

11217



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
AREA DE PERINATOLOGIA - GENETICA

DIAGNOSTICO GENETICO PRENATAL EN PACIENTES DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, CON FACTORES DE  
RIESGO.

130

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO **T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**MEDICO ESPECIALISTA EN**  
**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**  
**P R E S E N T A :**  
**DR. CARLOS ORTEGA MONTOYA**



DIRECCION DE ENSEÑANZA

DIRECTOR DE TESIS: DR. FAUSTO CORONEL CRUZ  
DR. JUAN MANUEL VALDES MIRANDA



MEXICO, D. F.

AGOSTO 2005

m. 348382



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

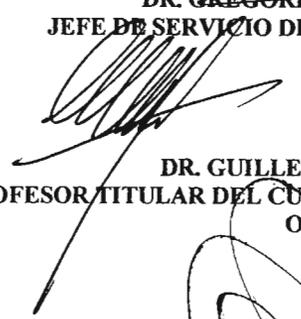
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

SECRETARIA DE SALUD

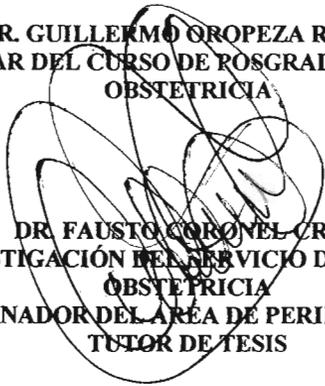
UNIDAD 112



DR. GREGORIO MAGAÑA CONTRERAS  
JEFE DE SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



DR. GUILLELMO OROPEZA RECHY  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA



DR. FAUSTO CORONEL CRUZ  
JEFE DE INVESTIGACIÓN DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA  
COORDINADOR DEL ÁREA DE PERINATOLOGÍA  
TUTOR DE TESIS



DRA. ROCÍO GUERRERO BUSTOS  
JEFE DE ENSEÑANZA DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



DR. JUAN MANUEL VALDES MIRANDA  
COORDINADOR DEL ÁREA DE GENÉTICA

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## **INDICE**

MARCO TEÓRICO.....	1 a la 15
PLANTEAMIENTO.....	16
JUSTIFICACIÓN.....	16
HIPÓTESIS.....	16
OBJETIVO GENERAL.....	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
DISEÑO Y DURACIÓN.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
RESULTADOS.....	18, 19
CONCLUSIONES.....	20, 21
GRÁFICAS ESTADÍSTICAS.....	22 a la 27
HOJA RECOLECCIÓN DE DATOS.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29, 30

## **AGRADECIMIENTO**

Al Dr. Guillermo Oropeza por su apoyo, enseñanza en el área quirúrgica y clínica, durante mi formación como residente.

Al Dr. Gregorio Magaña por su tiempo dedicado a mi enseñanza desde los inicios de mi residencia y apoyo incondicional en el aspecto personal, así como su confianza y respaldo como jefe de residentes.

Al Dr. Fausto Coronel por su tiempo dedicado a mi enseñanza y apoyo para la realización de esta tesis.

Al Dr. Juan Manuel Valdés por su apoyo y consejos para la realización de esta tesis.

Al Dr. Serafin Romero por su incondicional apoyo, consejos y enseñanza durante mi residencia y en mi vida personal

A la Dra. Rocio Guerrero por su apoyo y consejos en el área quirúrgica y clínica, así como su incondicional amistad.

Al Dr. Antonio Guerrero por compartir un poco de gran experiencia en el área Quirúrgica.

A los Dres. Muñoz, Ortiz, Juárez, Carrillo, Contreras, Rojo, León, Goyri, García Gudiño, Rosas, Buitron, quienes en algún momento compartieron su experiencia y conocimientos, lo cual base fundamental para mi desempeño como residente.

A los Dres. De Anda, Aguilar, Antonio, Ramírez, Orozco, Delgado quienes me brindaron su apoyo, enseñanza y confianza en el turno vespertino

A los Dres. Medina, Mendivil, Axtle, Méndez, Galves y Elvira Villa, por su apoyo y confianza.

Al Dr. Villa por su apoyo, y enseñanza en mi formación como residente, así como una persona ejemplar.

Al Dr. Jorge Rustrian residente de segundo año de la especialidad de Genética por su apoyo e información aportada para la realización de esta tesis

A los Médicos Radiólogos especialmente Dra. Magda Ramírez y Dr. Hugo Peláez por su apoyo en todo momento.

A los médicos anestesiólogos especialmente al Dr. Herrera, Uribe, Nava, Cruz, Gandur, Angeles, Gallegos por su apoyo durante los eventos quirúrgicos.

A mis compañeros de guardia por su paciencia y apoyo, esperando haber sido de utilidad, Abigail Camacho, Alberto Crespo, Rosalba Fragoso, Beatriz Santos, Amanda García, Alfredo González e Ingrid Aguilar.

A todos mis compañeros residentes de otras guardias.

A mi madre Leticia Montoya, por ser el mejor padre y madre del mundo, darme la vida y siempre estar a mi lado incondicionalmente para ser lo que soy

A mi hermano Rodrigo por su apoyo.

A mis Abuelos Angelica y Rodrigo por siempre estar a mi lado y brindarme su enseñanza de la vida

A mi novia Idali Rodríguez por su paciencia, comprensión y ser una gran motivación en mi desarrollo como residente.

A mis padrinos Jesús y Julia por su presencia y respaldo incondicional.

A todas las pacientes por dejarme a través de ellas aprender el arte de la medicina y en especial la Ginecobstetricia.

Le doy las gracias a mi hospital por darme los conocimientos como Ginecobstetra y que siempre será mi orgullo.

Por último agradecer a mi escuela superior de medicina por darme las bases y enseñanza, por lo que siempre estaré agradecido.

## **MARCO TEÓRICO**

El diagnóstico prenatal es todo evento técnica o herramienta de diagnóstico, sea clínica imagenológica o bioquímica, que se aplica durante la vida embrionaria-fetal y nos permite conocer el estado de salud del producto, descubrir un defecto congénito y poder dirigir mejor el manejo en los casos de enfermedad o alteración fetal. Los defectos congénitos son anomalías del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular del feto. (9)

El diagnóstico y tratamiento prenatal inicio con la extracción del Líquido amniótico mediante la punción del útero grávido ( Amniocentesis) fue descrita por Schatz en 1882 como terapia del polihidramnios y se desarrollo en la década de los 50 para el estudio de la bilirrubina en los casos de anemia hemolítica fetal, y posteriormente para estimar madurez pulmonar fetal mediante determinación de lecitina esfingomielina. (1)

En 1966 Steele y Breg cultivaron células de líquido amniótico abriendo el camino a Jacobson y Barter, quienes en 1967 comunicaban el primer diagnóstico prenatal de translocación equilibrada. (1)

En 1968 Valenti y Nadler llegaron por primera vez al diagnóstico prenatal del Síndrome de Down y posteriormente lo extendieron a otras enfermedades metabólicas como la galactosemia. Desde entonces se aplica la amniocentesis para el Diagnóstico prenatal de cromosopatías. (1).

Por lo que es importante mencionar las principales causas de mortalidad infantil en México y que dentro de estas ocupan los primeros lugares las malformaciones congénitas, ocasionando 3372 muertes representando casi el 10% del total de muertes infantiles. (9)

Num. de orden	CAUSA	Defunciones	Tasa	%
1	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	18,192	855.02	50.7
2	Infecciones respiratorias agudas bajas	2,819	132.49	7.9
3	<b>Malformaciones congénitas del corazón</b>	<b>2,564</b>	<b>120.51</b>	<b>7.1</b>
4	Enfermedades infecciosas intestinales	1,577	74.12	4.4
5	Desnutrición calórico-proteica	708	33.28	2.0
6	<b>Anencefalia y malformaciones similares</b>	<b>299</b>	<b>14.05</b>	<b>0.8</b>
7	Infecciones respiratorias agudas altas	243	11.42	0.7
8	<b>Síndrome de Down</b>	<b>223</b>	<b>10.48</b>	<b>0.6</b>
9	<b>Defectos de la pared abdominal</b>	<b>205</b>	<b>9.63</b>	<b>0.6</b>
10	<b>Espina Bífida</b>	<b>197</b>	<b>9.26</b>	<b>0.6</b>
11	Enfermedad cerebrovascular	125	5.87	0.4
12	Nefritis y nefrosis	121	5.69	0.3
13	Meningitis	107	5.03	0.3
14	Fístula Traqueoesofágica, atresia y estenosis esofágica	107	5.03	0.3
15	Anemia	92	4.32	0.3
16	Accidentes de tráfico de vehículos de motor	84	3.95	0.2
17	Agresiones ( homicidio)	80	3.76	0.2
18	Epilepsia	63	2.96	0.2
19	Asma	51	2.40	0.1
20	Enfermedades inflamatorias del corazón (excepto fiebre reumática)	48	2.26	0.1
	Causas mal definidas	521	24.49	1.5
	Las demás	7,463	350.76	20.8
<b>TOTAL</b>		<b>35,889</b>	<b>1686.78</b>	<b>100</b>

Tasa por 100,000 nacimientos estimados de CONAPO

De tal manera que se han estudiado las indicaciones precisas para realización de Diagnóstico prenatal:

- 1.- Edad materna mayor a 35 años y edad paterna mayor a 55 años
- 2.- Hijo previo con Síndrome de Down u otra enfermedad cromosómica
- 3.- Antecedentes Familiares de Síndrome de Down, u otra enfermedad cromosómica o ligada a X ( hemofilia, distrofia muscular)
- 4.- Infertilidad previa ( abortos, perdidas fetales habituales, estudio cromosómico de uno o ambos padres anormal).
- 5.- Feto previo con síndrome dismórfico (diagnóstico incierto).
- 6.-Alfa feto proteína elevada en suero materno (sospecha de defecto de cierre del tubo neural) o baja (sospecha de síndrome de down).
- 7.-Hijo previo con trastorno autosómico recesivo.
- 8.-Progenitores pertenecientes a etnias de riesgo (ascendencia judía, negra ó mediterránea).
- 9.-Progenitor portador conocido de traslocación cromosómica (equilibradas o pericéntricas), inversiones, fragilidad cromosómica, etc.
- 10.- Familias con enfermedades recesivas autosómicas o ligadas al sexo, bien etiquetadas y cuyo diagnóstico sea posible a partir del líquido amniótico, ya sea por procedimientos bioquímicos o mediante biología molecular.
- 11.-Triple escrutinio con un índice de riesgo superior a 1/270 (Equivalente al de una gestante de 35 años)
- 12.- Angustia de los progenitores.

Algunos diagnósticos pueden ser obtenidos por una gran variedad de técnicas, desde los métodos no invasivos como el ultrasonido y el triple marcador bioquímico, que se realizan a la madre, hasta los métodos invasivos que estudian directamente al feto, como el cariotipo fetal y estudios moleculares de los materiales fetales obtenidos por amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales o cordocentesis, técnicas que tienen indicaciones precisas para su uso:  
(9)

A).- PRIMER TRIMESTRE:

- Ultrasonografía
- Biopsia de vellosidades coriales
- Marcadores bioquímicos
- Amniocentesis temprana

B).- SEGUNDO TRIMESTRE:

- Ultrasonografía
- Amniocentesis tradicional
- Marcadores bioquímicos

C).- TERCER TRIMESTRE:

- Ultrasonografía
- Amniocentesis tardía
- Cordocentesis

## **MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL NO INVASIVO**

### **ULTRASONOGRAFÍA.**

Se utilizó por primera vez hace más de tres décadas. Actualmente se cuenta con aparatos de alta definición que nos permiten valorar el estado de salud fetal , detectar alteraciones estructurales y marcadores específicos de cromosopatías. Es también elemento indispensable en la aplicación de técnicas invasivas de diagnóstico y tratamiento fetal.

De tal manera que debido al uso indiscriminado y poco reglamentado de este recurso se han determinado indicaciones para la evaluación obstétrica por ultrasonografía. (9)

- a).- Estimación de la edad gestacional.
- b).-Evaluación del crecimiento fetal.
- c).-Sangrado transvaginal durante el embarazo.
- d).- Determinación de la presentación fetal
- e).-Sospecha de gestación múltiple.
- f).- Sospecha de embarazo ectópico.
- g).-Sospecha de muerte fetal.
- h).-Estimación del peso fetal y presentación en la RPM.
- i).-Valoración de parámetros biofísicos.
- j).-Como adyuvante de procedimientos invasivos (Amniocentésis, biopsia de vellosidades coriales, cordocentésis, etc)
- k).-Antecedente de hijo con anomalía congénita.
- l).-Valores anormales de marcadores bioquímicos para la detección de alteraciones estructurales ó cromosomopatías.
- m).- Seguimiento de anomalía fetal diagnosticada

\*Consenso de los institutos nacionales de salud (USA) 1984

**EXISTEN DOS NIVELES FUNDAMENTALES PARA LA REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO DE ECOGRAFÍA:**

**Nivel 1:** Dicho estudio es adecuado para la mayoría de los embarazos y debe evaluar (**vitalidad fetal, número de fetos, útero y anexos, localización placentaria, volumen de líquido amniótico, biometría fetal, presentación y situación, revisión general de la anatomía fetal**)

**Nivel 2:** Su principal objetivo es la detección, diagnóstico y seguimiento de fetos con anomalías estructurales y/o cromosómicas.  
(**Evaluación estructural fina, diagnósticos morfológicos y morfométricos , alteraciones cromosómicas.**) (9)

## **MARCADORES SÉRICOS MATERNOS**

### **DETERMINACIÓN DE DNA LIBRE FETAL EN SANGRE MATERNA**

Este estudio se ha propuesto con la finalidad de aportar mayor evidencia, cuando los marcadores séricos y ultrasonido han mostrado datos con probables alteraciones cromosómicas, pero como ya sabemos no hacen diagnóstico definitivo; así como en aquellas pacientes que No aceptan un método invasivo por el riesgo de pérdida de fetal. Consistiendo en la toma de sangre materna y analizándola con deferentes sustancias y análisis genético (lectura de bases purinicas). (18)

## TRIPLE MARCADOR

La prevalencia de anomalías cromosómicas reconocidas clínicamente en las pérdidas tempranas del embarazo ocurren aproximadamente en 50%, las aneuploidias fetales contribuyen con 6 al 11% de las muertes intrauterinas y muertes neonatales, y las anomalías cromosómicas que son compatibles con la vida, ocurren en el 0.65% de estos causando importante morbilidad. (9)

A mediados de los años 80 no existían maneras de identificar a la mujer joven con riesgo a tener hijos con Síndrome de Down y en estos años, se inició el escrutinio de este grupo de mujeres con la determinación de **alfa feto proteína** se encontraba con una media de 0.7 ó menor de lo normal, **gonadotropina coriónica humana, fracción beta**, se encontraba elevada, y el **estriol** no conjugado bajo en los embarazos con fetos con trisomía 21. En los últimos años se ha agregado un cuarto escrutinio que se aplica cuando el triple marcador resulta positivo: La **inhibina A**, con lo cual se integra el llamado **cuádruple marcador**. (9)

El escrutinio con marcadores séricos maternos es un método no invasivo de obtener información al respecto del desarrollo fetal que puede ser usado en el embarazo temprano. Identificando aproximadamente el 60% de los embarazos con fetos con Síndrome de Down, en las mujeres con menos de 35 años de edad. En mujeres de más de 35 años se identifica el 75%.(9)

El escrutinio debe ser voluntario. Un resultado negativo ó normal , no asegura que el recién nacido no va a tener ningún defecto al nacimiento. Así mismo, un resultado positivo no es diagnóstico de una anomalía, sino más bien, nos indica que la paciente tiene un riesgo mayor y tendrá que completar su estudio con ultrasonografía de segundo nivel y confirmarlo con procedimiento invasivo. (9)

**INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE ESCRUTINIO CON TRIPLE MARCADOR (9)**

RESULTADO	SOSPECHA CLÍNICA
Elevación de AFP por encima de 2.5 (MOM)	Defectos estructurales fetales: a.- Defectos del tubo neural b.- Defectos de la pared abdominal Problemas relacionados al embarazo: 1.- Hipertensión asociada al embarazo 2.- Pérdida fetal. 3.- Parto pretérmino. 4.- RCIU 5.- Muerte intrauterina 6.- Oligohidramnios 7.- DPPNI
Disminución de la AFP (<0.5 MoM)	1.- Síndrome de Down (Trisomía 21) 2.- Trisomía 13. 3.- Trisomía 18. 4.- Mosaico para Sx. Turner. 5.- Triploidias
Elevación de GCH (>2.5 MoM)	1.- Hipertensión asociada al embarazo. 2.- Pérdida fetal. 3.- Parto pretérmino. 4.- Trisomía 21
Disminución del estriol no conjugado (<0.5 MoM)	1.- Pérdida fetal. 2.- Hipertensión asociada al embarazo. 3.- RCIU 4.- Muerte fetal. 5.- DPPNI
Niveles bajos de AFP(<0.5 MoM), estriol no conjugado bajo(<0.5 MoM) y niveles elevados de GCH (>2.5 MoM)	Síndrome de Down
Niveles bajos de AFP(<0.5 MoM), estriol no conjugado bajo(<0.5 MoM) y niveles bajos de GCH (<0.5 MoM)	Trisomía 18
AFP elevada (>2.5 MoM) y niveles elevados de GCH (>2.5 MoM)	1.- Aborto. 2.- Parto pretérmino 3.- RCIU 4.- Muerte intrauterina. 5.- DPPNI
AFP elevada (>2.5 MoM) y estriol no conjugado bajo (<0.5 MoM)	1.- Pérdida fetal temprano. 2.- Muerte intrauterina. 3.- RCIU
niveles elevados de GCH (>2.5 MoM) y estriol no conjugado bajo (<0.5 MoM)	1.- Hipertensión asociada al embarazo 2.- Pérdida fetal temprana. 3.- Muerte intrauterina
AFP elevada, GCH baja y estriol no conjugado bajo	1.- Pérdida fetal temprana. 2.- RCIU 3.- Muerte fetal

## **MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL INVASIVO**

El objetivo del diagnóstico prenatal (DPI) es obtener información bioquímica, genética y fisiológica acerca del feto.

Cuando la tecnología del ultrasonido mejoró y la guía de la amniocentesis fue más común, se introdujeron otras técnicas de diagnóstico prenatal, como la fetoscopia y la embrioscopia.(9)

### **BIOPSIA DE VELLOSIDADES CORIALES**

Desde 1970 se desarrollaron aspiraciones a ciegas del material de vellosidades corionicas del primer trimestre con el propósito de predecir el sexo fetal, siendo guiadas por USG hasta 1982, con beneficio para reportar diagnóstico genético. Con el advenimiento hasta la fecha de múltiples estudios que avalan dicho procedimiento para evaluación citogenética, bioquímica y moleculares. Siendo una técnica segura y que se puede desarrollar con aplicaciones y un alto grado de aceptación por las parejas. (15).

Sólo dos técnicas son las más adoptadas, la mayoría de los procedimientos se realizan transcervical, con guía a través de ultrasonido, con extracción por medio de catéter de polietileno de 10 a 15 mg de tejido y colocados en caja de Petri. La vía transabdominal fue la primera en desarrollarse por Smid-Jensen y Hahnemann, siendo hasta la fecha utilizable en gran porcentaje por lo investigadores. (15)

Se considera como un excelente estudio para el análisis de DNA, principalmente para determinar desordenes monogénicos y es un estudio que se puede practicar en los tres trimestres del embarazo. Con indicación en el segundo y tercer trimestre cuando hay antecedentes de enfermedades ligadas al cromosoma X, ( distrofia muscular de Duchenne, Hemofilia A/B, etc.) y enfermedades autosómico recesivas ( Talasemia, fibrosis quística, defectos enzimáticos, etc.). (15)

**Indicaciones:**

- a).- Edad Materna avanzada, siendo la principal indicación en varias series de estudios.
- b).- Antecedente previo de trisomía, trastornos recesivos ligados al X o trastornos mendelianos.
- c).- Cariotipo rápido en casos de anomalías fetales detectadas por USG, antes de la semana 18.
- d).- Tamizaje positivo para problemas cromosómicos **(15, 9)**

**Contraindicaciones:**

## Absolutas:

- Presencia de DIU
- Sangrado Activo
- Estenosis Cervical
- Endocervicitis
- EPI no tratada
- Herpes simple genital activo
- Madre Rh negativo sensibilizada **(15)**

## Relativas

- Evaluación ultrasonográfica anormal
- Miomas uterinos ( según posición)
- Cirugía Cervical previa
- Coagulopatía materna **(15)**

## **Complicaciones**

- Aborto siendo la principal ,por vía transabdominal del 2% y transcervical del 9% en general.
- Aborto antes de las 9 semanas del 4.3% y después de las 13 semanas del 0.9%.
- Infección en uno de cada 700 casos.
- Dolor principalmente por vía transabdominal
- Hidrorreas, microrragias y sangrados, más frecuente por vía transcervical.
- Anomalías de reducción de los miembros, sin embargo hasta el momento las grandes series de estudios siguen publicándolo como coincidencia con el procedimiento. (1,15)

## **CORDOCENTESIS**

Se le llama a la toma de sangre fetal del cordón umbilical, guiada por ultrasonido. La técnica transcutánea fue introducida por Daffos y col. La sangre es obtenida de la inserción placentaria del cordón umbilical, específicamente de la vena umbilical, por medio de una aguja. Como esta técnica fue relativamente segura y con buenos resultados, empezó a utilizarse, alentada por la necesidad de obtener información hematológica, bioquímica y de gases en sangre fetal, así como el desequilibrio ácido-básico. ( 15)

Este procedimiento puede ser aplicado comúnmente por arriba de las 18 semanas. La cordocentesis como un método para diagnóstico y tratamiento fetal presenta riesgos tanto fetales como maternos y su realización deberá ser cuidadosa. (15)

### **Indicaciones:**

- Evaluación de embarazos con enfermedad aloimmune
- Estudio citogenético más rápido que otros estudios
- Diagnostico de infección fetal
- Evaluación de trastornos fetales adquiridos o hereditarios

- Estudio de gases sanguíneos y estado ácido básico en circunstancias normales y patológicas
  - Determina tipo sanguíneo y en caso necesario transfusión intravascular
  - Tratamiento en anemia fetal, trombocitopenia, administración de drogas.
- (9)

El rango de pérdida fetal va de 0.9 al 3.1% especialmente por sangrado de sitio de punción.

Puede existir la presencia de bradicardia fetal ( FCF por de 100 lts x') del 3.8% al 6.1% de los procedimientos y es la complicación más frecuente observada. Se cree que es resultado de un espasmo segmentario agudo de las paredes de los vasos o bien por una compresión extrínseca del sitio de punción debido a la extravasación de sangre que se sitúa en la gelatina de Warthon del cordón.

El paso de sangre fetal a la circulación materna varía según diferentes autores y alcanza hasta un 60% de incidencia.

La amniotitis con frecuencia del 0.5 al 1% es rara aunque se ha reconocido como una probable complicación y puede terminar en muerte fetal o parto pretérmino o sepsis neonatal. (15,1)

Puede haber contractilidad uterina generalmente en procedimientos prolongados hasta en un 7%. (9, 15)

## **AMNIOCENTÉSIS**

La Amniocentesis realizada en la primera mitad de la gestación, para el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas, es una técnica que debe realizarse en gestaciones de riesgo elevado, porque permite obtener un cariotipo fiable de los amniocitos cercana al 99%, determinación de alfa-fetoproteína, acetilcolinesterasa, etc. (1,2)

El punto de corte de 35 años de edad materna, al nacimiento, que había sido seleccionado para recomendar el procedimiento; debido a que el riesgo de aborto relacionado con el procedimiento, es similar al riesgo de una anomalía cromosómica fetal (1: 200) . Sin embargo con el tamizaje secuencial del primer trimestre (marcadores) este punto de corte ya no es tan utilizado. (9)

La amniocentesis se debe realizar: Edad avanzada de los progenitores, Alteración cromosómica parental ( translocación, inversión, etc.), Hijo anterior, abortos o mortinato afecto de anomalía cromosómica, antecedentes de enfermedades hereditarias, sospecha clínica o ecográfica de afección fetal, Marcadores bioquímicos alterados (  $\alpha$ - fetoproteína o  $\beta$ HCG), y evacuación de polihidramnios. (6)

El líquido amniótico puede ser directamente analizado para la determinación de aminoácidos, enzimas, hormonas y productos metabólicos anormales. De tal manera que puede ayudar a determinar defectos de tubo neural, al determinar elevación de  $\alpha$ -fetoproteína, síndrome adrenogenital con la determinación de 17-cetoesteroides y pregnandiól, así como disfunción tiroidea, valorar severidad de isoimmunización y relación de lecitina- esfingomielina o fosfatidil glicerol, para determinar madurez pulmonar (8)

Siendo la principal ventaja de la amniocentesis el análisis del cariotipo fetal o de otras enfermedades que puede ser obtenido de los cultivos de amniocitos o midiendo las sustancias mencionadas y así obtenerse antes de las 20 semanas de gestación. Siendo de tal manera la edad materna avanzada, indicación mas común de amniocentesis (11).

Se puede considerar que la práctica de una amniocentesis puede aumentar el riesgo de aborto del 0.3 a 0.5%. Pueden presentarse metrorragias y pérdida de líquido amniótico con frecuencia del 5%, no suelen acompañarse de mal pronóstico, sólo si persisten y en ocasiones oligoamnios duradero. (11)

Así también amniotitis 0.1%, hemorragia fetoplacentaria, isoimmunización o traumatismo fetal directo 0.1 a 3%, siendo muy raras. (5)

En general las complicaciones disminuyen con la práctica de ecografía simultánea, la experiencia del equipo, el número de punciones, líquido claro y riesgo intrínseco de la gestación. (3)

**El momento de la amniocentesis puede ser:**

a).- **Amniocentesis precoz** : 11ª - 14ª semana, con riesgo de falla citogenética del 3.2% comparado cuando se realiza en el segundo trimestre con diferencia significativa en el total de pérdidas fetales ( 7.6 vs 5.9%), incidencia de pie equinovaro ( 1.3% vs 0.1%) y en la pérdida de líquido amniótico posterior al procedimiento (3.5 % vs 1.4%). Teniendo que ser consideradas estas complicaciones al ofrecer el diagnóstico prenatal temprano. (16).

b).- **Amniocentesis del 2º trimestre**: 15ª- 20ª semana. (16).

c).- **Amniocentesis tardía**: mas de 20ª semana. (16).

**Para la técnica de punción:**

1.- Realizar ecografía obstétrica para obtener edad gestacional y localizar colección de líquido amniótico, libre de partes fetales y preferentemente al margen de inserción placentaria.

2.- Realizar antisepsia cutánea en zona de punción

3.- Punción ecoguiada, mediante aguja con mandril, penetrando con decisión ( aguja de punción calibre 20 – 22 y 8-12 cm de largo), retirar mandril y coloca jeringa, los primeros 2-5 ml se aspiran y descartan para minimizar riesgo de contaminación con células maternas; posteriormente se aspira 1 ml por cada semana de gestación. (2)

**Equipo de ultrasonido**



En la amniocentesis, se introduce una aguja hueca en el útero, a través del abdomen de la madre, y se extrae líquido amniótico para analizarlo

Líquido amniótico  
Feto

ADAM

## **PLANTEAMIENTO**

Determinar número de casos y causa de indicación en las amniocentesis realizadas por el servicio de Perinatología – Genética.

Conocer alteración cromosómica específica de productos con alteración genética en las amniocentesis realizadas.

Determinar factores de riesgo en madres con alteración cromosómica por amniocentesis

## **JUSTIFICACIÓN**

Tomando en cuenta el alto número de pacientes que acude a control prenatal en forma tardía, y que en un número considerable de ellas, existe la presencia de producto con alguna patología detectable en etapas tempranas. La realización de este estudio retrospectivo nos expondrá el conocimiento de los factores de riesgo en pacientes a quienes se les realizó amniocentesis y el resultado que se obtuvo. De tal manera que podamos fomentar medidas preventivas y estrategias para un control prenatal temprano y eficaz

## **HIPÓTESIS**

Esta descrito que el embarazo en mujeres con edad materna avanzada tiene un alto riesgo para anomalía cromosómica en comparación con las pacientes jóvenes; entonces nuestro principal factor de riesgo para indicar amniocentesis será la edad materna avanzada.

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer número de casos y porcentaje de amniocentesis con alteraciones cromosómicas y los factores de riesgo en aquellas que resulten con alteración, así como las indicaciones. En el área de perinatología del Hospital general de México.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

Dar a conocer las indicaciones por la que se realizan amniocentesis en el servicio de Perinatología- Genética.

Determinar que porcentaje de las amniocentesis realizadas resulto con alteración cromosómica.

Dar a conocer el número de amniocentesis realizadas en el servicio de Perinatología- Genética en los últimos 5 años

Determinar los factores de riesgo en aquellas pacientes que resultaron con alteración cromosómica en la amniocentesis.

## **DISEÑO Y DURACIÓN**

El presente estudio es retrospectivo , descriptivo y observacional para dar a conocer la casuística existente en nuestro servicio en un periodo que va de enero de 1998 a Diciembre del 2004, partiendo de información proporcionada por el departamento de estadística de genética y complementada con la revisión de expedientes de pacientes en control prenatal en el servicio de perinatología con factores de riesgo e indicación; a quienes se les realizó amniocentesis.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se incluyen todos los procedimientos de amniocentesis realizadas por el servicio de Perinatología – Genética, en el periodo ya mencionado, tomando como criterio de inclusión a las pacientes en control prenatal en este hospital y con factores de riesgo que reportaron desarrollo y lectura de cariotipo, con y sin alteración cromosómica, excluyendo aquellas que no hubo crecimiento de cultivo.

Esta información será obtenida del departamento de estadística del servicio de Genética y complementada con la revisión de los expedientes clínicos de las pacientes captadas en el área de Perinatología – Genética del Hospital General de México.

## RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre 1999 y 2004 se realizaron un total de 70 amniocentesis, por diferentes indicaciones (maternas o fetales). Sin embargo sólo se pudo obtener resultado de 52 expedientes, ya que los demás no se encontraron por falta de registro. Durante el análisis de los mismos, fueron todos seleccionados para tomarlos como 100% de la población a estudiar.

Se realizó un análisis de la población de pacientes a quienes se realizó amniocentesis tomando como dato inicial la indicación de dicho procedimiento encontrando que la Edad Materna Avanzada (EMA) obtuvo un 46% (n-24) de todos los procedimientos, seguido por madre con antecedente de hijo previo malformado 26.9% (n-14), hijo previo con trisomía-21 11.5% (n-6) con, Malformación detectada por USG 7.6% (n-4) de las cuales cabe mencionar (quiste de plexo coroideo, Holoprosencefalia, teratoma de ovario y onfalocele) saliendo alteradas las últimas tres amniocentesis.

La siguiente indicación fue EMA con aborto recurrente 3.8% (n-2), Angustia Materna 1.92% (n-1), Toxicomanía 1er trimestre 1.92% (n-1). Gráfica 1.

De las cuales mencionaremos que el 10 % (n-5) de las amniocentesis resultaron alteradas una con antecedente de EMA (reporto 46X+MAR), antecedente de hijo con trisomía 21 (reporto 46XYqh-), antecedente de malformación por USG (reporto Holoprosencefalia 47XX trisomía 18, teratoma de ovario 46XX9qh+, onfalocele 47XY trisomía 18). Gráfica 2.

Referente al rango de edad se dividieron en grupos de 5 años de edad, 20 a 24 años con 11.5% (n-6) de población, 25-29 años un 17.3% (n-9), 30-34 años un 11.5% (n-6), 35-39 años un 26.9% (n-14), 40-44 años un 32.69% (n-17). Gráfica 3.

Con antecedente de ciudad de Origen Distrito Federal 53.8%, Estado de México 25%, Veracruz 5.76%, Oaxaca y Guerrero 3.84% y Cuba, Gto, Michoacán Sn, Luis Potosí 1.92% cada uno. Gráfica 4.

En cuanto al antecedente de Toxicomanías previas al embarazo como tabaquismo y alcoholismo encontramos un 69% que no consumían ninguno y 31% que si lo hacían. Gráfica 5.

Tomando en cuenta las gestaciones por paciente encontramos G1- 3.8%, G2 y G3 32.6% cada una, G4- 15.3%, G5 y G7 5.7% cada uno, G6 y G8 1.92% cada uno. Gráfica 6.

De las pacientes con antecedente de haber tenido 2 o mas abortos el 8% lo había presentado sin ser la causa principal de amniocentesis y el 92% no. Gráfica 7

Referente a las pacientes con antecedentes heredofamiliares de productos con malformaciones el 8% lo tenía y consanguinidad 8%. Gráfica 8.

También se analizo quienes habían tenido exposición a teratógenos, sin ser la principal causa de amniocentesis y el 13.4% lo habían realizado ( Metronidazol, Hormonales Orales, Antihipertensivos, Hipoglucemiantes, Misoprostol o Drogas). Grafica 9.

## CONCLUSIONES

A pesar de que la casuística de las amniocentesis realizadas no es muy alta (n-70), tomando en cuenta los años analizados (1999 A 2004) con un total de 46289 nacidos vivos en ese periodo 30754 eutócicos y 1025 distócicos, fue concluyente y de gran importancia nuestro estudio para hacer una reflexión en cuanto a realización de difusión por parte del personal médico sobre la importancia de un control prenatal temprano y adecuado, De tal manera que en un futuro se puedan captar oportunamente un número mayor de pacientes candidatas a amniocentesis. Y obtengamos un diagnóstico prenatal de mejor calidad y oportuno.

Se pudo determinar que la principal indicación para amniocentesis es la Edad Materna Avanzada (EMA), como ha sido reportado por la literatura, seguido por el antecedente de hijo previo malformado y en tercer lugar hijo previo con trisomía, del cual cabe hacer mención que ninguno tuvo resultado patológico

Encontrando también que sólo un estudio con antecedente EMA estuvo alterado y que los demás resultados alterados fueron por antecedente de producto previo malformado.

De tal manera que aunque, este reportado un alto porcentaje de alteraciones cromosómicas en la literatura en amniocentesis de pacientes con EMA, y no lo pudiésemos corroborar, debe indicarse dicho procedimiento siempre que se pueda.

También observamos que el rango de edad inicia con pacientes por arriba de los 20<sup>a</sup>, por lo que tenemos que realizar más énfasis en captar pacientes por debajo de esa edad, debido a que existe un porcentaje considerable de trisomias

Tomando en cuenta la gran importancia de unión entre familiares encontramos que de los 4 resultados obtenidos en pacientes con consanguinidad dos de ellas tenían el antecedente de haber padecido abortos recurrentes, una vez más llamando la atención para realizar difusión de diagnóstico prenatal.

Determinando en nuestro análisis que la mayoría de pacientes había cursado con 2 o mas embarazos ( algunas con pérdidas previas) al momento, esto nos habla de un alto riesgo de exposición a situaciones adversas, en las cuales la madre puede comprometer su vida, debido a las múltiples complicaciones que puede ocasionar el embarazo con control prenatal ausente o deficiente.

Con respecto a la exposición a Teratógenos se encontró bajo el porcentaje, tomando en cuenta que no fue indicación precisa de amniocentesis, si no como hallazgo. Esto debido a que las pacientes tratan de evitar la ingesta de sustancias o medicamentos, al tener sospecha o certeza de embarazo.

Observamos también que el porcentaje de mujeres con Aborto recurrente fue muy bajo, tal vez debido a falta de información médica oportuna. Ya que como está descrito, existe un alto porcentaje de abortos en el primer trimestre ,causados por alteraciones cromosómicas.

De tal manera que siempre habrá que realizar el mayor número de estudios, (no realizándolos en forma injustificada), durante el diagnóstico prenatal en aquellas pacientes con algún factor de riesgo, a fin de conocer el estado del embrión.

Siempre tomar en cuenta que el análisis con marcadores séricos, ultrasonido de primer y segundo nivel, y la amniocentesis ( otros procedimientos invasivos mencionados) nos aportaran un porcentaje cada uno; hasta ser del 90-95% de especificidad para dar un diagnóstico prenatal certero y así poder tomar decisiones.

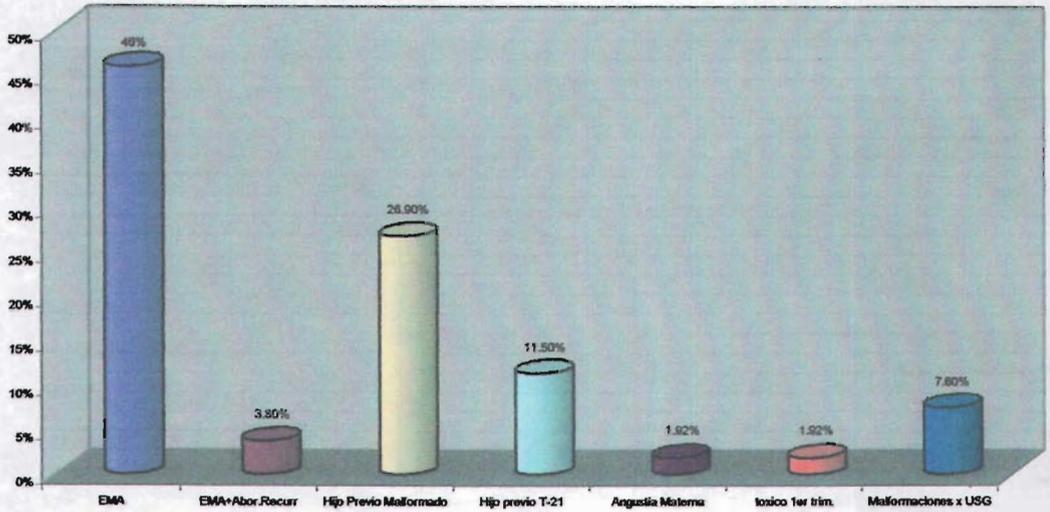
Es necesario que el diagnóstico prenatal sea realizado en colaboración por un grupo multidisciplinario que incluya ginecobstetras, médicos materno fetales, genetistas, psicólogos y otros especialistas acordes a las necesidades particulares de cada caso.

Siempre informar a la paciente y a la familia sobre el diagnóstico, el proceso, el tratamiento y el duelo ( en caso de pérdida). Para llegar a un acuerdo siempre homogéneo en bien de la salud materna y fetal.

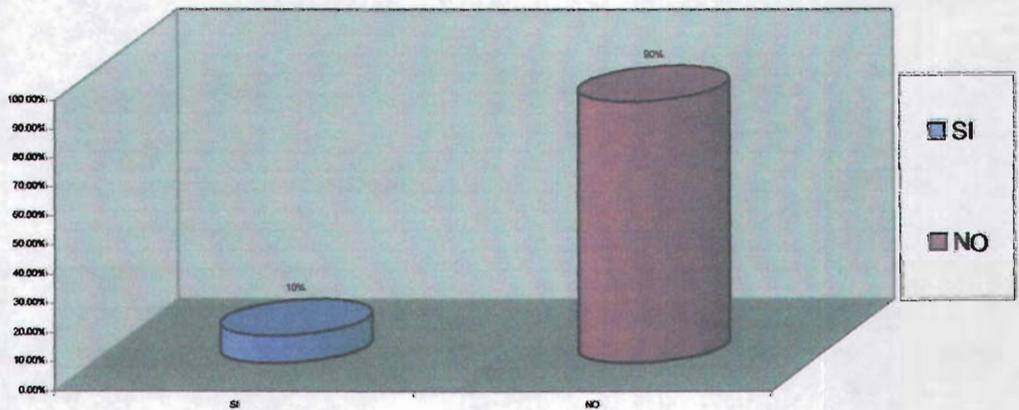
**GRAFICAS**

**ESTADÍSTICAS**

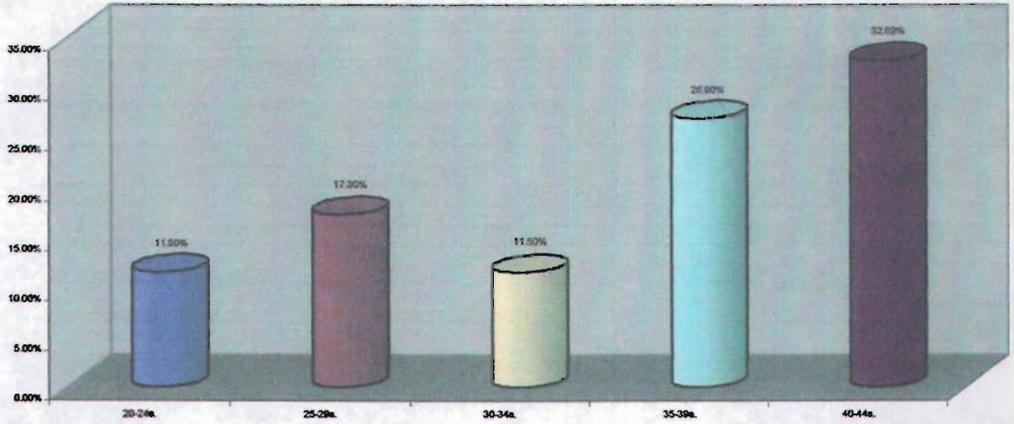
INDICACIÓN DE AMNIOCENTESIS  
Gráfica 1



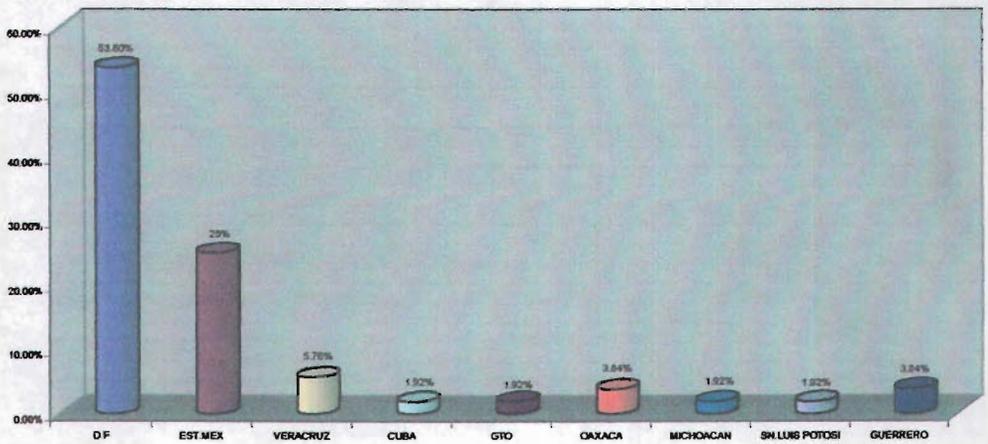
Amniocentesis con alteración cromosómica  
Gráfica 2



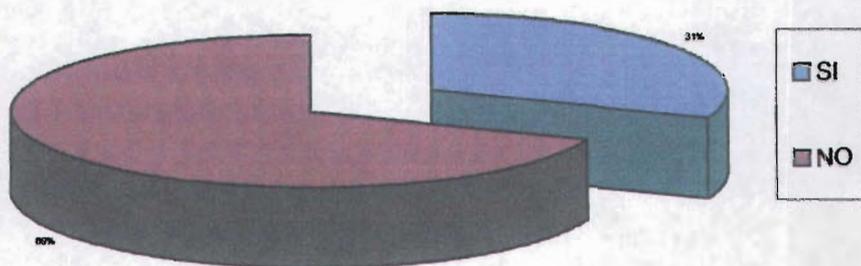
**RANGO DE EDAD**  
Gráfica 3



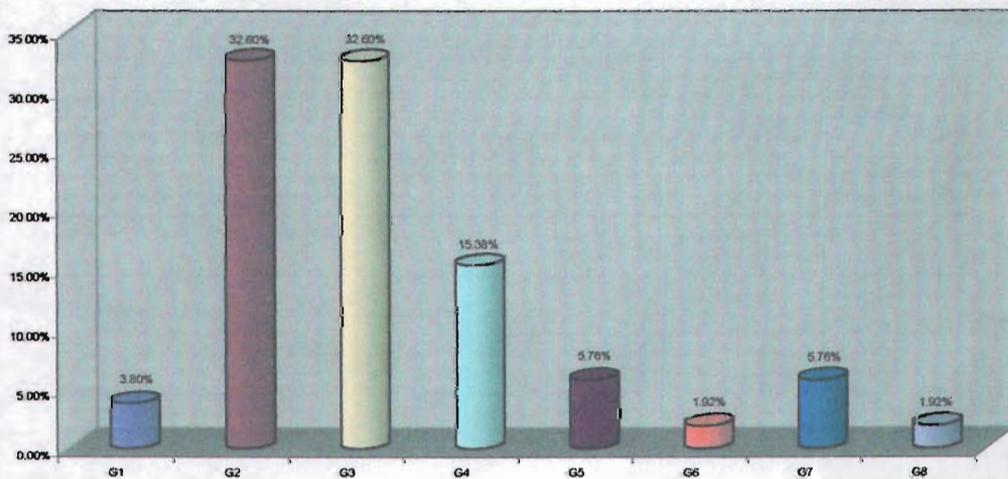
**CIUDAD DE ORIGEN**  
Gráfica 4

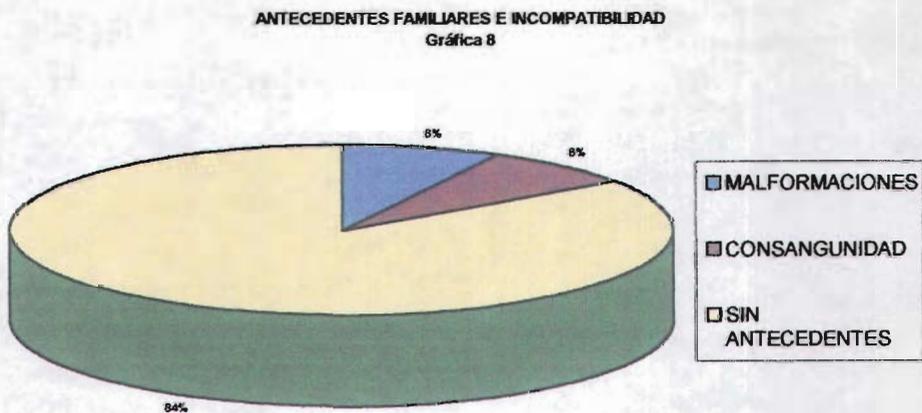
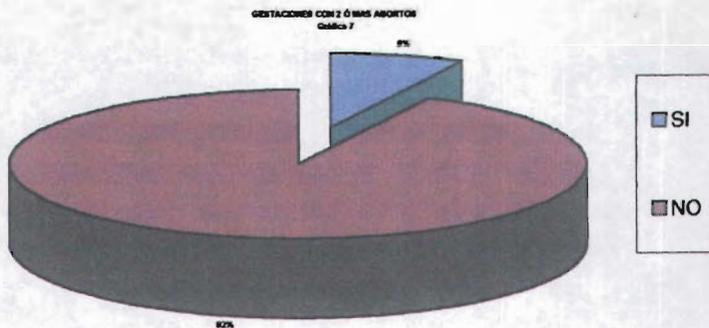


TOXICOMANIAS PREVIO A EMBARAZO  
Gráfica 6

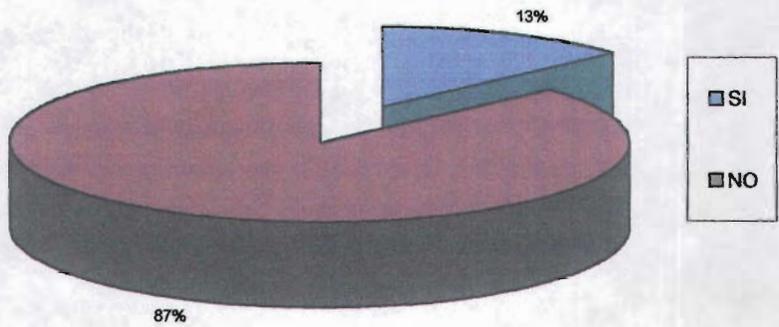


NÚMERO DE GESTACIONES  
Gráfica 6





EXPOSICIÓN A TERATOGENOS  
Gráfica 9



## **HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

EDAD

INDICACIÓN DE AMNIOCENTESIS

CIUDAD DE ORIGEN

TOXICOMANIAS PREVIO A EMBARAZO

ANTECEDENTES FAMILIARES DE MALFORMACIONES O CONSANGUNIDAD

NÚMERO DE GESTACIONES

GESTACIONES CON 2 ABORTOS O MÁS

EXPOSICIÓN A TERATOGENOS

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- JF Bach, JC Imbert, C Jazmín, J Menard, JY Neveux. Enciclopedia Médica Quirúrgica. Ginecología y Obstetricia. Editions Scientifiques et Medicales Elsevier. 2000.
- 2.- Gleicher. Tratamiento de las complicaciones Clínicas del embarazo. 3ª edición.
- 3.- Sean C. Blackwell Mda. Five-year experience with midtrimester amniocentesis performed by a single group of obstetricians-gynecologists at a community hospital. Am J Obstet and Gynecol. Vol 186, No. 6 June 2002.
- 4.- Salvador E. Leiomyomata uteri, genetic amniocentesis, and the risk of second-trimester spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 193- 195.
- 5.- Jennifer A. Bubb, Ms. Whats new in prenatal screening and diagnosis?. Primary Care; Clinics in office practice. Vol 31, No 3, September 2004.
- 6.- Steven J. Ralston, MD. Ultrasound-guided procedures for prenatal diagnosis and therapy. Obstetrics and Gynecology Clinics. Vol 31, No 1, March 2004
- 7.- Edgar O. Horger III MD. A single physicians experience with four thousand six hundred genetic amniocentesis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Vol. 185, No 2, August 2001.
- 8.- Barbara J. Stoll. Nelson Textbook of Pediatrics, 17<sup>th</sup> ed. 2004. Elsevier. 543-544.
- 9.- Carlos Tena Tamayo. Et. Al. Recomendaciones específicas para mejorar la atención médica en el diagnóstico prenatal. Mayo 2004
- 10.- John W. Seedds. Diagnostic mid trimester amniocentesis: How safe?. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Vol. 191, No. 2, August 2004.

11.-Edgar O. Horger III,Victoria A. Vincent. A. Single physicians experience with four thousand six hundred genetic amniocenteses. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Part 1, vol 185, No. 2, August 2001

12.- Babak Kgoshood. Beatrice Blondel, Catherine De Vigan. Effects of maternal age and education on the pattern of prenatal testing: implications for the use of antenatal screening as a solution to the growing number of amniocenteses. American Journal of Obstetrics and Gynecology .Vol. 189, No. 5, November 2003

13.- Philip R. Wyatt, Titus Owolabi, Chris Meier. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Vol 192, No 1, January 2005

14.- R E Gilbert, C Augood, R Gupta. Et Al. Screening for Downs syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. British Medical Journal. Vol 323, No 25, August 2001.

15.- James. High Risk Pregnancy Management Options, 2a ed. 2002 Saunders Company

16.- Peeter A. Benn, James F.X. Egan, Min Fang and Smith-Bindman. Changes in the Utilization of prenatal diagnosis. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Vol. 103, No. 6, June 2004.

17.- Wing Cheong, Elizabeth T Lau, Terence T. Lao, et al. Can amnio – polymerase chain reaction alone replace conventional cytogenetic study for women with positive biochemical screening for fetal Down syndrome?. The American College of Obstetricians and Gynecologists.Vol 101, No. 5, part1, may 2003.

18.- Ravinder Dhallan, Wei-Chun, Subhendra Mattagajasingh, et al. Methods to increase the percentage of free Fetal DNA recovered from the maternal circulation. JAMA Vol. 291, No. 9, March 3, 2004.