

Muertes injustas, vidas legítimas: El diagnóstico prenatal para el síndrome de Down

Por Frank Buckley y Sue Buckley

EN RESUMEN | El diagnóstico prenatal para el síndrome de Down afecta a millones de embarazos cada año en todo el mundo. Un buen número de resultados positivos en los test son falsos, y sin embargo fuerzan a realizar procedimientos diagnósticos invasivos que imponen riesgos adicionales a los bebés no nacidos. Como consecuencia directa, se pierden muchos bebés que no tienen síndrome de Down. Estimamos que la práctica diagnóstica actual en Inglaterra y Gales reduce los nacimientos anuales de bebés vivos con síndrome de Down en unos 660, lo que conduce a unas pérdidas de 400 bebés sin síndrome de Down. Aunque los diagnósticos prenatales se están haciendo más frecuentes, están naciendo más bebés con síndrome de Down (un aumento del 25% en los últimos 15 años). Se presta considerable atención a analizar la realización y los resultados de las diversas técnicas diagnósticas que compiten entre sí, pero en cambio no se presta la debida atención a las consecuencias sobre el bienestar psicológico y físico de todos los padres y sus bebés. Entre tanto, la calidad de vida de las personas con síndrome de Down sigue mejorando. En muchos países, las personas con síndrome de Down están viviendo más años y alcanzan niveles como jamás se había conseguido. Los autores urgen a los políticos a que se den cuenta de que la prevalencia de nacidos vivos con síndrome de Down sigue aumentando y que la esperanza media de vida se acerca ahora a los 60 años. En consecuencia, las prioridades de la investigación y de la práctica deben cambiar y pasar de la prevención a la mejora de la atención, la educación y el apoyo para una población que crece y envejece.

F. y S. BUCKLEY
dirigen Down
Syndrome Educa-
tion Internatio-
nal, Portsmouth,
Reino Unido.
Correo-e:
frank.buckley@d
owned.org;
sue.buckley@do
wned.org.

ciliación de incertidumbres sobre los posibles resultados en el contexto de los valores personales [4].

La mayor parte de la actual investigación va dirigida a examinar la exactitud de las estimaciones que se derivan de métodos diagnósticos que compiten entre sí [3]. En comparación, se ha estudiado menos el grado en que estos procesos ayudan a tomar una decisión informada en la práctica, y de qué modo afectan al bienestar global de los padres y de sus hijos [3,4]. Y aún menos se ha investigado sobre la calidad de vida, tal como está siendo experimentada por las personas con síndrome de Down, y el grado en que los problemas adicionales a los que se enfrentan son consecuencias necesarias de su condición [4-6].

No son infrecuentes los informes de madres que cuentan su experiencia a lo largo de las moder-

INTRODUCCIÓN

El American College of Obstetricians and Gynecologists está recomendando que a todas las mujeres embarazadas en USA se les ofrezca el diagnóstico prenatal antes de la 20 semana [1], con preferencia por el diagnóstico prenatal del primer trimestre [2]. A principios de este año, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido recomendó que se ofreciera el test combinado del primer trimestre a todas las mujeres, un test que comprende el examen ecográfico y los tests de sangre (News, p. 89, ref. 3). En Escocia, se ha anunciado recientemente que se dispondrá del test combinado para todas las mujeres embarazadas a partir de marzo de 2011.

Las pruebas de diagnóstico prenatal tienen el objetivo de ofrecer estimaciones de la probabilidad de que los embarazos sean de fetos con síndrome de Down, con el fin de ayudar a los padres a que elijan hacerse pruebas diagnósticas invasivas que presentan riesgos para los bebés no nacidos. El proceso, por tanto, implica esa difícil recon-

nas prácticas de diagnóstico prenatal y algunas de las consecuencias que han de sufrir los padres. Una reciente y actualizada revisión del NICE concluía que existen «pruebas altamente calificadas de que las mujeres embarazadas no poseen suficiente conocimiento como para tomar las decisiones informadas que se les exige en relación con el diagnóstico de síndrome de Down» [3]. Algunos profesionales sanitarios parecen interpretar mal los resultados de las pruebas prenatales [7], por lo que no sorprende que muchas mujeres embarazadas «consideren particularmente difícil de entender el concepto del cálculo de riesgo» [3]. El asesoramiento puede deslizarse hacia una visión indebidamente negativa sobre la posible calidad de vida de las personas con síndrome de Down [8]. Los informes obtenidos de madres de niños con síndrome de Down en España y USA sugieren los fallos ampliamente extendidos en la atención y el apoyo que se les prestó al recibir el diagnóstico de síndrome de Down [9-11].

La actual práctica de diagnóstico puede afectar también de forma adversa al vínculo materno [3,12] ya que ocasiona a las madres ansiedad en detrimento del desarrollo de sus bebés [13,14], y termina con consecuencias psicológicas nada deseables para algunos matrimonios que deciden interrumpir el embarazo [15]. Todos estos efectos adversos del diagnóstico prenatal no han sido investigados de forma tan rigurosa como lo han sido las técnicas de diagnóstico que entran en competencia entre sí [3].

Los costos humanos y económicos de las pruebas diagnósticas son comparados a menudo con la “carga” y el “desgarro” que ocasiona a las familias la presencia de un hijo con síndrome de Down [4]. Y sin embargo, los estudios realizados en familias con hijos con síndrome de Down han demostrado que la mayoría lo afrontan bien y describen tanto los beneficios como los problemas que conlleva el tener un hijo con síndrome de Down [16]. Los estudios demuestran también efectos positivos para muchos hermanos y hermanas que crecen junto a su hermano con síndrome de Down [16,17].

Las pruebas de diagnóstico prenatal ofrecen un gran mercado anual para las firmas que venden los tests y servicios anejos. En la actualidad, el síndrome de Down afectaría a 1 de cada 500 nacimientos vivos en Inglaterra y Gales si no hubiera pruebas prenatales. Sin embargo, el mercado potencial para las pruebas diagnósticas abarca a todos los aproximadamente 700.000 embarazos anuales de Inglaterra y Gales. Muchos de los marcadores bioquímicos utilizados en los test están sujetos a patentes. A la hora de formular la investigación y la política de las pruebas prenatales, se ha mostrado preocupación por el papel de las personas que tienen esas patentes o que tienen intereses en las organizaciones que proporcionan servicios y software relacionados con las pruebas diagnósticas [4,18,19].

“La principal fuerza para introducir el diagnóstico parece provenir de las agencias médicas, no del pueblo llano o mediante debate democrático; no ha existido debate parlamentario o una ley sobre el diagnóstico prenatal en Gran Bretaña. Las políticas son formuladas por comités asesores que elaboran una guía. Los informes médicos subrayan la prevención del sufrimiento y la promoción de la elección de los padres que se consigue al ofrecerles la interrupción de los embarazos afectados. Los informes de salud pública destacan los fines económicos: reducir los “costes de la atención durante toda una vida” de las personas con síndrome de Down; evitar la costosa litigación relacionada con el “wrongful birth” de los bebés no diagnosticados; y desarrollar tecnologías de diagnóstico comparativamente más baratas, aunque también rentables económicamente.”[4]

Entonces, ¿cuáles son los hechos sobre las actuales prácticas de diagnóstico prenatal?

EL DIAGNÓSTICO PRENATAL EN LA TEORÍA

La edad de la madre es un claro factor de predicción del riesgo de dar a luz un bebé que tiene síndrome de Down [20] (fig. 1). Históricamente, se ofrecían los diagnósticos invasivos a las madres de más de 35 años [21], para las cuales la edad materna sola indicaba que la probabilidad de dar a luz un bebé con síndrome de Down era superior a 1 por cada 350. Para estas madres, el riesgo de tener un bebé con síndrome de Down puede ser similar al riesgo de perder un bebé no afec-

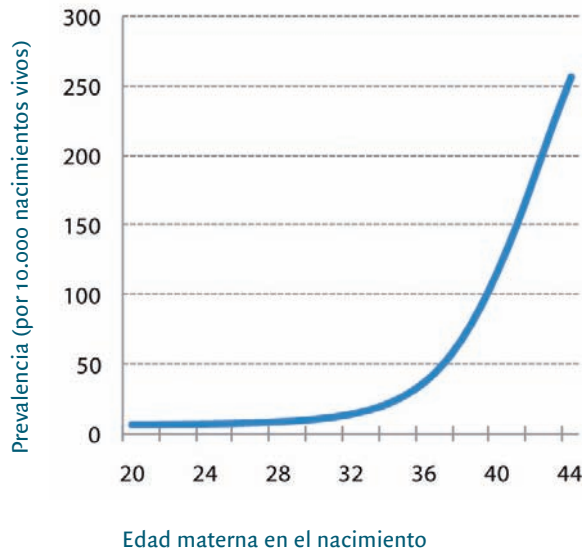


Figura 1. Prevalencia de nacimientos vivos en función de la edad materna. La probabilidad de tener un bebé con síndrome de Down aumenta con la edad materna, haciéndolo bruscamente pasados los 30 años. La edad de la madre es por tanto un determinante clave en la prevalencia de nacimientos de bebés con síndrome de Down en cualquier población [20].

tado, como resultado del procedimiento de diagnóstico. El ‘razonamiento’ de este enfoque estribaba en que mientras el riesgo de dar a luz un bebé con síndrome de Down fuese próximo a, o mayor que, el riesgo de perder un bebé no afectado, el procedimiento de la técnica diagnóstica invasiva estaba ‘justificado’.

En la década de los 1980’s, se descubrió que los niveles de ciertas sustancias presentes en la sangre de la madre mostraban diferencias según que las madres embarazadas tuvieran o no un bebé con síndrome de Down. Esto motivó a esforzarse en mejorar las técnicas de rastreo más allá de la sola edad de la madre, mediante el análisis de la presencia de estos ‘marcadores’ en las muestras de sangre materna [21]. Desde entonces, se han propuesto diversas combinaciones de marcadores, en combinación cada vez más frecuente con mediciones obtenidas durante la exploración ecográfica, con el fin de mejorar la precisión del diagnóstico de embarazos afectados por el síndrome de Down [3,22,23].

Por definición, los test de rastreo o cribaje estiman la probabilidad de tener un bebé con síndrome de Down. Estas estimaciones se clasifican en resultados de ‘rastreo-positivo’ (alto riesgo) y ‘rastreo-negativo’ (bajo riesgo), con el fin de guiar las decisiones a tomar sobre las pruebas de rastreo invasivo. Por consiguiente, existen cuatro posibles resultados de este diagnóstico: rastreo-positivo verdaderos, rastreo-positivo falsos, rastreo-negativo verdaderos, y rastreo-negativo falsos (fig.2). A las madres que reciben resultados de rastreo-positivo se les anima a considerar la realización de pruebas diagnósticas invasivas. Puesto que estos procedimientos tienen el riesgo de perder el embarazo, las normas de rastreo tratan de reducir al máximo los rastreo-positivos falsos.

El umbral de riesgo (risk cut-off) establecido para distinguir entre un rastreo positivo y un rastreo negativo es, por lo tanto, una selección arbitraria que pretende alcanzar un equilibrio entre los índices de detección y los índices de resultados falso positivos (fig. 3A). Un umbral más alto reduce el número de resultados falso positivos pero también reduce el índice de detección (y viceversa), influyendo por tanto el número de bebés afectados nacidos y el número de bebés no afectados perdidos (fig. 3B). Este modelo se sostiene si se asume que una proporción fija de mujeres escogen el diagnóstico invasivo después de recibir un rastreo positivo sin tener en cuenta el riesgo individualizado. En la práctica, las mujeres que optan por el rastreo prenatal suelen inclinarse hacia un diagnóstico invasivo cuando reciben un resultado de riesgo más alto [25].

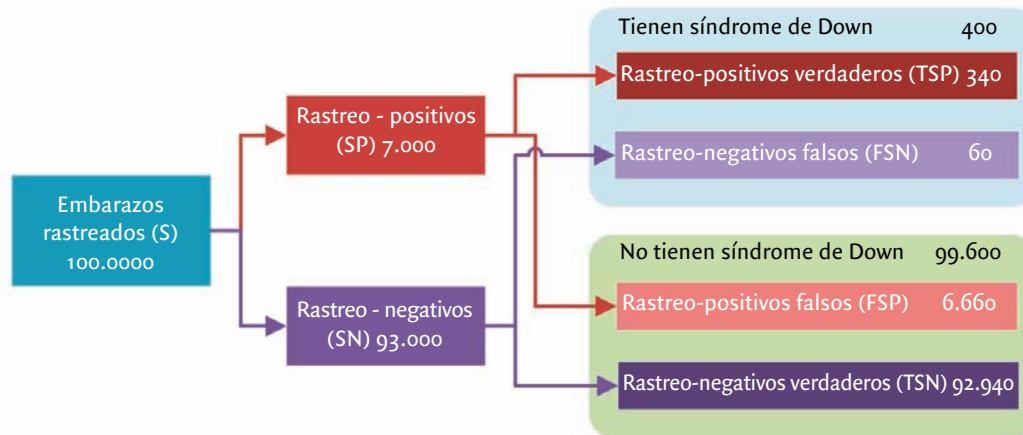


Figura 2. El proceso de rastreo o cribaje, resultados posibles y mediciones de de precisión. **Tasa de detección:** La proporción de casos con el síndrome de Down identificado correctamente por el test de rastreo: $TSP / (TSP + FSN) = 85\%$. **Tasa de falsos positivos:** La proporción de casos sin síndrome de Down incorrectamente identificados como positivos en el test de rastreo: $FSP / (FSP + TSN) = 6,7\%$. **Probabilidad de estar afectado el feto dado un resultado de rastreo positivo (OAPR):** La relación entre verdaderos rastreo-positivos y falsos rastreo-positivos = 1: 20. (Ver ref. 20).

DISTINGUIR ENTRE LA DETECCIÓN Y LA PREVENCIÓN

La presencia de un número inusual de cromosomas es sorprendentemente frecuente en la concepción humana –llega a afectar, quizá, al 20% de los oocitos fertilizados [26]. Muchos no sobreviven más allá de las semanas iniciales del embarazo. Es más probable que los embarazos terminen en un aborto espontáneo si están afectados por el síndrome de Down que si no lo están. Los índices de pérdida del embarazo varían según el estudio. Un resumen sugiere que el 43% de los bebés diagnosticados con síndrome de Down entre las semanas 11 y 13 de gestación, y cerca del 23% de los bebés diagnosticados entre las semanas 16 y 18, perecen de modo natural antes de llegar a nacer [27]. Las proporciones de pérdida parecen ser más altas si la edad materna es más avanzada [28]. Es difícil establecer figuras más precisas sin tener acceso a estudios que incluyan una población de embarazos con diagnóstico prenatal y seguimiento completo suficientemente extensa. Parece probable que los abortos espontáneos estén peor documentados que los abortos inducidos o los nacimientos. Los embarazos afectados por el síndrome de Down que no son detectados durante el periodo prenatal (rastros falso negativos) y que no llegan al nacimiento tampoco se incluyen en los conteos, y representan otro sesgo en las comparaciones de la prevalencia del síndrome de Down en las diversas etapas de la gestación y en los nacimientos (así como en los cálculos de los índices de detección publicados).

El índice de pérdida natural significa que la detección prenatal con interrupción voluntaria del embarazo no equivale a la prevención del nacimiento, ya que muchos de los fetos abortados no habrían sobrevivido aun habiéndoles dejado en paz. El índice de pérdida natural también significa que el rastreo en etapas más tempranas del embarazo (por ejemplo, al adoptar la prueba

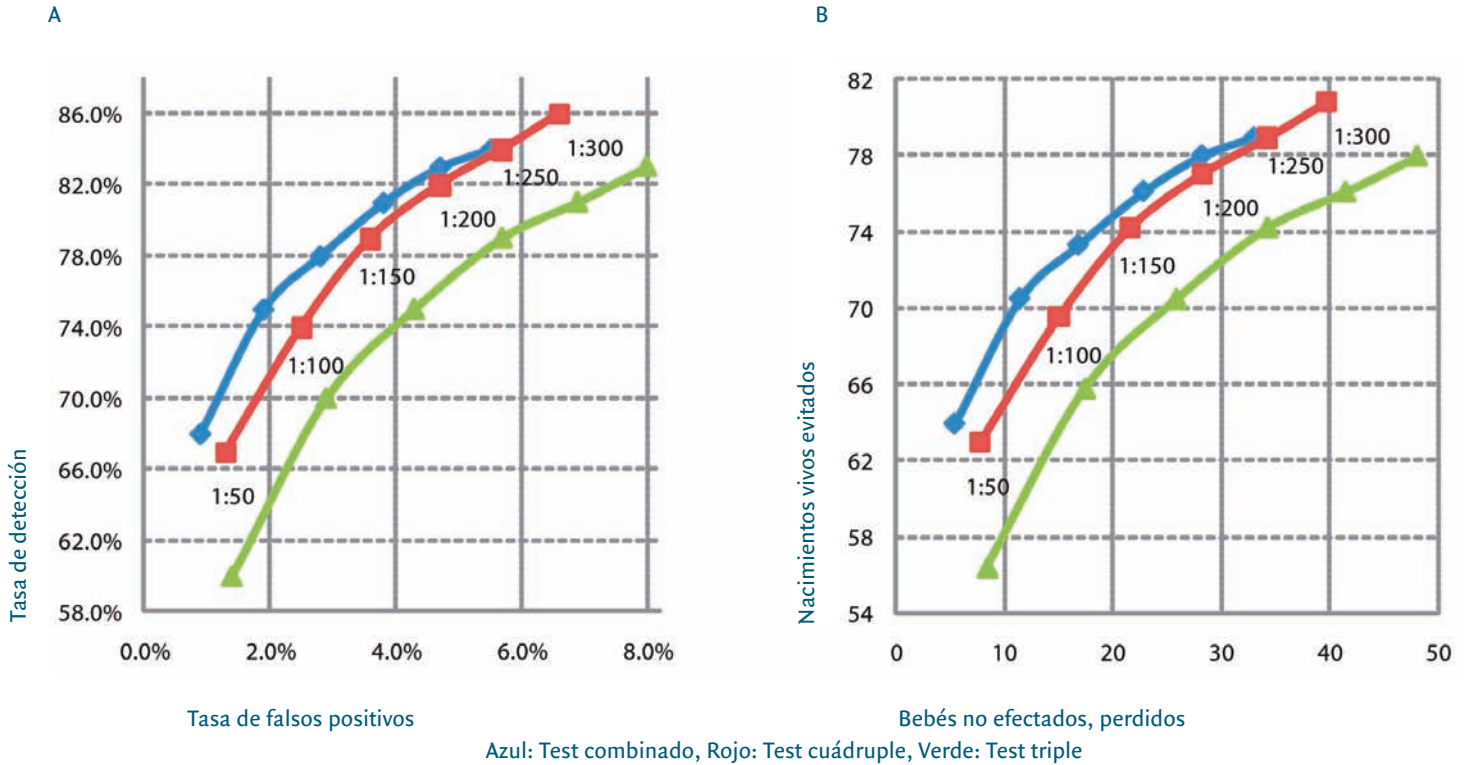


Figura 3: La elección entre índices de detección y de falso positivos dependiendo de los umbrales de riesgo.

a Un índice de detección más alto implica un índice de falso positivos más alto. El equilibrio se escoge seleccionando el umbral que distingue entre resultados de alto y bajo riesgo. **b** Aproximadamente sólo entre 1 de cada 30 a 1 de cada 20 rastreos positivos identifica un embarazo afectado correctamente, causando que muchas mujeres acepten intervenciones diagnósticas invasivas que llevan a la pérdida de algunos de esos bebés. La selección de los umbrales es una elección entre los nacimientos afectados prevenidos y los bebés no afectados perdidos (la prevalencia, índice de detección e índice de falso positivos predecidos para el umbral del segundo trimestre recogido en la referencia 20 y aplicados a un ejemplo de 10.000 embarazos, asumiendo que 60% de los que reciben resultados de rastreo positivos eligen la intervención diagnóstica, el 90% de los embarazos con síndrome de Down son interrumpidos voluntariamente y la pérdida natural del feto es del 23%).

combinada del primer trimestre) detectará proporcionalmente más embarazos afectados que no habrían sobrevivido de modo natural, por tanto reemplazando los abortos espontáneos con abortos inducidos en un gran número de casos.

ESTIMAR RIESGOS A LOS BEBÉS NO NACIDOS

La mejor evidencia disponible sugiere que el riesgo de pérdida del embarazo debido a la amniocentesis es del 1% [29-33] y que el riesgo de pérdida debido a la muestra de vellosidades coriónicas (CVS) es del 2% [33, 34]. Existe gran variabilidad en los índices de complicaciones observados después de la amniocentesis mediante guía ecográfica y la CVS [30]. Varios estudios han observado índices de pérdidas que llegan a ser de 6 a 8 veces más altos entre profesionales con menos experiencia en comparación con los profesionales que tienen más experiencia [31].

Dada la incertidumbre sobre la seguridad exacta de la amniocentesis y de la CVS, los autores se sorprenden de que solamente los resultados de los embarazos diagnosticados con síndrome

de Down sean documentados sistemáticamente en Inglaterra y Gales. Una auditoría pública de los resultados de todos los embarazos que hayan sido sometidos a intervenciones diagnósticas invasivas proporcionaría una idea más clara de los índices de pérdida globales entre los embarazos no afectados, y ayudaría a identificar las variaciones en su realización.

Las directrices que lleven a aumentar el número de rastreos en el primer trimestre (y por tanto diagnóstico por CVS) [2,3] pueden elevar sustancialmente el número de bebés no afectados perdidos (sin que haya reducciones correspondientes en el índice de falso positivos).

REALIZACIÓN EN LA PRÁCTICA

Muchos estudios publicados sobre tecnologías de rastreo que compiten entre sí modelan los efectos de varios umbrales de riesgo. Los modelos pueden ser o no ser representativos de su ejecución en la práctica. Por ejemplo, la ejecución predecida del rastreo de la prueba cuádruple mostrada en la fig. 3 dado un umbral de riesgo de ≥ 1 en 300 era de un índice de detección del 86% a cambio de un índice de 6,6% de falso positivos [27]. En contraste, una auditoría de la ejecución de la prueba cuádruple en 14 hospitales del Reino Unido observó un índice de detección del 81% a cambio de un índice de 7% de falso positivos, dado un umbral de riesgo de ≥ 1 en 300 [35]. Estas diferencias modestas se traducen en 2 bebés no afectados adicionales perdidos y 5 menos nacimientos prevenidos por cada 100,000 embarazos rastreados. Otros estudios también ilustran cómo los resultados en la práctica pueden diferir de algunos modelos [36,37].

En el Reino Unido y muchos lugares de Europa el rastreo prenatal se les ha ofrecido a la mayoría de las mujeres, independientemente de su edad, durante la última década [38-40]. En Inglaterra y Gales, el rastreo prenatal ha estado disponible desde el final de los 80. El Registro Citogenético Nacional del Síndrome de Down (NDSCR) ha mantenido archivos de diagnósticos y de resultados de los embarazos desde el 1 de enero de 1989, y acaba de publicar datos para el 2006 [39].

Hemos analizado los datos recogidos por el NDSCR para estimar la ejecución de las directrices sobre el diagnóstico prenatal en Inglaterra y Gales durante los quince años de 1992 a 2006 (tabla 1). El NDSCR recoge datos sobre todos los embarazos diagnosticados con síndrome de Down en el periodo prenatal y en el momento de nacer en Inglaterra y Gales [39]. Para los resultados incompletos, asignamos resultados en línea con resultados conocidos para poder obtener una estimación completa de los nacimientos, abortos espontáneos y abortos inducidos. Seguidamente estimamos el número de nacimientos prevenidos sustrayendo las pérdidas naturales predichas a partir de los embarazos interrumpidos (asumiendo índices de pérdida fetal natural del 43% y 23% para los embarazos diagnosticados por CVS y amniocentesis, respectivamente [27]).

No se mantienen archivos de los embarazos con resultado de rastreo positivo y diagnóstico de síndrome de Down negativo (falso positivos). Por tanto, hemos estimado las pérdidas de embarazos no afectados asumiendo 45 pérdidas por cada 100 (1:2,2) embarazos con síndrome de Down diagnosticados prenatalmente con análisis de sangre y/o ecografía, y asumiendo 143 pérdidas no afectadas por cada 100 (1:0,7) diagnósticos prenatales predecidos por la edad materna solamente. Para tener en cuenta una posible mejoría en la práctica debida al uso más frecuente de la prueba combinada en años recientes, asumimos que entre 2001 y 2006 las pérdidas no afectadas descendieron a 31 de cada 100 (1:3,2) embarazos con síndrome de Down diagnosticados prenatalmente con análisis de sangre y/o ecografía. Derivamos estas suposiciones de los índices de detección y de falso positivos observados con el uso del rastreo cuádruple en 14 hospitales británicos (46.000 embarazos; 88 con síndrome de Down) y la predicción sobre los resultados del rastreo por edad materna en el mismo estudio [35], y de los índices observados para el rastreo combinado en un estudio de 15 centros estadounidenses (36.000 embarazos; 92 con síndrome de Down) [41]. Al estimar estas pérdidas hemos asumido un índice de pérdida del 1% como consecuencia del diagnóstico por CVS o por amniocentesis.

Concedemos que es difícil confiar en la precisión con la que estas suposiciones reflejan la práctica real durante el periodo examinado. Los datos sobre las pruebas específicas utilizadas y las elecciones maternas después de resultados de rastreo positivos no se han docu-

| PERÍODO | TODOS LOS NACIDOS VIVOS | DIAG-NOSTICA-DOS | DIAGNOSTICADOS PRENATALMENTE | INTE-RRUM-PIDOS | ABORTOS ESPONTÁ-NEO PRE-MATUROS | NACIDOS VIVOS | PÉRDIDAS NATURA-LES DE NO HA-BER SI-DO ABOR-TADOS | NACIDOS VIVOS SI NO HUBIESE HABI-DO INTERVENCIÓN | BEBÉS PERDIDOS SIN SD | | | | |
|------------------|-------------------------|------------------|------------------------------|-----------------|---------------------------------|---------------|---|--|-----------------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
| | LB | D | PD | T | M | LB | NL | P | NI | UL | | | |
| | N | N | N | % | N | M | N | PREV | N | N | N | PREV | N |
| 1992 | 689656 | 1103 | 483 | 44% | 443 | 26 | 634 | 9.2 | 112 | 33 | 965 | 14.0 | 297 |
| 1993 | 673467 | 1130 | 548 | 48% | 505 | 21 | 604 | 9.0 | 134 | 371 | 975 | 14.5 | 318 |
| 1994 | 664726 | 1194 | 603 | 51% | 555 | 29 | 610 | 9.2 | 154 | 401 | 1011 | 15.2 | 339 |
| 1995 | 648138 | 1193 | 648 | 54% | 589 | 39 | 565 | 8.7 | 167 | 422 | 987 | 15.2 | 351 |
| 1996 | 649485 | 1302 | 722 | 55% | 666 | 34 | 602 | 9.3 | 195 | 471 | 1073 | 16.5 | 381 |
| 1997 | 643095 | 1390 | 738 | 53% | 680 | 44 | 666 | 10.4 | 206 | 474 | 1140 | 17.7 | 375 |
| 1998 | 635901 | 1298 | 703 | 54% | 640 | 24 | 634 | 10.0 | 195 | 445 | 1079 | 17.0 | 366 |
| 1999 | 621872 | 1321 | 729 | 55% | 674 | 40 | 607 | 9.8 | 202 | 472 | 1079 | 17.3 | 373 |
| 2000 | 604441 | 1369 | 808 | 59% | 742 | 29 | 598 | 9.9 | 228 | 514 | 1112 | 18.4 | 403 |
| 2001 | 594634 | 1369 | 819 | 60% | 752 | 38 | 579 | 9.7 | 243 | 509 | 1088 | 18.3 | 412 |
| 2002 | 565709 | 1451 | 889 | 61% | 805 | 48 | 598 | 10.6 | 257 | 548 | 1146 | 20.3 | 416 |
| 2003 | 621469 | 1445 | 849 | 59% | 769 | 43 | 633 | 10.2 | 250 | 519 | 1152 | 18.5 | 373 |
| 2004 | 639721 | 1675 | 1025 | 61% | 919 | 79 | 677 | 10.6 | 300 | 619 | 1296 | 20.3 | 407 |
| 2005 | 645835 | 1815 | 1091 | 60% | 997 | 67 | 751 | 11.6 | 325 | 672 | 1423 | 22.0 | 408 |
| 2006 | 669601 | 1877 | 1132 | 60% | 1028 | 82 | 767 | 11.5 | 337 | 691 | 1458 | 21.8 | 400 |
| 1992-2006 | 9567750 | 20932 | 11787 | 56% | 10764 | 643 | 9525 | 10.0 | 3304 | 7460 | 16985 | 17.8 | 5619 |
| 1992-1996 | 3325472 | 5922 | 3004 | 51% | 2758 | 149 | 3015 | 9.1 | 762 | 1996 | 5011 | 15.1 | 1686 |
| 1997-2001 | 3099943 | 6747 | 3797 | 56% | 3488 | 175 | 3084 | 9.9 | 1074 | 2414 | 5498 | 17.7 | 1929 |
| 2002-2006 | 3142335 | 8263 | 4986 | 60% | 4518 | 319 | 3426 | 10.9 | 1468 | 3050 | 6476 | 20.6 | 2004 |

[TABLA I] : RESULTADOS ESTIMADOS DEL RASTREO PRENATAL 1991-2006 (LOS DATOS DE 2006 SON PROVISIONALES), INGLATERRA Y GALES. LB: TODOS LOS NACIMIENTOS EN INGLATERRA Y GALES. D: Embarazos diagnosticados con síndrome de Down antes o después del nacimiento. PD: Embarazos diagnosticados con síndrome de Down antes de nacer (se muestra el porcentaje de todos los diagnósticos). T=Embarazos diagnosticados con síndrome de Down en la etapa prenatal interrumpidos voluntariamente. M: Embarazos diagnosticados con síndrome de Down en la etapa prenatal cuya documentación indica que terminaron en aborto espontáneo. LB: Nacimientos de bebés con síndrome de Down. NL: Número estimado de embarazos interrumpidos voluntariamente que, de no haber sido interrumpidos, habrían sido abortados espontáneamente. P: Número estimado de nacimientos de bebés con síndrome de Down “prevenidos” (P=T-NL). UL: Número estimado de embarazos no afectados perdidos a causa de intervenciones invasivas posteriores a resultados de rastreo positivos. Prev: Prevalencia por 10.000. Los resultados desconocidos son asignados en proporción a resultados conocidos previos, de forma consistente a la estrategia descrita por el NDSCR. Ver el texto para una descripción más detallada de estos cálculos. (Fuentes: Los archivos de los embarazos diagnosticados con síndrome de Down, interrumpidos voluntariamente, abortados espontáneamente y llevados a término provienen del Registro Citogénico Nacional del Síndrome de Down [39]; los datos sobre todos los nacimientos provienen de la Oficina Nacional de Estadística del Reino Unido [63]).

mentado (aunque recientemente el NDSCR ha comenzado a recoger datos sobre las pruebas de rastreo). Hemos asumido los índices observados en la práctica para la prueba con mejores resultados (prueba cuádruple). Durante buena parte del periodo analizado, las pruebas doble y triple se utilizaron de forma generalizada, y estas pruebas ofrecen peores resultados [22]. El rastreo ecográfico sin marcadores sanguíneos también resulta peor que el rastreo cuádruple [22]. Es concebible que los resultados reales se acerquen más a los predichos por algunos modelos estudiados, aunque la evidencia parece sugerir que es poco probable en la práctica [35-37]. Hemos sido cautos en no sobrestimar las pérdidas de bebés no afectados y hemos asumido índices de pérdida del 1% para ambos procedimientos diagnósticos (CVS y amniocentesis). Si en la práctica el CVS está asociado con un 1% de riesgo adicional, entonces estimaríamos las pérdidas de bebés sin síndrome de Down en un 50% más en años recientes (aproximadamente 600 cada año).

Con estas precauciones en mente, podemos hacer las siguientes observaciones. Primero, aunque las directrices de salud pública promueven el rastreo prenatal para apoyar la interrupción selectiva del embarazo, están naciendo más niños-as con síndrome de Down que hace 15 años y la prevalencia de los nacimientos ha aumentado (fig. 4). Durante este periodo, las directrices sobre el rastreo han reducido los nacimientos en un 44% (de 16.985 si no hubiera acceso a la intervención a 9.525). Los padres podrían haber tomado otras decisiones sin acceso al rastreo, pero de todas formas es interesante hacer notar que la opción de formar familia a edades más avanzadas ha llevado a un aumento en la prevalencia de nacimientos esperada [42] (si no hubiera acceso a la intervención) en aproximadamente el 50% (de 14,0 a 21,8 en 10.000) entre 1992 y 2006.

Concluimos que las directrices de rastreo actuales parecen estar reduciendo los nacimientos de bebés con síndrome de Down en Inglaterra y Gales en 660 anualmente, y causando la pérdi-

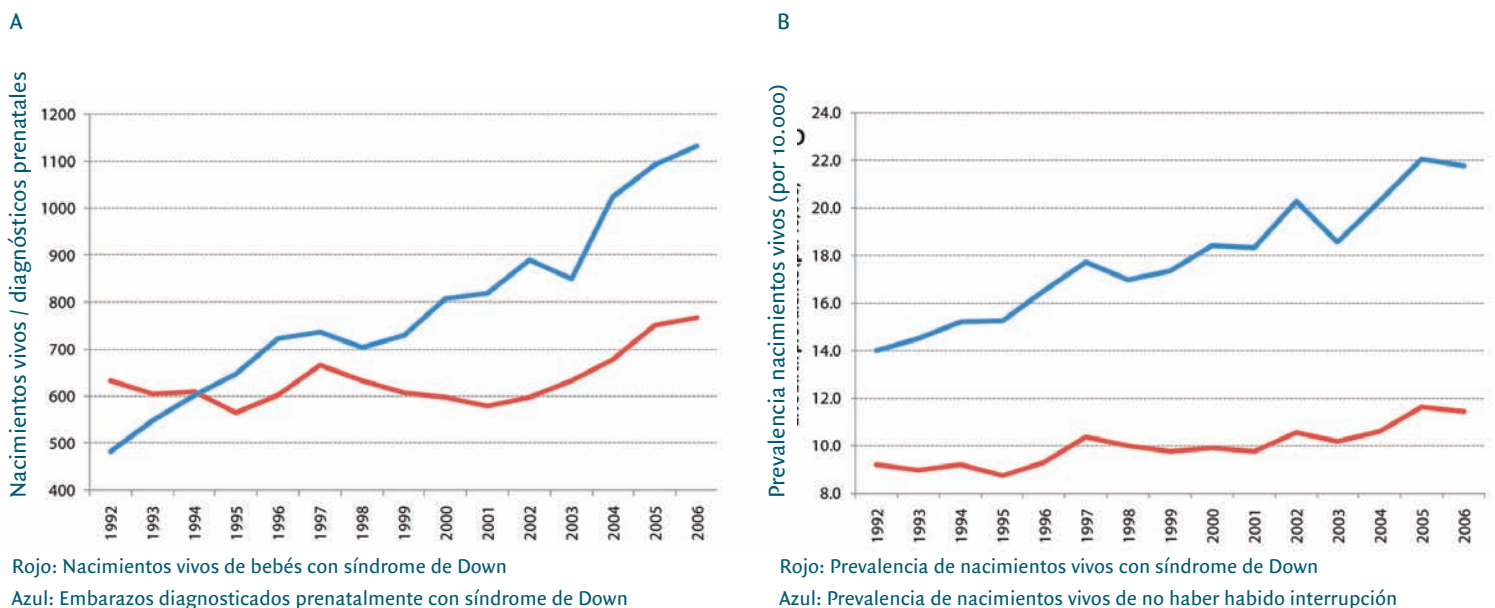


Figura 4. Los nacimientos de bebés con síndrome de Down siguen aumentando. a Los nacimientos a nivel global están en su nivel más alto a pesar de la casi triplicación en el número de embarazos diagnosticados prenatalmente. **b** La prevalencia de los nacimientos sigue aumentando según las madres deciden tener hijos a edades más avanzadas. Si no existiera la interrupción voluntaria, la prevalencia en los nacimientos se estimaría en un 22 de cada 10.000 (1 de cada 455). Esta figura es comparable al índice de prevalencia de nacimientos en Irlanda (donde el aborto inducido es ilegal) [62].

da de 400 bebés que no tenían síndrome de Down. La adopción de la prueba combinada de rastreo en el primer trimestre (recomendada por el Instituto Nacional de la Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y adoptada recientemente en Escocia) llevará a la detección de más bebés con síndrome de Down que no hubieran sobrevivido el embarazo por causas naturales. Si el índice de pérdida con CVS es más alto que el de la amniocentesis en la práctica, la adopción del rastreo combinado en el primer trimestre puede llevar al aumento en las pérdidas de los bebés que no tienen síndrome de Down.

VIDAS LEGÍTIMAS

La calidad de vida de la mayor parte de las personas con síndrome de Down en muchas naciones ricas ha mejorado dramáticamente en los últimos 40 años. Su cromosoma extra persiste ahí, pero ha cambiado el apoyo que las comunidades les prestan. Sus problemas médicos son en su mayoría bien comprendidos [43-46]. La atención médica cualificada ha elevado la esperanza media de vida para las personas con síndrome de Down en muchos países desarrollados hasta los 60 años (de 12 que era en 1949), y crece el número de quienes alcanzan los 70 años [47-50]. Más gente joven con síndrome de Down tiene acceso a educación y terapias eficaces, con lo que alcanzan niveles mayores de alfabetización y habilidades de comunicación [51]. Más adultos con síndrome de Down están consiguiendo empleo útil y remunerado y están ejerciendo un mayor control sobre sus vidas. Queda mucho por hacer todavía, y para una importante minoría siguen existiendo importantes problemas adicionales, pero el progreso que han conseguido las personas con síndrome de Down es realmente notable.

PREDECIR LA CALIDAD DE VIDA

Saber que alguien tiene 47 cromosomas en lugar de 46 no asegura que se puedan hacer predicciones sobre la calidad de vida. Algunos bebés nacen con cardiopatías congénitas (alrededor del 44%), muchos otros no [52]; algunos adultos desarrollan demencia (9% hasta los 49 años, 18% entre los 50 y 54 años, y 35% entre los 55 y 59 años), muchos otros no [50]; algunos niños experimentan menores dificultades para aprender y otros más –pero el recuento de cromosomas no cambia. Como contraste, parece que el síndrome de Down protege contra algunos cánceres [53] y la enfermedad cardiovascular [54].

Algunas personas con síndrome de Down encuentran empleo como actores de cine y TV, escriben libros, se hacen músicos competentes o atletas. Otras en cambio ven difícil obtener un empleo y algunas sólo serán capaces de realizar tareas de poco contenido en su trabajo. Las personas con síndrome de Down contribuyen de forma positiva a la vida familiar y comunitaria y a menudo desarrollan relaciones de amor y de cariño. Muy rara vez muestran conductas antisociales, violentas o criminales.

¿DE QUIÉN ES LA CALIDAD DE VIDA?

Hasta donde sabemos, no se ha realizado ningún estudio amplio sobre la opinión de las personas con síndrome de Down sobre su calidad de vida. De forma anecdótica, no parece que consideren su condición como fuente de sufrimiento [55,56]. Mucho de lo que afecte a la calidad de vida de las personas con síndrome de Down quizás provenga de la conducta de la sociedad hacia ellas más que necesariamente de su propia condición.

¿DEBEN SEGUIR HACIÉNDOSE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS?

Los autores de este artículo consideran que el diagnóstico de síndrome de Down no es razón suficiente que justifique la interrupción del embarazo, y por tanto rechazan la premisa básica

por la que se realiza el diagnóstico prenatal. Lesionar a bebés que no tienen síndrome de Down en el proceso de las intervenciones diagnósticas nos parece injustificable. Y no estamos solos en nuestras preocupaciones éticas. Una encuesta realizada a 40 comités de ética e investigación elegidos aleatoriamente demostró que el 86% de los 77 miembros que respondieron, pertenecientes a 28 comités, no consideraba como éticamente aceptable la actual práctica de diagnóstico prenatal (y sus riesgos asociados), como medio para evitar el nacimiento de una persona con rasgos clínicos asociados al síndrome de Down [57].

EL FUTURO

Las políticas de salud pública no apuntan actualmente a la mayoría de otras causas genéticas u otras condiciones médicas tratables para realizar una interrupción selectiva.

Hay ahora una carrera para extraer de forma fiable el ADN fetal a partir de muestras sanguíneas de la madre [58,59]. Entre tanto, existe otra carrera para reducir los costos de la secuenciación de todo el genoma a menos de 1.000 dólares [ref. 60]. Cuando ambas carreras se junten, será posible ofrecer a las parejas que esperan un niño un informe completo sobre los miles de factores de riesgo para una miríada de posibles resultados en la vida que podrán (o no) influir sobre la calidad de vida [61].

“Una vez que el ADN fetal pueda ser obtenido de forma no invasiva, las prácticas de diagnóstico serán capaces de generar una cantidad masiva de información de importancia incierta. Estos datos podrían hacer más mal que bien...” [61].

Enfrentados con la posibilidad de elegir entre (digamos) riesgos estimados para autismo y para demencia, ¿cómo harán las parejas una elección informada? ¿Cuántos embarazos se espera que las parejas ‘rechacen’ en su esfuerzo de dar a luz el ‘mejor’ bebé posible? ¿Qué efecto tendrán estas prácticas sobre la gente que ‘se escurra del cesto’ y nazca con atributos ‘indeseables’?

El diagnóstico prenatal para el síndrome de Down fue introducido hace 20 años sin que hubiera un debate adecuado público y político. Cuando el diagnóstico prenatal de todo el genoma se convierta en una posibilidad, muchos de los temas conflictivos surgidos por nuestras experiencias en el síndrome de Down serán traídos a una luz más intensa. La tecnología puede estar a nuestro alcance en 5 años. Los autores opinan que ha llegado ya la hora de que empiece un debate público que sea más amplio.

Para contribuir a este debate, esta revista agradecerá correspondencia, informes, revisiones, opiniones y escritos sobre todos los aspectos del diagnóstico genético en el contexto de las modernas oportunidades que se ofrecen a las personas con síndrome de Down.

REFERENCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. New Recommendations for Down Syndrome: Screening Should Be Offered to All Pregnant Women. Washington, DC: ACOG; 2007, Jan [cited 2008 Jul 21]. Available from: http://www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nro6-30-04.cfm
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Issues Position on First-Trimester Screening Methods. Washington, DC: ACOG; 2004, Jun [cited 2008 Jul 21]. Available from: http://www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nro6-30-04.cfm
3. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. London, UK: RCOG Press; 2008 Mar [cited 2008 Jul 21]. Available from: <http://www.nice.org.uk/CG62>
4. Alderson, P. Prenatal screening, ethics and Down's syndrome: a literature review. *Nursing Ethics*. 2001;8(4):360-374.
5. Alderson, P. Prenatal screening, Down's syndrome: cost, quality and value of life. *Social Science and Medicine*. 2001;53:627-638.
6. Brown RI. The effects of quality life models on the development of research and practice in the field of Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice*. 1998;5(1):39-42. Available from: <http://www.down-syndrome.org/reviews/74/>
7. Bramwell R, West H, Salmon P. Health professionals' and service users' interpretation of screening test results: experimental study. *British Medical Journal*. 2006;333(7562):284-287. doi:10.1136/bmj.38884.663102.AE
8. Roberts CD, Stough LD, Parrish LH. The role of genetic counseling in the elective termination of pregnancies involving fetuses with disabilities. *Journal of Special Education*. 2002;36(1):48-55.
9. Skotko B. Mothers of children with Down syndrome reflect on their postnatal support. *Pediatrics*. 2005;115(1):64-77.
10. Skotko B, Bedia RC. Postnatal support for mothers of children with Down syndrome. *Mental Retardation*. 2005;43(3):196-212.
11. Skotko BG. Prenatally diagnosed Down syndrome: mothers who continued their pregnancies evaluate their health care providers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;192(3):670-7.
12. Lawson KL, Turriff-Jonasson SI. Maternal serum screening and psychosocial attachment to pregnancy. *Journal of Psychosomatic Research*. 2006;60(4):371-378. doi:10.1016/j.jpsychores.2006.01.010
13. Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2005;29(2):237-58.
14. Talge NM, Neal C, Glover V; Early Stress, Translational Research and Prevention Science Network: Fetal and Neonatal Experience on Child and Adolescent Mental Health. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2007;48(3-4):245-61.
15. Korenromp MJ, Page-Christiaens GC, van den Bout J, Mulder EJ, Hunfeld JA, Potters CM, Erwich JJ, van Binsbergen CJ, Brons JT, Beekhuis JR, Omtzigt AW, Visser GH. A prospective study on parental coping 4 months after termination of pregnancy for fetal anomalies. *Prenatal Diagnosis*. 2007;27(8):709-16.
16. Cuskelly M, Hauser-Cram P, Van Riper M. Families of children with Down syndrome: What we know and what we need to know. *Down Syndrome Research and Practice*. Advance Publication Online, available at: <http://www.down-syndrome.org/reviews/2079/>
17. Skotko BG, Levine SP. What the other children are thinking: brothers and sisters of persons with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2006;142C(3):180-6.
18. Reynolds TM. Down's syndrome screening: a controversial test, with more controversy to come! *Journal of Clinical Pathology*. 2000;53:893-898.
19. Meire HB. Is ultrasound as useful as we think? *Ultrasound*. 2007;15(3):177-184.
20. Morris J, Mutton D, Alberman E. Corrections to maternal age-specific live birth prevalence of Down's syndrome. *Journal of Medical Screening*. 2005;12(4):202.
21. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, Canick JA. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *British Medical Journal*. 1988;297(6653): 883-887. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/pagerender.fcgi?artid=1834444&pageindex=1>
22. 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 Technology Assessment*. 2003;7(11). Available from: <http://www.hta.ac.uk/907>
23. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Seminars in Perinatology*. 2005;29:225-235. doi:10.1053/j.semperi.2005.05.006
24. Wald NJ. Guidance on terminology. *Journal of Medical Screening*. 2006;13(1):53.
25. Chen J, Heffley D, Beazoglou T, Benn PA. Utilization of amniocentesis by women screening positive for Down syndrome on the second-trimester triple test. *Community Genetics*. 2000;3:24-30.
26. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the

genesis of human aneuploidy. *Nature Reviews Genetics*. 2001;2:280-291. doi:10.1038/35066065

27. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenatal Diagnosis*. 1999;19:142-145.

28. Savva GM, Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Maternal age-specific fetal loss rates in Down syndrome pregnancies. *Prenatal Diagnosis*. 2006;26(6):499-504.

29. Alfrevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003, Issue 3. Art. No.: CD003252. doi:10.1002/14651858.CD003252

30. Mujezinovic F, Alfrevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstetrics and Gynecology*. 2007;110(3):687-94.

31. Guidelines and Audit Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and chorionic villus sampling. RCOG Guideline No. 8 (revised). 2005 Jan: London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Available from: http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/amniocentesis_chorionicjan2005.pdf

32. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis: what you need to know. 2006 Jun: London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Available from: <http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=1556>

33. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosing birth defects (ACOG Patient Education). 2005 Apr: Washington, DC, USA : American College of Obstetricians and Gynecologists. Available from: http://www.acog.org/publications/patient_education/bp164.cfm

34. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Chorionic villus sampling (CVS): what you need to know. 2006 Jun: London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Available from: <http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=1557>

35. Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *The Lancet*. 2003;361:835-836.

36. Howe DT, Gornall R, Wellesley D, Boyle T, Barber J. Six year survey of screening for Down's syndrome by maternal age and mid-trimester ultrasound scans. *British Medical Journal*. 2000;320:606-610.

37. Wellesley D, Boyle T, Barber J, Howe DT. Retrospective audit of different antenatal screening policies for Down's syndrome in eight district general hospitals in one region. *British Medical Journal*. 2002;325:15. doi:10.1136/bmj.325.7354.15

38. Wald NJ, Huttly WJ, Hennessy CF. Down's syndrome screening in the UK in 1998. *The Lancet*. 1999;354(7354):1264.

39. The National Down Syndrome Cytogenetic Register. The National Down Syndrome Cytogenetic Register 2006 Annual Report. London, UK: Wolfson Institute of Preventive Medicine; 2008 April [cited 2008 Jul]. Available from: <http://www.wolfson.qmul.ac.uk/ndscr/reports/NDSCRreport06.pdf>

40-EUROCAT Central Registry. Special Report: Prenatal Screening Policies in Europe. Newtownabbey, UK: University of Ulster; 2005 [cited 2008 Jul 21]. Available from: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/Special-Report-Prenatal-Diagnosis.pdf>

41. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA et al. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(19):2001-11.

42. Crane E, Morris JK. Changes in maternal age in England and Wales - implications for Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice*. 2006;10(1):41-43. Available from: <http://www.downsyndrome.org/reports/304/>

43. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2001;107(2):442-9.

44. Van Cleve SN, Cohen WI. Part I: clinical practice guidelines for children with Down syndrome from birth to 12 years. *Journal of Pediatric Health Care*. 2006;20(1):47-54.

45. Van Cleve SN, Cannon S, Cohen WI. Part II: Clinical Practice Guidelines for adolescents and young adults with Down Syndrome: 12 to 21 Years. *Journal of Pediatric Health Care*. 2006;20(3):198-205.

46. Cohen WI. Current dilemmas in Down syndrome clinical care: celiac disease, thyroid disorders, and atlanto-axial instability. *American Journal of Medical Genetics: Part C - Seminars in Medical Genetics*. 2006;142C(3):141-8.

47. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clinical Genetics*. 2002;62(5):390-393.

48. Bittles AH, Glasson EJ. Clinical, social, and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2004;46(4):282-6.

49. Krinsky-McHale SJ, Devenny DA, Gu H, Jenkins EC, Kittler P, Murty VV, Schupf N, Scotto L, Tycko B, Urv TK, Ye L, Zigman WB, Silverman W. Successful aging in a 70-year-old man with Down syndrome: a case study. *Intellectual and Developmental Disabilities*. 2008;46(3):215-28.

50. Coppus A, Evenhuis H, Verberne GJ, Visser F, van Gool P, Eikelenboom P, van Duijn C. Dementia and mortality in persons with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2006;50(10):768-777.

51. Buckley SJ, Bird G, Sacks B, Archer T. A comparison of mainstream and special education for teenagers with Down syndrome: Implications for parents and teachers. *Down Syndrome Research and Practice.* 2006;9(3):54-67. Available from: <http://www.down-syndrome.org/reports/295/>
52. Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, Locke AE, Druschel C, Hobbs CA, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP, Dooley KJ, Sherman SL. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genetics in Medicine.* 2008;10(3):173-80.
53. Sussan TE, Yang A, Li F, Ostrowski MC, Reeves RH. Trisomy represses Apc(Min)-mediated tumours in mouse models of Down's syndrome. *Nature.* 2008;451(7174):73-5. doi:10.1038/nature06446
54. Draheim CC, McCubbin JA, Williams DP. Differences in cardiovascular disease risk between nondiabetic adults with mental retardation with and without Down syndrome. *American Journal on Mental Retardation.* 2002;107(3):201-11.
55. Kingsley J, Levitz M. Count us in: growing up with Down syndrome. 2007. 1st Reprint Ed. San Diego, CA, USA: Harvest Books.
56. Buckley SJ. Living with Down syndrome. 2000. Portsmouth, UK: The Down Syndrome Educational Trust. Available from: <http://www.down-syndrome.org/information/development/overview/>
57. Reynolds TM. Down's syndrome screening is unethical: views of today's research ethics committees. *Journal of Clinical Pathology.* 2003;56:268-270.
58. Avent ND, Plummer ZE, Madgett TE, Maddocks DG, Soothill PW. Post-genomics studies and their application to non-invasive prenatal diagnosis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2008;13(2):91-8.
59. Hahn S, Zhong XY, Holzgreve W. Recent progress in non-invasive prenatal diagnosis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2008;13(2):57-62.
60. Service RF. Gene sequencing: The race for the \$1000 genome. *Science.* 2006;311(5767):1544-6.
61. Shuster E. Microarray genetic screening: a prenatal roadblock for life? *The Lancet.* 2007;369(9560):526-9
62. Down syndrome prevalence for the following registries: Cork and Kerry, Dublin, Galway, SE Ireland, from 2002-2006. EUROCAT Website Database (data uploaded Apr 7, 2008). Available from: <http://www.bio-medical.co.uk/eurocatlive>
63. National Statistics. Birth statistics: Review of the Registrar General on births and patterns of family building in England and Wales, 2006. Newport, UK: Office for National Statistics. Available from: http://www.statistics.gov.uk/downloads/theme_population/FM1_35/FM1_No35.PDF

El presente artículo apareció como Editorial en la revista *Down Syndrome Research and Practice* (vol. 12: 79-85, octubre 2008). La publicación de la versión española fue autorizada por los editores de la revista.