

ARTÍCULO INVITADO

REVISIÓN

El diagnóstico prenatal de defectos cromosómicos en Costa Rica

Isabel Castro Volio

Sección de Genética Humana, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica. Fax (506) 207 5130; icasastro@cariari.ucr.ac.cr

Recibido 16-XII-2003. Corregido 23-VIII-2004. Aceptado 23-VIII-2004.

Abstract: Prenatal diagnosis of chromosomal defects in Costa Rica. This is an historical overview of prenatal cytogenetic diagnosis in Costa Rica. It started in 1984 at the Institute for Health Research of the University of Costa Rica. This is the only fetal cytogenetic diagnosis facility in the country and serves social security as well as private patients. Perinatologists send amniotic fluid and fetal blood samples from high risk pregnancies, mainly due to abnormal ultrasound assessment, sonographic markers of aneuploidy and advanced maternal age. Second and third trimester diagnosis allows the development of coping strategies for the families of affected fetuses, since pregnancy interruption is not permitted. Normal fetal cytogenetic results provide reassurance to the parents. Rev. Biol. Trop. 52(3): 545-549. Epub 2004 Dic 15.

Key words: amniocentesis, percutaneous umbilical cord sample, prenatal diagnosis, fetal karyotypes, Costa Rica.

Palabras clave: amniosentesis, cordón umbilical, diagnóstico prenatal, cariotipos fetal, genética humana, Costa Rica.

En el campo de la genética humana se ha producido un desarrollo impresionante especialmente en los últimos años, estos avances se han reflejado sobre todo en el aumento en la cantidad y en la fiabilidad de las técnicas para el diagnóstico de males genéticos. Lamentablemente esta situación es muy diferente en cuanto al tratamiento se refiere, la terapia génica, pese a los esfuerzos realizados, está aún en pañales. Ante este desbalance, la prevención surge como una medida sanitaria fundamental en la lucha contra las enfermedades genéticas. La prevención primaria es el ideal y puede aplicarse a un gran número de enfermedades hereditarias. Los defectos cromosómicos, por no ser hereditarios salvo algunas excepciones, son imposibles de anticipar y por lo tanto hemos de conformarnos con identificar las gestaciones con riesgo aumentado de producir descendencia con alteraciones citogenéticas para diagnosticarlas lo más temprano en el embarazo posible y echar mano a las medidas

preventivas de tipo secundario. En algunos casos la detección precoz se acompaña del aborto selectivo y en otros va seguida de medidas tendientes a la preparación familiar y del personal de salud para recibir al recién nacido con cromosomopatía de la mejor manera y tratar así de garantizar la mejor atención desde el momento de su nacimiento. En los casos de patología cromosómica incompatible con la vida, este conocimiento permite a las familias prepararse emocionalmente para enfrentar esta situación de la mejor manera (Randolph 1999).

Hacia fines de 1955 se desarrolló un método para la determinación prenatal del sexo fetal, por cuatro grupos de investigadores trabajando independientemente en diferentes partes del mundo, el primero de los cuales fue el de Serr, Sachs y Danon en Israel (Serr *et al.* 1955). En 1966 Steele y Breg cultivaron con éxito e hicieron el cariotipo de células del líquido amniótico, lo que condujo, en menos de dos años, al primer diagnóstico prenatal de aberraciones

cromosómicas y al primer diagnóstico *in utero* de un trastorno metabólico hereditario (Verp y Gerbie 1981). En 1970 una serie de 152 amniocentesis realizadas por indicación genética, mostraron un alto grado de certeza en el diagnóstico así como un riesgo relativamente bajo del procedimiento (Nadler y Gerbie 1970); a partir de entonces la técnica se difundió aceleradamente. El diagnóstico prenatal se ha establecido como una práctica rutinaria dentro de la atención prenatal en muchos países y es un componente indispensable de los programas preventivos en el campo de la genética que impulsa la Organización Mundial de la Salud (Anónimo 1984).

A pesar de que la amniocentesis genética ha sido utilizada fundamentalmente por los perinatólogos (especialistas en medicina materno-fetal) del Hospital R. A. Calderón Guardia, los orígenes de este procedimiento con la intención expresa de obtener cariotipos fetales en el ámbito costarricense se ubican en el Hospital México en el año 1984. El médico Shraga Rottem era un israelita que prestaba adiestramiento a los obstetras de este hospital en nuevas tecnologías de diagnóstico prenatal como la ultrasonografía o el monitor fetal. Quería enseñar la amniocentesis del segundo trimestre a sus colegas, pero no tendría sentido hacerlo a menos que alguien fuera capaz de tomar la muestra de líquido amniótico, cultivar las células descamadas del feto y de las membranas que lo envuelven, y hacer preparaciones cromosómicas para obtener el cariotipo fetal. El propio Rottem se acercó al INISA en busca de esa persona pocas semanas antes de que la autora de este trabajo, que estuvo en Suecia entrenándose en esos procedimientos, llegara para una entrevista laboral. No es de extrañar que esas habilidades curriculares interesaran al entonces director del INISA, Leonardo Mata, de manera que el diagnóstico prenatal citogenético nació de la conjunción Hospital México, S. Rottem e INISA (Castro y Mata 1985, Castro y Jiménez 1985). Desde entonces INISA es el único sitio donde se hacen cariotipos fetales en el país. Los buenos resultados de este estudio piloto motivaron la incorporación activa y

decidida del grupo de perinatólogos del Hospital R. A. Calderón Guardia en 1986 y a partir de ese momento, ésta ha sido la Unidad de Medicina Materno Fetal que más ha utilizado el diagnóstico prenatal citogenético en la atención de sus pacientes con alto riesgo de anomalías cromosómicas fetales (Castro *et al.* 1995, 2000, 2001).

Hasta diciembre de 1999 se ejecutó una línea de investigación con el objetivo de identificar cromosopatía fetal en voluntarias con embarazos de alto riesgo genético, brindar adecuada atención obstétrica y pediátrica y asesoramiento genético. En 842 embarazadas se obtuvo células fetales mediante amniocentesis realizadas desde 1986. Las punciones fueron transabdominales, guiadas por ultrasonografía y se realizaron en hospitales del sistema de seguridad social y en la consulta privada. La indicación del 48% de las amniocentesis fue el examen ultrasonográfico anormal y el 35% de las punciones fue por edad materna avanzada. Otras indicaciones de amniocentesis menos frecuentes comprendieron el 17% restante. El 66% de las veces el estudio se realizó en el II trimestre del embarazo y el 34% en el III trimestre. Se utilizó el sistema cerrado de histocultivo y la cosecha por suspensión. El resultado final se obtuvo en 14 días (mediana). De las 842 muestras de líquido amniótico, en 217 no fue posible obtener resultados, principalmente a causa de ausencia de crecimiento celular en muestras por lo general de edades gestacionales avanzadas o contaminadas con sangre. Los 625 cariotipos fetales obtenidos fueron anormales en 55 casos (9%): 33 cariotipos trisómicos (incluyendo una trisomía 13 por translocación robertsoniana de los cromosomas 13 y 14), ocho casos con síndrome de Turner (45,X), tres mosaicos cromosómicos (incluyendo una trisomía 22 en mosaico) y 11 cariotipos anormales por otras causas (translocaciones balanceadas y desbalanceadas, cromosomas estructuralmente anormales extra y otros defectos). Además se detectaron cinco casos de pseudomosaicismo. Al comparar la cantidad de defectos cromosómicos en relación con la indicación para

efectuar la amniocentesis, se encontró un 17% de cromosomopatía en los casos estudiados por ultrasonograma anormal y 2.5% en los casos investigados por razón de la edad materna. En el seguimiento de 211 casos se encontró concordancia entre el cariotipo y el fenotipo del recién nacido, al igual que entre el diagnóstico ultrasonográfico fetal y la condición del neonato. El diagnóstico prenatal de cromosomopatía permitió el asesoramiento genético y el manejo obstétrico y pediátrico de los casos de manera adecuada. En los embarazos con cariotipo normal, esta información alivió la preocupación de muchos de los padres (Castro 2001). El estudio concluyó satisfactoriamente pero la demanda por el diagnóstico prenatal citogenético se mantuvo, de manera que a partir de enero del 2000 se vende este servicio a los hospitales de la seguridad social y a la medicina privada.

Además de obtener cariotipos fetales a partir de muestras de líquido amniótico, desde el año 1992 hasta el 2001 inclusive hemos estudiado 103 embarazos mediante la extracción de sangre fetal del cordón umbilical (cordocentesis) y cariotipo fetal. La indicación en todos los casos excepto cinco fue examen ultrasonográfico anormal, ya sea porque éste detectó al menos una malformación fetal, poli-oligoamnios, retardo simétrico del crecimiento intrauterino, marcadores sonográficos de cromosomopatía, higrroma quístico o hidropesía fetal. Las cordocentesis se realizaron desde la semana 15 hasta la semana 38 de gestación. Para los análisis citogenéticos se utilizaron preparaciones cromosómicas con bandas G, el nivel de resolución fue de 300 - 400 bandas y se estudiaron 20 figuras mitóticas por caso, provenientes de al menos dos cultivos independientes. El cariotipo se obtuvo en 90 casos, fue normal en 76 embarazos y anormal en 14 (15%), a saber: trisomía 18 en ocho casos, trisomía 13 en dos fetos y un caso cada uno de 45,X (síndrome de Turner); 92,XXY (tetraploidía); 46,XY,der21 (cromosoma 21 anormal); 46,XX,t(8;21)mat (translocación heredada de la madre). El diagnóstico prenatal de cromosomopatía permitió el asesoramiento genético y el

adecuado manejo obstétrico y pediátrico de los casos. En los embarazos con cariotipo normal la preocupación de los padres se alivió (Castro y Ortiz 2003). La técnica de cordocentesis guiada por ecografía se introdujo en 1983 por Daffos y colaboradores y se ha modificado poco desde entonces (Romero *et al.* 1992). La técnica se caracteriza por una tasa de éxito superior al 95%, se demora 3-4 días en obtener el cariotipo fetal y la fiabilidad es muy alta. Solo se pueden obtener muestras de sangre fetal de manera inocua a partir de las 17 o 18 semanas de gestación. Las cordocentesis son transabdominales y guiadas sonográficamente. Cuando interviene un operador adecuadamente preparado, a mediados del segundo trimestre, el promedio de pérdidas fetales es del 1-2%. La ventaja de la cordocentesis sobre la amniocentesis es la prontitud con que se obtiene el cariotipo fetal, tres o cuatro días en comparación con una media de catorce días. Sin embargo, se aplica solamente en los casos de riesgo mayor, por las dificultades y posibles complicaciones inherentes al procedimiento.

Las anomalías cromosómicas no son las únicas responsables de malformaciones congénitas. Los casos de fetos con malformaciones y cariotipo normal son de hecho la mayoría. Un cariotipo fetal normal no es por lo tanto garantía de que el recién nacido será sano, incluso si el examen ultrasonográfico no muestra alteraciones aparentes. Tanto la amniocentesis como la cordocentesis son métodos invasivos de diagnóstico prenatal, por lo tanto no están exentos de riesgo, sobre todo para el feto. Esto obliga a utilizar estos procedimientos diagnósticos únicamente en embarazos con una probabilidad de cromosomopatía fetal superior al riesgo inherente a la punción y solamente cuando la paciente comprende exactamente y está dispuesta a afrontar los riesgos, las limitaciones y las posibles consecuencias del diagnóstico prenatal. Existen por lo tanto indicaciones precisas para utilizarlo, pero hay situaciones en las que no se encuentran factores de riesgo en un embarazo y sin embargo la paciente insiste en conocer el cariotipo fetal. En estos casos debemos poner en la balanza el

peso del riesgo del procedimiento contra el daño que puede causar al embarazo el estrés materno persistente. De todas maneras es conveniente que la paciente firme una exoneración de responsabilidad para el perinatólogo que realiza una punción sin atenerse a las indicaciones aceptadas por el cuerpo médico en general.

Existen marcadores bioquímicos en el suero materno que permiten estimar el riesgo de estar gestando un feto afectado, elevando el nivel de sospecha hasta cerca de 80%, y se utilizan para el tamizaje poblacional. Se puede definir tamizaje como "la identificación de entre individuos aparentemente sanos, de quienes están a riesgo suficiente de un trastorno específico, como para justificar una prueba diagnóstica subsecuente, o en ciertas circunstancias, acción preventiva directa" (Wald *et al.* 1997). El tamizaje en suero materno se aprovecha de la existencia de marcadores fetales exclusivos, proteínas que sintetiza el feto al principio del embarazo y que están presentes en niveles predecibles en el suero materno a lo largo del embarazo. La importancia del tamizaje en suero materno actualmente sobrepasa en gran medida la importancia de la amniocentesis por indicación relacionada con la edad materna y representa el avance más significativo a la fecha, en la detección temprana de malformaciones fatales o serias y del retardo mental asociado. En Costa Rica solamente se está parcialmente utilizando el tamizaje en el nivel de atención privado. Existen varios factores de oportunidad que justifican el establecimiento de la prueba triple para tamizaje poblacional en nuestro país: a) amplia experiencia en el empleo de la amniocentesis para el diagnóstico fetal de cromosomopatías y en radioinmunoensayo en el líquido amniótico en el INISA b) perinatólogos ultrasonografistas altamente capacitados y de gran pericia c) cobertura prácticamente total del control prenatal d) genetistas preparados para afrontar esta responsabilidad e) nivel educativo de la población relativamente alto f) políticas del sector salud encaminadas a reducir aún más la mortalidad infantil y que alientan los enfoques preventivos de la

enfermedad g) laboratorios adecuados y personal capacitado en el Instituto de Investigaciones en Salud de la Universidad de Costa Rica.

Actualmente en Costa Rica, como en muchos otros países latinoamericanos, las mujeres que se benefician del tamizaje prenatal y del diagnóstico fetal para prevenir el nacimiento de hijos afectados por trisomía y otros defectos cromosómicos son las que cuentan con medios económicos que les permiten acceder al aborto selectivo más allá de nuestras fronteras, ya que la legislación impide el aborto terapéutico. La gran mayoría de mujeres, se tiene que resignar a esperar el momento en que el feto muera, ya sea en su vientre o después de nacer, o en los casos compatibles con la vida extrauterina, se tendrán que conformar con prepararse para criar a un hijo que tendrá retardo mental y posiblemente malformaciones congénitas asociadas.

RESUMEN

Esta es una breve reseña histórica del diagnóstico prenatal citogenético en Costa Rica. Se realiza únicamente en el Instituto de Investigaciones en Salud de la Universidad de Costa Rica desde el año 1984. Sirve a los hospitales de la seguridad social y a la medicina privada. Trabajamos con muestras de líquido amniótico y de sangre fetal enviadas por los perinatólogos, provenientes de embarazos de alto riesgo, ya sea por presentar alteraciones en el ultrasonograma, marcadores sonográficos de aneuploidía o edad materna avanzada, entre otras indicaciones menos frecuentes. El diagnóstico se realiza en el segundo y en el tercer trimestre de gestación. Como la interrupción del embarazo no es permitida, el personal médico y la familia se prepara con tiempo para recibir de la mejor manera al neonato afectado. En los casos de cariotipo normal, esta información alivia la preocupación de los padres.

REFERENCIAS

- Anonymous. 1984. WHO working group: Fetal diagnosis of hereditary diseases. *Bull. WHO* 62: 345-355.
- Castro, I. & L. Mata. 1985. El diagnóstico prenatal de trastornos genéticos. *Acta Méd. Cost. (Costa Rica)* 28: 84-91.
- Castro, I. & J. Jiménez. 1985. Diagnóstico prenatal de aberraciones cromosómicas en Costa Rica. *Rev. Méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica)* 20: 111-120.

- Castro, I., G. Escalante, H. Mora, D. Guerra, L. Sánchez & C. Peña. 1995. Cariotipo de células fetales en el diagnóstico prenatal en Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.* 43: 31-37.
- Castro Volio, I., K. Sander Mangel, M. Vargas Prado, L. Sánchez Chaves & G. Escalante López. 2000. Cariotipos fetales en embarazos de alto riesgo genético provenientes de hospitales de la seguridad social y de la consulta privada, de 1993 a 1998. *Acta Med. Cost.* 42: 25-30.
- Castro Volio, I., K. Sander Mangel, M. Vargas Prado, L. Sánchez Chaves & G. Escalante López. 2001. Diagnóstico prenatal citogenético mediante amniocentesis durante los trimestres II y III de gestación en Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.* 49: 1227-1236.
- Castro Volio, I. & F. Ortiz Morales. 2003. Cordocentesis para diagnóstico fetal citogenético en Costa Rica. *Prog. Diag. Trat. Prenat.* 15: 116-119.
- Nadler, H.L. & A.B. Gerbie. 1970. Role of amniocentesis in the intrauterine detection of genetic disorders. *N. Engl. J. Med.* 282: 596.
- Randolph, L.M. 1999. Prenatal cytogenetics. pp. 259-315. *In* S. Gersen & M. Keagle (eds.). *The Principles of Clinical Cytogenetics*. Humana, Totowa, Nueva Jersey.
- Romero, R., A. Ghidini & J. Santolaya. 1992. Fetal blood sampling. pp. 649-682. *In* A. Milunsky (ed.). *Genetic disorders and the fetus*. Johns Hopkins, Baltimore, Maryland.
- Serr, D.M., L. Sachs & M. Danon. 1955. Diagnosis of sex before birth using cells from amniotic fluid. *Bull. Res. Coun. Israel E.*, 5B.: 137.
- Verp, M.S. & A.B. Gerbie. 1981. Amniocentesis for prenatal diagnosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 24: 1007-1021.
- Wald, N.J., A. Kennard, A. Hackshaw & A. McGuire. 1997. Antenatal screening for Down syndrome. *J. Med. Screen.* 4: 179-246.