

# Estudios genéticos en el diagnóstico prenatal

Ramón H. Alvarenga C. \*

La finalidad de los estudios genéticos consiste en establecer si un cambio genético particular está presente en un individuo. Existen diferentes métodos de estudio de acuerdo a problemas específicos, e incluyen:

1. Estudio directo del ADN (Acido Desoxiurribonucleico).
2. Estudios de los cromosomas.
3. Estudio del producto o proteína del gen de interés.

El estudio directo del ADN se realiza a través de técnicas moleculares para detectar mutaciones producidas por cambios de pares de bases en la secuencia genética. En la actualidad se realiza por equipos de secuenciación automatizados y puede usarse la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) para producir ADN para su análisis (Cuadro No. 1).

Los cromosomas obviamente representan un importante material para análisis cuando se sospecha una anomalía como causa de una situación determinada. En la actualidad se ha simplificado por el uso de técnicas de citogenética molecular como FISH (Hibridación *in situ* por fluorescencia, siglas en inglés) y cariotipo espectral, en donde podemos detectar anomalías y cambios no visibles, con técnicas convencionales. Además, se puede por ejemplo, colorear cada par de cromosomas con una coloración fluorescente diferente para cada uno.

El estudio de los productos codificados por los genes, las proteínas, se basa en el análisis de estos productos alterados que puede realizarse por varios métodos. Por ejem-

**Cuadro No. 1.** Enfermedades monogénicas detectables por diagnóstico prenatal

## Tipo de mutación

### Autosómicas Dominantes

- Acondroplasia
- Síndrome de Marfán
- Neurofibromatosis
- Distrofia Miotónica
- Enfermedad de Huntington

### Autosómicas recesivas

- Anemia de Células Falciformes
- Fenilcetonuria
- Enfermedad de Gaucher (I, II, III)
- Fibrosis Quística

### Ligadas al Cromosoma X

- Hemofilia
- Síndrome de X Frágil
- Distrofia Muscular Duchenne
- Deficiencia de Ornitin Transcarbamilasa
- Adrenoleucodistrofia

plo, una enzima cuya reactividad química ha sido alterada por un cambio genético. En los laboratorios que cuentan con las condiciones bien establecidas para practicar estos estudios, se pueden interpretar claramente los resultados. Si el producto no es una enzima, se deberá usar la electroforesis para conocer el tamaño (peso molecular) y la carga eléctrica que la hace moverse dentro de un campo eléctrico, movimiento que sobre un gel puede ser determinado fácilmente. El cambio de un simple aminoácido en la proteína puede cambiar su carga eléctrica y así su movilidad dentro del campo eléctrico.

Estos diferentes estudios son aplicables a muchas condiciones clínicas, varias de ellas objeto de diagnóstico antes del nacimiento. El diagnóstico prenatal usualmente se

\* Pediatra Genetista. Hospital Escuela - UNAH.  
Dirigir correspondencia a: corquin@latinmail.com

realiza con solamente una historia familiar y sospecha clínica como guía. Su importancia ha llevado al desarrollo de múltiples técnicas de uso regular con ciertas indicaciones específicas para su detección y asesoramiento genético, tales indicaciones incluyen: edad materna avanzada (> 35 años), factores de riesgo para defectos del tubo neural, historia familiar de una enfermedad genética conocida para la cual el diagnóstico es posible, anomalías cromosómicas conocidas (hallazgo inicial o nuevo en un hijo, cambios estructurales balanceados en uno de los padres), y la historia familiar de enfermedades ligadas al cromosoma X.

La mayor indicación de este tipo de tecnología es la edad materna avanzada debido al riesgo mayor para Síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas con el incremento de la edad en la madre y de esa manera proveer el diagnóstico temprano y que la pareja pueda planificar el futuro de su hijo(a). El propósito del diagnóstico prenatal no es simplemente detectar defectos en la vida fetal y conducir a la interrupción del embarazo cuando se detecta un defecto. Más que eso, consideramos los siguientes objetivos: proveer un rango de elecciones ó decisiones en parejas en riesgo de tener un hijo con alguna anomalía; proveer seguridad y reducir la ansiedad, especialmente entre grupos de alto riesgo; motivar a las parejas en riesgo, con un niño con defecto específico, a comenzar un nuevo embarazo con el conocimiento que la presencia o ausencia del defecto en el feto puede ser confirmada por este método; y opciones de tratamiento prenatal en algunas condiciones.

## TECNICAS DE DIAGNOSTICO PRENATAL

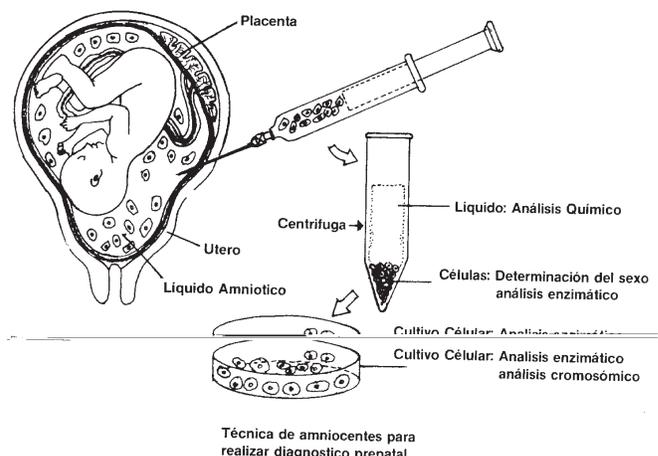
El objetivo principal en esta oportunidad es revisar las técnicas y métodos utilizados para obtener tejido fetal para análisis, y diagnóstico prenatal.

**1. Amniocentesis:** La amniocentesis se refiere al procedimiento para extraer una muestra de líquido amniótico por vía transabdominal por medio de una jeringa guiada por ultrasonido, por situaciones en las cuales el análisis genético del feto se necesita y se considera que este método es la mejor elección. El líquido amniótico contiene células que son descamadas del feto en desarrollo, por lo tanto, estas células contienen ADN fetal. El líquido puede ser usado para otro tipo de estudios como la deter-

minación de enzimas y Alfa Fetoproteína (AFP), y las células pueden utilizarse para estudios directos de ADN o amplificar regiones específicas por medio de la técnica de PCR. Otro método alternativo es el cultivo de las células fetales para promover su crecimiento *in vitro* y realizar estudios cromosómicos y algunas veces estudio de productos genéticos específicos.

El procedimiento usualmente se practica a las 14-16 semanas después de la fecha de la última menstruación, pero en algunos casos puede considerarse hasta las 20 semanas. Se ha establecido como un procedimiento que debe efectuarse de rutina en pacientes mayores de 35 años por la posibilidad de un riesgo aumentado para concepciones compatibles con Síndrome de Down u otras anomalías cromosómicas comparado con el riesgo de pérdida fetal por el procedimiento.

El procedimiento se facilita con el ultrasonido para determinar el progreso y la confirmación de la edad gestacional y para determinar la posición del feto y la placenta y de esta manera evitar que el feto pueda ser lesionado por la punción. Las lesiones relacionadas con la punción por la aguja son extremadamente raras. Las complicaciones asociadas con el procedimiento son relativamente pequeñas: un riesgo mínimo de pérdida fetal por el procedimiento que se estima en aproximadamente 0.5%. La infección materna también es rara, aunque se trate de un procedimiento ambulatorio y la isoimmunización en madres factor Rh negativo que debe prevenirse con la administración de globulina anti-Rh previo al procedimiento (Figura No. 1).

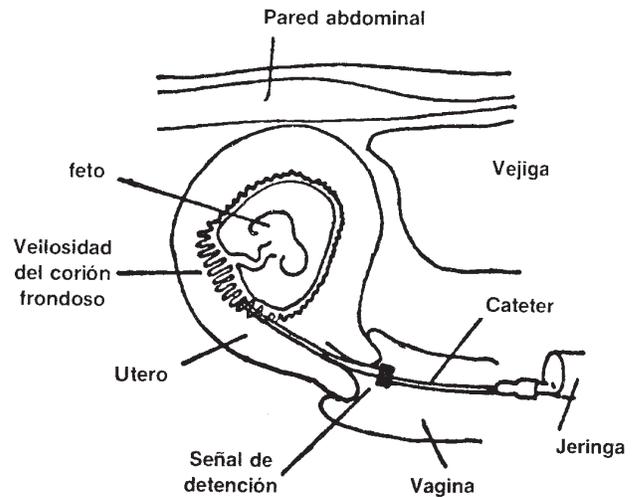


**Figura No. 1.** Procedimiento de la amniocentesis mediante punción transabdominal, después de la localización de la placenta por ultrasonografía (Ref. 5).

**2. Biopsia de vellosidades coriónicas:** Este segundo abordaje se desarrolló posteriormente y se basa en el análisis del tejido placentario que contiene tejido trofoblástico fetal, el cual puede obtenerse por vía transabdominal o transcervical dependiendo de la localización de la placenta por ultrasonido. El tejido debe obtenerse entre las 9 y 12 semanas de edad gestacional. Igualmente que la amniocentesis, provee el mismo material para realizar los mismos estudios mencionados excepto la medición de la AFP que deberá realizarse posteriormente. Su mayor ventaja al compararlos es que debe realizarse más temprano durante el embarazo y así reducir el período de incertidumbre y poder planificar intervenciones, cuando es posible, durante el primer trimestre.

El riesgo de pérdida fetal por el procedimiento es un poco mayor que la amniocentesis y alcanza hasta un 1% si se practica en la edad gestacional indicada (Figura No. 2).

**3. Muestra de sangre fetal (Cordoncentesis):** Para esta técnica se utiliza una aguja muy fina guiada por ultrasonido, para obtener sangre de la vena umbilical del feto en desarrollo. Solo se realiza en centros con experiencia especializada en el procedimiento e igualmente sirve para obtener células para estudios de ADN y proteínas, y se



**Figura No. 2.** Representación esquemática del procedimiento para la obtención de la biopsia trofoblástica temprana (Ref. 5).

usa cuando un cultivo de células de líquido amniótico ha fallado, cuando el diagnóstico de ADN no es posible para detectar alteraciones que solo pueden ser identificadas por estudios bioquímicos de plasma o células fetales, o de cuyos resultados deben conocerse en menos de una semana (Cuadro No. 2).

**Cuadro No. 2. Diferencias entre Métodos Invasivos de Diagnostico Prenatal**

Método	Amniocentesis	Biopsia de Vellosidades Coriónicas	Muestra de Sangre Fetal
Edad Gestacional	16-20 semanas	8-12 semanas	> 18 semanas
Riesgo de Pérdida Fetal	< 0.5 %	≤1%	1 - 2%
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Análisis para AFP</li> <li>- Mayor experiencia</li> <li>- Se obtiene líquido para el estudio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se realiza más temprano.</li> <li>&gt; Tiempo para toma de decisiones.</li> <li>- Posibilidad de amniocentesis más tarde.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuando uso de ADN no es posible.</li> <li>- Resultados más rápidos.</li> </ul>
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poco tiempo para repetirla.</li> <li>- Posible sensibilización Rh.</li> <li>- Práctica tardía.</li> <li>- Posible lesión fetal.</li> <li>- Células crecen lentamente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No proporciona líquido.</li> <li>- Riesgo escaso de pérdida fetal.</li> <li>- Ocasionalmente falla.</li> <li>- No disponible para análisis de AFP.</li> <li>- Disminuye el éxito para análisis cromosómico.-</li> <li>- Posible contaminación materna (Mosaicismo).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Técnicamente difícil.</li> </ul>

**4. Muestra de sangre materna:** Una observación sorprendente que se ha desarrollado con una considerable aplicación posterior es la detección de células fetales en la circulación materna. Su mayor dificultad se encuentra en la escasa cantidad de estas células circulando en la sangre materna, pero que puede solventarse con el desarrollo de otras técnicas y una mayor sensibilidad para su detección. Puede unirse a otros marcadores en suero materno como los niveles de AFP, estriol no conjugado y gonadotropina coriónica. Posee la ventaja de no ser invasivo para el feto en desarrollo (no amniocentesis, no biopsia de vellosidades). Puede simplificar el análisis de parejas en riesgo, tanto para anomalías cromosómicas como para otro tipo de anomalías fetales.

**5. Diagnóstico preimplantación para fertilización *in vitro*:** El análisis genético puede aplicarse a la tecnología de la fertilización *in vitro*. Antes de concluir la diferenciación, en un estadio temprano, una célula embrionaria puede ser removida de un embrión en desarrollo, sin que esto comprometa su evolución normal. Antes del uso de la técnica de PCR esto no era posible debido a la escasa cantidad de material disponible para su análisis en una sola célula, pero con la implementación de ésta y otras técnicas es posible investigar la presencia de cambios genéticos específicos en un estadio temprano de un embrión para fertilización *in vitro*.

Una de sus aplicaciones ha sido para embarazos en riesgo para enfermedades ligadas al cromosoma X. La determinación del sexo en un estadio de 8 células (con el uso de pruebas específicas de hibridación para el cromosoma Y) puede permitir seleccionar el crecimiento e implantación solo de embriones femeninos, tomando en cuenta el riesgo de 50% para concepciones masculinas de ser afectados por el padecimiento. También puede analizarse otro tipo de cambios genéticos específicos de concepciones en riesgo y poder establecer la presencia o ausencia de ese cambio. Si el ADN amplificado se encuentra normal, se continuará con el desarrollo del resto de las células y procede luego su implantación. La mayor ventaja de este procedimiento es que elimina la necesidad del uso de técnicas invasivas más tarde en el embarazo.

#### REFERENCIAS

1. George H. Sack; Jr. *Medical Genetics*, 1st Edition, McGraw-Hill, Health Professions Division, New York, 1999.
2. Milunsky A. *Genetic disorders and the fetus: Prevention and treatment*. 3th edition, Plenum Press, New York, 1992.
3. Thomson M. *Genetics in Medicine*, 5th Edition, W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1991.
4. Guizar-Vázquez, *Genética Clínica*, 2da Ed. Manual Moderno. México D.F., 1994.
5. Salamanca F. *Citogenética Humana*. 1ra Ed., Médica Panamericana, México D.F., 1990.
6. Gersen S.L., Keagle M.B. *The Principles of Clinical Cytogenetics*. 1st Ed., Human Press, New Jersey, 1999.

---

ES MÁS FÁCIL OBTENER LO QUE SE DESEA  
CON UNA SONRISA  
QUE CON LA PUNTA DE LA ESPADA.

*SHAKESPEARE.*