

Artículo Original/ Original Article

Análisis de los resultados de amniocentesis genética en un centro privado

Miguel Ruoti Cosp

Prof. Adjunto Cátedra de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay

**Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article:**

Ruoti Cosp M. Análisis de los resultados de amniocentesis genética en un centro privado. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2016;14(2):75-83*

RESUMEN

La identificación de anomalías cromosómicas fetales es una de las principales tareas a las que debe enfrentarse cualquier obstetra involucrado en el diagnóstico de anomalías congénitas. Se analizaron características clínicas y citogenéticas en gestantes sometidas a amniocentesis. Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, incluyó casos consecutivos en un centro privado de julio de 2010 a enero de 2015. Las muestras fueron procesadas en CGC Genetic (Porto-Portugal). Para el análisis estadístico se utilizó PEPI 4.0X. Se realizaron 67 estudios, en el 98,5% se pudo obtener el cariotipo y de éstos resultaron 74,2% normales y 25,8% anormales: 35,4% Trisomía 21, 17,6% Trisomía 18, Trisomía 13 y Sx Turner respectivamente, entre las principales. Indicaciones: 6,0% edad materna, 14,9% edad materna + alteración ecográfica, 77,6% alteración ecográfica (45,2 malformaciones congénitas mayores, 20,1% translucencia nuchal aumentada, 17,7% higroma quístico entre otras). La edad gestacional promedio de la punción fue 19 semanas, la menor a las 15 y la mayor a las 30. El resultado del cariotipo se recibió 12 días posteriores a la técnica en promedio, mínimo 8 días y máximo 29. No se presentaron complicaciones obstétricas. El seguimiento de los casos encontró concordancia entre el cariotipo y el fenotipo del recién nacido. Si bien es un número bajo de muestras, la amniocentesis es un método diagnóstico confiable y de bajo riesgo. El diagnóstico prenatal de cromosopatías permitió el asesoramiento genético y el manejo obstétrico y pediátrico de los casos de manera adecuada. En los embarazos con cariotipo normal, este resultado alivió la preocupación de muchos padres.

Palabras claves: amniocentesis genética, aneuploidías, indicaciones, malformaciones congénitas, marcadores ecográficos

Analysis of results of genetic amniocentesis in a private center

ABSTRACT

Identification of fetal chromosomal abnormalities is one of the main issues which need to be addressed by any obstetrician involved in diagnosis of congenital anomalies. Clinical and cytogenetic characteristics were analyzed in pregnant women subjected to amniocentesis. This was an observational descriptive retrospective study that included consecutive cases in a private center from July, 2010 to January, 2015. The samples were processed in CGC Genetic (Porto - Portugal). For the statistical analysis, PEPI 4.0X. was used. Sixty seven studies were conducted, in 98.5% karyotype was obtained, 74.2% was normal and 25.8% abnormal: 35.4% Trisomy 21, and 17.6% Trisomy 18, Trisomy 13 and Sx Turner respectively. Among the the main indications: 6.0% maternal age, 14.9% maternal age plus ultrasound alteration, 77.6% ultrasound alteration (45.2% major congenital malformations, 20.1 increased nuchal translucency, 17.7% cystic hygroma among others). The mean gestational age of the puncture was 19 weeks, the lowest 15 and the highest 30. The result of the karyotype was received 12 days after the technique, the minimum 8 days and the maximum 29. There were no obstetric complications. The follow-up of cases found

Fecha de recepción: junio 2016. Fecha de aceptación: agosto 2016

Autor correspondiente: **Miguel Ruoti Cosp** Facultad de Ciencias Médicas, UNA, Paraguay
E-mail: mruoticosp@gmail.com

concordance between the karyotype and the phenotype of the newborn. Although this was a low number of samples, the amniocentesis was reliable diagnostic method with low risk. The prenatal diagnosis of chromosomopathies allowed the genetic counseling and appropriate obstetric and pediatric management cases. In pregnancies with normal karyotype, this result alleviated the concern of many parents.

Keywords: genetic amniocentesis, aneuploidies, indications, congenital malformations, ultrasound markers.

INTRODUCCIÓN

La identificación de posibles anomalías cromosómicas fetales es sin duda una de las principales tareas a las cuales ha de enfrentarse cualquier obstetra involucrado en el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas.

Steele M y Breg W (1) en la década del 60 describieron la viabilidad de las células fetales para realizar el cultivo celular de líquido amniótico (LA) y obtener el cariotipo fetal. Desde entonces su uso ha venido en aumento y gracias a los avances en las técnicas de laboratorio para el crecimiento celular así como a la ayuda de la ecografía para la extracción dirigida, hoy nos ofrece la ventaja de conocer el cariotipo fetal de forma segura antes del nacimiento (2), lo cual contribuye a la tranquilidad de los padres y familiares, convirtiéndose en el procedimiento invasivo más frecuentemente indicado (3-5).

Las anomalías cromosómicas, cromosomopatías o aneuploidías son alteraciones en el cariotipo del individuo que pueden afectar al número o a la estructura de los cromosomas, a los autosomas o los cromosomas sexuales. De esta manera se pueden encontrar teóricamente: nulismías (falta de dos cromosomas homólogos), monosomías (falta de un cromosoma), disomías (número de cromosomas adecuado, pero los cromosomas provienen de un mismo progenitor, herencia uniparental disómica), trisomías (un cromosoma extra), tetrasomías (2 o más cromosomas extras, generalmente los sexuales) y pentasomías.

Aunque las anomalías cromosómicas ocurren hasta en el 5% de las concepciones, la mayoría de ellas no suele alcanzar relevancia clínica (al suponer el nacimiento de individuos afectados) dada la alta tasa de letalidad que conlleva la disrupción morfogénica secundaria al desequilibrio genómico. De carácter hereditario (un pequeño porcentaje) o como expresión de un fenómeno *de novo*, las anomalías cromosómicas se pueden asociar a alteraciones en el desarrollo embrio-fetal que en ocasiones conducen a nacidos vivos con retraso mental importante y/o defectos físicos y funcionales, lo que supone una importante causa de morbimortalidad y cuya asistencia lleva asociada un alto gasto social y sanitario.

Dentro de las cromosomopatías fetales, la trisomía 21 o síndrome de Down (SD) adquiere una especial relevancia al ser la aneuploidía más frecuente en el recién nacido, la de mayor supervivencia posnatal y la causa más común de retraso mental (6).

Atendiendo a la necesidad imperativa de estudio citogenético del material fetal para obtener un diagnóstico definitivo, al riesgo materno-fetal asociado de estas técnicas invasivas y a la relativa baja prevalencia poblacional de estos trastornos, resulta imprescindible la selección cuidadosa de pacientes con riesgo de presentar un hijo afecto. Para ésta selección, actualmente se contemplan la aplicación de diversos marcadores epidemiológicos, bioquímicos y ecográficos.

Los criterios epidemiológicos de cribado, como la edad y antecedentes reproductivos personales y familiares han mostrado una eficacia escasa (6).

La utilización de marcadores bioquímicos para el cribado de aneuploidía fetal puede ser aplicado tanto en el primer como en el segundo trimestre pero el primero obtiene índices de detección algo mayores (65%), con tasas de falsos positivos próximas al 5% (7).

Los marcadores ecográficos, definidos como alteraciones que no pueden ser catalogadas como malformaciones, pero que constituyen signos de alerta que obligan a descartar la presencia de una alteración cromosómica fetal, han aportado una mejora en la sensibilidad de los programas de cribado, reduciendo la tasa de falsos positivos (8). Se han definido diversos marcadores ecográficos de aneuploidías, principalmente para la trisomía 21, clasificados a su vez en mayores y menores. Entre los mayores encontramos: pliegue nuchal (en 2do trimestre), translucencia nuchal (TN) (en 1er trimestre), malformaciones cardíacas mayores, atresia duodenal, onfalocelo e hidrocefalia. Entre los criterios menores: quistes en los plexos coroideos, focos ecogénicos intracardiaco, alteraciones a nivel del flujo del ductus venoso, intestino ecogénico, pielectasia renal, acortamientos humeral y femoral,

amplitud del ángulo ilíaco, hipoplasia de la falange media del quinto dedo, entre otros.

En nuestro medio, Ascurra M *et al.* (9) en el año 2000, describieron los resultados de 300 estudios citogenéticos en LA, pero hasta la fecha en nuestro país no se han reportado otros estudios similares.

Por tal motivo, este trabajo tiene como objetivo analizar las características clínicas y citogénicas en gestantes de alto riesgo genético que fueron sometidas a amniocentesis en un centro privado, así como las indicaciones que le dieron origen.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que incluyó casos consecutivos de amniocentesis genética realizadas por un mismo operador en gestantes de alto riesgo genético como edad materna, marcadores ecográficos de cromosopatías, hijo previo portador de alteración cromosómica, marcadores bioquímicos, resultado anormal de ADN fetal en sangre materna, en un centro privado desde el 1 de junio del 2010 al 31 de enero del 2015.

En todos los casos se procedió a realizar una historia clínica detallada luego de la cual se le suministró un consentimiento informado amplio y detallado sobre el procedimiento a ser realizado enfatizando las posibles complicaciones. Luego de ser aceptado y rubricado el consentimiento, se realizó un estudio ecográfico con transductor convex de 3,5 MHz, a fin de precisar la edad gestacional, anatomía fetal detallada, localización placentaria y selección de la mayor ventana para la toma de LA. Utilizando las medidas de asepsia y antisepsia, y el uso de guantes de látex estériles de acuerdo a técnicas estándares de recolección de la muestra (10) se introdujo una aguja de punción lumbar de calibre 22 G y 3,5 pulgadas de longitud en el saco amniótico bajo visión ecográfica directa y continua.

La punta de la aguja se observó como un punto refringente, ofreciendo de esa manera la seguridad de su localización dentro de la cavidad amniótica. Luego de retirado el guiador se aspiró 1 cc de LA, que se desechó para evitar la contaminación de la muestra con células maternas e inmediatamente se procedió a aspirar el líquido de forma continua, extrayéndose 1 cc por cada semana de gestación en aquellas menores de 20 semanas y hasta 20 cc en las demás. El LA obtenido se vertió en un tubo de transporte seco previamente identificado con el nombre y la fecha, luego se envió por correo privado al Laboratorio CGC Genetics en la ciudad de Porto – Portugal, donde se procesaron los mismos obteniendo las metafases con bandas GTG de dos o más cultivos y complementado por técnica de QF-PCR cuando así lo fuera solicitado.

En los casos en los cuales se obtuvo un resultado cromosómico anormal se procedió a realizar el asesoramiento genético con la finalidad de explicar a los padres en que consistía el problema y la expresión clínica de la anomalía y sus consecuencias, así como los riesgos de recurrencia.

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el *Computer Program for Epidemiologist PEPI Ver 4.0* utilizando primero estadística descriptiva obteniéndose tablas de distribución de frecuencias y cálculo de porcentajes con un Intervalo de Confianza al 95% (IC 95%).

RESULTADOS

Se realizó un total de 67 amniocentesis y en todas ellas fue posible la extracción de líquido amniótico a través de una sola punción, obteniéndose resultado del laboratorio en 98,5% (n=67; Intervalo de Confianza al 95% [IC 95%] 92,9 – 99,9), en todos los casos en los que se pudo realizar el cultivo de la muestra, se obtuvieron al menos 20 metafases con bandas GTG de dos o más cultivos y complementado por técnica de QF-PCR en 46,9% (31; IC 35,2 – 59,0).

Fueron gestaciones únicas en 97,0% (65; IC 90,5 – 99,5) y gemelares 3,0% (2; IC 0,5 – 9,5), ambas monocoriales biamnióticas por lo que requirieron una sola punción.

La edad gestacional promedio de la amniocentesis fue de 19 semanas, siendo la menor a las 15 semanas y la mayor a las 30.

Las indicaciones fueron 6,0% (4; IC 1,9 – 13,9) edad materna aislada mayor a 35 años, 14,9% (10; IC 7,8 – 24,9) edad materna mayor a 35 años + alteración ecográfica, 77,6% (52; IC 66,5 – 86,4) alteración ecográfica aislada o múltiple y 1,5% (1; IC 0,1 – 7,1) para confirmación de resultado de ADN fetal en sangre materna.

Las alteraciones ecográficas que motivaron la prueba invasiva fueron malformaciones

congénitas mayores en 45,2% (28; IC 33,1 – 57,6), TN aumentada para la edad gestacional en 20,1% (13; IC 12,2 – 32,4); higroma quístico 17,7% (11; IC 9,7 – 28,7), marcadores ecográficos menores 11,3% (7; IC 5,1 – 21,1) y 4,8% (3; IC 1,2 – 12,6) en otras.

El resultado del cariotipo fue normal en el 74,2% (49; IC 62,7 – 83,4) de las muestras y anormales en 25,8% (17; IC 16,3 – 37,3), detallándose los mismos en la Tabla 1, por lo tanto, fue necesario realizar 3,9 amniocentesis para reportar un resultado positivo.

Tabla 1. Descripción de los resultados de los cariotipos obtenidos por amniocentesis genética.

Resultado normales	n	% (IC 95%)
46,XX (niña normal)	24	48,9 (35,2-62,8)
46,XY (varón normal)	25	51,1 (37,2-64,7)
Total normal	49	100
Resultado anormales	n	% (IC 95%)
47,XY+21 o 47,XX+21 (Sx de Down o Trisomía 21)	6	35,4 (15,7-59,5)
47,XY+18 o 47,XX+18 (Sx de Edwards o Trisomía 18)	3	17,6 (4,7-40,9)
47,XY+13 o 47,XX+13 (Sx de Patau o Trisomía 13)	3	17,6 (4,7-40,9)
45,X (Síndrome de Turner o Monosomía X)	3	17,6 (4,7-40,9)
47XXX	1	5,9 (0,3-25,7)
mos 47,XX,+18[4]/46,XX[16] (Mosaico Trisomía 18)	1	5,9 (0,3-25,7)
Total anormal	17	100

Las indicaciones que motivaron el estudio en los resultados obtenidos como anormales se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2. Frecuencia de las indicaciones de los resultados que determinaron cariotipos anormales

Indicación	Aneuploidía
TN	47,XY,+21
TN	47,XY,+21
Higroma quístico	47,XY,+21
Ventrículo único	47,XX,+21
EM + pliegue nucal aumentado + fémur corto	47,XY,+21
EM + TN + polihidramnios + S. DandyWalker	47,XY,+21
EM + Higroma quístico	47,XX,+18
RCIU + cardiopatía + labio leporino + mano en garra	47,XX,+18
Anencefalia + onfalocele + agenesia de radio bilateral	47,XX,+18
Hipoplasia VI + labio leporino + S. Dandy Walker + AUU	47,XY,+13
EM + Higroma quístico	47,XX,+13
Cardiopatía + labio leporino	47,XX,+13
Higroma quístico	45,X
Higroma quístico	45,X
Higroma quístico	45,X
Higroma quístico	47,XXX
Hidrops fetal no inmune	mos 47,XX,+18/46,XX

EM: edad materna; TN: traslucencia nucal; RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino; AUU: arteria umbilical única

Al analizar el rendimiento de cada una de las indicaciones, la edad materna avanzada aislada no arrojó resultado alterado (0/4) por lo que su rendimiento fue nulo, la edad materna asociada a alguna alteración ecográfica determinó un rendimiento del 40% (4/10; IC 14,2 – 70,9), las alteraciones ecográficas aisladas rindieron un 25% (13/52; IC 14,7 – 38,1). Entre éstas destacan los higromas quísticos que arrojaron resultados anómalos en el 63,6% (7/11; IC 33,6 – 87,2), la TN aumentada 23,1% (3/13; IC 6,2 – 50,8), las malformaciones congénitas mayores 21,4% (6/28; IC 9,2 – 39,3) y ninguna malformación congénita menor o marcadores ecográfico menor aislados determinó la presencia de aneuploidías.

El promedio desde el día del procedimiento a la recepción de la muestra en el laboratorio (incluyendo los días de traslado) fue de 12 días para obtener el resultado del cariotipo por las técnicas convencionales de bandeado, con un mínimo de 10 días y máximo de 29.

En relación a las posibles complicaciones inherentes a la técnica, no se observaron pérdidas de líquido, pérdidas gestacionales, infección intraamniótica, hematoma de la pared abdominal o traumatismo fetal, entre otras.

En el seguimiento de los casos se encontró concordancia entre el cariotipo y el fenotipo del recién nacido, al igual que entre el diagnóstico ecográfico fetal y la condición del neonato, en todos los casos.

DISCUSIÓN

La ausencia de métodos de prevención primaria para las cromosopatías fetales obliga a canalizar buena parte del esfuerzo del obstetra hacia el perfeccionamiento tanto de los procedimientos de cribado poblacional como de los métodos invasivos de diagnóstico prenatal. En tal sentido, el presente trabajo analizó los resultados obtenidos a través de la amniocentesis genética, uno de los métodos invasivos más utilizados.

Si bien la muestra es pequeña comparándola con los resultados presentados en el único estudio de características similares en el país (9) debemos mencionar que estos estudios genéticos en LA dejaron de realizarse en el único laboratorio en el que podían hacerlos y por tal motivo, recurrimos al envío de las muestras al extranjero como una alternativa de conocer el cariotipo en mujeres gestantes de alto riesgo genético.

Para indicar una amniocentesis genética (AG) se debe realizar una selección de las gestantes que por sus antecedentes se vea aumentado el riesgo de tener alteraciones cromosómicas como son la edad materna (EM) mayor o igual a 35 años que en nuestro estudio representó la segunda indicación más frecuente cuando estaba asociada a alguna alteración ecográfica y en tercer lugar cuando se indicaba en forma aislada, datos próximos a los reportados por Smith-Bindman *et al.* (11) o Kohatsu *et al.* (12) que correspondieron al 19% y 14,4% respectivamente.

Sin embargo, para Ascurra M *et al.* (9) correspondió a la mayor indicación con el 74,2%, en tanto que para González *et al.* (13) informaron un 60,3%, Snijders *et al.* (14) el 60,4% o bien Huaman-Guerrero *et al.* (15) quienes la reportaron como la indicación más frecuente aunque con 34,9%.

Estas diferentes tasas en las indicaciones se deberían a que históricamente la EM se consideraba como un factor de riesgo en el desarrollo de aneuploidías fetales (16,17), en mujeres de 35 o más años de edad. Este límite fue establecido basado en el aumento de prevalencia observado en las trisomías edad materno-dependiente, cuando se calculaban para grupos de gestantes clasificadas en intervalos de edad que comprendían 5 años, pero análisis posteriores demostraron que este aumento es gradual, año a año.

De esto se desprende que la EM es un mal marcador de riesgo cuando su aplicación no va acompañada de otro parámetro de cribado, pues tiene un alto número de falsos negativos (no permite definir mujeres de riesgo con una edad inferior al punto de corte establecido), ambos datos concordantes con este estudio.

Así mismo, la EM presentó un rendimiento nulo, lo que junto al alto número de técnicas invasivas que habría que realizar al aumentar considerablemente la frecuencia de embarazos por encima de los 35 años y las consecuencias del alto gasto sanitario que acarrearía tal situación, numerosos programas lo han desechado cuando se contempla de forma aislada como indicación de técnicas invasivas (18-20) o bien otros contemplan riesgo epidemiológico de aneuploidía fetal en edades maternas superiores a 38 o incluso 40 años (21,22). Por lo tanto, su inclusión o no dependerá de los criterios que cada programa de

cribado utilice (23).

En ocasiones la anomalía cromosómica lleva asociada una malformación estructural que permite un diagnóstico ecográfico de presunción previo a la técnica invasiva. Nicolaidis *et al.* (24) manifestaron, en la década del noventa pero a la fecha siguen vigentes sus observaciones, que a medida que aumenta el número de malformaciones congénitas también lo hacen las posibilidades de alguna alteración cromosómica. La frecuencia de cromosopatías ante malformación estructural aislada es del 2%, y asciende al 29% cuando las malformaciones son múltiples (25).

Este hallazgo en nuestro estudio representó la mayor indicación de AG, similar a los reportado por otras series (12,26), pero no concuerdan con los reportes de Mademont-Soler *et al.* (27) o por Vargas P *et al.* (28) debido a las diferentes poblaciones que incluyeron en sus muestras, sin embargo, al igual que dichos estudios todos coincidimos en que las malformaciones del sistema nervioso central y las cardiopatías fueron los que mayormente generaron las indicaciones de AG, además de considerar que la ecografía es el método más utilizado para el *screening* y estudio de malformaciones y/o aneuploidías, dada su amplia distribución y fácil acceso.

Cuando los marcadores ecográficos se observan sin malformación fetal estructural asociada, la sensibilidad de cada uno de ellos es baja (1 - 16%) y la mayoría de fetos con estos marcadores tienen resultados cromosómicos normales. El empleo, por tanto, de los marcadores ecográficos como base para ofertar AG resultará en más pérdidas fetales que casos de SD detectados y conducirá a un descenso en la detección prenatal de dichos fetos (29).

Por su parte, Benacerraf (30) propuso un índice de riesgo basado en criterios ecográficos según el cual se considera indicación para AG la presencia de al menos un marcador mayor o 2 menores como lo habíamos mencionado y según este autor en gestantes de bajo riesgo es posible identificar hasta un 73% de los SD y el 80% de trisomías, con una tasa de falsos positivos del 4%. Tales resultados no han podido ser comprobados en esta serie, aunque es reducida, ni en otras que aplicaron la misma metodología (31).

Capítulo aparte merece la aplicación de otros criterios ecográficos como son la frecuencia cardíaca embrionaria, la ausencia del hueso nasal o las alteraciones en el flujo del ductus venoso (2), todas ellas con valor contrastado en la detección de riesgo de aneuploidía, pero poco establecidos como método de cribado en la población general, dada su mayor complejidad técnica y sus mayores requerimientos materiales y temporales.

La utilización de marcadores bioquímicos para el cribado de aneuploidía fetal data de principios de los años 70. La adquisición progresiva de nuevos marcadores y su combinación han permitido la puesta en marcha de test bioquímicos capaces de alcanzar una efectividad suficiente como para establecer con relativa precisión el riesgo de trastorno cromosómico fetal, basado en el cual se pueden tomar decisiones clínicas relevantes como la oferta de procedimientos invasivos sustentada en un criterio de riesgo. Existen diversas modalidades de *screening* (tamizaje) bioquímico cuya comparación en términos de resultados no siempre resulta fácil (23). Pero los mismos no están disponibles en nuestro país.

Por otra parte, hay evidencia de que la medición ecográfica del grosor de la TN (33) sola o combinada con la EM, o la asociación de las dos anteriores con marcadores bioquímicos presenta una eficacia superior a la obtenida con el cribado prenatal del segundo trimestre. Para una tasa de falsos positivos del 5% las tasas de detección alcanzan el 86,4% con la combinación de EM, TN y bioquímica y el 72,7% solo aplicando EM y TN. Aun así no existe gran uniformidad entre los datos publicados por los diversos autores, particularmente cuando ésta estrategia se aplica a poblaciones de bajo riesgo (6).

En el presente estudio, la evaluación de la TN aumentada junto al higroma quístico representaron los dos marcadores ecográficos de mejor rendimiento.

El resultado anómalo del estudio genético de las muestras obtenidas está muy próximo a lo informado por Vargas *et al.* (28) del 31%, pero menor a Kohatsu *et al.* (12) del 67%. Otros estudios determinaron tasas de detección muy bajas como del 2,26% informada por González Arias *et al.* (13) **¡Error! Marcador no definido.** o del 4% por Ascurra *et al.* (9).

Estas diferencias encontradas podrían deberse a las distintas indicaciones que dieron origen a la AG, en especial cuando las políticas de cribado incluyen a la EM como lo hemos descrito anteriormente.

De igual manera, las diferencias resultantes entre el alto rendimiento de ésta técnica invasiva obtenidas en el estudio al compararlas con otros, como el de Hijona *et al.* (6) que obtuvo un cariotipo anormal luego de 46,3 amniocentesis, Comas *et al.* (34) que obtuvo un

rendimiento de 31 pruebas para obtener un resultado anormal o bien Ascurra *et al.* (9) que obtuvo 24,6, se correspondería con la misma situación.

Por su parte, la proporción de las anomalías cromosómicas fue la esperada, siendo la trisomía 21 la más frecuente (28,35,36), todas anomalías numéricas pero ninguna anomalía estructural como fue reportada por otros investigadores pero siempre en menor proporción que Grether-González *et al.* (37) o Díaz-Véliz Jiménez *et al.* (38).

Un dato muy particular que arrojó el estudio es el tiempo de espera entre la obtención del LA y la entrega de los resultados, que fue menor a lo reportado en forma global de aproximadamente 15 a 21 días (10). Esto depende exclusivamente de la habilidad del laboratorio desde el punto de vista técnico y humano en conseguir los resultados antes del tiempo sin perder la calidad. En esta serie, el laboratorio de CGC Genetics, tiene una reconocida y dilatada trayectoria por lo que los resultados los obtenemos en menor tiempo a lo establecido convencionalmente.

El tiempo de espera del resultado podría esperarse que aumente la ansiedad de la gestante en conocer el resultado, pero se ha demostrado que una vez realizada la técnica, no hay evidencia de que dar los resultados del cariotipo en una fecha prefijada o variable altere la ansiedad materna durante la fecha de espera (39).

Como es una prueba invasiva, la misma no está exenta de peligros y conlleva un riesgo de pérdida fetal de aproximadamente el 0,5% cuando se realiza en el segundo trimestre, después de la fusión de la membrana amniótica con el corion (40). El riesgo de aborto asociado a la amniocentesis se calcula en 0,25 - 0,50% (**iError! Marcador no definido.**). La pérdida gestacional dentro de los 14 días posteriores al procedimiento se estima en 0,6%, aumentando al 0,9% para pérdida gestacional antes de las 24 semanas y 1,9% para pérdida gestacional total (41).

Otras complicaciones pero de menor riesgo son la pérdida de líquido amniótico (0,3%), hemorragia placentaria, infección intraamniótica, hematoma de la pared abdominal o traumatismo fetal (19,42). Sin embargo, en la serie no se han detectado ningún tipo de complicaciones, si bien la muestra es baja.

Este riesgo que implica la realización de una técnica invasiva, es lo que ha llevado a la investigación de poder obtener muestra de ADN fetal en sangre materna a fin de evitar invadir el vientre materno (43,44).

Finalmente, se debe destacar que el diagnóstico genético prenatal permite un manejo perinatal y una coordinación adecuada entre el obstetra y el neonatólogo, para definir las acciones a realizar durante el embarazo y en el momento del parto según el diagnóstico genético antenatal, malformaciones asociadas y edad gestacional al parto, como el uso de tocolíticos y corticoides, elección de la vía del parto, necesidad de monitorización fetal intraparto, reanimación neonatal, etc., contribuyendo a la preparación de las gestantes y sus familias para un mejor enfrentamiento al momento del parto, incluso fortalecer el proceso de duelo en el caso de los recién nacidos con malformaciones consideradas letales o con baja expectativa de vida.

A través de lo observado en este estudio, se concluye que ante la ausencia de un laboratorio que permita el análisis de las muestras para conocer el cariotipo, se puede realizar un diagnóstico genético prenatal de aneuploidías en un centro privado de manera segura y confiable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steele M, Breg W. Chromosome analysis of human amniotics fluid cells. *Lancet*. 1966;(1)383-5.
2. Mazza V, Pati M, Bertucci E, Re C, Ranzi A, Percesepe A, et al. Age-specific risk of fetal loss post second trimester amniocentesis: analysis of 5043 cases. *Prenat Diagn*. 2007;27(2):180-3.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No 88. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2007;110:69-77.
4. Huertas E, Íngar J, Oré I. Procedimientos invasivos intrauterinos. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2009;55:129-34.
5. González Arias F. Procedimientos invasivos de diagnóstico prenatal. *Rev Latin Perinat*. 2015;18(4):270-9.
6. Hijona JJ, Zorrilla A, Frutos FJ, Contreras A, Pallarés C, Torres Martí J. Amniocentesis genéticas durante los últimos 6 años en nuestro hospital. *Clin Invest Gin Obst*. 2011;38(2):38-43.
7. Gong M, Shi H, Zhang YG, Ming L. Prenatal screening at 11-13+6 weeks in assisted reproductive technology singleton

- pregnancies and those conceived naturally. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(10):1514-9.
8. Burke W, Tarini B, Press NA, Evans JP. Genetic screening. *Epidemiol Rev.* 2011;33:148-64.
 9. Acurra M, Rodríguez S, Ayala A, Bataglia R, Atobe O. Amniocentesis para diagnóstico prenatal: 6 años de experiencia en Paraguay. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2001;1(1):28-32.
 10. Parra-Saavedra M, Cruz-Lemini M, Borobi V, Bennasar M, Goncé A, Martínez JM, Borrell A. Amniocentesis: guía práctica. *Diagn. Prenat.* 2014;25(1):20-7.
 11. Smith-Bindman R, Chu P, Bacchetti P, Waters JJ, Mutton D, Alberman E. Prenatal screening for Down syndrome in England and Wales and population-based birth outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):980-5.
 12. Kohatsu M, Carvalho MH, Vieira Francisco RP, Amorim Filho AG, Zugaib M. Analysis of fetal and maternal results from fetal genetic invasive procedures: an exploratory study at a University Hospital. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(6):703-8.
 13. González Arias F, Pérez Wulff J, Hernández R, Simosa V, González MF. Diagnóstico prenatal de alteraciones cromosómicas a través de amniocentesis. *Rev Latin Perinat.* 2014;17(3): 226-33.
 14. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther.* 1995;10(6):356-67.
 15. Huaman-Guerrero M, Quiroga M, Arias, J, Huamán M. Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2007;53:181-6.
 16. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol.* 1981;58(3):282-5.
 17. Bell JA, Pearn JH, Wilson BH, Ansford AJ. Prenatal cytogenetic diagnosis - a current audit. A review of 2000 cases of prenatal cytogenetic diagnoses after amniocentesis, and comparisons with early experience. *Med J Aust.* 1987;146(1):12-5.
 18. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol.* 2007;109(1):217-27.
 19. Meng J, Matarese C, Crivello J, Wilcox K, Wang D, DiAdamo A, et al. Changes in and efficacies of indications for invasive prenatal diagnosis of cytogenomic abnormalities: 13 years of experience in a single center. *Med Sci Monit.* 2015;21:1942-8.
 20. Ciach K, Swiatkowska-Freund M, Preis K. Influence of place of residence on indications for genetic amniocentesis in the Pomeranian region of Poland before and after introduction of the Prenatal Screening Program in 2008. *Med Sci Monit.* 2014;20:720-4.
 21. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Prenatal screening for fetal aneuploidy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(2):146-79.
 22. Screening de cromosomopatías fetales. Documentos de consenso SEGO, Año 2000.
 23. Merilainen A, Peuhkurinen S, Honkasalo T, Laitinen P, Kokkonen H, Ryyanen M, et al. Combined first-trimester screening in northern Finland: experiences of the first ten years. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2014;8:45-9.
 24. Nicolaides K, Shawwa L, Brizot M, Snijders R. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993;3(1):56-69.
 25. Cheffins T, Chan A, Haan EA, Ranieri E, Ryall RG, Keana RJ, et al. The impact of maternal serum screening on the birth prevalence of Down's syndrome and the use of amniocentesis and chorionic villus sampling in South Australia. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000;107:1453-9.
 26. Parra M, Quiroz L, Pérez S, Rau C, Terra R, Pedraza D, et al. Prevalencia de procedimientos invasivos en una población chilena usuaria de métodos de cribado y diagnóstico prenatal. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2007;72:390-6.
 27. Mademont-Soler I, Morales C, Clusellas N, Soler A, Sánchez A; Group of Cytogenetics from Hospital Clínic de Barcelona. Prenatal cytogenetic diagnosis in Spain: analysis and evaluation of the results obtained from amniotic fluid samples during the last decade. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;157(2):156-60.
 28. Vargas P, Sepúlveda S, Kusanovic JP, Parra Z, Mellado Z, Pardo R, et al Resultado de estudio prenatal invasivo para el diagnóstico de aneuploidía en el Hospital Sótero del Río. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2016; 81(2): 94-8.
 29. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA.* 2001;285:1044-55.
 30. Benacerraf BR. Should sonographic screening for fetal Down Syndrome be applied to low risk women? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15:451-5.
 31. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, Porter TF, Cuckle HS, Fuchs K, et al. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1189-96.
 32. Ruoti Cosp M, González de Aguero Laborda R, Espinosa A, Beltrán Peñaloza P, Gallo Vallejo M, Fabre González E. Marcadores ecográficos de

- cromosopatías en el I trimestre de la gestación: ductus venoso. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud 2008;4 (2):59-66.
33. Ruoti Cosp M, González de Aguero Laborda R, Espinosa A, Beltrán Peñaloza P, Gallo Vallejo M, Fabre González E. Marcadores ecográficos de cromosopatías en el I trimestre de la gestación: translucencia nucal. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2008; 6(1):45-54.
 34. Comas C, Echevarria M, Rodríguez MÁ, Rodríguez I, Serra B, Cirigliano V. Prenatal diagnosis of chromosome abnormalities: a 13-year institution experience. *Diagnostics (Basel)*. 2012;2(4):57-71.
 35. Lichtenbelt KD, Alizadeh BZ, Scheffer PG, Stoutenbeek P, Schielen PC, Page Christiaens LC, et al. Trends in the utilization of invasive prenatal diagnosis in The Netherlands during 2000-2009. *Prenat Diagn*. 2011;31(8):765-72.
 36. Reyes Reyes E, Silva González GK, Ochoa Hidalgo A, Rodríguez Peña Y, Figuera Regueiro A. Resultados de seis años de estudios citogenéticos en líquido amniótico. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*. 2015;40(11). Disponible en: <http://revzoilomarine.llo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/369>.
 37. Grether-González P, Cámara-Polanco V, Ulloa-Avilés V, Salas-Labadía C, Almanza-Márquez R, et al. Diagnóstico prenatal por amniocentesis. Experiencia clínica y citogenética en 1,500 casos. *Ginecol Obstet Mex*. 2010;78(9):493-503.
 38. Díaz-Véliz Jiménez PA, Garrido Martínez Y, Guerra A, Vidal Hernández B. Diagnóstico prenatal citogenético en la provincia de Cienfuegos entre los años 2007 y 2010. *Medisur*. 2012;10(5):399-404.
 39. Hewison J, Nixon J, Fountain J, Hawkins K, Jones CR, Mason G, et al. A randomised trial of two methods of issuing prenatal test results: the ARIA (Amniocentesis Results: Investigation of Anxiety) trial. *BJOG*. 2007;114(4):462-8.
 40. Alfirovic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3. CD000077.
 41. Mujezinovic F, Alfirovic Z. Procedure - related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2007;110:687-94.
 42. García Delgado E, Cuadrado Burranchón J, Azqueta Oyarzun B. Factores de riesgo para complicaciones en el embarazo tras amniocentesis genética. *Prog Obstet Ginecol*. 2011;54(12):607-11.
 43. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(1):15-33.
 44. Gekas J, Langlois S, Ravitsky V, Audibert F, van den Berg DG, Haidar H, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosome abnormalities: review of clinical and ethical issues. *Appl Clin Genet*. 2016;9:15-26.