

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Diagnóstico prenatal invasivo: estudios genéticos periconcepcionales

Cortesía del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. www.iecs.org.ar

Contexto clínico

La evaluación genética identifica personas con riesgo aumentado de concebir descendencia con desórdenes genéticos. Se recomienda recabar antecedentes familiares de primero y segundo grado. Como el diagnóstico se basa en las evidencias físicas (fenotipo) más que en síntomas, es importante contar con una descripción física detallada o documentación médica, particularmente de los recién nacidos fallecidos pronto después del nacimiento. La investigación de los progenitores intenta identificar heterocigotas (portadores) de desórdenes autosómicos recesivos o ligados al cromosoma X para proveer a los futuros padres información acerca de la probabilidad de que sus niños hereden un desorden genético, de modo que puedan considerar alternativas reproductivas (ej. diagnóstico prenatal con el tratamiento posible de fetos afectados, inseminación artificial si el portador es el hombre, donación del óvulo si es la mujer o evitación del embarazo). Para realizar rastreo prenatal es importante contar con una prueba simple, exacta, segura y accesible para un desorden sospechado; que el contexto étnico, racial, y geográfico permita su implementación; y que exista riesgo aumentado de un desorden genético específico, así como disponibilidad de tratamiento o de opciones reproductivas para los portadores identificados. Técnicas moleculares pueden estimar el riesgo teórico, evitando a veces la necesidad de diagnóstico prenatal invasivo. Por ejemplo, una mujer embarazada cuyo hermano es hemofílico tendría una probabilidad del 50% de portar el gen; mientras que si el rastreo demuestra que no lo porta, su riesgo de tener un niño con hemofilia es casi nulo. La edad materna avanzada es la indicación más frecuente de diagnóstico prenatal citogenético debido a que la frecuencia de descendencia con trisomías aumenta con la edad (ver tabla 1). La prevalencia de anomalías cromosómicas es de aproximadamente 0,5% de todos los nacimientos vivos, siendo 30% superior en fetos de 16 a 18 semanas de gestación que en neonatos, probablemente debido a la ocurrencia de abortos espontáneos. El rastreo prenatal no invasivo con marcadores serológicos estaría destinado a seleccionar a las pacientes con menor riesgo que las anteriores para ofrecerles diagnóstico citogenético a las que tengan marcadores alterados. El dosaje de alfa fetoproteína sérica materna, seguida en caso de encontrarse elevada del dosaje de gonadotropina coriónica humana y estríol, constituye el triple test serológico que se complementa con la ecografía obstétrica. Debería ofrecerse a pacientes menores de 35 años con riesgo mayor que el basal, pero no lo suficientemente elevado como para recomendar directamente el citodiagnóstico invasivo.

Tabla 1: riesgo de nacimiento con anomalías cromosómicas según edad materna.

Edad Materna	Síndrome de Down	Cualquier cromosomopatía*
20	1/1667	1/526
24	1/1250	1/476
28	1/1053	1/435
32	1/769	1/323
35	1/385	1/192
37	1/227	1/127
40	1/106	1/66
43	1/50	1/33
49	1/11	1/8

*Se excluye 47,XXX para edades 20 a 32 (datos no disponibles). Tomado de datos de Hook y cols (Obstetrics & Gynecology 58:282-282, 1981, JAMA 249:2034-38, 1983)

Descripción de las tecnologías

La amniocentesis se realiza entre las semanas 15 y 17 de la gestación. Inmediatamente antes del procedimiento debe

Adaptado de: Pichon Riviere A, Augustovski F, Cernadas C, Ferrante D, Regueiro A, García Martí S. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (www.iecs.org.ar). Diagnóstico prenatal invasivo: estudios genéticos periconcepcionales. Informe de Respuesta Rápida Nro 4. Buenos Aires, Argentina, Jun de 2003.

Bibliografía recomendada

Alfirevic Z. Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling for prenatal diagnosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2 2003. Oxford: Update Software. Alfirevic Z, von Dadelszen P. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2 2003. Oxford: Update Software American College of Obstetricians and Gynecologists. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. ACOG Practice Bulletin No. 27. Washington, DC: ACOG; Mayo 2001. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003; 7 (11).

realizarse monitoreo fetal con ecografía para determinar la actividad cardíaca fetal, la edad gestacional, la posición placentaria, la localización del líquido amniótico y el número de fetos. La biopsia de velloso coriónico se utiliza para el diagnóstico prenatal en el primer trimestre. Si bien su objetivo más frecuente en nuestro medio es la obtención del cariotipo para la detección de cromosomopatías, pueden dosarse la mayoría de las enzimas y se puede extraer DNA para estudios genéticos moleculares; no pudiendo utilizarse para las pruebas que requieren de líquido amniótico (ej. determinación de niveles de alfa fetoproteína para la investigación de defectos del tubo neural). Su ventaja es que los resultados están disponibles más tempranamente en el embarazo y que si son anormales, puede implementarse la terminación del embarazo (si así se requiriera y en países con legislación permisiva) o el tratamiento precoz del feto (ej.: dexametasona para prevenir la virilización en un feto femenino con deficiencia de 21-hidroxilasa). En ambos procedimientos el riesgo de pérdida fetal ronda el 0,5% por sobre la tasa de pérdida fetal basal de 3% y luego de ambos se administra inmunoglobulina antiRh0(D) a las madres Rh negativas no sensibilizadas.

Objetivos

Caracterizar las técnicas de diagnóstico citogenético prenatal y evaluar sus indicaciones.

Metodología

Se evaluaron bases de datos primarias y secundarias (PubMed, Lilacs, Cochrane, OVID, DARE, NHSEED) así como repositorios de guías de práctica clínica y políticas de cobertura de distintas instituciones.

Resultados

El diagnóstico prenatal invasivo a través de biopsia de velloso coriónico o amniocentesis puede recomendarse en las siguientes situaciones de riesgo para desórdenes genéticos, hereditarios, específicos y detectables:

- Edad materna mayor de 35 años al momento del parto (en caso de fertilización asistida con donación de huevo, este criterio debe aplicarse al donante).
- Ecografía fetal con signos probadamente asociados con aneuploidia.
- Marcadores serológicos maternos anormales: alfa fetoproteína, gonadotropina coriónica humana y estríol, en conjunto con la ecografía obstétrica.
- Anomalías cromosómicas en un nacimiento anterior o en los padres.
- Nacimiento anterior de niño con defectos de cierre del tubo neural o riesgo aumentado conocido (ej.: déficit de ac. fólico).
- Riesgo documentado para desórdenes genéticos simples de gen único o mendelianos (fibrosis quística, enfermedad de Tay-Sachs, síndrome de Marfan, distrofia muscular, anemia de células falciformes, anemia de Fanconi, talasemia, trastornos congénitos del metabolismo, etc.) o para otro trastorno fetal específico detectable.
- Abortos espontáneos recurrentes.

Conclusiones

Si bien no puede descartarse el derecho al conocimiento de los padres acerca de la salud de su descendencia y a la eventual preparación psicofamiliar para situaciones que no puedan modificarse. En los países con prohibición del aborto es controvertida la recomendación del diagnóstico prenatal invasivo, dado que significa exponer al embarazo a ciertos riesgos sin contar con una intervención terapéutica aceptada. Los casos pasibles de tratamiento fetal intrauterino escaparían a este concepto, pero en la práctica habitual son la excepción.

Cambios epidemiológicos mayores en el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL): estudio poblacional en 20 años en el reino unido (RU).

Blair P, et Al. LANCET 2006;367: 314-19.

El SMSL se define como una muerte súbita e inesperada en un lactante menor de un año, y que el examen postmortem, la historia clínica y las circunstancias de la muerte no ofrecen explicación suficiente. Hay varias causas involucradas, y la mayoría se producen antes de los 8 meses, con un pico entre los 3 y los 4 y muy pocos en el primer mes de vida. Los factores de riesgo son el sexo masculino; el pretérmino y el bajo peso de nacimiento; y el dormir en posición no supina. Si bien puede afectar a cualquier nivel socioeconómico, es más frecuente en los niveles bajos. En los estudios estos niveles socioeconómicos bajos se relacionan con madres fumadoras, madres jóvenes y familias numerosas.

Desde la implementación de la campaña en el Reino Unido "volver a dormir de espaldas" en la que se alentaba a los padres a hacer dormir a los lactantes apoyados sobre la espalda el número de muertes por SMSL bajo un 75% en Inglaterra y Gales.

Se realizó un estudio sobre datos de población entrevistada en sus hogares luego de una muerte súbita, en total 369 (300 SMSL y 69 de causa conocida, infecciones, lesión accidental o no, malformaciones congénitas o desórdenes metabólicos) en el condado de Aon en el RU en un período de 20 años (1984-2003). Un pediatra del grupo se contactaba con la familia en la sala de emergencias o en el hogar y preguntaba sobre la posición en la que el lactante dormía y la posición en la que fue hallado al momento del fallecimiento. Además se recababan datos del nivel socioeconómico, si la madre era soltera y si vivía sin pareja, si el lactante dormía solo o en la misma cama que un adulto y el tipo de cama (sofá o cama).

El cambio de posición de dormir de boca abajo a dormir apoyado sobre la espalda comenzó a realizarse en los 90', y esto reflejó una reducción en las muertes por SMSL, hubo además que cambiar la acción del personal de enfermeras sobretodo de neonatología que siguieron recomendando la posición prona o de costado para evitar la aspiración por vómitos que no tenía sustento científico.

El principal hallazgo del presente estudio fue que aumentó la proporción de SMSL en familias de bajos recursos, y en los padres que compartían la cama con el lactante, y especialmente si era en un sofá. Los autores recomiendan evitar este tipo de práctica para seguir reduciendo el número de lactantes afectados.

Efectos de comorbilidades y complicaciones postoperatorias en la mortalidad después de la fractura de cadera en ancianos: estudio de cohorte prospectivo observacional

Roche JJ et al. BMJ.2005;331:374-78.

Las fracturas de cadera secundarias a osteoporosis constituyen un problema de alto costo tanto financiero como médico, y la mayor parte se producen en mayores de 65 años. Varias causas se asocian a la mortalidad perioperatoria, en los tres primeros meses lo más frecuente es la combinación del trauma, la cirugía mayor y la edad de los pacientes con problemas médicos concurrentes y su baja reserva fisiológica. Este estudio se desarrolló para evaluar las complicaciones médicas postoperatorias y la asociación entre estas complicaciones y la mortalidad a los 30 días y al año después de la cirugía por fractura de cadera. Fue un estudio de cohorte prospectivo* de seguimiento a un año. En los cuatro años que duró el estudio, 2806 pacientes ingresaron al servicio de trauma por fractura de cadera de los que se excluyeron 358 por fracturas bilaterales o patológicas, los que murieron antes de la cirugía o no se operaron. De los 2448 pacientes incluidos, 80 % fueron mujeres y la edad media fue de 82 años (60 a 103). Se tomaron en cuenta como comorbilidades las enfermedades cardiovasculares, el accidente cerebrovascular (ACV), las enfermedades renales o respiratorias, la diabetes (DBT), enfermedades reumáticas, el Parkinson, el Paget, la ingesta de corticoides, el tabaquismo y el cáncer. Un 41% no presentó comorbilidades, un 35% sólo tenía una; un 17% dos y un 7% tres. Con respecto a complicaciones postoperatorias se incluyeron infecciones pulmonares, insuficiencia cardíaca, enfermedad tromboembólica, infecciones urinarias, infarto de miocardio, ACV y hemorragia gastrointestinal. El 14% presentó una complicación, el 5% dos; y el 1% presentó tres o más.

Este estudio confirma que las mayores complicaciones en este grupo de pacientes son las infecciones respiratorias y la insuficiencia cardíaca. Además, los pacientes con mayor cantidad de comorbilidades tienen mayor riesgo postoperatorio. La mortalidad a los 30 días fue de un 9% y al año fue del 33%. La mayor edad, el sexo masculino y la presencia de tres o más comorbilidades se asociaron con mayor mortalidad postoperatoria. Se deberían enfocar en estos grupos para un control médico perioperatorio mayor.

* ver glosario

Sergio A Boero [Médico del Servicio de Clínica Medica, Hospital "Felipe Glasman" Bahía Blanca.]

