actual, 1ª ed. Madrid: Rialp., 1992; pp. 77-98.

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Asociación Española de Pediatría. Libro de ponencias, comunicaciones y posters del XVI Congreso Nacional de Medicina Perinatal. Cádiz. Octubre 1997

Statham H, Green J. Serum screening for Down's syndrome: some women's experiences. *BMJ*. 1993; 307: 174-176.

Steer P. Recent advances in obstetrics. *BMJ*. 1995; 311: 1209-12.

Steer P. Serum screening for Down's syndrome (letter, comment) . *BMJ*. 1996; 312: 975.

Sutton A. *Prenatal Diagnosis: Confronting the Ethical Issues*, 1ª ed. London: Linacre., 1990; pp. 77-98.

Warner D. Recent advances in obstetrics. Testing for Down's syndrome carries too much stress [letter; comment]. *BMJ*. 1996; 312(7027): 379.