



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL
“20 DE NOVIEMBRE”**

**“RESULTADOS GENÉTICOS EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE
CROMOSOMOPATÍA EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE, DE OCTUBRE DE 2018 A OCTUBRE DE 2021”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA
MATERNO FETAL**

PRESENTA

DRA. PATRICIA MARLET SANCHEZ GONZALEZ

ASESOR

DR. JOSE MARTIN HILTON CACERES



CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

“RESULTADOS GENÉTICOS EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE CROMOSOMOPATÍA EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, DE OCTUBRE DE 2018 A OCTUBRE DE 2021”

Folio 125.2022

AUTORIZACIONES

Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la coordinación de enseñanza

Dr. Fernando Escobedo Aguirre
Profesor Titular del Curso de Medicina Materno Fetal

Dr. Jose Martin Hilton Caceres
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Materno Fetal y Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A mis padres: Mario y Lety, mi mayor ejemplo de constancia, dedicación, disciplina, gracias por su apoyo incondicional en todas mis metas, por que siempre hubo un Si en todo momento, no importando las circunstancias, por siempre estar acompañandome por que sin ustedes esto jamás podría lograrlo, por creer en mi desde el día que empecé este camino, estoy agradecida por ayudarme a cumplir mis sueños, los amo papas, gracias.

A mis hermanas: Lety y Cinthia, por ser el amor más puro y hermoso, por que nuestro amor de hermanas nos ha permitido caminar acompañadas en momentos buenos y malos, a tí Lety por que siempre estas pendiente de mí, por tu ejemplo, fortaleza y paciencia, y a tí Cinthia por que a pesar de tu corta edad me haz enseñado a dar lo mejor de mí en todo proyecto.

A mi mamá Nela, nuestro pilar, nuestro motivo, nuestra inspiración, el mayor ejemplo de fortaleza y amor, que siempre me enseña a no olvidarme de Dios, con tus años de experiencia nos motivas a dar el todo en nuestra vocación, a vencer los obstáculos a tener fé de que estamos en el momento preciso haciendo lo que amamos.

A mi tío Miguel Angel, que desde el día que hablamos de la carrera, ha estado pendiente de mis logros, que me enseña el amor de la profesión, la empatía, humildad, gracias por ser mi maestro y estoy orgullosa de aprender de tí. Gracias por siempre creer en mí.

A mi tía Joss, mujer fuerte, trabajadora, gracias tia por que has estado en todo momentos en cualquier lugar, no importando la distancia, por compartirme consejos y jamás dejarme vencer.

A Dios, que me permitió terminar una meta mas, por aprender, y darme cuenta que mi vocación requiere de mucha disciplina, por darme salud, que a pesar de los grandes obstaculos que viví, todos los días me daba motivos para salir adelante, por ser un instrumento, por que siempre precisas de mí.

Índice

Resumen	5
Introducción	8
Antecedentes	9
Planteamiento del problema	20
Justificación	20
Objetivos	21
Hipótesis	21
Metodología	23
Aspectos éticos	25
Recursos	26
Resultados	28
Discusión	35
Conclusión	37
Bibliografía	38

Resumen

“RESULTADOS GENÉTICOS EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE CROMOSOMOPATÍA EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, DE OCTUBRE DE 2018 A OCTUBRE DE 2021”

Sánchez Patricia M., Hilton Jose M.

Servicio de Medicina Materno Fetal
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Antecedentes: El término diagnóstico prenatal agrupa a todas aquellas acciones diagnósticas encaminadas a descubrir durante el embarazo un “defecto congénito”, entendido como tal “toda aquella anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presenta al nacer.

El diagnóstico prenatal tiene como finalidad diagnosticar con la mayor precocidad posible un defecto congénito o bien establecer la ausencia del mismo, ya que la confirmación de la normalidad contribuye a reducir la ansiedad materna durante el resto de la gestación. Dado el coste económico de las técnicas de diagnóstico prenatal y el hecho de que algunas llevan implícito un riesgo de pérdida fetal (técnicas invasivas) no es posible universalizar su uso. De ahí la necesidad de establecer criterios para efectuar una selección de la “población de riesgo”

- Grupo de riesgo de enfermedades hereditarias: todas aquellas gestantes cuyos antecedentes familiares hacen pensar en una herencia autosómica o ligada al sexo.
- Grupo de riesgo para malformaciones congénitas: constituye el 100% de las pacientes embarazadas. Dado el carácter primordialmente esporádico de dichas malformaciones. En aquellas parejas que hayan tenido un hijo previo afectado de una malformación.

Objetivo: conocer los resultados genéticos obtenidos en pacientes con alto riesgo de cromosomopatía en el servicio de Medicina Materno fetal del centro médico 20 de noviembre de Octubre del 2018 a Octubre 2021.

Material y métodos: Se realizará un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal.

Resultados: Se incluyeron a 55 pacientes, con una edad promedio de 35.8 años (DE ± 5.7 años), la edad mínima y máxima de las pacientes incluidas fue de 22 y 50 años, respectivamente.

El alto riesgo para presentar trisomía 21 se presentó en el 69.1% de las pacientes (n=38) con una edad promedio de 34.7 años; con respecto a la trisomía 18, el 21.8% de las pacientes (n=12) presentaron alto riesgo, la edad promedio en este grupo fue de 39 años mientras que para el caso de la trisomía 13, el alto riesgo se presentó en el 10.9% de las pacientes (n=6), con una edad promedio de 37.8 años.

Se identificaron los factores de riesgo para presentar alto riesgo de cromosomopatía y se calculó el valor p para determinar significancia estadística.

Se identificaron y dividieron las posibles complicaciones en quirúrgicas y aquellas que se presentaron a las 24 horas, sin embargo, no se reportó frecuencia de ninguna de estas.

Se determinó el número de intentos de procedimiento diagnósticos invasivos realizados en las pacientes con alto riesgo por cada trisomía. Se identificaron los resultados genéticos obtenidos, siendo el más frecuente el cariotipo 46XX y 46XY. El test genético realizado con mayor frecuencia fue el cariotipo, seguido del FISH y en menor frecuencia los microarreglos.

Conclusiones:

El alto riesgo para trisomía 21 se presentó con mayor frecuencia en hasta un 69.1% de las pacientes. No hubo relación estadísticamente significativa entre diabetes, hipertensión y FVTE de las pacientes con respecto a la trisomía. A realizar el procedimiento diagnóstico, este se realizó con mayor frecuencia al primer intento. No se presentaron complicaciones quirúrgicas ni complicaciones a las 24 horas. El resultado genético más frecuente fue 46XX. El cariotipo fue el test genético realizado con mayor frecuencia. La cardiopatía fue la alteración estructural más frecuente. La amniocentesis se realizó con mayor frecuencia en las semanas 16,17 y 18 de gestación. El 25% de las pacientes incluidas acudieron a la unidad de biología de la reproducción del hospital.

Introducción.

El término diagnóstico prenatal agrupa a todas aquellas acciones diagnósticas encaminadas a descubrir durante el embarazo un “defecto congénito”, entendido como tal “toda aquella anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presenta al nacer.

El diagnóstico prenatal tiene como finalidad diagnosticar con la mayor precocidad posible un defecto congénito o bien establecer la ausencia del mismo, ya que la confirmación de la normalidad contribuye a reducir la ansiedad materna durante el resto de la gestación. Dado el coste económico de las técnicas de diagnóstico prenatal y el hecho de que algunas llevan implícito un riesgo de pérdida fetal (técnicas invasivas) no es posible universalizar su uso. De ahí la necesidad de establecer criterios para efectuar una selección de la “población de riesgo”

- Grupo de riesgo de enfermedades hereditarias: todas aquellas gestantes cuyos antecedentes familiares hacen pensar en una herencia autosómica o ligada al sexo.
- Grupo de riesgo para malformaciones congénitas: constituye el 100% de las pacientes embarazadas. Dado el carácter primordialmente esporádico de dichas malformaciones. En aquellas parejas que hayan tenido un hijo previo afectado de una malformación.

Grupo de alto riesgo de presentar cromosomopatías: aquellas gestantes que tengan riesgos preconceptionales (hijo previo con una cromosomopatía documentada, progenitor portador de una anomalía cromosómica, edad materna mayor de 40 años, otros factores potenciales como aborto de repetición). Factores de riesgo intragestacionales: sospecha de la existencia de una cromosomopatía fetal a partir de la aplicación de un programa de cribado prenatal de alteraciones cromosómicas fetales. Estas gestantes de riesgo son candidatas a una consulta especializada por medicina materno fetal.

Antecedentes.

La palabra cromosoma procede del griego y su significado etimológico es “cuerpo que se tiñe”. Los cromosomas son estructuras fundamentales a nivel biológico ya que, en ellos se encuentran contenidos las unidades básicas de la información genética, los genes. Los cromosomas son capaces de almacenar toda la información necesaria para la formación y desarrollo de un nuevo individuo, información que, a su vez, se trasfiere de generación en generación.

En el año de 1842 estas estructuras fueron observadas por primera vez por el botánico suizo Karl Wilhem von Nágeli. Von Nageli descubrió los cromosomas observando el núcleo de células vegetales. La existencia de estas estructuras en células animales concretamente en lombrices del género *Ascaris*, fue descrita paralelamente por el biólogo belga Edouard van Beneden, pero la definición y acuñamiento del término cromosoma, fue elaborada por Heinrich Wilhelm Gottfried, analista y patólogo alemán en el año de 1888.

Posteriormente el desarrollo y aplicación de técnicas citológicas como la tinción basada en anilinas (amina cíclica empleada como colorante) permitieron el estudio y observación más detallada de estas estructuras, posibilitando la consecución de nuevos e interesantes descubrimientos.

Walther Flemming, biólogo y fisiólogo alemán y uno de los fundadores de la citogenética, usó las técnicas de tinción con anilinas descritas anteriormente, descubriendo que el material contenido en el núcleo, era capaz de teñirse fuertemente otorgando visibilidad a la estructura que, el día de hoy conocemos como cromatina (forma en la que se presenta el DNA en el núcleo celular). Por lo que realizó estudios sobre la división celular y el compartamiento de los cromosomas en el núcleo celular, descubrió y acuñó el proceso de mitosis, donde la reproducción celular que tiene como resultado la formación de dos células hijas con la misma dotación cromosómica que la célula progenitora.

En 1911 Walter Sutton y Theodor Boveri, responsables del establecimiento de la teoría cromosómica de la Herencia, postula que los factores responsables de la

herencia (genes) se encuentran en los cromosomas y que el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis pueden explicar la leyes de la herencia descritas por Mendel. A partir de este momento y gracias al desarrollo de técnicas de tinción más precisas, se llevo acabo el descubrimiento del cariotipo humano en 46 cromosomas establecido por Joe Hin Tjio y Albert Levan: constituye un hito en la cronología posibilitando el establecimiento de relaciones entre anomalías cromosómicas y la aparición de determinadas enfermedades.

En el siglo XX, el desarrollo de técnicas de citogenética molecular, como las tecnicas de hibridación cromosómica in situ (FISH) o la hibridación Genómica comparada (CGH) ha permitido la observación detallada y precisa de los cromosomas y con ella el establecimiento de técnicas de diagnóstico de patologías causadas por anomalías cromosómicas antes del nacimiento. ^{1,2,3}

El análisis de los cromosomas y del genoma es un procedimiento de diagnóstico importante en la práctica clínica. En la cual abarca.

- Diagnóstico clínico, que son numerosas condiciones, que estan asociados a los cambios en el número y estructura de los cromosomas y donde se requiere un analisis del cromosoma o genoma para el diagnóstico y consejeria genética.
- Identificación del gen: mayor objetivo de la genética medica que permite identificacion de genes especificos y dilucidar sus funciones en la salud y la enfermedad.
- Genomica del cáncer: identificación cambios genomicos y del cromosoma en las células somaticas que estan involucradas en la iniciacion y progresión de muchos tipos de cáncer.
- Tratamiento de la enfermedad: permite realizar una evaluación, en la integridad, composición y diferenciación del genoma, para el desarrollo celulas pluripotenciales que se usen para el tratamiento de enfermedades.
- Diagnostico prenatal: analisis del cromosoma y del genomacon realizado con un procedimiento prenatal.

El genoma humano consiste en una larga fila de ácido desoxirribonucleico (ADN) que contiene en su estructura la información genética necesaria para todos los aspectos de la embriogénesis, desarrollo, crecimiento, metabolismo y reproducción, todos los aspectos esenciales que permite al ser humano ser un organismo funcional. Cada célula nucleada en el cuerpo, contiene su propio número de copias en el genoma humano, aproximadamente 20,000 a 50,000 genes. Genes se considera la unidad funcional de la información genética, están codificados en el ADN del genoma, organizados en una serie de orgánulos en forma de bastón llamados cromosomas en el núcleo de cada célula. Por lo que la influencia de los genes y la genética en la salud y enfermedad es profunda, y sus raíces se encuentran en la información codificada del ADN que forma el genoma humano.

Cada especie tiene un complemento cromosómico característico (en número, morfología, y contenido) llamado cariotipo. Los genes están en orden lineal, a lo largo de los cromosomas, y cada gen tiene una posición o locus preciso, un par de genes es la ubicación genómica de los genes y es característico de cada especie y de los individuos dentro de una especie. El estudio de los cromosomas, su estructura y herencia se llama citogenética. La ciencia de la citogenética humana data de 1956, cuando se estableció por primera vez que el número normal de cromosomas es de 46 respectivamente.⁴

La genética perinatal es capaz de detectar anomalías bioquímicas y genéticas en el desarrollo fetal, por lo que el propósito del screening y diagnóstico en la paciente embarazada o que considera embarazarse incluye lo siguiente: conocimiento antecedentes familiares de una enfermedad específica, antecedentes familiares de una enfermedad hereditaria que alteran el neurodesarrollo, antecedentes étnicos que aumenten el riesgo de presentar una enfermedad, antecedentes personales de pérdidas gestacionales o infertilidad, aumento del riesgo de aneuploidias relacionado con la edad materna o antecedente previo de una aneuploidia o una pareja portadora de una enfermedad cromosómica, identificada en el tamizaje. La orientación genética debe proporcionarse a todas las mujeres

que consideran embarazarse o están embarazadas, el tiempo ideal para el tamizaje es antes del embarazo, en la cual parejas con riesgo aumentado de una alteración genética podrá incorporar la información a su plan familiar, la posibilidad de técnicas de reproducción asistida (fertilización in vitro) o diagnóstico preimplantación to minimizar el riesgo de desarrollar la enfermedad o diagnóstico prenatal a las pacientes con alto riesgo.

En los casos de aneuploidia, los marcadores analizados solo pertenecen a un subconjunto de material genético (generalmente las trisomias más comunes que afectan los cromosomas 21, 13, 18 y posiblemente los cromosomas sexuales, y los resultados anormales requieren un seguimiento antes de que se pueda diagnosticar cualquier alteración, la medición del valor de las pruebas de detección se basa tradicionalmente en la sensibilidad (tasa de detección), la tasa de falsos positivos y el valor predictivo positivo dentro de una población. El valor predictivo de estas pruebas o la posibilidad de que un resultado sea positivo o verdadero negativo, depende de gran medida de la prevalencia de la enfermedad en la población. ⁵

Múltiples opciones de tamizaje son disponibles para detectar fetos con alto riesgo de las aneuploidias más comunes como son trisomías 21, 18, 13. La opción del test depende de la edad gestacional, número de fetos, antecedentes obstétricos, antecedentes familiares.

TAMIZAJE BIOQUÍMICO:

- Tamizaje del primer trimestre: consiste en la medición de proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A): hormona gonadotrofina humana en su fracción libre o total (b-hCG) combinado con medición de translucencia nucal. Se llama tests combinado del primer trimestre.
- Test del segundo trimestre (realiza entre la semana 15 0/7 a 22 6/7 de gestación) combinado con medición de Alfafetoproteína (AFP), hormona gonadotrofina humana, estriol conjugado (triple marcador), inhibina A (llamado cuádruple marcador).

TAMIZAJE NO INVASIVO

Ultrasonido

1960 los reportes de casos identificaron alteraciones fetales durante el embarazo con la realización de ultrasonido. Los avances de la ultrasonografía ha promovido la habilidad de datar mejor la edad gestacional, identificación de embarazos gemelares, localización de la placenta, identificación de restricción del crecimiento intrauterino y el diagnóstico de anomalías como espina bífida o alteraciones en las extremidades. La detección de anomalías fetales en la semana 20 era relativamente bajo en el año de 1980 de 17%⁶, pero este número ha ido aumentando con la detección de anomalías en el primer trimestre. Dane et al 2007 realizó un estudio 1290 casos y demostró la detección de hasta el 70% de anomalías mayores en el ultrasonido del primer trimestre⁷ Cuando el ultrasonido del segundo trimestre se agregó la detección aumento hasta el 95%⁷ por lo que la realización de test invasivo ha disminuido su tasa de complicaciones.

TECNICAS DE DIAGNOSTICO ANORMALIDADES GENETICAS.

Test invasivo de diagnóstico prenatal

El gold estándar para el diagnóstico prenatal, es la biopsia de vellosidades coriónicas y amniocentesis para obtención de muestra celular del tejido materno para análisis citogenético.

Amniocentesis es la técnica de obtención de líquido amniótico transabdominal del saco amniótico a través de una aguja guiada por ultrasonido. El líquido amniótico contiene células que provienen del amnion y del feto. En el año de 1968 empezaron a realizar técnicas de diagnóstico prenatal siendo el primer caso una fibrosis quística, en el cual medían de forma cuantitativa y cualitativa la enzima en el líquido amniótico⁸. 1970 Nadler and Gerbie publicaron una serie de amniocentesis en pacientes con alto riesgo, en el cual se realizó el diagnóstico de síndrome de Down⁹ En el año de 1976 National Institute of Child Health and Human Development publicó la seguridad de realizar el procedimiento de amniocentesis, sensibilidad de diagnóstico 99.4% y pérdida fetal por debajo del 1%, uno de los resultados es que

se podía realizar amniocentesis en el segundo trimestre en pacientes por arriba de 35 años, con la finalidad de detectar anomalías cromosómicas fetales.¹⁰

Fetoscopia: es un procedimiento endoscópico que promueve el acceso (biopsia o cirugía) al feto, saco amniótico, cordón umbilical o parte fetal de la placenta. Fue fácilmente introducido para el diagnóstico de enfermedades sanguíneas, con el diagnóstico de las hemoglobinopatías desde 1975 y posteriormente la hemofilia en 1979, este método fue usado para la detección de enfermedades congénitas, se podía visualizar anatomía fetal, siendo la tasa de pérdida fetal 3 al 5%¹¹ es el mejor método de tratamiento prenatal en complicaciones como síndrome de transfusión feto-feto, hernia diafrágica congénita y síndrome de banda amniótica.

Biopsia de vellosidades coriónicas

Las vellosidades coriónicas son una parte de la placenta en la que se puede obtener guiado por ultrasonido por dos métodos diferentes, depende de la posición y localización de la placenta. El método transcervical consiste en insertar un catéter a través de la vía cervical y vaginal a través de guía ultrasonográfica, siguiendo la aguja o catéter por vía transabdominal (similar a la amniocentesis)

El primera vez que se realiza este procedimiento por vía placentaria fue propuesto por Mohr en 1968.¹²

La seguridad y la eficacia de la biopsia de vellosidades coriónicas se demostró en un estudio de 1980 a 1990 donde encontraron la tasa de aborto después de la realización del procedimiento es ligeramente similar que la amniocentesis, siendo de 0.5 a 1.0%. La diferencia que la toma de biopsia de vellosidades coriónicas promueve la oportunidad de decisiones en caso de alteraciones cromosómicas. (Al menos 6 semanas antes que la amniocentesis)¹³. Por lo que WHO-sponsored committee recomienda que se debe realizar en la semana 9 a 12 después del último ciclo menstrual, en otras instituciones recomendada entre la semana 10-12.¹⁴

Muestra de sangre fetal umbilical

Esta muestra contiene la presencia de sangre fetal, fue descrita desde el año de 1960 a 1970 para realizar el diagnóstico prenatal de hemoglobinopatías¹⁵ la cual se refiere a realización de cordocentesis, muestra de sangre de vena umbilical. Consiste en la inserción de la una aguja a través del abdomen y de las paredes uterinas hasta el cordón umbilical. Las muestras nos pueden dar resultados de cariotipo fetal, identificación de una infección fetal o la condición hematológica o este procedimiento se puede usar de forma terapéutica en caso de transfusión sanguínea en feto con anemia fetal o isoimmunización. Se debe realizar entre la semana 18 a 20 de gestación.

Técnicas para evaluar la información genética fetal.

Cariotipo

La habilidad de realizar diagnóstico de anomalías cromosómicas de forma prenatal empieza desde 1960, en este estudio los cromosomas son agrupados basado en el tamaño y la posición del centromero, realizado en pacientes en edad avanzada o con alto riesgo de presentar alteraciones cromosómicas durante el embarazo. Siendo la edad materna avanzada a partir de los 35 años la principal indicación de realizar diagnóstico genético prenatal¹⁶

FISH (Fluorescence In situ Hybridization)

La combinación del test citogenético tradicional y las técnicas moleculares, dio una nueva área en el campo de la genética humana que se conoce como citogenética molecular. La Hibridación fluorescente in situ (FISH) es considerado el sello de la citogenética molecular y su desarrollo es una nueva dimensión al campo de las pruebas de diagnóstico clínico. La citogenética molecular comenzó en 1970 cuando varios grupos describieron una técnica para detectar secuencias de ácido nucleico altamente repetitivas en las preparaciones celulares. La principal ventaja de realizar un FISH es la capacidad de obtener resultados preliminares de uno a dos días. Y la tasa de concordancia es extremadamente alta entre el FISH y la citogenética estándar 99.8%, con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y

negativo superiores a 99.5%¹⁷ siendo una ecografía anormal y edad materna avanzada, seguido de análisis en suero alterado o alto riesgo para cromosopatías las indicaciones más comunes. El uso del FISH se usa para detectar deleciones, duplicaciones en regiones específicas asociadas a la enfermedad, así como ser útil en estudios de seguimiento que evalúen la sospecha de mosaicismo cromosómico.

Análisis de Microarreglos (cCGH)

El desarrollo de la hibridación genómica comparativa de los cromosomas (cCGH) por Kallioniemi y colaboradores 1992 es el paso de mayor importancia en el diagnóstico tecnológico de la citogenética molecular. De manera inicial se utilizó para el diagnóstico de cáncer y el conocimiento de los oncogenes y genes supresores de tumores. Los microarreglos tienen la habilidad de revelar cualquier secuencia de DNA o alteraciones en el número de copias, o cambios en las mismas en una parte en particular así como permitieron un análisis o mapeo en los cambios de los cromosomas.¹⁸

El análisis de los microarreglos como diagnóstico prenatal con la finalidad de ver la alta resolución del genoma y alta sensibilidad en comparación con el cariotipo de identificar alteraciones cromosómicas significantes. Ya que tiene la capacidad de analizar el genoma así como una alteraciones en el número de copias para detección de alteraciones cromosómicas, siendo la principal indicación alteraciones fetales por ultrasonido. Para demostrar alguna alteración no balanceada, también se puede ofrecer en pacientes con alto riesgo de trisomía 21, 18 13 o edad materna avanzada.

El riesgo de recurrencia de una anomalía cromosómica (en una misma gestante) se ha estimado tradicionalmente en un 15% y por lo tanto se recomienda siempre una prueba invasiva. Pero actualmente se puede estimar ese riesgo de una manera más exacta.

En cualquier anomalía cromosómica previa (en una misma gestante) se realizará un asesoramiento específico sobre los riesgos de la gestación actual en una visita de

asesoramiento genético. Se pedirá el cribado combinado del primer trimestre y se dejará siempre la posibilidad de realizar DNA libre (excepción de una triploidia previa) o un procedimiento invasivo solo en función del antecedente.

Para calcular el riesgo de recurrencia de síndrome de Down (T21 previa) se añade un exceso de riesgo de trisomía 21 al riesgo obtenido en el cribado combinado del primer trimestre (o en su caso el cuádruple test del segundo trimestre o el de la edad materna a partir de las 20 semanas).

Cribado combinado bioquímico-ecográfico del primer trimestre

Es el método de primera elección en nuestro medio, ya que presenta una tasa de detección de trisomía 21 (T21) del 90% para una tasa de falsos positivos del 4%. Consiste en la estimación de las probabilidades de que el feto este afectado de Síndrome de Down, Edwards o Patau (T21, T18, T13) a partir del riesgo inherente a la edad materna modificado por la desviación encontrada en los marcadores ecográficos y bioquímicos de primer trimestre. Este se realiza de rutina a toda la gestante independientemente de cual sea su edad. El proceso consiste en la extracción de sangre materna y una ecografía preferiblemente en 2 periodos gestacionales diferenciados.¹⁹

La extracción de sangre se realiza entre la semana 7.6 y 13.6 por amenorrea preferentemente en la 8-10 semanas. No hace falta que este en ayuno, determinándose en el laboratorio los niveles de fracción b libre de gonadotropina coriónica (fb-hCG) Y de la proteína placentaria A asociada al embarazo (PAPP-A) los valores obtenidos se expresara en multiples de la mediana (MoM) después de haberse establecido al edad gestacional ecográfica.

La ecografía se debe realizar entre la semana 11.2 a 13.6 (longitud craneo- rabillo 45-80mm) preferentemente en la semana 12, con el objetivo de datar la gestación, descartar la gestación múltiple y valorar la translucencia nucal (TN), se utilizará el percentil 50 de la tabla de Robinson & Fleming (1975) como única tabla de datación de la gestación a partir del CRL.¹⁹

Se realizará una corrección de los valores de los marcadores bioquímicos en función de diversas características maternas: peso, etnia y diabetes insulino dependiente. En gestaciones gemelares dicoriales, se hará una estimación de riesgo de cada feto, después de aplicar los correspondientes factores de riesgo de corrección para los marcadores bioquímicos.

Cuando el riesgo resultante de trisomía 21 o 18/13 sea muy alto ($> o = 1/10$) se programará una visita de asesoramiento genético para ofrecer un procedimiento invasivo con microarray.

En caso de riesgo alto ($1/11 - 1/250$) se programará una visita de asesoramiento genético para informar sobre el significado de un cribado de alto riesgo, explicar ventajas e inconvenientes de practicar DNA fetal libre o prueba invasiva. La Ventaja del DNA fetal es evitar el riesgo de pérdida fetal y el inconveniente de tener la información restringida a los cromosomas estudiados.

En caso de riesgo intermedio ($1/251 - 1/1100$) se informará el riesgo así como ventajas, limitaciones del DNA fetal libre y la opción de realizarlo para completar el estudio.

En caso de bajo riesgo ($< 1/1100$) entregará el resultado y se comentarán las limitaciones del cribado.

Toda mujer tiene un cierto riesgo de que su feto esté afectado por una anomalía cromosómica, para calcular el riesgo individual es necesario tener en cuenta el riesgo inicial o *riesgo a priori*, que depende de la edad materna y de la edad gestacional, y multiplicarlo por una serie de cocientes de probabilidad (likelihoods ratios), que depende de los resultados de una serie de pruebas de cribado que se han llevado a cabo a lo largo del embarazo para determinar el riesgo específico de cada paciente.

El cociente de probabilidad de una determinada medida ecográfica o bioquímica se calcula dividiendo el porcentaje de fetos cromosómicamente anormales entre el porcentaje de fetos cromosómicamente normales.

Cada vez que se realiza una prueba, el riesgo a priori se multiplica por el cociente de probabilidad de esa prueba para calcular un nuevo riesgo, que se convierte en el riesgo a priori de la siguiente prueba (Snijders y Nicolaides 1996).

El riesgo de muchas anomalías cromosómicas aumenta con la edad materna y disminuye con la edad gestacional.²⁰

El sonograma genético se entiende como la evaluación de marcadores ecográficos de aneuploidía con el fin de modificar el riesgo mediando los likelihood ratios (LR) de cada marcador estudiado.

El sonograma genético del primer trimestre: consiste en modificar el riesgo de trisomía 21 del test combinado a partir de la evaluación entre la semana 11.2 y 14.2 (CRL 45-84mm) de los marcadores ecográficos secundarios: hueso nasal ausente, ductus venoso con flujo ausente o reverso a la contracción atrial y regurgitación tricuspíde.

La translucencia nucal fetal (TN) normalmente aumenta con la gestación (longitud cráneo-rabadilla o LCR). En un feto con una determinado LCR, la medida de la TN representa un cociente de probabilidad que se multiplica por el riesgo a priori basado en la edad materna y el gestacional para calcular un nuevo riesgo. A mayor grosor de la TN, mayor es el cociente de probabilidad y por lo tanto, mayor es el nuevo riesgo. Por el contrario, cuanto menor es el grosor de la TN, menor es el cociente de probabilidad y menor el nuevo riesgo.²⁰

El hueso nasal no es visible mediante ecografía entre la semana 11-13.6 en el 60 a 70% de fetos con trisomía 21 y alrededor del 2% de los fetos cromosómicamente normales.

Anomalías en la onda de velocidad de flujo del ductus venoso se observan en alrededor del 80% de los fetos con trisomía 21 y en el 5% de los fetos con cariotipo normal. De igual manera la prevalencia de otros marcadores ecográficos, como el onfalocele, megavejiga y arteria umbilical única, es mayor en ciertas anomalías cromosómicas que en fetos cromosómicamente normales. Cada uno de estos marcadores ecográficos está asociado a un cociente de probabilidad, que puede multiplicarse por el riesgo a priori para un nuevo riesgo.

Planteamiento del problema.

Cuáles son los resultados genéticos obtenidos en pacientes con alto riesgo de cromosomopatía, en seguimiento de control prenatal en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del periodo Octubre 2018- Octubre 2021.

Justificación.

La trisomía 21 o síndrome de Down, ha sido el objetivo primario en el diagnóstico de anomalías cromosómicas fetales, ya que es la aneuploidía más frecuente en nacidos, causa común de retraso mental severo y supervivencia postnatal más prolongada, no existiendo un método de prevención primaria. Teniendo en cuenta que la tendencia actual de creciente aumento de gestantes entre la edad de 35 y 38 años, así como la disponibilidad de recursos materiales y humano en el área de actuación que condicionan la aplicación sistemática de una determinada estrategia de cribado en gestante más jóvenes.²¹

La prevalencia global de anomalías cromosómicas en nacido es de 0.6-4.5% ²² que la mayoría son letales en las primeras semanas de gestación. Aproximadamente el 54% de las anomalías cromosómicas se presentaron en gestantes mayores de 35 años.²² siendo la realización de amniocentesis en el segundo trimestre, prueba diagnóstica de aneuploidías, con un riesgo global estimado de interrupción del embarazo 0.5 a 1.5%²¹⁻²²

En el centro médico 20 de Noviembre por ser un hospital de referencia, se realiza tamizaje a todas las pacientes, por lo que a través de este estudio se quiere determinar cuáles con los factores de riesgo más comunes, el porcentaje de pacientes que presentan alto riesgo de cromosomopatía, el medio en el cual se obtiene el resultado genético (cariotipo, FISH o microarreglos), la presencia de complicaciones durante el procedimiento, y el resultado genético obtenido. Con la finalidad de ofrecer un tamizaje oportuno, disminuir riesgo de morbilidad fetal así como ofrecer a la paciente embarazada continuar con un embarazo normal y disminuir la angustia materna.

Objetivos.

Objetivo General: Conocer los resultados genéticos obtenidos en pacientes con alto riesgo de cromosomopatía en el servicio de Medicina Materno fetal del centro médico 20 de noviembre de Octubre del 2018 a Octubre 2021.

Objetivos Específicos:

- Conocer el número de pacientes embarazadas en el servicio de Medicina Materno fetal con alto riesgo de cromosomopatía del Centro médico Nacional 20 de Noviembre de Octubre de 2018- Octubre 2021
- Determinar los factores de riesgo presentes en pacientes con alto riesgo de cromosomopatías con control prenatal en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre Octubre del 2018- Octubre 2021.
- Conocer la edad promedio de las pacientes con riesgo alto riesgo de cromosomopatías, que fueron atendidas en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el período Octubre 2018 – Octubre 2021.
- Conocer el número de procedimientos diagnósticos invasivos que se realizaron en las mujeres embarazadas con alto riesgo de cromosomopatías, que fueron atendidas en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el período Octubre de 2018 – Octubre 2021.
- Reportar complicaciones obtenidas a través de los estudios invasivos realizados en pacientes con alto riesgo de cromosomopatías en el periodo de Octubre de 2018 a Octubre 2021
- Conocer las diferentes tipos de resultados genéticos obtenido en pacientes con alto riesgo de cromosomopatías durante el periodo de Octubre del 2018 a Octubre 2021

- conocer el número de diagnósticos genético, que se realizaron mediante análisis del cariotipo en células fetales, obtenidas mediante procedimientos diagnósticos invasivos en las mujeres embarazadas con alto riesgo de cromosopatías que fueron atendidas en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el período Octubre 2018 – Octubre 2021.
- Identificar test genético con mayor uso, acceso y disponibilidad en pacientes con alto riesgo de cromosopatías en el servicio de Medicina Materno Fetal del centro médico 20 de noviembre durante el periodo de Octubre 2018 a Octubre 2021.

Hipotesis.

No aplica.

Metodología.

Diseño y tipo de estudio

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal.

Población de estudio

Pacientes con alto riesgo de cromosopatías que se realizó un procedimiento invasivo (amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales) derechohabientes del ISSSTE atendidas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante el período del estudio.

Universo de trabajo

Expedientes clínicos de pacientes con riesgo alto de cromosopatías atendidas en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Medico 20 de Noviembre del Periodo Octubre 2018- Octubre 2021.

Período de estudio

36 meses.

Definición del grupo a intervenir

No aplica.

Criterios de inclusión

- Expediente de mujeres embarazadas atendidas en el servicio de medicina materno fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el periodo de Octubre 2018 a Octubre 2021.
- Expedientes de pacientes embarazadas atendidas en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con alto riesgo de cromosopatía del periodo de Octubre 2018 a Octubre 2021
- Expediente de pacientes embarazadas con alto riesgo de cromosopatía, que se haya realizado una prueba invasiva (amniocentesis o biopsia de

vellosidades coriales) para el diagnóstico genético en el servicio de Medicina materno fetal del Centro Medico 20 de Noviembre de Octubre 2018 a Octubre 2021

Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan realizado el control prenatal o la resolución obstétrica del embarazo en alguna unidad médica distinta al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- Expediente de pacientes con embarazos gemelares
- Expedientes clínicos incompletos o eliminados del archivo clínico del Centro Médico.

Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico.

Se realizará un muestreo no probabilístico con conveniencia, revisando todos los expedientes que se encuentren.

Cálculo del tamaño de muestra

Se realizará un muestreo no probabilístico con conveniencia, revisando todos los expedientes que se encuentren.

Variables

- Riesgo alto de cromosopatías
- Cariotipo
- FISH
- Microarreglos
- Hueso Nasal
- Translucencia Nucal

Técnicas y procedimientos a emplear

La investigación se realizará en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con la población derechohabiente. Se tomarán las pacientes con alto riesgo de cromosomopatía por calculadora de fetal medicine foundation que se haya realizado estudio invasivo prenatal y contemos con resultado genético.

Procesamiento y análisis estadístico

Los datos obtenidos se concentrarán en una hoja de Microsoft Excel.

Se utilizarán medidas de tendencia central y porcentajes para exponer los resultados obtenidos.

Aspectos éticos

Se trabajará con información registrada en los expedientes clínicos del archivo del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. La información se manejará de manera anónima.

La investigación se realizará de acuerdo a los estándares nacionales e internacionales de investigación según la Ley General de Salud; Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Las pautas éticas para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos de la Organización Mundial de la Salud, y la declaración de Helsinki.

Consentimiento informado

No aplica.

Conflicto de intereses

Los investigadores involucrados declaran que no existe conflicto de intereses.

Consideraciones de bioseguridad

No aplica.

Recursos

- Registros de embarazos del servicio de medicina materno fetal.
- Registro de procedimiento invasivos realizados en el servicio de Medicina Materno Fetal
- Registro de solicitud de estudios subrogados realizados en el servicio de Medicina Materno Fetal
- Archivo del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- Expediente electrónico: Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH)

Recursos humanos

- Investigador principal: Dr. Jose Martin Hilton Caceres, médico adscrito al servicio de medicina materno fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
Actividad asignada: Revisión y corrección de la Revisión Bibliográfica y el protocolo del estudio, revisión e interpretación de los resultados obtenidos en el estudio.
- Investigador asociado principal: Doctora Patricia Marlet Sánchez Gonzalez. médico residente de la subespecialidad de medicina materno fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
Actividad asignada: elaboración de la revisión bibliográfica y el protocolo de estudio, obtener la información de los expedientes clínicos, realizar el análisis de datos, elaboración del informe técnico y realizar la divulgación de los resultados del estudio.

Recursos materiales

- Hojas de papel.
- Pluma.
- Lápiz.
- Computadora.
- Impresora.

Recursos financieros

- NO aplica

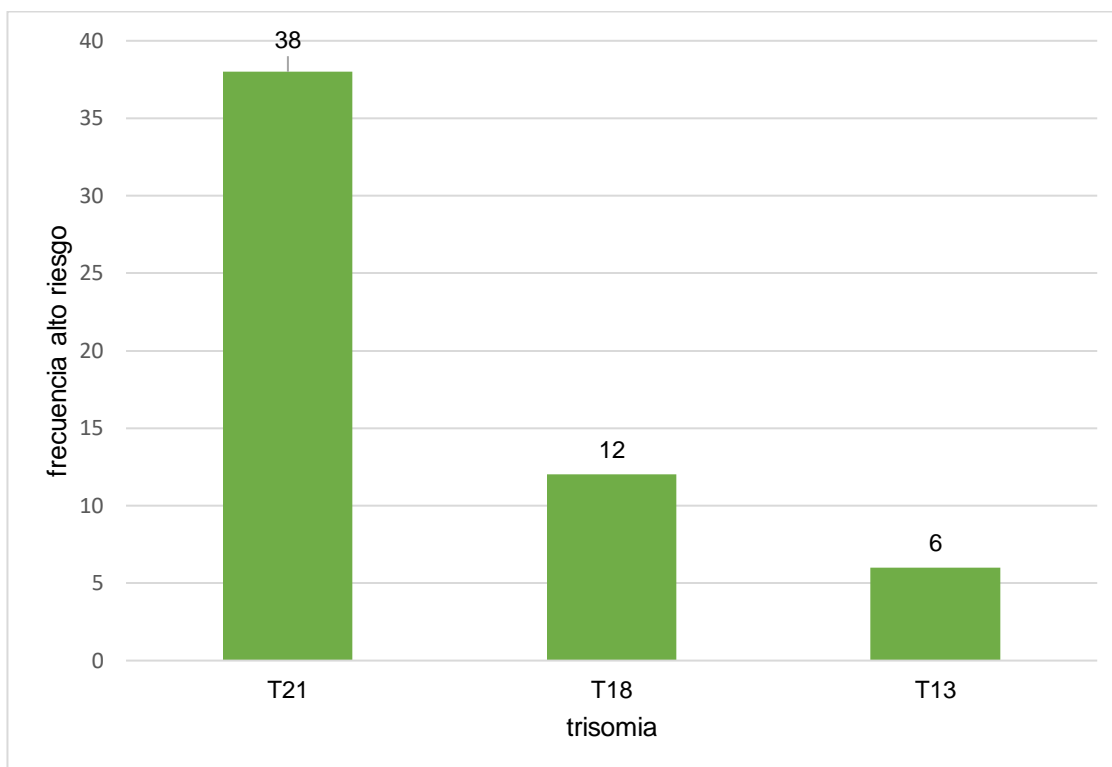
Resultados

En el presente estudio se incluyeron a 55 pacientes, con una edad promedio de 35.8 años (DE ± 5.7 años), la edad mínima y máxima de las pacientes incluidas fue de 22 y 50 años, respectivamente.

El alto riesgo para presentar trisomía 21 se presentó en el 69.1% de las pacientes (n=38) con una edad promedio de 34.7 años; con respecto a la trisomía 18, el 21.8% de las pacientes (n=12) presentaron alto riesgo, la edad promedio en este grupo fue de 39 años mientras que para el caso de la trisomía 13, el alto riesgo se presentó en el 10.9% de las pacientes (n=6), con una edad promedio de 37.8 años. **Gráfica 1**

1

Gráfica 1. Número de pacientes con alto riesgo por cada trisomía.



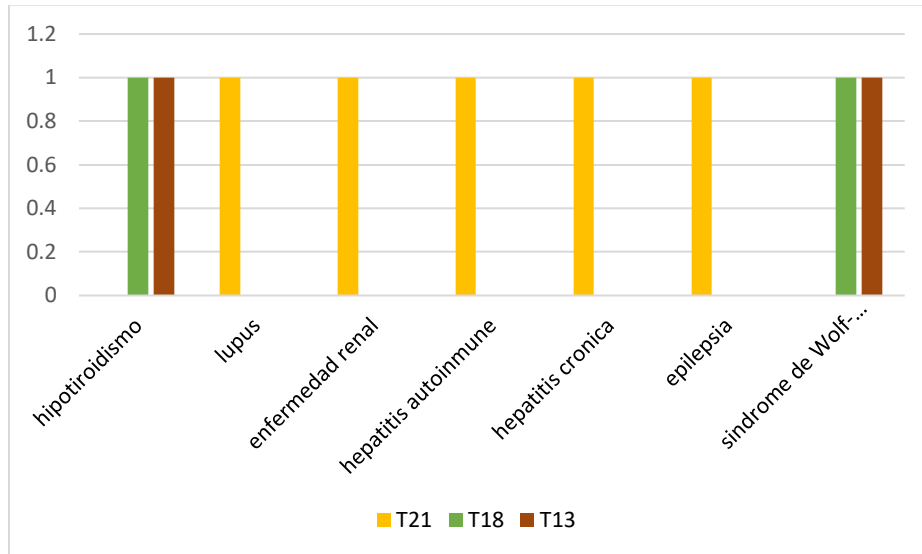
Se identificaron los factores de riesgo para presentar alto riesgo de cromosopatía y se calculó el valor p para determinar significancia estadística. **Tabla 1**

Tabla 1. Factores de riesgo

TRISOMIA	DIABETES		<i>p</i>	HIPERTENSIÓN		<i>p</i>	FIVTE		<i>p</i>
	SI	NO		SI	NO		SI	NO	
T21 n=38	1 (25%)	37 (72.5%)	0.104	2 (100%)	36 (67.9%)	0.629	7 (58.3%)	31 (72.1%)	0.168
T18 n=12	2 (50%)	10 (19.6%)	0.206	0 (0%)	12 (22.6%)	0.420	4 (33.3%)	8 (18.6%)	0.432
T13 n=6	0 (0%)	6 (11.8%)	0.433	0 (0%)	6 (11.3%)	0.664	1 (8.3%)	5 (11.6%)	0.325

Se recabó información sobre otros factores de riesgo como hipotiroidismo, lupus, enfermedad renal, hepatitis autoinmune, hepatitis crónica, epilepsia y síndrome de Wolf-Parkinson-White. **Gráfica 2**

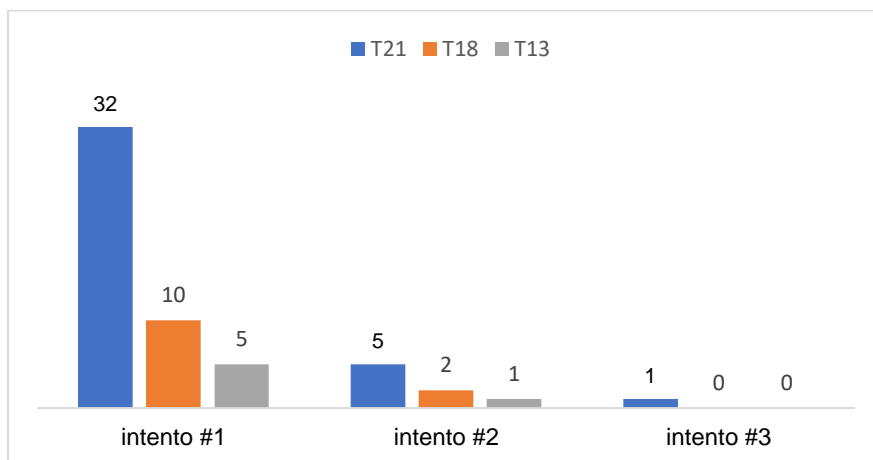
Gráfica 2. Otros factores de riesgo



Se identificaron y dividieron las posibles complicaciones en quirúrgicas y aquellas que se presentaron a las 24 horas, sin embargo, no se reportó frecuencia de ninguna de estas.

Se determinó el número de intentos de procedimiento diagnósticos invasivos realizados en las pacientes con alto riesgo por cada trisomía. **Gráfica 3**

Gráfica 3. Numero de intentos de procedimiento diagnóstico.



Se identificaron los resultados genéticos obtenidos, siendo el más frecuente el cariotipo 46XX y 46XY. **Tabla 2**

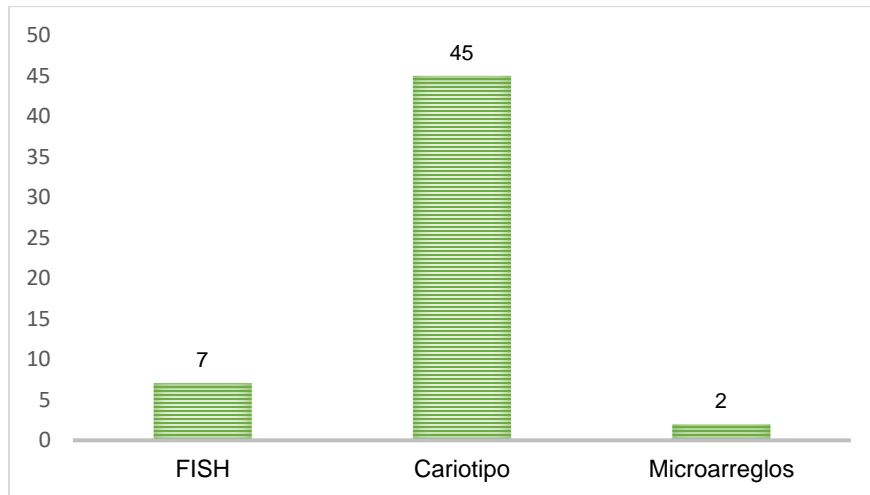
Tabla 2. Resultados genéticos

Resultado genético	T21 n=38	T18 n=12*	T13 n=6*
46XX	15 (39.4%)	4 (33.3%)	1 (16.6%)
46XY	17 (44.7%)	2 (16.6%)	0 (0%)
46XX +18	0 (0%)	1 (8.3%)	0 (0%)
47XY + 21	2 (5.2%)	1 (8.3%)	2 (33.3%)
47XX + 18	1 (2.6%)	1 (8.3%)	1 (16.6%)
47XX + 21	0 (0%)	1 (8.3%)	0 (0%)
46XX + 21der (21:21)	1 (2.6%)	1 (8.3%)	1 (16.6%)
Delección SMN1/SMN2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
45XX, der (14:21) (q10: q10) traslocación robertsoniana balanceada 14:21	1 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)
46XY, 9qh+	1 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)

*uno de las pacientes no presentó crecimiento en amniocentesis

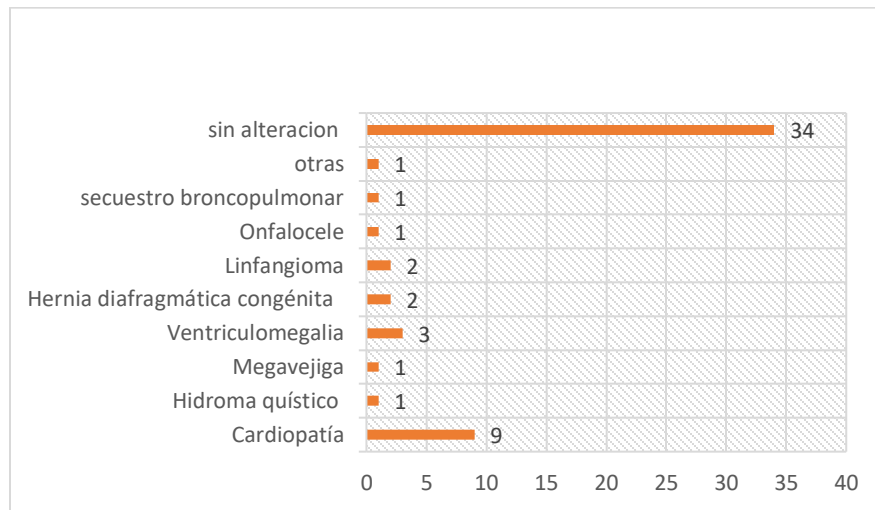
El test genético realizado con mayor frecuencia fue el cariotipo, seguido del FISH y en menor frecuencia los microarreglos. **Gráfica 4**

Gráfica 4. Frecuencia de test genético



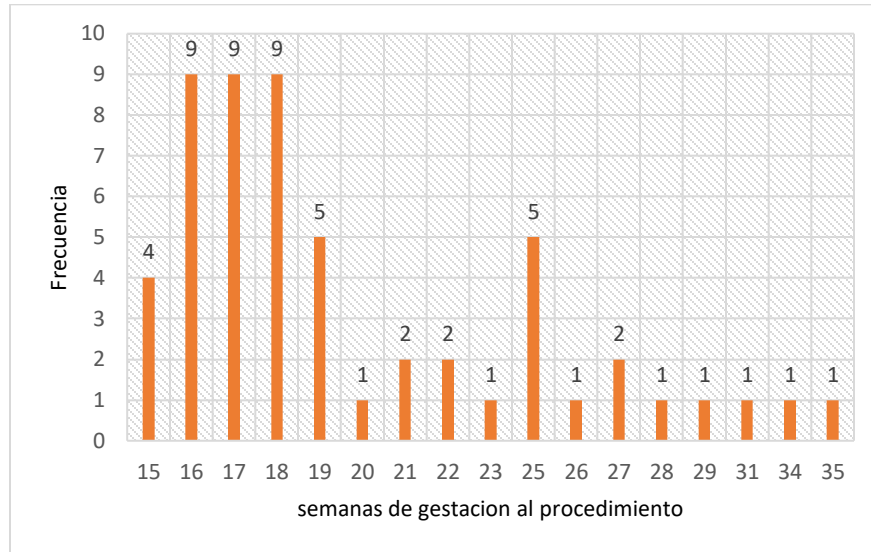
Del total de pacientes incluidas, en el 38.1% (n=21) se presentó alteración estructural y el 61.8% no presentó alteración, siendo la cardiopatía la más frecuente con un 42.8% (n=9). **Gráfica 5**

Gráfica 5. Alteración estructural



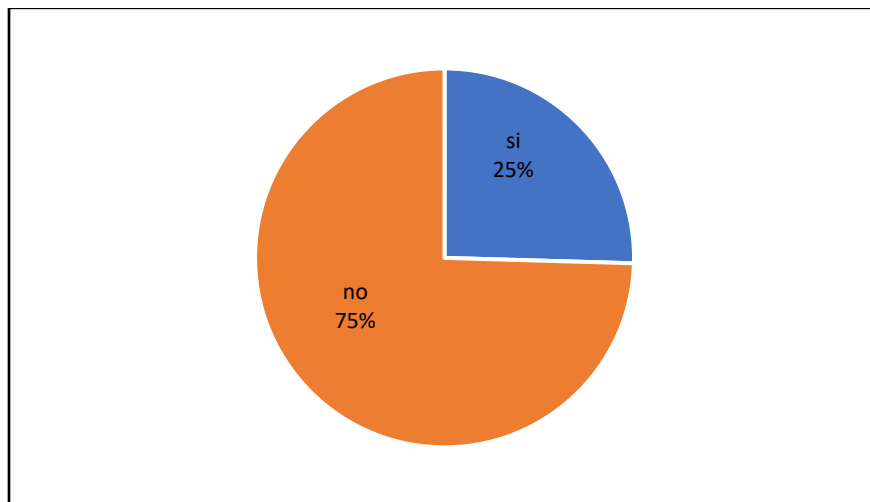
El promedio de semanas de gestación en las que se realizó la amniocentesis en la población total fue de 20 semanas (DE \pm 4.9), con un mínimo de 15.2 y un máximo de 35 semanas. Se identificó que la amniocentesis se realizó con mayor frecuencia en la semana 16, 17 y 18 de gestación. **Gráfica 6**

Gráfica 6. Semanas de gestación al realizar amniocentesis



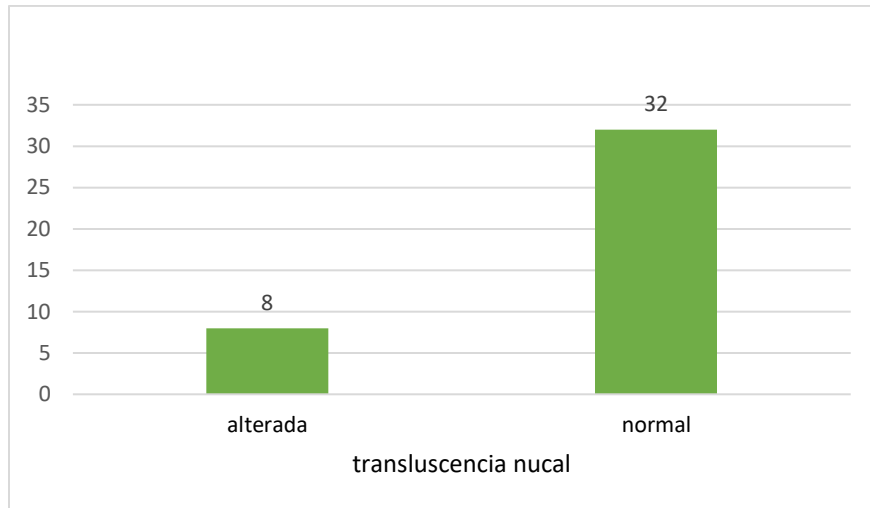
Del total de pacientes incluidas en el estudio el 25% (n=14) acudían de la unidad de biología de la reproducción del Hospital. **Gráfica 7**

Gráfica 7. Pacientes que acudieron a BR

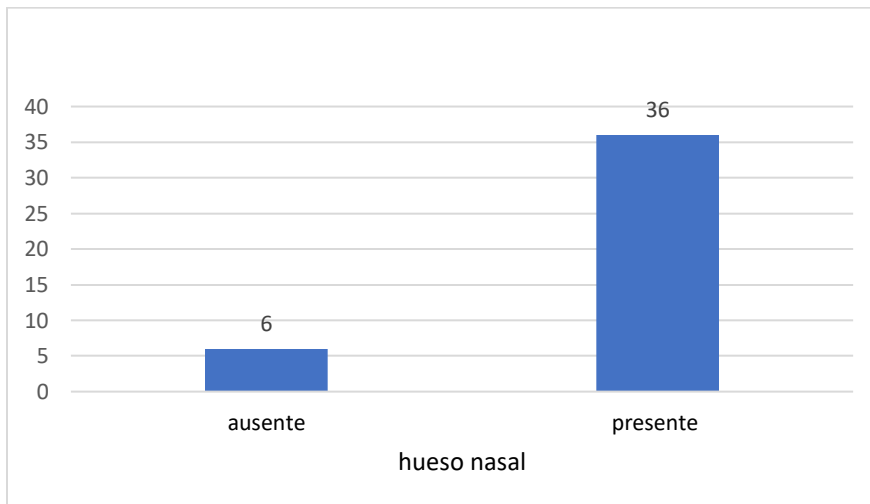


Dentro de los datos ultrasonográficos, se identificaron la translucencia nuchal y la presencia o no de hueso nasal. **Gráfica 8 y 19**

Gráfica 8. Translucencia nuchal



Gráfica 9. Hueso nasal



Discusión

Las cromosomopatías son alteraciones que ocurren en el número o estructura de los cromosomas y que repercutirán en forma de anomalías genéticas en el individuo, la genética perinatal es capaz de detectar dichas anomalías en el desarrollo fetal.² La amniocentesis es la técnica de obtención de líquido amniótico, un procedimiento seguro, en las pacientes incluidas se realizó esta técnica a fin de detectar anormalidades cromosómicas fetales.¹⁰

Toda mujer tiene un cierto riesgo de que su feto este afectado por una anomalía cromosómica, es de resaltar que, en las pacientes con alto riesgo para cada una de las trisomías, T21, T18 y T13, la edad promedio está por encima de los 30 años, incluso en la T18 la edad promedio fue de 39 años, dichos resultados concuerdan con la bibliografía que menciona a la edad avanzada como un factor que influye en la aparición de anomalías cromosómicas.

La realización de cariotipo se ha indicado en pacientes con edad avanzada, a partir de los 35 años principalmente o con alto riesgo de presentar alteraciones cromosómicas, en el presente estudio el promedio de edad fue de 35.8 años, esto indicaría la realización de cariotipo, el cual fue el test genético realizado con mayor frecuencia en las pacientes.¹⁶ otros test genéticos indicados son el FISH y análisis de los microarreglos, los cuales fueron realizados con menor frecuencia.

Dentro de los factores de riesgo, la evidencia menciona antecedentes familiares con enfermedades hereditarias, malformación congénita en hijo previo, progenitor portador de anomalía cromosómica², sin embargo, en el presente estudio se incluyeron otros factores presentes en las pacientes como diabetes, hipertensión o realización de FIVTE además de otros como hipotiroidismo, lupus, epilepsia por mencionar algunos, sin embargo ninguno de estos tuvo una relación estadísticamente significativa con la aparición de trisomías.

De acuerdo a múltiples reportes, las anormalidades cardíacas y cerebrales son algunas de las más comunes en pacientes que presentan trisomías, en el estudio se encontró que la cardiopatía seguido de ventriculomegalia fueron las alteraciones estructurales más frecuentes. El onfalocele y megavejiga se presentan en ciertas

anomalías cromosómicas que, en fetos cromosómicamente normales, sin embargo, en este estudio solo se presentaron en un paciente, respectivamente.

La realización de amniocentesis se indica entre las 15 a 20 semanas de gestación, en las pacientes incluidas en el estudio se realizó con mayor frecuencia en las semanas 16, 17 y 18 de gestación; la translucencia nuchal fue normal en su mayoría y la ausencia de hueso nasal tuvo una frecuencia de 6, como parte de los datos ultrasonográficos obtenidos.

De todas las pacientes incluidas, solo el 25% de estas acudieron regularmente a la clínica de biología de la reproducción de nuestro centro hospitalario, que como sabemos se encarga de analizar factores que puedan intervenir en la unidad materno-feto-placentaria.

CONCLUSION

El alto riesgo para trisomía 21 se presentó con mayor frecuencia en hasta un 69.1% de las pacientes. No hubo relación estadísticamente significativa entre diabetes, hipertensión y FVTE de las pacientes con respecto a la trisomía.

A realizar el procedimiento diagnóstico, este se realizó con mayor frecuencia al primer intento. No se presentaron complicaciones quirúrgicas ni complicaciones a las 24 horas. El resultado genético más frecuente fue 46XX. El cariotipo fue el test genético realizado con mayor frecuencia. La cardiopatía fue la alteración estructural más frecuente. La amniocentesis se realizó con mayor frecuencia en las semanas 16,17 y 18 de gestación. El 25% de las pacientes incluidas acudieron a la unidad de biología de la reproducción del hospital.

Referencias bibliográficas

1. Drets, M Los orígenes de la genética y la citogenética humana.
2. Stefan Muller, Palma Finelli, Michaela Neusser, and Johannes Wienberga, The evolutionary history of human chromosome.
3. Tjio, JH, Levan, The chromosome number of man, *Hereditas: Genetiskt Arkiv*, Band 42 (1956), 1-2: pp 1-6
4. Introduction to the Human Genome. Robert L. Nussbaum MD, FACP, et al Thompson & Thompson Genetics in Medicine, Chapter 2, 3-20.
5. Reproductive genetics, Jennifer Bushman, Eleanor H.J. Rhee, Amanda Padro y Jeffrey A. Kuller. *Comprehensive Gynecology*,2,21- 46.e3
6. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD et al (1993) Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. *N Engl J Med* 329(12):821-827.
7. Dane B, Dane C, Sivri D et al (2007) Ultrasound screening for fetal major abnormalities at 11-14 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86(6):666-670
8. Nadler HL, Walsh MM (1980) Intrauterine detection of cystic fibrosis. *Pediatrics* 66(5):690-692
9. Brock DJ, Sutcliffe RG (1972) Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 2(7770):197–199
10. NICHD (1976) Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Safety and accuracy. *JAMA* 236(13):1471–1476
11. Mahoney M, Hobbins J (1979) Fetoscopy and fetal blood sampling. In: Milunsky A (ed) *Genetic disorders and the fetus*. Springer, Boston, MA
12. Mohr J (1968) Foetal genetic diagnosis: development of techniques for early sampling of foetal cells. *Acta Pathol Microbiol Scand* 73(1):73–77
13. Rhoads GG, Jackson LG, Schlesselman SE et al (1989) the safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N Engl J Med* 320(10):609–617
14. Risk evaluation of chorionic villus sampling (CVS): report on a meeting (1992) World Health Organization Regional Office for Europe (WHO/EURO), Copenhagen
15. Morris ED, Beard RW (1965) the rationale and technique of foetal blood sampling and amnioscopy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 72:489–495
16. Galjaard H (1976) European experience with prenatal diagnosis of congenital disease: a survey of 6121 cases. *Cytogenet Cell Genet* 16(6):453–467.

17. Tepperberg J, Pettenati MJ, Rao PN et al (2001) Prenatal diagnosis using interphase fluorescence in situ hybridization (FISH): 2-year multi-center retrospective study and review of the literature. *Prenat Diagn* 21(4):293–301
18. Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D et al (1992) Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 258(5083):818–821
19. Hospital Clinic, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona. Procolocolo: Cribado prenatal de las anomalías cromosómicas, 1-14.
20. Kypros H. Nicolaides, Orlando Falcon, Fetal Medicine Foundation. Ecografía de las 11-13.6 semanas, 7-60.
21. Ma N Parga Soler, S. Martínez Machuca, O Martín Idoeta, et al. Diagnóstico prenatal y cribado de cromosomopatías- *Medifam* vol 11. No.10 Dic 2001
22. Fortuni Estivill A, Borrell Vilaseca A, Cortés León M, Gallo Vallejo M, González de Agüero Laborda R, González González A, et al. Screening de cromosomopatías fetales. En: *Documentos de Consenso S.E.G.O 2000*; 139-77