

# INDICACIONES DE ESTUDIO GENÉTICO INVASIVO EN UNA POBLACIÓN SELECCIONADA

Agosto de 2005 a diciembre de 2007

Alexander D. Alcedo Ramírez MD\*, Claudia Serrano Serrano MD\*\*, José Luis Rojas MD\*\*\*, Saulo Molina Giraldo MD\*\*\*\*, Edgar Acuña Osorio MD\*\*\*\*\*, Alejandro Franco MD\*\*\*\*\*, Pablo Galvis MD\*\*\*\*\*, Ingrid Arévalo MSc\*\*\*\*\*

## Resumen

**Antecedentes:** la mayor utilización de ecografía prenatal y procedimientos diagnósticos invasivos ha permitido mejorar la identificación de malformaciones fetales al nacimiento. El dilema conlleva un riesgo relacionado con el procedimiento, por lo que los médicos siguen lidiando con la manera de identificar las pacientes con riesgo elevado para no someter a las de bajo riesgo a procedimientos diagnósticos innecesarios. En el presente estudio nos hemos planteado describir las diferentes indicaciones para el diagnóstico genético invasivo de alteraciones cromosómicas en una población seleccionada de Bogotá D.C. **Pacientes y métodos:** se realizó un estudio descriptivo de corte transversal entre el 1 de agosto de 2005 y el 31 de diciembre de 2007. Se revisaron las historias clínicas de embarazadas remitidas con indicación de estudio genético invasivo por anomalías cromosómicas. **Resultados:** se analizaron 374 embarazos, de los cuales el 98,9% (n=370) eran simples y el 1,1% (n=4) correspondían a gemelares, para un total de 378 análisis del cariotipo fetal. La edad materna promedio fue de 35 años y la gestacional promedio de 17,4 semanas. Se realizaron 366 amniocentesis (96,8%) y 12 biopsias de vellosidades coriónicas (3,2%). El estudio citogenético más solicitado fue el cariotipo 64,8% (n=245) y en 33,6% (n=127) de los casos se hizo análisis por FISH y cariotipo. Entre las indicaciones para solicitar estudio genético invasivo se destacan la edad materna con 35,7% (n=135), seguida de malformaciones menores ecográficas 14,8% (n=56), tamizaje segundo trimestre 9,3% (n=35), sonolucencia nual aumentada 6,9% (n=26) y malformaciones mayores ecográficas 6,3% (n=24). Se reportaron 54 estudios citogenéticos alterados (14,3%); de ellos, 36 correspondieron a aneuploidías (66,67%) y dieciocho a variaciones estructurales (33,33%). Cuando la edad materna fue la única indicación de un procedimiento invasivo, sólo se detectó el 6,66% de cariotipos alterados, mientras que en el grupo donde la indicación se debió a malformaciones menores, mayores y sonolucencia nual, el diagnóstico de aneuploidía se hizo en el 25%, 29% y 26% respectivamente. **Conclusiones:** la decisión de ofrecer pruebas invasivas no debe basarse sólo en la edad materna. Las diferencias entre el tamizaje y las pruebas diagnósticas deben ser discutidas con todas las pacientes. De este modo, la edad materna de 35 años ya no debe considerarse como punto de corte independiente para determinar a quién se le ofrece tamizaje o pruebas invasivas. Aunque el diagnóstico prenatal preciso no invasivo no se ha logrado, los avances tecnológicos siguen centrándose en mejorar la evaluación del riesgo individual, con el fin de que el número de procedimientos diagnósticos invasivos y pérdidas gestacionales relacionadas con el procedimiento puedan reducirse al mínimo.

**Palabras clave:** translucencia nual, cariotipo, síndromes genéticos, anomalías estructurales, *screening* prenatal, síndrome de Down.

**Abreviaturas:** ECO, ecografía, ecográfico; RN, recién nacido(s).

Fecha recibido: septiembre 4 de 2008 - Fecha aceptado: diciembre 5 de 2008

\* Fellow de medicina materno-fetal, Hospital de San José. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

\*\* Médica de Genética Médica. Directora del Laboratorio GENETIX, Docente cátedra de genética, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital de San José, Bogotá D.C.

\*\*\* Médico Ginecólogo, Jefe del Servicio de Obstetricia, Hospital de San José, Bogotá D.C. Colombia.

\*\*\*\* Médico Ginecólogo. Docente de postgrado de medicina materno-fetal. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital de San José, Bogotá D.C.

\*\*\*\*\* Médico Ginecólogo, Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital de San José. Bogotá D.C. Colombia.

\*\*\*\*\* Fellow de medicina materno-fetal, Hospital de San José. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

\*\*\*\*\* Psicóloga. MSc, Epidemióloga Clínica. División de Investigaciones Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá D.C.

## INDICATIONS FOR INVASIVE GENETIC STUDIES IN A POPULATION-BASED SAMPLE

August 2005 to December 2007

### Abstract

**Antecedents:** increased use of prenatal ultrasound and invasive diagnostic procedures has improved the detection of congenital fetal defects. The dilemma entails a procedure-related risk for which physicians continue to put up with a way to identify high-risk patients to avoid unnecessary diagnostic procedures in low-risk patients. This population-based study, conducted in Bogotá D.C., describes the various indications for an invasive genetic study to identify chromosomal abnormalities. **Patients and methods:** this is a descriptive cross-sectional study performed between August 1<sup>st</sup> 2005 and December 31<sup>st</sup> 2007. The clinical records of pregnant women referred with an indication for invasive prenatal testing due to chromosomal abnormalities were reviewed. **Results:** 374 pregnancies were assessed, where 98.9% (n=370) were single pregnancies and 1.1% (n=4) twin pregnancies, thus, 378 fetal karyotype analyses were conducted. The mean age was 35 years and the mean gestational age was 17.4 weeks. We performed 366 amniocentesis (96.8%) and 12 chorionic villus sampling (3.2%). Karyotype analysis was the most frequently requested cytogenetic study accounting for 64.8% (n=245) of cases and FISH and karyotype analyses were performed in 33.6% (n=127). Advanced maternal age in 35.7% (n=135) was the main indication for invasive genetic studies request, followed by minor malformations detected by ultrasound 14.8% (n=56), second-trimester screening 9.3% (n=35), enhanced nuchal translucency 6.9% (n=26) and major defects detected by ultrasound 6.3% (n=24). Fifty-four (54) cytogenetic studies were reported as abnormal (14.3%); 36 corresponding to aneuploidy (66.67%) and 18 to structural variations (33.33%). Only 6.66% abnormal karyotypes were determined when maternal age was the only indication for an invasive procedure, while aneuploidy was diagnosed in the minor or major defect or nuchal translucency groups in 25%, 29% and 26% respectively. **Conclusions:** the decision to offer invasive procedures must not be based only on maternal age. The differences between screening and diagnostic tests must be discussed with all patients. Thus, maternal age 35 and older must no longer be considered as an independent cutting point to determine whom to offer screening or invasive testing. Although a precise non-invasive prenatal diagnosis has not yet been achieved, technological advances continue to focus on enhancing the assessment of individual risk in order to reduce procedure-related pregnancy loss and the number of invasive diagnostic procedures performed.

**Key words:** nuchal translucency, karyotype analysis, genetic syndromes, structural disorders, prenatal screening, Down syndrome.

### Introducción

La aplicación de distintas técnicas de análisis genético en muestras de tejidos fetales o placentarios permite la detección y el estudio prenatal de algunos defectos congénitos, entendiendo como tales las anomalías del desarrollo morfológico, estructural, funcional y molecular presentes al momento del nacimiento.<sup>1</sup> Las indicaciones de diagnóstico citogenético prenatal han cambiado desde su inicio, pues mientras en la década de los 80 su principal indicación era la edad materna, la tendencia actual es a no usarla como único criterio, sino formando parte del cribado bioquímico y ecográfico en el contexto del cribado universal.<sup>2</sup> Otras indicaciones de estudio genético bien establecidas son: hallazgos ECO de malformaciones fetales, antecedente previo de cromosopatías y progenitor portador de anomalía cromosómica equilibrada.<sup>1</sup>

Durante los últimos veinte años el papel de la ECO ha adquirido una importancia cada vez mayor en la identificación de los grupos de alto riesgo.<sup>3</sup> La detección ECO sistemática se basa en que la mayor parte de los fetos con anomalías cromosómicas tienen malformaciones estructurales importantes o anomalías menores (conocidas comúnmente como marcadores) que pueden detectarse mediante este examen.<sup>4</sup> El diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas fetales es la indicación más común para la realización de pruebas prenatales invasivas.<sup>2</sup> Su prevalencia como causa de pérdida precoz del embarazo es de más del 50%.<sup>4</sup> Los fetos con aneuploidías representan 6-11% de todos los mortinatos y muertes neonatales. Otras que son compatibles con la vida pero causan una considerable morbilidad se producen en el 0,65% de los RN, y reordenamientos cromosómicos estructurales que eventualmente afectan a la reproducción se producen en el 0,2% de los RN.<sup>5</sup>

La prevalencia estimada de trisomía 21 en RN vivos es de 1/600-800. Las trisomías 18 y 13 se ven en 1/5.000-10.000 y 1/5.000 nacidos vivos, respectivamente.<sup>6</sup> El otro grupo de aneuploidía incluye las relacionadas con los cromosomas sexuales, como los síndromes de Turner (45,X0), de Klinefelter (47,XXY) y las triploidías tipos I y II. En consecuencia, las pruebas de tamizaje y diagnóstico para detectar las trisomías autosómicas más comunes en los lactantes vivos, entre ellos el síndrome de Down, están bien establecidas.<sup>7</sup>

Por otro lado las anomalías cromosómicas constituyen una de las principales causas de muerte perinatal y minusvalía en la infancia.<sup>7,8</sup> Los procedimientos invasivos detectan el síndrome de Down y otras aneuploidías con un alto grado de exactitud; sin embargo, dichas pruebas, por ser invasivas, conllevan cierto grado de riesgo como aborto espontáneo (1%), corioamnionitis, pérdida de líquido amniótico, efectos de reducción de extremidades o pie equino varo, lo cual hace deseable su aplicación sólo en la población considerada de alto riesgo.<sup>9,10</sup> El tamizaje citogenético prenatal ha sido avalado por más de 30 años. La amniocentesis primero, después la biopsia de vellosidades coriales y la cordocentesis, han sido ofrecidas por lo regular a mujeres con edades mayores a los 35 años.<sup>10</sup>

Es un hecho bien establecido que el riesgo fetal para el síndrome de Down (trisomía 21) aumenta en relación con la edad materna. Además, como los fetos con defectos cromosómicos tienen mayor probabilidad de morir dentro del útero en comparación con los sanos, el riesgo disminuye a medida que avanza el embarazo.<sup>11</sup> Por ejemplo, en los Estados Unidos en 1980, en cerca del 5% de las mujeres embarazadas de 35 o más años de edad, la prevalencia al nacimiento de síndrome de Down fue de uno en 960, y el 24% de bebés con síndrome de Down nacieron en población de edad materna avanzada. En 2002, la prevalencia al nacimiento sin intervención prenatal aumentó en uno de cada 629, casi el 14% de las mujeres embarazadas eran de edad materna avanzada y el 51% de bebés con síndrome de Down nacieron a término.<sup>12</sup> Es por ello que la edad materna ha sido el principal método de identificación de embarazos con mayor riesgo para el síndrome de Down, con edades  $\geq 35$  años, grupo en el cual se ofrecen pruebas invasivas desde el decenio de 1970.<sup>6,7,13</sup>

Si bien todas las mujeres pueden tener un niño con un defecto cromosómico, la probabilidad en cada una depende de su riesgo basal y de los resultados de las pruebas de detección sistemática, dentro de las cuales se incluye la ECO. Por todo lo expuesto, nos hemos planteado investigar las indicaciones sobre las que se basa el ginecólogo para ofrecer una prueba diagnóstica invasiva de cromosomopatías en una población seleccionada de Bogotá, haciendo énfasis en que se tengan en cuenta todas estas preferencias del cribado bioquímico y/o ecográfico, o se basa más que todo en la edad materna, describiéndose el resultado del cariotipo fetal para cada indicación, así como la edad gestacional en la cual se solicitan los estudios genéticos. Toda la información recolectada y analizada nos va a permitir establecer protocolos de manejo de nuestras pacientes en la Unidad de Medicina Maternofetal y poder brindar un asesoramiento genético cuando haya riesgo elevado de cromosomopatías fetales.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, para lo cual se revisaron las historias clínicas de todas las pacientes con indicación de determinación del cariotipo fetal, entre el 1 de agosto de 2005 y el 31 de diciembre de 2007, que acudieron a un laboratorio de genética privado en la ciudad de Bogotá. Fueron remitidas desde diferentes centros de consulta ginecológica, siendo valoradas previamente por el ginecólogo tratante por presentar uno o más factores de riesgo asociados con alteraciones cromosómicas. Las variables que se incluyeron además de la indicación, fueron las edades maternas y gestacional, tipo de embarazo, procedimiento invasivo, técnica de diagnóstico del cariotipo y resultado citogenético.

## Resultados

Se analizaron 374 embarazos, el 98,9% (n=370) simples y el 1,1% (n=4) gemelares, para un total de 378 análisis del cariotipo fetal. La edad promedio materna fue de 35 años y la gestacional 17,4 semanas. Las demás características de la población se describen en la **Tabla 1**.

**Tabla I.** Características de la población seleccionada

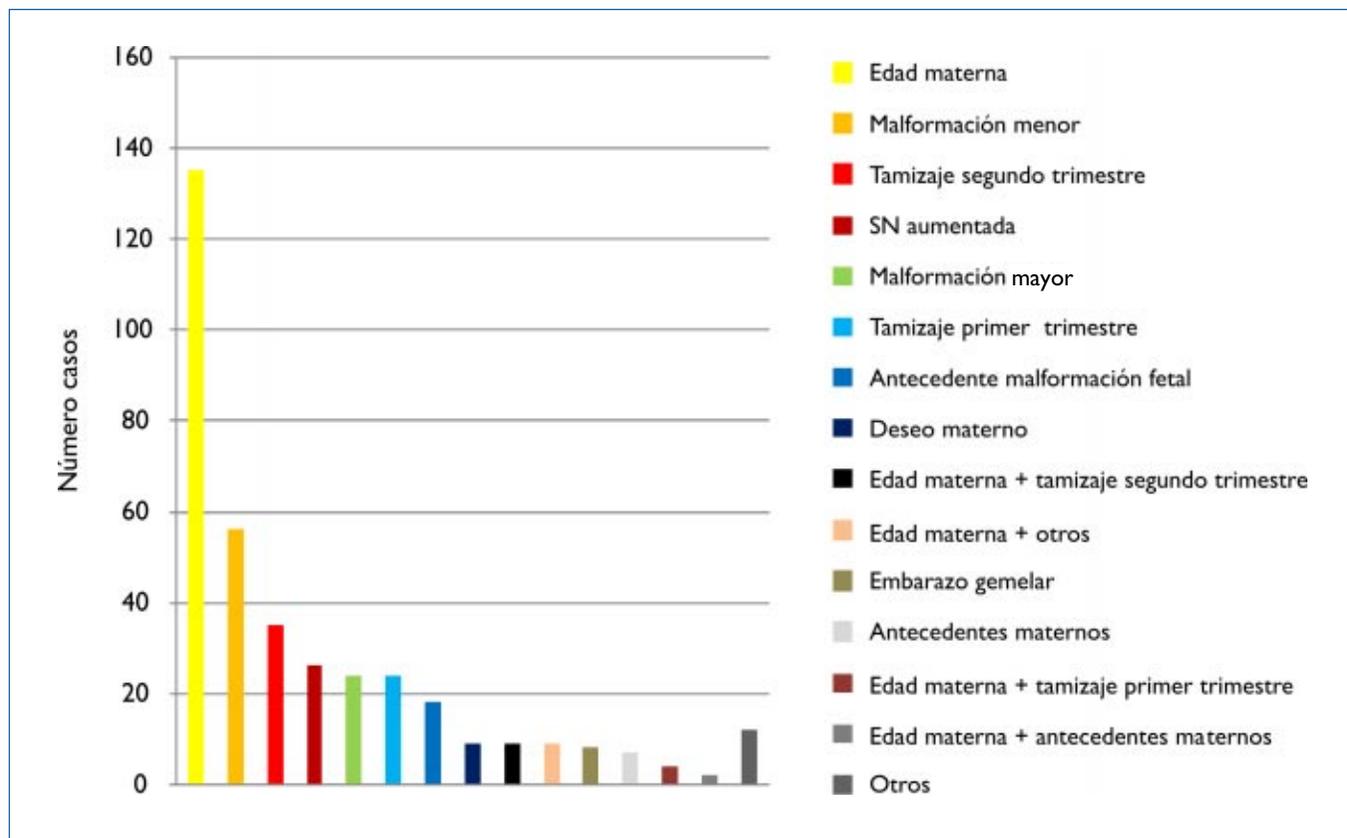
|                            |             |
|----------------------------|-------------|
| Edad materna (años)        | 35 (17-48)* |
| Edad gestacional (semanas) | 17 (11-34)* |
| Tipo embarazo              |             |
| Simple                     | 370 (98,9%) |
| Gemelar                    | 4 (1,1%)    |
| Procedimiento invasivo     |             |
| Amniocentesis              | 366 (96,8%) |
| BVC                        | 12 (3,2%)   |
| Estudio genético           |             |
| Cariotipo                  | 245 (64,8%) |
| FISH                       | 6 (1,6%)    |
| FISH/cariotipo             | 127 (33,6%) |
| Resultado citogenético     |             |
| Normal                     | 324 (85,7%) |
| Anormal                    | 54(14,3%)   |

BVC: Biopsia vellosidades coriónicas.

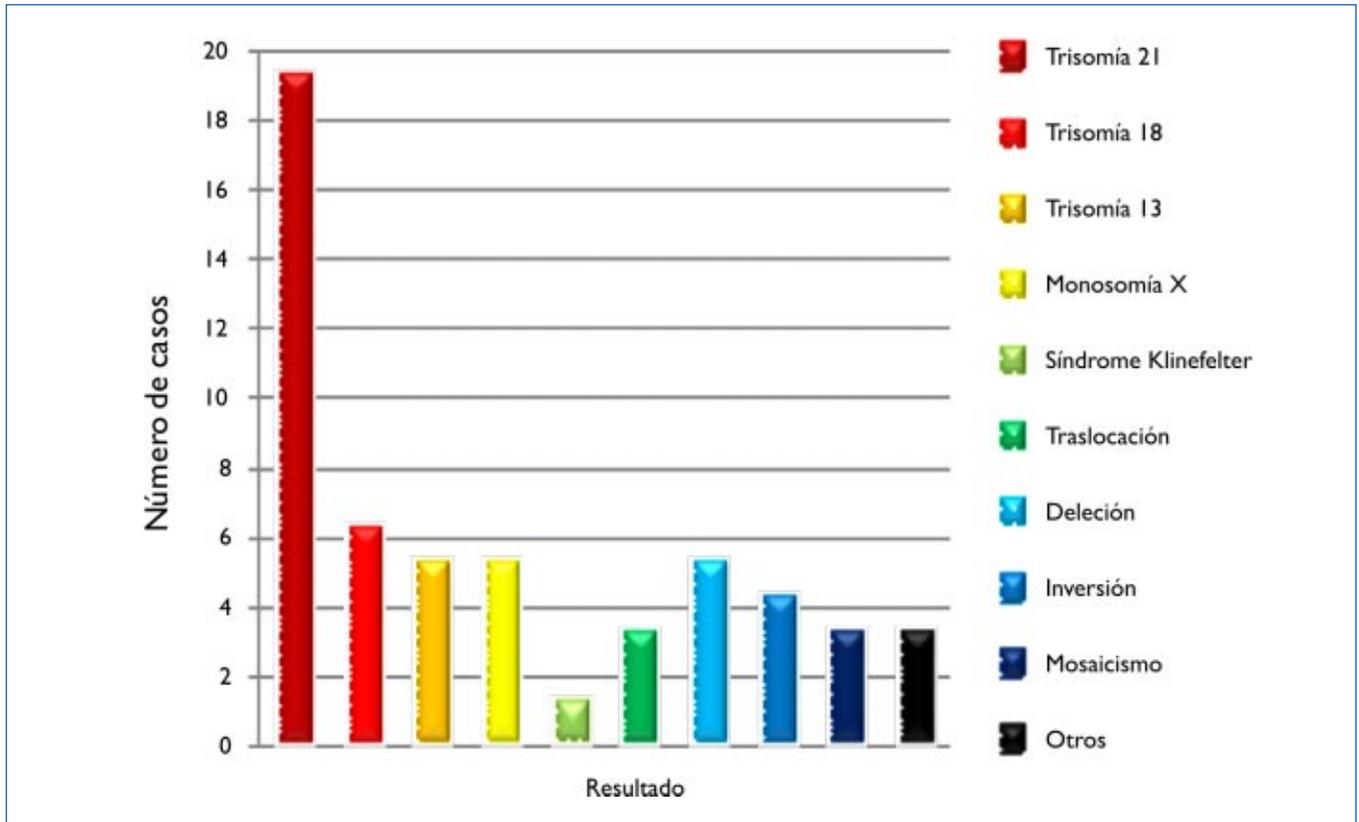
\* Media (mínimo - máximo).

Entre las indicaciones para solicitar estudio genético invasivo se destacan la edad materna 35,7% (n=135), malformaciones menores ecográficas 14,8% (n=56), tamizaje segundo trimestre 9,3% (n=35), sonolucencia nuchal aumentada 6,9% (n=26), malformaciones mayores ecográficas 6,3% (n=24), tamizaje primer trimestre 6,3% (n=24), antecedentes de malformación fetal 4,8% (n=18) y deseo materno 2,4% (n=9) (**Gráfica 1**).

Se reportaron 54 estudios citogenéticos alterados (14,3%) (**Tabla 2**); de ellos, 36 correspondieron a aneuploidías (66,67%), diecinueve trisomías 21 (52,77%), seis trisomías 18 (16,66%), cinco trisomías 13 (13,88%), cinco monosomías 45XO (13,88%) y un síndrome de Klinefelter (2,77%). Se presentaron dieciocho variaciones estructurales (33,33%), que corresponden a tres traslocaciones (16,7%), cinco deleciones (27,8%), cuatro inversiones (22,22%) y tres mosaicismos (16,7%). Se observaron tres casos de poliploidías (XYY, XXY, XXYY) (**Gráfica 2**).



**Gráfica 1.** Distribución según la indicación del estudio genético.



**Gráfica 2.** Resultado del estudio citogenético.

La **Tabla 2** muestra el resultado del estudio genético tomando en cuenta las cuatro indicaciones más frecuentes: malformaciones menores ecográficas, con catorce cariotipos anormales (25%), edad materna con nueve (6,66%), sonolucencia nucal aumentada siete (26,92%) y malformaciones ecográficas mayores siete (29,16%). Representan el 80,55% (n=29) del total de las aneuploidías diagnosticadas, siendo la trisomía 21 la más frecuente con 15 casos (51,72%), seguida de la monosomía X con cinco (17,74%), las trisomías 18 y 13 con cuatro cada una (13,79%) y por último el síndrome de Klinefelter con uno (3,44%).

En cuanto a la edad materna, el grupo etario más comprometido fue el <35 años con 32 cariotipos anormales (8,4%) versus 22 (5,82%) en la población >35 años, siendo la trisomía 21 más frecuente en la población <35 años (once: 7,1%), seguida por la trisomía 13 (cinco: 3,26%) y la monosomía X (tres: 2%), mientras que en la población ≥ 35 años, se presentaron ocho de trisomía 21 (3,5%); cuatro de trisomía 18 (1,7%) y dos de monosomía X.

(0,88). En cuanto a las alteraciones estructurales, se observó un comportamiento similar siendo más frecuentes en la población <35 años con diez casos (6,5%), contrario a la población ≥ 35 años, donde se observaron ocho (3,5%). De los nueve cariotipos realizados en la población ≥ 45 años, no se reportó ninguna alteración numérica o estructural. (**Tabla 3**).

Cuando el estudio genético (amniocentesis) se realizó en edad gestacional menor de quince semanas, se encontraron 17 estudios alterados (17%), entre las 15 y 20 semanas hubo 27 (12,73%) y en >20 semanas sólo ocho (14,81%), siendo la trisomía 21 la aneuploidía más común en las amniocentesis realizadas por arriba de las quince semanas con quince casos (5,26%), seguida de la trisomía 18, la monosomía X y la trisomía 13, con cinco (1,5%), cuatro (1,8%) y tres (1,12%) respectivamente (**Tabla 4**). Con el estudio de las vellosidades coriónicas se diagnosticaron dos cromosopatías, (16%) de las doce realizadas, una trisomía 21 y una 18.

**Tabla 2.** Indicaciones del estudio genético invasivo y resultado del cariotipo fetal

| Indicación                         | Trisomía 21 (%) | Trisomía 18 (%) | Trisomía 13 (%) | Monosomía X (%) | Síndrome Klinefelter (%) | Alteraciones estructurales (%) |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------|
| Malformación menor (n=56)          | 4(7,14)         | 2(3,57)         | 1(1,7)          | 5(8,9)          | 1(1,7)                   | 1(1,7)                         |
| Edad materna (n=135)               | 3(2,22)         | 1(0,74)         | 0               | 0               | 0                        | 5(3,7)                         |
| Sonolucencia nucal alterada (n=26) | 5(19,23)        | 0               | 0               | 0               | 0                        | 2(7,69)                        |
| Malformación mayor (n=24)          | 3(12,5)         | 1(4,1)          | 3(12,5)         | 0               | 0                        | 0                              |
| Otras indicaciones (n=137)         | 4(2,9)          | 2(1,45)         | 1(0,72)         | 0               | 0                        | 10(7,2)                        |

**Tabla 3.** Resultado del cariotipo fetal según grupo etario

| Grupo etario         | Trisomía 21 (%) | Trisomía 18 (%) | Trisomía 13 (%) | Monosomía X (%) | Síndrome Klinefelter (%) | Alteraciones estructurales |
|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------------|----------------------------|
| 15 - 19 años (n=5)   | 2(40)           | 0               | 0               | 0               | 0                        | 0                          |
| 20 - 24 años (n=18)  | 0               | 1(5,6)          | 0               | 1(5,6)          | 0                        | 1(5,6)                     |
| 25 - 29 años (n=49)  | 1(2)            | 1(2)            | 3(6,1)          | 0               | 1(2)                     | 4(8,1)                     |
| 30 - 34 años (n=81)  | 8(9,8)          | 0               | 2(2,5)          | 2(2,5)          | 0                        | 5(6,2)                     |
| 35 - 39 años (n=108) | 7(6,48)         | 1(0,9)          | 0               | 2(1,8)          | 0                        | 3(2,7)                     |
| 40 - 44 años (n=108) | 1(0,9)          | 3(2,7)          | 0               | 0               | 0                        | 5(4,6)                     |
| >45 años (n=9)       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                        | 0                          |

**Tabla 4.** Amniocentesis y resultado del cariotipo en la población seleccionada

| Edad gestacional    | Trisomía 21 (%) | Trisomía 18 (%) | Trisomía 13 (%) | Síndrome Monosomía X (%) | Alteraciones Klinefelter (%) | estructurales |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------------|------------------------------|---------------|
| <15 sem (n=100)     | 4(4)            | 0               | 2(2)            | 1(1)                     | 1(1)                         | 8(8)          |
| 15 - 20 sem (n=212) | 9(4,24)         | 5(1,8)          | 3(1,4)          | 3(1,4)                   | 0                            | 8(3,7)        |
| >20 sem (n=54)      | 5(9,2)          | 0               | 0               | 1(1,8)                   | 0                            | 2(3,7)        |

## Discusión

Se realizaron 366 amniocentesis (96,8%) y doce biopsias de vellosidades coriónicas (3,2%), debido a que la mayoría de pacientes fueron remitidas en etapa temprana de la gestación, cuando la amniocentesis es el método de elección para la determinación del cariotipo fetal (semanas 14 a 20), como lo reporta la literatura. Sin embargo, la toma de la biopsia de vellosidades coriónicas, que se aceptó una década más tarde, ahora prevé la posibilidad del diagnóstico en el primer trimestre y la oportunidad de evaluar el riesgo más temprano.<sup>14</sup> Aunque se considera segura, al principio se asoció con un riesgo mayor de pérdida si se compara con la amniocentesis,<sup>15,16</sup> que se estima entre 1/200 y 1/300 procedimientos.<sup>16,17,18</sup>

En la población estudiada se realizaron 225 (59,52%) procedimientos invasivos en el grupo etario  $\geq 35$  años contra 153 (40,47%)  $< 35$  años, encontrando que el mayor número de cromosopatías se diagnosticó en la población menor de 35 años (8,4%), mientras que en las embarazadas  $\geq 35$  años se encontró 5,82%. Por otro lado, al analizar la edad materna por sí sola como criterio de evaluación de riesgos para el síndrome de Down, encontramos que de 135 casos, sólo a nueve (6,66%) se les diagnosticó una alteración cromosómica, por lo cual la edad materna se considera una mala indicación de estudio invasivo, debido a que la mayoría de los niños con síndrome de Down nacen en mujeres menores de 35 años.<sup>6</sup>

El ACOG recientemente recomendó que todas las mujeres, independiente de su edad, tienen la opción de pruebas invasivas. Anotan: “la decisión de una mujer para practicarse una amniocentesis o una biopsia de vellosidades coriónicas se basa en muchos factores, incluyendo los riesgos de que el feto tenga una anomalía cromosómica o de pérdida del embarazo por un procedimiento invasivo, así como las consecuencias de tener un niño afectado cuando no se realizan las pruebas diagnósticas”.<sup>6,17</sup> Cuando la edad materna se asoció con el tamizaje del primero y segundo trimestres (n=12), no se encontraron cariotipos alterados, lo cual no se correlaciona con la literatura ya que cuando se agregan marcadores ecográficos y bioquímicos en sangre materna, las tasas de detección llegan al 90%, con 5% de tamizaje falso positivo. Como norma los niveles de los

tres marcadores se reducen cuando el feto tiene una trisomía 18.<sup>17</sup>

Se analizaron 26 casos (6,8%) con sonolucencia nuchal aumentada, encontrando cinco (19,23%) con trisomía 21 y uno (3,8%) de mosaicismo. Este hallazgo por lo regular aumenta con la gestación, representando un factor que se multiplica por riesgo *a priori* para calcular una nueva situación riesgosa. Cuanto mayor sea la sonolucencia nuchal, más alto es el factor multiplicador y, por tanto, más elevado el nuevo riesgo. Por el contrario, cuanto más pequeña es la medición de la sonolucencia nuchal, menor será el factor multiplicador y, por tanto, el nuevo riesgo será inferior.<sup>8</sup> La tasa de falsos positivos es del 4,7%.<sup>8,17,18</sup>

Del total de 366 amniocentesis practicadas, llama la atención que 100 (27,32%) se realizaron en edad gestacional menor de quince semanas, teniendo en cuenta que está indicada después de dicha semana con el fin de tener suficiente volumen de líquido amniótico y reducir al mínimo la posibilidad de alcanzar el feto.<sup>19</sup> El mayor número de amniocentesis se realizó entre las 15 y 20 semanas (n=212), como lo recomienda la literatura, diagnosticándose el 58% (n=29) del total de cromosopatías por este método invasivo. El riesgo de pérdida fetal tras el procedimiento se calcula entre 1/200 y 1/300.<sup>18,19</sup> En un estudio que incluyó 4.606 mujeres de bajo riesgo en Dinamarca, se informó una tasa de pérdida de 1,7% en casos de amniocentesis y de 0,7% en el grupo control. Otros estudios retrospectivos han encontrado índices de pérdidas más bajos.<sup>19</sup> Es importante resaltar que las complicaciones incrementan al utilizar una aguja de mayor calibre, o cuando se hace más de un intento por acceder al líquido amniótico. Arriba del 90% de las mujeres que experimentan pérdida de líquido después de la amniocentesis, tiene un curso normal.<sup>20</sup> Como la experiencia con la biopsia de vellosidades coriónicas ha aumentado, la seguridad clínica es comparable cuando esta o la amniocentesis las realizan personas experimentadas.<sup>16</sup>

En la actualidad hay muchas estrategias disponibles para la detección de anomalías cromosómicas.<sup>2,17</sup> Los estudios prospectivos han demostrado que el método más eficaz para el tamizaje de trisomía 21 es la combinación de edad materna, translucencia nuchal fetal y las concen-

traciones séricas maternas de  $\beta$ -gonadotropina coriónica humana fracción libre ( $\beta$ -hCG) y la proteína plasmática-A asociada con el embarazo (PAPP-A), entre las 11+0 a 13+6 semanas de gestación.<sup>21</sup> Se demostró que esta asociación es exitosa en cerca de 90%, con una tasa de falsos positivos del 5%, lo que es superior al 30% alcanzado por la edad materna por sí sola y al 65% cuando se asocian la edad materna y marcadores bioquímicos séricos en el segundo trimestre.<sup>22,23</sup> Estudios realizados en centros especializados han demostrado que además de la translucencia nuchal hay otros marcadores ECO muy sensibles y específicos del primer trimestre para detectar trisomía 21, como la ausencia de hueso nasal, el aumento de impedancia en el flujo del ductus venoso y regurgitación tricuspídea.<sup>24,25</sup>

Es importante recordar que cerca del 5% de los fetos con sonolucencia nuchal mayor al percentil 95, son cromosómica y anatómicamente normales tanto prenatal como al momento del nacimiento.<sup>18</sup> Pero también se han detectado anomalías estructurales, en especial defectos cardíacos en fetos con cromosomas normales y aumento de la sonolucencia nuchal. Algunos autores han informado resultados de sonolucencia, cariotipo y la ecografía de seguimiento normales que han nacido con vida.<sup>25</sup>

El estudio ecográfico del segundo trimestre se ha convertido, en la última década, en una herramienta útil para identificar mujeres con riesgo elevado de tener fetos afectados. En la actualidad los criterios ECO pueden identificar hasta un 65-75% de los fetos con síndrome de Down, con tasas de falsos positivos del 4 a 15% en el segundo trimestre.<sup>10</sup> Altas tasas de sensibilidad o detección (definidas como el porcentaje de embarazos con síndrome de Down identificados con un resultado positivo de la prueba) con bajas tasas de falsos positivos han dado lugar a un mayor uso del tamizaje y una disminución en el número de amniocentesis realizadas.<sup>2</sup> La decisión de ofrecer pruebas invasivas debería tener en cuenta estas preferencias y no basarse sólo en la edad. Por lo tanto, las diferencias entre el tamizaje y las pruebas diagnósticas deben discutirse con todas las mujeres. De este modo, la edad materna de 35 años ya no debe considerarse como punto de corte independiente para determinar a quién se ofrece el tamizaje o pruebas invasivas.<sup>17</sup>

Aunque con total precisión el diagnóstico prenatal no invasivo no se ha logrado, los avances tecnológicos siguen centrándose en mejorar la evaluación del riesgo individual, a fin de que el número de procedimientos diagnósticos invasivos y pérdidas gestacionales relacionadas con el procedimiento puedan reducirse al mínimo.

## Referencias

1. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (3):CD003252.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88. Invasive Prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2007; 110 (6): 1459-67.
3. Cuckle HS, Wald NJ. Principles of screening. In: Wald NJ, editor. *Antenatal and neonatal screening.* Oxford: Oxford University Press; 2008. p 1-22.
4. Gardner RJ, Sutherland GR. *Chromosome abnormalities and genetic counseling.* 3rd ed. New York : Oxford University Press; 2004.
5. Milunsky A, Milunsky JM. Genetic counseling: preconception, prenatal, and perinatal. In: Milunsky A, editor. *Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention, and treatment.* 5th ed. Baltimore (MD): Johns Hopkins University Press; 2004. p. 1-65.
6. Reddy UM, Wapner RJ. Comparison of first and second trimester aneuploidy risk assessment. *Clin Obstet Gynecol.* 2007; 50(2): 442-53.
7. Egan JF, Benn PA, Zelop CM, et al. Down syndrome births in the United States from 1989 to 2001. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191 (3):1044-48.
8. Nicolaidis KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21 (4): 313-21.
9. Verdin SM, Whitlow BJ, Lazanakis M, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. Ultrasonographic markers for chromosomal abnormalities in women with negative nuchal translucency and second trimester maternal serum biochemistry. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 16 (5): 402-6.
10. Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn.* 2002; 22 (4): 296-307.

11. Simpson JL. Prenatal cytogenetic screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 5 (1): 3-5
12. Saller DN, Canick JA. Current methods of prenatal screening for Down syndrome and other fetal abnormalities. *Clin Obstet Gynecol.* 2008; 51(1): 24-36
13. Resta RG. Changing demographics of advanced maternal age (AMA) and the impact on the predicted incidence of Down syndrome in the United States: implications for prenatal screening and genetic counseling. *Am J Med Genet.* 2005; 133A (1):31-6.
14. Chorionic villus sampling and amniocentesis: recommendations for prenatal counseling. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1995; 44 (RR-9):1-12.
15. Seeds W. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe?. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(2): 607-15.
16. Caughey AB, Hopkins LM, Norton ME. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2006; 108 (3 pt 1):612-16.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 77. Screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol.* 2007; 109 (1): 217-28.
18. Nicolaidis KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25 (3): 221-26.
19. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS). *Health Technol Assess.* 2003; 7 (11): 1-77.
20. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(4): 937-9.
21. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaidis KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet.* 2001; 358 (9294):1665-67.
22. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaidis KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 12 (6): 380-84.
23. Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. *Heart.* 2003; 89 (9): 1071-73.
24. Tabor A, Philip J, Madsen M, et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet.* 1986; 1 (8493):1287-93.
25. Ralston SJ, Craigo SD. Ultrasound-guided procedures for prenatal diagnosis and therapy. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2004; 31 (1) 101-23.