



**Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado**



**Instituto Mexicano del Seguro Social  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Gineco Obstetricia No 3  
“Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”  
Centro Médico Nacional la Raza.**

**TESIS**

**RESULTADOS DE ESTUDIO GENÉTICO PRENATAL INVASIVO EN FETOS CON  
DEFECTO ULTRASONOGRÁFICO EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO  
OBSTETRICIA NO. 3 “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES  
SÁNCHEZ” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MÉDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**NUMERO DE REGISTRO R-2022-3504-006**

**PRESENTA:  
Dr. Miguel Virgen Urzúa**

**Asesora  
Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano**

**Co Asesora  
Dra. Alejandra Márquez Dávila**

**Ciudad de México. Enero 2023**



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.

**RESULTADOS DE ESTUDIO GENÉTICO PRENATAL INVASIVO EN FETOS CON  
DEFECTO ULTRASONOGRÁFICO EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO  
OBSTETRICIA NO. 3 “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES  
SÁNCHEZ” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”  
REGISTRO: R-2022-3504-006**

---

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz.  
Director de Educación e Investigación en Salud.

---

Dra. Verónica Quintana Romero.  
Jefa de la División de Educación en Salud.

---

Dr. Juan Antonio García Bello.  
Jefe de la División del Investigación en Salud.

---

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano.  
Asesora de la tesis.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3504.  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 009 2018072

FECHA Jueves, 24 de marzo de 2022

**Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RESULTADOS DE ESTUDIO GENÉTICO PRENATAL INVASIVO EN FETOS CON DEFECTO ULTRASONOGRÁFICO EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2022-3504-006

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
**Dr. Rosa María Arce Herrera**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## AGRADECIMIENTOS

A mi madre Chuyita, por tu amor incondicional, apoyo, enseñanzas y consejos, sin ello no estaríamos aquí.

A mi hermana Úrsula, por estar ahí en las buenas y en las malas.

A mis abuelos, por enseñarme que el tiempo de calidad con las personas que amas y una risa, es el mayor tesoro que existe.

A Ivonne y Erika, el consejo de sabios que siempre está ahí para una risa, un consejo o un apapacho.

A la Dra. Zarela Chinolla y la Dra. Alejandra Márquez, por su paciencia, conocimiento y jaladas de orejas cuando eran necesarias. Su dedicación a la enseñanza, crecimiento y desarrollo humano y profesional, sin duda, incomparable.

A la Dra. Guadalupe del Ángel, la Dra. Díaz y la Dra. Verónica Quintana, por darme el ejemplo de médico, ginecólogo y ser humano que quiero ser.

Gracias.

Miguel Virgen Urzúa

## **INVESTIGADOR RESPONSABLE**

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 La Raza.

Jefe del Servicio de Medicina Materno Fetal

Dom. Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza. Alcaldía  
Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Tel 57245900 Extensión 23718

Email: [zareliz@hotmail.com](mailto:zareliz@hotmail.com)

**Matrícula: 99383968**

## **INVESTIGADORES ASOCIADOS**

Dra. Alejandra Márquez Dávila

Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 La Raza.

Médico adscrito al Servicio de Medicina Materno Fetal

Dom. Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza. Alcaldía  
Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Tel 57245900 Extensión 23718

Email: [md.alemarquez@gmail.com](mailto:md.alemarquez@gmail.com)

**Matrícula: 98320868**

Dr. Miguel Virgen Urzúa

Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 La Raza.

Residente de Cuarto año de Ginecología y Obstetricia

Dom. Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza. Alcaldía  
Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Tel 57245900 Extensión 23718

Email: [miguel\\_6324@hotmail.com](mailto:miguel_6324@hotmail.com)

**Matrícula: 98355931**

## UNIDADES Y DEPARTAMENTOS DONDE SE REALIZO EL PROYECTO.

Unidad: UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 CMN "La Raza" IMSS.  
Ciudad de México. Servicio de Medicina Materno Fetal.

---

Delegación Norte DF.

:

---

Dirección: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza  
Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

---

Ciudad: Ciudad de México.

---

Teléfono 55-57-24-59-00

---

## ÍNDICE.

<b>APARTADO</b>		<b>PÁGINA</b>
Resumen		9
Marco Teórico		11
Planteamiento del problema		28
Justificación		29
Objetivo(s)		30
Hipótesis		30
Material y métodos		31
	Diseño	31
	Universo de trabajo	31
	Lugar donde se realizará el estudio	31
	Descripción general del estudio	32
	Aspectos estadísticos	33
	Variables	33
Aspectos éticos		38
Cronograma de actividades		39
Resultados		40
Discusión de resultados		44
Conclusiones		45
Referencias bibliográficas		46
Anexos		48
Consentimiento informado		48
Hoja de recolección de datos		52

## **RESUMEN: RESULTADOS DE ESTUDIO GENÉTICO PRENATAL INVASIVO EN FETOS CON DEFECTO ULTRASONOGRÁFICO EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

*Chinolla Arellano ZL<sup>1</sup>; Márquez Dávila A<sup>2</sup>; Virgen Urzua 2<sup>3</sup>.*

*Departamento de Biología de la Reproducción Humana<sup>1</sup>; Departamento de Medicina Materno Fetal<sup>2</sup>; Unidad Médica de Alta especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza.*

**Antecedentes:** El diagnóstico prenatal mediante ecografía y procedimientos invasivos impacta directamente en la morbi-mortalidad neonatal y esto a través de la determinación ultrasonográfica especializada. El mayor beneficio estará dado cuando se trate de anomalías congénitas complejas, que ocasionarán repercusiones hemodinámicas y clínicas que estos pacientes presentan desde los primeros minutos de vida. Las acciones implementadas como grupo de trabajo entre los servicios de Medicina Materno Fetal, genética y neonatología de este hospital impacta directamente en las acciones de atención previas e inmediatas al nacimiento de estos fetos. Considerar que los fetos con un resultado no compatible con la vida extra uterina, pueda generar una asesoría adecuada a los padres y otorgar tratamiento. Por lo que es necesario conocer el resultado de estudios genéticos prenatales invasivos en fetos con defecto ultrasonográfico, para lograr determinar tipos de alteraciones reportadas y así lograr un adecuado consejo genético y asesoría a los padres respecto al riesgo que ocurre en futuras gestaciones para poder ofrecerles el mejor pronóstico posible.

**Objetivo:** Describir los resultados de los estudios genéticos prenatales invasivos en fetos con defecto ultrasonográfico en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo de estudio comprendido entre el 01 de septiembre de 2018 al 01 de septiembre de 2021.

**Métodos:** Se realizó un estudio de investigación observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal, en la UMAE, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” CMN La Raza, del IMSS. Se incluyeron todos los resultados de estudios genéticos realizados en las pacientes que durante el control prenatal realizaron procedimiento invasivo para diagnóstico genético prenatal, en las cuales el control prenatal y el manejo se haya llevado en el periodo comprendido de 01 de septiembre de 2018 al 01 de septiembre de 2021 con las cuales se cuenta con desenlace final neonatal. Se obtuvieron los registros de las pacientes mediante una revisión sistemática de expedientes clínicos de todas las gestantes que durante el control prenatal se realizó procedimiento invasivo para diagnóstico prenatal. No se incluyó a las pacientes cuyos expedientes clínicos se

encontraron incompletos o a pesar de realizar estudio invasivo no fue posible realizar el análisis genético. El análisis fue descriptivo llevado a cabo con medidas de tendencia central y dispersión, frecuencias y porcentajes. Se utilizó Excel para Mac y el programa estadístico SPSS versión 22.

**Resultados:** Se analizaron 79 expedientes de neonatos que fueron diagnosticados con anomalías congénitas por ultrasonido y que se llevó a cabo procedimiento invasivo para diagnóstico prenatal. La media de edad materna al momento del estudio fue de  $31 \pm 6$  años y la edad gestacional fue de  $23 \pm 5$  semanas de gestación. El desenlace final neonatal más frecuente fue el alta por mejoría ( $n=56$ , 70.9%) y por defunción ( $n=23$ , 29.1%). La indicación del estudio invasivo más frecuente fue la cardiopatía fetal y el defecto del sistema nervioso central ( $n=15$ , 19%, respectivamente), 13 pacientes padecían de translucencia nuca aumentada ( $n=13$ , 16.5%). El tipo de estudio invasivo amniocentesis se reportó en 77 (97.5%) y solo 2 fueron por biopsia de vellosidades coriónicas (2.5%). El tipo de estudio genético realizado para la detección de mutaciones, 48 pacientes fue por cariotipo (60.8%) y 31 por microarreglo (39.2%). El cariotipo más frecuente fue de un cariotipo normal presente en 59 pacientes (74.7%) y solo 20 reportaron cariotipo anormal (25.3%).

**Conclusión:** Nuestro estudio corrobora que el diagnóstico prenatal mediante ecografía y procedimientos invasivos impacta directamente en la morbi-mortalidad neonatal y la sobrevivencia al nacimiento de los recién nacidos vivos, esto a través de la determinación ultrasonográfica especializada del tipo de anomalía congénita y severidad de la misma; considerando la implementación de intervenciones terapéuticas prenatales, desde determinar con exactitud la edad gestacional, momento oportuno del nacimiento, entre otras. Un cariotipo anormal se asocia con muerte neonatal. Se estableció este proyecto a fin de poder orientar un mejor abordaje al feto con malformación congénita, ya sea como diagnóstico, tratamiento paliativo o como tratamiento previo a la cirugía correctiva, como también para la gestión a futuro sobre la importancia de contar con diagnóstico genético prenatal en algunos casos.

**Palabras clave:** estudio genético prenatal invasivo, cariotipo, microarreglos, defecto fetal ultrasonográfico.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Desórdenes genéticos prenatales**

Los desórdenes genéticos fetales son anormalidades en la estructura o función causados por diferencias en el genoma, principalmente por cuestiones ambientales u otros factores disruptivos, que ocurren durante la vida intrauterina y pueden identificarse en la etapa prenatal, al nacimiento o en la vida tardía. Estas alteraciones influyen de forma importante en la morbilidad y mortalidad infantil. Una predisposición genética puede aumentar la susceptibilidad de una persona a las influencias ambientales, y algunas anormalidades genéticas pueden ser sintomáticas o aparentes solo bajo condiciones específicas (1).

Solo algunos defectos congénitos (15-20%) están causados por una alteración o mutación determinada del código genético y son susceptibles a estudio y diagnóstico etiológico. A este grupo pertenecen anomalías cromosómicas que incluyen aberraciones en el número o estructura del cromosoma. Las mutaciones cromosómicas, mutaciones no puntuales o cromosomopatías, se deben a errores durante la gametogénesis (formación de los gametos por meiosis) o de las primeras divisiones del cigoto. En el primer caso la anomalía estará presente en todas las líneas celulares del individuo, mientras que cuando la anomalía se produce en el cigoto puede dar lugar a mosaicismo, coexistiendo por tanto poblaciones de células normales con otras que presentan mutaciones cromosómicas.

La anormalidad cromosómica más común es la aneuploidía, en la que hay un cromosoma extra o faltante. También es posible tener uno o más conjuntos adicionales de cromosomas (por ejemplo, triploidía o tetraploidía). (1)

Otro tipo de anomalías cromosómicas es en base a su estructura; estas se producen como consecuencia de rupturas cromosómicas seguidas de reconstitución en una combinación anómala. Se pueden producir muchos tipos de reordenaciones que, en conjunto, son menos frecuentes que las aneuploidías; en total, las anomalías estructurales afectan a uno de cada 375 nacidos vivos. El intercambio de material cromosómico se produce de forma espontánea con una frecuencia baja y también puede ser inducido por agentes externos (clastogénicos), como la radiación ionizante, algunas infecciones víricas y muchos productos químicos. Las reordenaciones estructurales se denominan equilibradas si se mantiene el complemento cromosómico normal, y desequilibradas si existe pérdida o ganancia de material. Algunas reordenaciones son estables, capaces de pasar por las divisiones mitóticas y meióticas sin alterarse, mientras que otras son inestables. Para ser estable, un cromosoma reordenado debe contener elementos estructurales normales, incluidos

un centrómero funcional y dos telómeros. Los mecanismos por los cuales puede ocurrir este tipo de alteraciones son:

-Deleciones. Las deleciones suponen la pérdida de un segmento de un cromosoma, lo que origina un desequilibrio. Un portador de una deleción (con un homólogo normal y el otro con la deleción) es monosómico para la información génica del segmento correspondiente del homólogo normal, clínicamente se suele reflejar haplo-insuficiencia (incapacidad de la copia única del material genético para llevar a cabo las funciones que normalmente efectúan las dos copias) y, cuando son evaluadas, parecen depender del tamaño del segmento “delecionado”, así como del número y las funciones de los genes que contiene. Las deleciones autosómicas citogenéticamente visibles tienen una incidencia aproximada de 1 en 7.000 nacidos vivos. Las deleciones submicroscópicas más pequeñas detectadas mediante análisis con microarreglos son mucho más frecuentes, pero aún no se ha determinado el significado clínico de muchas de estas variantes. (2)

-Duplicaciones. Las duplicaciones, pueden ser debidas a un entrecruzamiento desigual o a una segregación anormal en la meiosis en un portador de una translocación o una inversión. Sin embargo, generalmente las duplicaciones parecen menos peligrosas que las deleciones. Una duplicación en un gameto produce un desequilibrio cromosómico (una trisomía parcial) y, teniendo en cuenta que las rupturas cromosómicas que generan pueden alterar genes, las duplicaciones se acompañan a menudo de algunas anomalías fenotípicas. (2)

-Inversiones. Una inversión se produce cuando un cromosoma sufre dos rupturas y vuelve a reconstituirse con el segmento entre las dos roturas invertido. Las inversiones son de dos tipos paracéntricas (no incluyen el centrómero), en las que las dos roturas se producen en el mismo brazo, y pericéntricas (incluyen el centrómero), en las que existe una rotura en cada brazo. Dado que las inversiones paracéntricas no modifican la relación entre los brazos del cromosoma, sólo pueden identificarse, cuando se logra, por bandeo o FISH con sondas específicas de locus. (2)

-Translocaciones. Las translocaciones consisten en un intercambio de segmentos entre dos cromosomas, generalmente no homólogos. Existen dos tipos principales, las recíprocas y las robertsonianas: Translocaciones recíprocas. Este tipo de reordenamiento se produce como consecuencia de rotura de cromosomas no homólogos con intercambio recíproco de los segmentos desprendidos. En general, sólo hay dos cromosomas implicados, y como el intercambio es recíproco, el número de cromosomas no cambia. (Las translocaciones complejas entre tres o más cromosomas son raras.) Las translocaciones recíprocas son relativamente frecuentes y se encuentran en uno de cada 600 recién nacidos. En general, estas translocaciones son inocuas, aunque son más comunes en individuos con retraso

mental y atendidos en centros para enfermos crónicos que en la población general. Las translocaciones robertsonianas implican dos cromosomas acrocéntricos que se fusionan cerca de sus regiones centroméricas y pierden los brazos cortos. El cariotipo equilibrado resultante tiene 45 cromosomas con el cromosoma translocado que, de hecho, está compuesto por los brazos largos de dos cromosomas. Como los brazos cortos de los cinco pares de cromosomas acrocéntricos tienen múltiples copias de genes de RNA ribosómico, la pérdida de dos de estos brazos cortos no es perjudicial. Las translocaciones robertsonianas pueden ser monocéntricas o pseudocéntricas, dependiendo de la localización del punto de rotura en cada cromosoma acrocéntrico. Aunque se han detectado translocaciones robertsonianas de todas las combinaciones de cromosomas acrocéntricos, hay dos que son relativamente frecuentes: 13q14q y 14q21q. (2)

Los patrones que muestran los trastornos monogénicos en los árboles genealógicos dependen principalmente de dos factores:

1. El hecho de que el fenotipo es dominante (se expresa solamente cuando uno de un par de cromosomas es portador del alelo mutante y el otro cromosoma presenta un alelo natural en el locus correspondiente) o recesivo (se expresa solamente cuando ambos cromosomas son portadores de un par de alelos mutantes en un locus). (2)
2. La localización cromosómica del locus del gen, que puede ser un autosoma (cromosomas 1 a 22) o un cromosoma sexual (cromosomas X e Y). (2)

Otro grupo importante de defectos congénitos corresponde a los denominados “defectos de causa poligénica-multifactorial”. La pauta de la herencia multifactorial es una interacción entre el efecto conjunto de un genotipo y uno o, con mayor frecuencia, múltiples loci (efectos poligénicos o multigénicos) que elevan o disminuyen la susceptibilidad a la enfermedad, combinada con variadas exposiciones ambientales que pueden desencadenar, acelerar o exacerbar la enfermedad, o proteger contra ella. Las interacciones gen-gen en la herencia poligénica pueden ser simplemente aditivas o mucho más complicadas. Por ejemplo, los genotipos pueden ejercer una amplificación sinérgica de la susceptibilidad en múltiples loci, o el efecto de un genotipo sobre un locus puede ser amortiguado por los genotipos en otros loci. Las interacciones gen-ambiente, que comprenden tanto las exposiciones sistemáticas como el contacto por azar con factores ambientales del entorno, añaden aún más complejidad al riesgo individual de una enfermedad y a la pauta de herencia de ésta. (2) Se atribuye a esta etiología las anomalías cuya característica de prevalencia y recurrencia sugieren un mecanismo de propensión genética; la cual está basada en la acción colaborativa de varios genes y es modificada por factores ambientales. A este grupo pertenecen algunas malformaciones que se presentan con más frecuencia, como cardiopatías, fisura labio palatina, defecto del tubo neural y otras. (3)

## Epidemiología

Las anomalías cromosómicas en el embarazo son relativamente comunes. Aproximadamente 1 de cada 150 nacimientos vivos involucra algún tipo de anomalía cromosómica que resulta en un fenotipo fetal o neonatal anormal, son más comunes al inicio del embarazo; aproximadamente dos tercios de los abortos espontáneos ocultos (es decir, muerte embrionaria temprana en un embarazo no reconocido), la mitad de los abortos espontáneos reconocidos en el primer trimestre y el 5% de las muertes intrauterinas son el resultado de una anomalía citogenética. Se estima que entre el 5 y el 7% de las muertes infantiles son secundarias a anomalías cromosómicas. Las anomalías cromosómicas también son más comunes en el contexto de abortos espontáneos múltiples y anomalías fetales estructurales. Se estima una incidencia en trastornos con herencia monofónica y multifactorial de 10 y 50 por 1000 al nacimiento, 3.6 y 50 por 1000 a los 25 años, 20 y 600 por 1000 en la población; respectivamente. (4)

En México, en el periodo de 1990 a 2014, el porcentaje de las malformaciones congénitas en la mortalidad infantil (menores de un año de edad) fue del 10.9% (7,127 defunciones) en 1990; del 18.7% (7,212 defunciones) en 2000; del 22.4% (6,477 defunciones) en 2010, y en 2014, del 25.5% (6,719 defunciones). En 2010, las malformaciones congénitas se ubicaron en segundo lugar dentro de las principales causas de la mortalidad infantil. Con relación a la tasa de mortalidad infantil, las malformaciones congénitas han tenido un descenso continuo al registrar tasas del orden de 27.0 en 1990, 16.0 en 2000, 15.0 en 2010 y 12.1 en 2014 por cada 1,000 niños nacidos vivos. Durante 2014 se registraron 4,015 defunciones neonatales (59.8%) y 2,704 postneonatales (40.2%) por malformaciones congénitas en este grupo de edad. (5)

### Factores de riesgo

-Edad materna avanzada: A pesar de que incrementa el riesgo de aneuploidía directamente proporcional a la edad materna, la edad por sí sola no es apropiada para tamizaje. En contraste, anomalías estructurales cromosómicas incluyendo microdelección y duplicación, no incrementan en frecuencia con la edad materna. (5)

-Edad paterna avanzada: Se ha asociado a un incremento de tener un hijo con desórdenes de un solo gen como acondroplasia, síndrome de Apert y síndrome de Crouzon; el cual se asocia a un incremento de mutaciones genéticas que ocurren durante la espermatogénesis. Se ha sugerido que edad paterna avanzada se considere a partir de los 40-50 años. Por el momento no hay pruebas de tamizaje enfocados a este factor de riesgo y los controles prenatales son con el riesgo individualizado de cada paciente. (5)

-Madre o padre portador de rearrreglos cromosómicos: Progenitores que sean portadores de rearrreglos cromosómicos balanceados, como traslocaciones o inversiones, normalmente expresan un genotipo propio normal, pero se encuentran en riesgo de producir gametos con defectos cromosómicos (de 5-30%) lo cual puede suceder por la pérdida o duplicación de una pequeña porción de material genético, disrupción o alteración de la función de un gen. Para la mayoría de los padres, el riesgo de un recién nacido vivo anormal es menor al riesgo teórico, ya que la mayor parte de su descendencia resultara en abortos o incompatibles con la vida. (5)

-Madre o padre con aneuploidía o mosaicismo

-Hijo previo con defecto estructural congénito: La mayoría de los defectos congénitos como defecto de tubo neural o cardiacos, son aislados y ocurren de etiología multifactorial; asimismo varía dependiendo del defecto, se estima un riesgo incrementado del 2.3% (5)

-Padres portadores de trastornos hereditarios: Entre los cuales se considera talasemia, enfermedad Tay-Sachs y fibrosis quística; se encuentra en riesgo de tener un hijo afectado. Condiciones autosómicas dominantes tienen un riesgo de 50% de transmisión. (5)

-Feto previo con aneuploidía o trisomía: el riesgo de recurrencia de cualquier aneuploidía, no solo la del embarazo previo (con excepción 45,X o 47,XYY), es de 1.6-8.2 veces el riesgo por edad materna. (5)

## Frecuencia

Los trastornos citogenéticos están presentes en cerca del 1% de los nacidos vivos, en alrededor del 2% de las gestaciones de mujeres mayores de 35 años que se someten a diagnóstico prenatal y aproximadamente la mitad de todos los abortos espontáneos del primer trimestre de la gestación. (5)

La incidencia de aneuploidía fetal aumenta a medida que una mujer envejece, pero puede afectar a cualquier mujer independientemente de su edad y no está relacionada con la raza o el origen étnico. Las trisomías autosómicas son las aneuploidías más comunes que no están relacionadas con los trastornos de los cromosomas sexuales. El síndrome de Down (trisomía 21) es el más común de estos, con una prevalencia de aproximadamente 1 de cada 800 nacidos vivos. La aneuploidía cromosómica sexual más común es el síndrome de Klinefelter (47, XXY) con una prevalencia de 1 de cada 500 hombres. La única monosomía viable es el síndrome de Turner (45, X) (5)

En México la prevalencia por 10,000 nacimientos en 2013 para Trisomía 18 es de 3.64, Trisomía 18 de 0.13, Trisomía 13 de 0.05. (5)

### **Asesoría y Diagnóstico**

La intención de aconsejar sobre la aneuploidía es informar a la mujer embarazada sobre los trastornos cromosómicos, proporcionar información sobre su riesgo específico de llevar un feto con aneuploidía y revisar las opciones disponibles para que pueda tomar una decisión informada sobre la detección o el diagnóstico. Después de la revisión y discusión, cada paciente tiene derecho a seguir o rechazar la detección o las pruebas de diagnóstico. El asesoramiento previo y posterior al examen es esencial y debe ser parte de cualquier programa de evaluación. Cuando se obtiene un resultado de prueba de detección de riesgo alto, se debe aconsejar al paciente sobre la probabilidad ajustada de llevar un feto con las aneuploidías evaluadas. Se debe revisar la posibilidad de que el feto se vea afectado por trastornos genéticos que no son evaluados por la prueba de detección o diagnóstico. En el caso de que se haga un diagnóstico prenatal de aneuploidía fetal, se debe aconsejar a la paciente de manera apropiada para que pueda tomar decisiones informadas sobre el manejo del embarazo. La asesoría debe incluir educación y preparación familiar, así como opciones con respecto a la adopción, interrupción del embarazo, derivación a un centro de atención terciaria para el parto del recién nacido si es necesario, y atención perinatal según corresponda para un niño con una condición que es incompatible con la vida. Los pacientes que tienen un feto con una anomalía cromosómica a menudo se benefician de la derivación a un profesional en genética para obtener asesoramiento más detallado. (5)

La mayoría (>90%) de los desórdenes genéticos aparecerán en fetos procedentes de la población general, es decir sin antecedentes o factores de riesgo conocidos. Por ello, el papel de la ecografía prenatal de detección constituye la herramienta principal para el diagnóstico con la ecografía de primer y segundo trimestre y sus marcadores ultrasonográficos específicos para cada uno, considerando costo beneficio del mismo. (6)

La ecografía de primer trimestre se realiza con una longitud cráneo cauda de 45 a 84 mm, que incluye translucencia nucal y los marcadores secundarios o emergentes (hueso nasal, onda a del ductus venoso y regurgitación tricuspídea), aunado a la edad materna se puede clasificar en diferentes grupos de riesgo:

-Riesgo alto: <1:50, lo cual se observa hasta el 1.5% de la población y 85% corresponde a trisomía 21.

-Riesgo intermedio: 1:51- 1:1000, lo cual se observa hasta el 15% de la población y 14% corresponde a trisomía 21.

-Riesgo bajo: >1:1000, lo cual se observa hasta el 83.5% de la población y 1% corresponde a trisomía 21.

### **Marcadores de primer trimestre:**

-Translucencia nucal: se refiere al espacio lleno de líquido medido en la cara dorsal del cuello fetal. Una translucencia nucal agrandada (a menudo definida como 3.0 mm o más o por encima del percentil 99 para la longitud de la coronilla) se asocia independientemente con las aneuploidías fetales y las malformaciones estructurales. El riesgo de resultados adversos del embarazo es proporcional al grado de aumento de la translucencia nucal. La translucencia nucal es esencial para una evaluación precisa del riesgo, ya que una medición insuficiente de incluso 0,5 mm puede reducir la sensibilidad de la prueba en un 18%. El grosor de la translucencia nucal fetal en la ecografía de las 11–13.6 semanas se ha combinado con la edad materna para ofrecer un método eficaz de screening o cribado para la trisomía 21; con una tasa de técnicas invasivas del 5%, pueden identificarse alrededor del 75% de las trisomías. (6)

-Hueso nasal: en el 60–70% de los fetos con trisomía 21, el hueso nasal no era visible en la ecografía de las 11–13.6 semanas y en alrededor del 2% de los fetos cromosómicamente normales. (6)

-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. (6) Papatheodorou et al. en su meta-análisis ha reportado una tasa de detección de 50% y de falsos positivos del 7% en fetos con alteración de la onda de velocidad de flujo del ductus venoso y cardiopatía, asociado a la medición de translucencia nucal, en aquellos fetos con translucencia nucal normal se reportó una alteración del 20% y un falso positivo del 4% en comparación. (7) Asimismo podemos encontrar en la literatura que en el caso de los fetos afectados con cardiopatía con ductus venoso y una onda a reversa se encontraba afectado en 39% y solo en el 1.8% de la población normal. (8)

-Flujo tricuspídeo: La regurgitación tricuspídea en las semanas 11-13 de la gestación es un hallazgo común en fetos con trisomía 21, 18 y 13 y en aquellos con defectos cardiacos mayores. Se encuentra en 1% de fetos euploides, 55% de los fetos con trisomía 21 y en un tercio de aquellos fetos con trisomía 18 y 13. La inclusión del flujo tricuspídeo incrementa la tasa de detección de trisomía 21 de 90% a 95% con un falso positivo de 3%. (9)

-La prevalencia de otros defectos mayores, como el onfalocele, la megavejiga, y la arteria umbilical única, es mayor en ciertas anomalías cromosómicas que en fetos cromosómicamente normales. (9)

De igual manera en primer trimestre tenemos el dúo marcador, que se realiza con una muestra sanguínea de la madre. Consiste en la medición de la concentración de la hormona plasmática de la fracción Beta de la Gonadotropina Coriónica Humana (B-hCG) y la Proteína Plasmática Asociada al Embarazo-A (PAPP-A), en conjunto con la medición ecográfica de la translucencia nucal y del hueso nasal. El estudio solamente puede realizarse entre las semanas 11 y 13.6 de gestación. En el resultado se reporta el cálculo de riesgo de que el feto tenga algún defecto. Para calcular dicho riesgo se emplean tres tipos de marcadores:

Epidemiológicos como la edad materna, peso, antecedentes clínicos, etc.

Ultrasonográficos, y la concentración de las hormonas fracción Beta de la Gonadotropina Coriónica Humana (B-hCG) y la Proteína Plasmática asociada al Embarazo-A (PAPP-A).

Si se consideran la translucencia nucal, la fracción libre de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana y la proteína A plasmática asociada al embarazo entre las semanas 11 y 13.6, la tasa de detección de anomalías cromosómicas se sitúa entre el 85 y el 90%. Cuando los estudios bioquímicos revelan una alta probabilidad de que el feto presente algún defecto genético, es recomendable realizar una confirmación. (9)

### **Ultrasonido de segundo trimestre:**

La mayoría de las anomalías congénitas ocurren en paciente sin factores de riesgo, por lo que diferentes organizaciones han concluido que se debe ofrecer el ultrasonido de segundo trimestre de manera rutinaria a todas las pacientes. Se ha reportado tasas de detección del 16% al 44% de anomalías antes de las 24 semanas de gestación, con tasas de detección más altas de anomalías mayores o letales. La tasa de anomalías fetales letales es del 84%. Aunque la sensibilidad de la detección de anomalías varía con respecto al tipo de anomalía, los factores del paciente, la edad gestacional y la experiencia del generador de imágenes, se debe ofrecer al menos un estudio de ultrasonido de forma rutinaria a todas las mujeres embarazadas, preferiblemente entre las 18 y 20 semanas de gestación, esto permite la datación de edad gestacional; evaluación óptima de la anatomía fetal; diagnóstico de gestación múltiple, corionicidad y placentación anormal; y evaluación del cuello uterino. Varios estudios han informado que ciertas características detectadas durante el examen de

ultrasonido del segundo trimestre son posibles marcadores de trisomía fetal 21, trisomía 18 y defectos fetales abiertos. (9)

Los hallazgos ecográficos menores asociados con aneuploidía, más comúnmente síndrome de Down, se informaron por primera vez en la década de 1980. Estos hallazgos se desarrollaron para mujeres menores de 35 años, porque a las mujeres de 35 años o más generalmente se les ofreció una amniocentesis. Posteriormente, el uso de hallazgos ecográficos menores se extendió a la edad materna avanzada u otras mujeres en riesgo con el objetivo de recalcular el riesgo de síndrome de Down y disminuir la necesidad de amniocentesis cuando estos marcadores no se identificaron en el examen de ultrasonido anatómico. Las razones de probabilidad (LR) para ajustar el riesgo de síndrome de Down pueden ser útiles cuando se identifican marcadores blandos. Sin embargo, tal ajuste requiere una consideración cuidadosa del riesgo a priori más exacto del paciente. En las mujeres que se han sometido a exámenes de detección de múltiples marcadores, los LR se pueden aplicar para ajustar los resultados del riesgo de síndrome de Down, pero requieren un enfoque y un protocolo sistemáticos que especifiquen: (1) los marcadores suaves a incluir, (2) las definiciones de los marcadores suaves, y (3) En las mujeres que se han sometido a amniocentesis o muestras de vellosidades coriónicas o que se han sometido a una prueba de ADN libre de células, una prueba de detección de alta sensibilidad para el síndrome de Down, la asociación entre marcadores menores aislados y riesgo de aneuploidía generalmente ya no es relevante. Los marcadores menores aislados que no tienen importancia en ausencia de un riesgo elevado a priori de aneuploidía fetal son el quiste del plexo coroideo y los focos intracardiacos ecogénicos.

Los quistes del plexo coroideo están presentes en el 0,3% al 3,6% de todos los fetos en el segundo trimestre y en el 30% al 50% de los fetos con trisomía 18. Los quistes del plexo coroideo no están asociados con el síndrome de Down, y los estudios sobre resultados a largo plazo no han identificado un mayor riesgo de retraso en el desarrollo neurológico en fetos normales con quistes del plexo coroideo. A menos que exista un mayor riesgo basado en otros factores, el riesgo de trisomía 18 se considera bajo con quistes aislados del plexo coroideo. No hay necesidad de seguimiento ecográfico en fetos con quistes aislados del plexo coroideo, porque los quistes casi siempre resuelven espontáneamente y no hay importancia pronóstica si no lo hacen. Los focos ecogénicos intracardiacos aparecen en la ecografía como pequeños puntos ecogénicos tan brillantes como el hueso, principalmente en el ventrículo izquierdo. En la ecografía se observan focos intracardiacos ecogénicos en el 15-30% de los fetos con síndrome de Down, en comparación con el 4% -7% de los fetos euploides. Aunque se asocian con el síndrome de Down en varios estudios, el LR positivo es bajo (rango, 1,4-1,8) y no significativo en muchas series. Cuando se observa un foco intracardiacos ecogénico, se debe realizar una ecografía dirigida y se deben ofrecer

otras pruebas de detección de aneuploidías o revisar sus resultados si ya se han realizado. Además, los focos intracardiacos ecogénicos no se asocian con cardiopatías congénitas; por lo tanto, no se justifica la ecocardiografía fetal ni la ecografía de seguimiento. La pielectasia renal leve generalmente se define como un diámetro anteroposterior de la pelvis renal de 4 mm o más y se reporta en 0.6%-4.5% de los fetos en el segundo trimestre. Aunque más comúnmente es un estado fisiológico transitorio, puede ser un signo de enfermedad renal inminente, así como un marcador suave del síndrome de Down con un rango de LR de 1.5-1.6. Cuando se identifica una pielectasia leve, un estudio de ultrasonido dirigido para descartar otras anomalías estructurales y la correlación con la detección de aneuploidías los resultados deben hacerse. Se debe realizar una ecografía de seguimiento a las 32 semanas de gestación para descartar pielectasias persistentes. Si la pelvis renal mide 7 mm o más en el examen de 32 semanas, se sugiere un seguimiento posnatal debido a la correlación con la enfermedad renal posnatal. Dado que el LR positivo de focos intracardiacos ecogénicos aislados o pielectasia para el síndrome de Down es menor que 2, la identificación de cualquiera de estos marcadores no altera el riesgo de síndrome de Down a priori sustancialmente en base a otras pruebas de detección de aneuploidía (detección del primer trimestre, detección cuádruple o prueba de ADN fetal libre de células) para el paciente. Por lo tanto, es poco probable que la presencia de focos intracardiacos ecogénicos aislados o pielectasia tenga consecuencias clínicas, y no es necesario un ajuste adicional del riesgo si el paciente ya se sometió a un cribado. De lo contrario, se debe ofrecer la detección de suero o la prueba de ADN fetal libre de células. El húmero acortado y la longitud del fémur también son características ecográficas del síndrome de Down, siendo la longitud del húmero más sensible y específica que la longitud del fémur. Las definiciones de fémur corto o húmero varían e incluyen una proporción medida a esperada (basada en el diámetro biparietal) de menos de 0,91 o menos de 0,89, respectivamente, así como menos del percentil 5 para la edad gestacional. El rango de LR positivo para síndrome de Down es de 2,5 a 5,8 para la longitud del húmero y de 1,2 a 2,2 para la longitud del fémur. Dado el LR bajo para el fémur corto, y el húmero corto, en la mayoría de los pacientes, el riesgo ajustado de aneuploidía permanece en el bajo rango de riesgo, y por lo tanto no se requiere una evaluación adicional de aneuploidía. Los huesos largos acortados o anormales también pueden indicar anomalías en el crecimiento fetal o displasia esquelética. Se ha observado un aumento en la restricción del crecimiento fetal después de que la longitud aislada del fémur, la longitud del húmero o la longitud del fémur y del húmero sea inferior al 5% o inferior al percentil 10 (razón de posibilidades, 3,0–4,6); por lo tanto, puede ser razonable realizar 1 ecografía de seguimiento para evaluar el crecimiento fetal en el tercer trimestre. El engrosamiento del pliegue nuchal tiene una alta especificidad para la aneuploidía en el segundo trimestre. La definición más comúnmente aceptada de "aumentado" es un pliegue

nucal de 6 mm o más a las 15-20 semanas, que tiene un rango de LR positivo de 11-18,6 con una sensibilidad del 40% al 50% y una especificidad superior al 99% para el síndrome de Down. Mientras que un aumento de la translucencia nucal en el primer trimestre se ha asociado con una mayor tasa de defectos cardíacos congénitos, la asociación entre defectos cardíacos congénitos y engrosamiento del pliegue nucal es menos clara. Por lo tanto, un examen de ultrasonido dirigido con especial atención al corazón fetal es razonable cuando se identifica un pliegue nucal engrosado (10). Intestino hiperecogénico tiene ecogenicidad intestinal similar al hueso, OR 5.5-6.7 para síndrome de Down, asociado a aneuploidía, sangrado intra-amniótico, fibrosis quística, oclusión intestinal, restricción del crecimiento intrauterino y citomegalovirus. Arteria subclavia derecha aberrante: La presencia de la misma otorga un LR 3.94 para síndrome de Down. El hueso nasal ausente o hipoplásico es uno de los marcadores más sensibles para el síndrome de Down, con una tasa de detección del 30% al 40% para un hueso nasal ausente y del 60% al 70% para un hueso nasal hipoplásico o ausente. Un hueso nasal hipoplásico en el segundo trimestre puede definirse como una relación entre el diámetro biparietal y la longitud del hueso nasal de más de 9 o más de 11 menos de 2.5 mm, menos que el percentil 2.5 o menos que el 5to percentil, o menos de 0,75 múltiplo de la mediana. La tasa de falsos positivos es baja, particularmente para un hueso nasal ausente, y el LR para el síndrome de Down es tan alto como 83. El tamaño del hueso nasal varía según la raza y el origen étnico

La evaluación del riesgo de trisomía 21 basada en cada uno de estos marcadores requiere el conocimiento de su prevalencia en fetos trisómicos y euploides. Se ha reportado en un metaanálisis que el likelihood ratio (LR) negativo combinado de estos marcadores fue de 0.13, implicando una disminución de riesgo de 7.7 veces para síndrome de Down.

En caso de hallazgo de un único marcador en presentación aislada, se multiplicará el riesgo de la edad por el LR del marcador aislado, en caso de más de un marcador, se multiplicará el riesgo de la edad por los LR positivos y por los negativos, otorgando un riesgo relativo a nuestra paciente.

Al igual que en primer trimestre podremos identificar en que población de riesgo se encuentra nuestra paciente, siendo en segundo trimestre clasifica en 4 niveles:

-Muy alto: entre 1/2 - 1/10

-Alto: entre 1/11 - 1/250

-Intermedio: entre 1/251 - 1/1100

-Bajo: <1/1100

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

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 y para explicar las ventajas e inconvenientes de practicar tanto el estudio de DNA fetal libre como la prueba invasiva. (10)

En caso de riesgo intermedio ( $1/251-1/1100$ ), informar sobre el significado del resultado, de las ventajas y limitaciones del DNA fetal libre y de la opción de realizarlo para completar el cribado.

En un resultado de bajo riesgo ( $<1/1100$ ) entregar el resultado y se comentarán las limitaciones del cribado. (11)

La tasa de detección con cuádruple marcador (hormona gonadotropina corionica humana, alfa fetoproteína, estriol no conjugado, inhibina A) es similar a la evaluación del primer trimestre: más del 80% de detección para el síndrome de Down.

Expresión fenotípica de las anomalías cromosómicas:

-La trisomía 21 se asocia a hipoplasia nasal, aumento del grosor del pliegue nucal, anomalías cardíacas, foco hiperecogénico cardíaco, atresia duodenal e intestino hiperecogénico, hidronefrosis leve, acortamiento del fémur y aún más del húmero, signo de la sandalia (sandal gap) y clinodactilia o hipoplasia de la falange media del quinto dedo. (11)

-La trisomía 18 se asocia con el cráneo en forma de fresa, quistes de plexos coroideos, agenesia del cuerpo calloso, aumento de la cisterna magna, hendidura facial, micrognatia, edema nucal, anomalías cardíacas, hernia diafragmática, atresia esofágica, onfalocele (generalmente con contenido únicamente intestinal), arteria umbilical única, anomalías renales, intestino hiperecogénico, mielomeningocele, retraso del crecimiento y acortamiento de las extremidades, aplasia radial, dedos superpuestos y talipes o pie en mecedora. (11)

-La trisomía 13 se asocia con holoprosencefalia, microcefalia, anomalías faciales, anomalías cardíacas, riñones grandes e hiperecogénicos, onfalocele y polidactilia post axial. (11)

-La triploidía de origen paterno se asocia con un embarazo molar y el embarazo rara vez persiste más allá de las 20 semanas. En la triploidía de origen materno, el embarazo puede persistir hasta el tercer trimestre. La placenta es de consistencia normal, aunque fina y el feto muestra un severo retraso del crecimiento de tipo

asimétrico. Frecuentemente existe una ventriculomegalia leve, micrognatia, anomalías cardíacas, mielomeningocele, sindactilia y “dedo del autoestopista”. (11)

-El síndrome de Turner se asocia con grandes higromas quísticos nucales, edema generalizado, derrame pleural leve y ascitis, anomalías cardíacas y riñón en herradura, que se sospecha por la presencia de una hidronefrosis bilateral leve. (11)

El proceso de detección de aneuploidía identifica dos grupos de individuos: 1) aquellos con un resultado positivo de la prueba de detección que tienen un mayor riesgo de tener un feto con una aneuploidía y 2) aquellos con un resultado negativo de la prueba de detección que tienen una probabilidad más baja después de la prueba. Las mujeres con un resultado positivo de la prueba de detección deben recibir asesoramiento sobre su mayor riesgo de aneuploidía y se les debe ofrecer la opción de pruebas de diagnóstico. Aquellos que tienen un resultado negativo en la prueba deben recibir asesoramiento sobre su menor riesgo ajustado y su menor riesgo residual. A las mujeres que tienen un resultado negativo de la prueba de detección no se les deben ofrecer pruebas de detección adicionales para la aneuploidía porque esto aumentará el riesgo de un resultado falso positivo. Incluso si una mujer tiene un resultado negativo en la prueba, puede elegir una prueba de diagnóstico más adelante en el embarazo, particularmente si se hacen evidentes hallazgos adicionales (p. Ej., Anomalías fetales o marcadores de aneuploidía identificados en la ecografía de seguimiento). (11)

El examen de detección de aneuploidía o las pruebas de diagnóstico deben discutirse y ofrecerse a todas las mujeres al inicio del embarazo, idealmente en la primera visita prenatal. (11)

En general, la sospecha de anomalías cromosómicas y los trastornos de un solo gen pueden confirmarse mediante el análisis del tejido fetal. Estas condiciones suelen ser el objetivo de las pruebas de diagnóstico prenatal. En 1955 y 1956 se llevaron a cabo los primeros análisis de líquido amniótico para información genética, utilizando los cuerpos de Barr para determinar sexo fetal, en 1959 se identifica las causas de síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, XXX y XYY; en 1960 Fuchs y Riis propusieron la idea de cultivo de líquido amniótico para cariotipo, sin embargo, fue hasta 1966 que Steele y Breg que publicaron el primer caso reportado. (11)

Por lo anterior, las indicaciones comúnmente aceptadas para el estudio invasivo son las siguientes:

-Cribado bioquímico y/o ecográfico de cromosopatía (12)

-Hallazgo ecográfico de malformación fetal (12)

- Antecedente previo de cromosomopatía (12)
- Progenitor portador de anomalía cromosómica equilibrada (12)
- Edad materna (nunca por sí sola si se utilizan sistemas combinados de screening). (12)

Los procedimientos para el diagnóstico prenatal son los siguientes:

-Biopsia de vellosidades coriónicas: Es la toma de células del trofoblasto de la placenta, se realiza a partir de 10 SDG a las 13 SDG, posteriormente se prefiere el uso de amniocentesis, se puede realizar transabdominal o transcervical, dependiendo de la experiencia de quien la realiza. La falla de cultivo de citotrofoblasto se reporta menor de 0.5%. Las complicaciones asociadas son pérdida de la gestación (0.2 al 2%) y sangrado transvaginal (10-30%). (12)

-Amniocentesis: Se refiere a la aspiración de líquido amniótico vía transabdominal, aproximadamente 15-30 ml, con una aguja de 20-22 G, guiada por ultrasonido, realizada a partir de las 15 SDG. La falla de cultivo de amniocitos es de 0.1%. Las complicaciones asociadas al procedimiento son pérdida de la gestación (0.1 al 1%), ruptura de membranas (1-2%), corioamnioitis (<0.1%), lesión fetal o materna. (12)

-Cordocentesis: Se realiza a partir de las 18 SDG; vía transabdominal se toma muestra sanguínea fetal de la vena umbilical donde se inserta el cordón umbilical en la placenta o su porción intrahepática. La complicación reportada es la pérdida de la gestación (1-2%). (12)

-Diagnóstico preimplantación: Se realiza en los cuerpos polares del ovocito, cigoto o blastómero. Se usa para detectar alguna condición genética que afecta a la pareja. Ya que usa solo una o pocas células, el margen de error es mayor, motivo por el cual se recomienda confirmar el diagnóstico con biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis. (12)

-El examen de ADN fetal en sangre materna, el cual no es un procedimiento invasivo, evalúa segmentos cortos de ADN en la sangre materna y puede usarse para detectar una variedad de afecciones fetales. El ADN fetal se libera en la circulación materna principalmente desde las células placentarias que sufren apoptosis o muerte celular programada y comprende aproximadamente del 3 al 13% del ADN libre en la sangre materna (13). Esta cantidad aumenta a lo largo de la gestación y se elimina de la circulación materna dentro de las horas posteriores al parto (13). Se han desarrollado varios métodos moleculares para analizar el ADN libre con el propósito de detectar aneuploidías, y todos parecen tener una detección similar y tasas de falsos positivos, aunque no se han realizado ensayos de comparación directa. La detección de ADN

libre también se puede utilizar para determinar el sexo fetal, para identificar la presencia de un feto Rh positivo en una madre Rh negativa y para detectar algunas anomalías genéticas autosómicas dominantes derivadas de la paternidad (13). La detección se puede realizar desde las 10 semanas de gestación hasta el término y ofrece la tasa de detección más alta reportada para el síndrome de Down: más del 98% de detección. La tasa de detección es menor para la trisomía 13 (91%) y la trisomía 18. (96.3%) (13). Se ha reportado una sensibilidad del 94.4% y especificidad del 98.6% en esta prueba.

Previo a los procedimientos invasivos se debe:

- Corroborar el hemotipo materno, buscar presencia de aloanticuerpos séricos, administrar inmunoglobulina anti-D en pacientes no sensibilizadas 72 horas previo al procedimiento

- No se recomienda profilaxis antibiótica

- Realizar y mantener asepsia y antisepsia

Técnicas de laboratorio

- Cariotipo: Este método es adecuado para identificar todas las aneuploidías, incluyendo trisomías, re-arreglos grandes mayores de 5 a 10 megabases. El mosaicismo fetal puede no ser detectado por el cariotipo si no está presente la línea afectada en la muestra. Debido a que el cariotipo depende del análisis de la metafase, normalmente los resultados varían de 7 a 14 días. Esta prueba se encuentra indicada en todos aquellos pacientes con riesgo alto de presentar un embarazo con aneuploidía y al detectarse una malformación estructural mayor durante la exploración ultrasonográfica, Sus limitaciones principales es la detección exclusiva de anomalías cromosómicas, pero no alteraciones genéticas, y ya que requiere división celular (células vivas) no es el estudio indicado en casos de muerte fetal u óbito. (13)

- Hibridación fluorescente in situ: utiliza sondas marcadas con fluorescencia para cromosomas específicos o regiones cromosómicas con el fin de identificar el número de esas regiones cromosómicas que están presentes en una muestra. No requiere que se encuentre en alguna fase específica del ciclo celular, por lo que el resultado se obtiene aproximadamente en 2 días. El panel FISH más frecuente es para detectar cromosomas 13, 18, 21, X y Y; también se encuentra para otras anomalías como delación 22q11.2 pero debe solicitarse específicamente. Se han reportado falsos positivos y falsos negativos, por lo que un estudio alterado se debe de confirmar con cariotipo tradicional o microarreglos. (13)

-Análisis cromosómico microarreglos: También conocido como análisis cromosómico de microarreglos (CMA) o cariotipo molecular, incluye hibridación genómica comparativa de matriz (aCGH) y matriz de polimorfismo de un solo nucleótido (matriz SNP). Estas técnicas pueden detectar variantes de número de copias (CNV) dentro del genoma que son indetectables usando cariotipo convencional. Identifica aneuploidías y cambios submicroscópicos de hasta 5-10 Kb de tamaño, excepto translocaciones balanceadas y triploidías. No requiere que la célula se encuentre en metafase o incluso se puede realizar en células no viables para cultivo como es el caso de abortos diferidos o muerte intrauterina, por lo que el resultado se obtiene de 3-7 días. Cuando se detectan anomalías ultrasonográficas, esta prueba identifica alteraciones en aproximadamente 6% de los fetos con cariotipo normal, motivo por el cual se recomienda como la primer línea de estudio. Una revisión sistemática y metaanálisis reporta que la prueba de microarreglos en fetos con cariotipo normal aportó información clínica relevante en 5% (95% CI 2.0-8.0%). Las alteraciones del cariotipo en fetos con translucencia nucal aumentada en el percentil 95% o en la 99%, que incrementa de 19% a 39% respectivamente. Se concluyó que de las 20-22 SDG, había un riesgo de 13% de síndromes no diagnosticados en fetos con persistencia de translucencia nucal sin otro hallazgo ultrasonográfico. Las anomalías patológicas más frecuentemente reportadas por CMA es delección 22q11.2 (Síndrome de DiGeorge), el cual se presentó en el 13% del 5% de los fetos con cariotipo normales, estimando una incidencia de 0.66%, aumentando su incidencia en fetos con defectos cardiacos y cariotipo normal 7%. La segunda alteración en frecuencia detectada por CMA es la duplicación de 22q11.2, causando síndrome de duplicación 22q11.2, con un genotipo variable desde leve afectación neurológica a malformaciones congénitas que llevan a la muerte temprana. Otras alteraciones patológicas observadas son delación 10q26q12q26.3 (2/38), delación 12q21q22 (2/38), síndrome de delección 1p36 y síndrome de Sotos (causado por microdelección de 5q35 en 10-40% de los casos) (14)

Otros estudios pueden realizarse para identificar la actividad enzimática u otros biomarcadores, siempre y cuando este indicado, para establecer la presencia bioquímica y de otros trastornos como la enfermedad Tay-Sachs o la enfermedad de Canavan. (15)

Estudios previos.

En la literatura internacional contamos con cohortes regionales, como en Taiwán donde estudian el impacto del estudio prenatal genético invasivo en literatura internacional por edad materna avanzada aumentando la detección prenatal para trisomía 21 y 18, un 22.8% y un 15.5% respectivamente (16). En Portugal, se publicaron los desenlaces de anomalías congénitas, el estudio prenatal utilizando: ultrasonido, procedimientos invasivos, entre otros; otorgando un pronóstico a largo

plazo de los fetos malformados, en especial a aquellos con múltiples malformaciones estructurales o cromosómicas, impactando en la toma de decisiones (17). En la población mexicana contamos con reportes de ultrasonido prenatal para detección de malformaciones congénitas, sin embargo, no se cuenta con literatura del impacto o resultados de estudio genético prenatal.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las anomalías cromosómicas en el embarazo son relativamente comunes. Aproximadamente 1 de cada 150 nacimientos vivos involucra algún tipo de anomalía cromosómica que resulta en un fenotipo fetal o neonatal anormal, son más comunes al inicio del embarazo; aproximadamente dos tercios de los abortos espontáneos ocultos (es decir, muerte embrionaria temprana en un embarazo no reconocido), la mitad de los abortos espontáneos reconocidos en el primer trimestre y el 5% de las muertes intrauterinas son el resultado de una anomalía citogenética. Se estima que entre el 5 y el 7% de las muertes infantiles son secundarias a anomalías cromosómicas. Sin embargo, la morbi-mortalidad neonatal estará directamente relacionada con el grado de severidad de la malformación fetal, así como su manejo integral y multidisciplinario desde la etapa prenatal (in útero), siendo un factor determinante el conocer las características en general de las anomalías que presenten estos fetos y prever su manejo al nacimiento. La ecografía fetal en la etapa prenatal, el diagnóstico invasivo y al nacimiento es indispensable para el manejo de las mismas, primero para confirmar la sospecha diagnóstica, establecer el manejo en tiempo y forma. Encontramos en la literatura internacional el impacto del estudio prenatal genético invasivo, los desenlaces de anomalías congénitas, entre otros. En la población mexicana contamos con reportes de ultrasonido prenatal para detección de malformaciones congénitas, sin embargo, no del impacto o resultados de estudio genético prenatal. De forma reciente en este hospital se han establecido protocolos de estudio para pacientes con malformaciones fetales, por lo que consideramos de gran utilidad, valorar los resultados de procedimientos invasivos dependiendo de los hallazgos ultrasonográficos para poder orientar un mejor abordaje al feto con malformación congénita, ya sea como diagnóstico, tratamiento paliativo o como tratamiento previo a la cirugía correctiva, como también para la gestión a futuro sobre la importancia de contar con diagnóstico genético prenatal en algunos casos. Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los resultados de los estudios genéticos prenatales invasivos en fetos con defecto ultrasonográfico, en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza” en el periodo de estudio comprendido entre el 01 de septiembre de 2018 al 01 de septiembre de 2021?

## **JUSTIFICACIÓN**

El diagnóstico prenatal mediante ecografía y procedimientos invasivos impacta directamente en la morbi-mortalidad neonatal y la sobrevida al nacimiento de los recién nacidos vivos, esto a través de la determinación ultrasonográfica especializada del tipo de anomalía congénita y severidad de la misma; considerando así implementación de intervenciones terapéuticas prenatales, desde determinar con exactitud la edad gestacional, momento oportuno del nacimiento, entre otras. Pero sobre todo prever medidas inmediatas al nacimiento (medidas farmacológicas, intervencionistas y/o quirúrgicas que se requieran). El mayor beneficio estará dado cuando se trate de anomalías congénitas complejas, que ocasionarán repercusiones hemodinámicas y clínicas que estos pacientes presentan desde los primeros minutos de vida. Las acciones implementadas como grupo de trabajo entre los servicios de Medicina Materno Fetal, genética y neonatología de este hospital impactan directamente en las acciones de atención previas e inmediatas al nacimiento de estos fetos; desde la programación del nacimiento de estos fetos, así como el manejo multidisciplinario. Considerar que los fetos con un resultado no compatible con la vida extra uterina, pueda generar una asesoría adecuada a los padres y otorgar tratamiento. Por lo que es necesario conocer el resultado de estudios genéticos prenatales invasivos en fetos con defecto ultrasonográfico, para determinar tipos de alteraciones reportadas y así lograr un adecuado consejo genético y asesoría a los padres respecto al riesgo que ocurre en futuras gestaciones para poder ofrecerles el mejor pronóstico posible.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Describir los resultados de los estudios genéticos prenatales invasivos en fetos con defecto ultrasonográfico en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo de estudio comprendido entre el 01 de septiembre de 2018 al 01 de septiembre de 2021.

### **Objetivos específicos**

En neonatos diagnosticados con anomalías congénitas por ultrasonido y que se llevó a cabo procedimiento invasivo para diagnóstico prenatal en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo de estudio comprendido entre el 01 de septiembre de 2018 al 01 de septiembre de 2021, describir:

- Indicaciones del estudio invasivo.
- Tipo de estudio invasivo realizado.
- Tipo de estudio genético realizado.
- Resultado de estudio genético realizado

### **Objetivos secundarios**

- Edad materna al momento del estudio.
- Edad gestacional al momento de la toma de estudio genético
- Desenlace final neonatal
- Complicaciones del procedimiento invasivo realizado

## **HIPÓTESIS**

Al ser un estudio totalmente descriptivo de una serie de casos, no se requiere hipótesis.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Serie de casos.

- Por el control de la maniobra experimental por el investigador: Observacional
- Por el uso de la información obtenida: Descriptivo
- Por la captación de la información: Retrospectivo.
- Por la medición del fenómeno en el tiempo: Longitudinal.

### **Universo de trabajo**

Todos los resultados de los estudios de las pacientes que durante el control prenatal se realizó diagnóstico de defecto congénito fetal y se realizó procedimiento invasivo para diagnóstico genético prenatal, en las cuales el nacimiento y el manejo hasta su egreso se haya llevado en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”, en el periodo comprendido de 01 de septiembre de 2018 al 01 de septiembre de 2021 con las cuales se cuenta con desenlace final neonatal.

### **Lugar de realización del estudio**

El estudio se llevó a cabo en la UMAE Hospital De Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” CNM La Raza, en el servicio de Medicina Materno Fetal y neonatología, con todos los pacientes atendidos al nacimiento en esa unidad. Pacientes derechohabientes del IMSS que durante el control prenatal se realizó diagnóstico de defecto congénito fetal y se realizó procedimiento invasivo para diagnóstico prenatal, con posterior valoración y seguimiento por Neonatología.

### **Periodo de muestra**

Todos los nacimientos del periodo comprendido del 01 de septiembre de 2018 al 01 de septiembre de 2021.

### **Tamaño de la Muestra**

Todos los nacimientos de recién nacidos que se realizaron estudios invasivos prenatales del periodo comprendido del 01 de septiembre de 2018 al 01 de septiembre de 2021 (102).

## **Criterios de selección**

Criterios de inclusión:

- Pacientes derechohabientes del IMSS.
- Expedientes clínicos de pacientes que durante el control prenatal se realizó mediante ecografía diagnóstica de defecto congénito y procedimiento invasivo para diagnóstico genético.

Criterios de exclusión:

- Recién nacidos con diagnóstico prenatal de defecto congénito que no se realizó procedimiento invasivo para diagnóstico genético.
- Expedientes clínicos incompletos.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que se perdieron durante el seguimiento.
- Feto que se realiza procedimiento invasivo y no se cuenta con reporte del mismo.

## **Forma de selección de pacientes**

La selección de pacientes se realizó de una forma no aleatorizada de casos consecutivos por conveniencia, esto debido a que la cantidad de estudios invasivos es suficiente para el estudio, por el momento no se encuentra disponible en el Instituto Mexicano del Seguro Social y se llevó a cabo de manera externa el análisis de la muestra.

## **Descripción general del estudio**

1. El Dr. Miguel Virgen Urzúa acudió en compañía de la Dra. Alejandra Márquez Dávila y la Dra. Zarela Chinolla Arellano, a los registros de la unidad de Medicina Materno Fetal, para identificar a las pacientes a quienes se dio seguimiento ecográfico por sospecha de defecto congénito en el periodo de estudio.
2. Una vez elaborado el listado, el Dr. Virgen acudió a expedientes clínicos (físico y electrónico), en busca de reporte de diagnóstico genético prenatal.
3. El Dr. Virgen acudió a los registros y/o expedientes clínicos de pediatría de los recién nacidos con seguimiento de defectos fetales congénitos para el seguimiento de los pacientes en quienes se realizó diagnóstico genético prenatal.
4. El Dr. Virgen procedió a llenar las hojas de recolección de datos.

5. La Dra. Márquez y el Dr. Virgen transcribieron estos datos a una hoja de Excel creada para tal fin.
6. La Dra. Chinolla y el Dr. Virgen elaboraron y transcribieron los datos a SPSS y llevarán a cabo el análisis estadístico.
7. La Dra. Chinolla, Dra. Márquez y el Dr. Virgen redactaron el informe final y el manuscrito para publicación de los resultados.

### **Aspectos estadísticos.**

#### **Procesamiento de datos.**

Se realizó estadística descriptiva con tablas y gráficos descriptivos de frecuencias simples y proporciones para las variables cualitativas, y con medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. La base de datos se elaboró en Software Microsoft Excel para Mac y los resultados se analizaron en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 22.

#### **Tamaño de muestra.**

Dado que se estudiaron a todas las pacientes que cumplieron con los criterios de selección atendidos en el periodo de tiempo propuesto no se calcula tamaño de muestra.

#### **Definición de las variables.**

<b>Variable.</b>	<b>Definición conceptual.</b>	<b>Definición operacional.</b>	<b>Tipo de variable / Escala de medición.</b>	<b>Unidades de medición o posibles valores.</b>

<b>Indicación de estudio invasivo prenatal</b>	Motivo de actuación que el médico estima más conveniente para realizar procedimiento que invade el cuerpo de la paciente para obtener diagnóstico antes del nacimiento del feto. (18)	Información consignada en el expediente clínico de la paciente	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cardiopatía fetal</li> <li>2. Hidrops fetal</li> <li>3. Restricción de crecimiento intrauterino</li> <li>4. Atresia intestinal</li> <li>5. Higroma quístico</li> <li>6. Translucencia nuca aumentado</li> <li>7. Labio y paladar hendido</li> <li>8. Defecto de sistema nervioso central</li> <li>9. Displasia ósea letal</li> <li>10. Onfalocelo</li> <li>11. Megavejiga</li> <li>12. Hernia diafragmática</li> <li>13. Displasia renal bilateral</li> <li>14. Gastrosquisis.</li> </ol>
--	---	--	---------------------	---

<b>Estudio invasivo prenatal</b>	Método de análisis del procedimiento que invade el cuerpo de la paciente para obtener diagnóstico antes del nacimiento del feto. (18)	Información consignada en el expediente clínico de la paciente	Cualitativa Nominal	1. Biopsia de vellosidades coriónicas. 2. Amniocentesis. 3. Cordocentesis.
<b>Estudio genético realizado</b>	Estudio de una muestra de ADN para identificar mutaciones (cambios) que pueden aumentar el riesgo de contraer una enfermedad. (18)	Información consignada en el expediente clínico de la paciente	Cualitativa Nominal	1. Cariotipo 2. Microarreglos.
<b>Edad materna</b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo a partir contando desde su nacimiento (19)	Información consignada en el expediente clínico de la paciente	Cuantitativa continua	Años

<b>Resultado del estudio invasivo prenatal</b>	Conclusión del análisis del procedimiento que invade el cuerpo de la paciente para obtener diagnóstico antes del nacimiento del feto. (19)	Información consignada en el expediente clínico de la paciente	Cualitativa Nominal	1. Cariotipo normal 2. Cariotipo anormal
<b>Edad gestacional al momento de la toma de estudio</b>	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la fecha de última menstruación hasta la fecha actual. (19)	Semanas de gestación transcurridas a partir de la fecha de la última menstruación hasta la realización de procedimiento o invasivo	Cuantitativa continua	Semanas de gestación
<b>Desenlace final neonatal</b>	Modo en que se resuelve o acaba una acción. (19)	Resultado final del neonato. Tomada de la nota de egreso del paciente.	Cualitativa Nominal	Alta por mejoría Defunción

<b>Complicaciones del procedimiento</b>	Resultado desfavorable del método diagnóstico utilizado. (19)	Resultados desfavorables secundarios al método diagnóstico utilizado consignado en nota de evolución de expediente clínico.	Cualitativa Nominal	0. Ninguna 1. Pérdida de la gestación 2. Ruptura de membranas 3. Corioamnionitis 4. Lesión fetal 5. Lesión materna.
---	---	---	---------------------	--

## **ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud el riesgo de esta investigación es considerado como SIN RIESGO y se realizó en una población vulnerable como lo es el recién nacido.

Los procedimientos se apegaron a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Dado que se trata de un estudio sin riesgo, retrospectivo con revisión de registros clínicos de pacientes ya dadas de alta definitiva en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta, y a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, se propuso y se aceptó por parte de los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permitir que se llevara a cabo sin consentimiento informado.

Las pacientes no obtuvieron ni obtendrán algún beneficio, sin embargo, los resultados nos permitieron conocer mejor el desenlace neonatal ante cierto tipo de malformaciones congénitas, dado que se trató de un estudio sin riesgo en el que sólo se revisaron de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio será adecuado.

En todo momento se preservó y se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contienen información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información fue conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expuso información que pudiera ayudar a identificar a los participantes. Se consideró realización de consentimiento informado en aquellos casos donde el paciente siga acudiendo a consulta externa u hospitalización.

La muestra se conformó por TODOS los pacientes que cumplan los criterios de selección.

Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

### RESULTADOS DE ESTUDIO GENÉTICO PRENATAL INVASIVO EN FETOS CON DEFECTO ULTRASONOGRÁFICO EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

Cronograma	Octubre 2021 – Febrero 2022	Marzo - Abril 2022	Abril – Julio 2022	Agosto 2022	Septiembre 2022	Oct-Ene 2023
Revisión bibliográfica y elaboración de protocolo	PR					
Presentación del proyecto al CEI y al CLIS y aprobación		PR				
Recolección de datos			PR			
Análisis de los resultados				P	R	
Reporte final y entrega de tesis					P	R

**P= Programado en el protocolo registrado**

**R= Realizado**

## RESULTADOS

### Características generales de la población de estudio

Durante el periodo de estudio se verificaron 79 expedientes y embarazadas a quienes sus fetos fueron diagnosticados con anomalías congénitas por ultrasonido y que se llevó a cabo procedimiento invasivo para diagnóstico prenatal. La media de edad materna al momento del estudio fue de  $31 \pm 6$  años y la edad gestacional al momento de la toma de estudio genético fue de  $23 \pm 5$  semanas de gestación. No hubo reporte de complicaciones del procedimiento invasivo realizado (perdida de la gestación, ruptura de membranas, corioamnioitis, lesión fetal ni materna). El desenlace posterior a la resolución del embarazo más frecuente fue el alta por mejoría del neonato ( $n=56$ , 70.9%) y por defunción ( $n=23$ , 29.1%). (Tabla 1)

**Tabla 1. Características generales de la población de estudio. \***

Variable	Descripción
	N= 79
Edad materna, años	$31 \pm 6$
Edad gestacional (SDG)	$23 \pm 5$
Desenlace final neonatal	
Alta por mejoría, n (%)	56 (70.9)
Defunción, n (%)	23 (29.1)

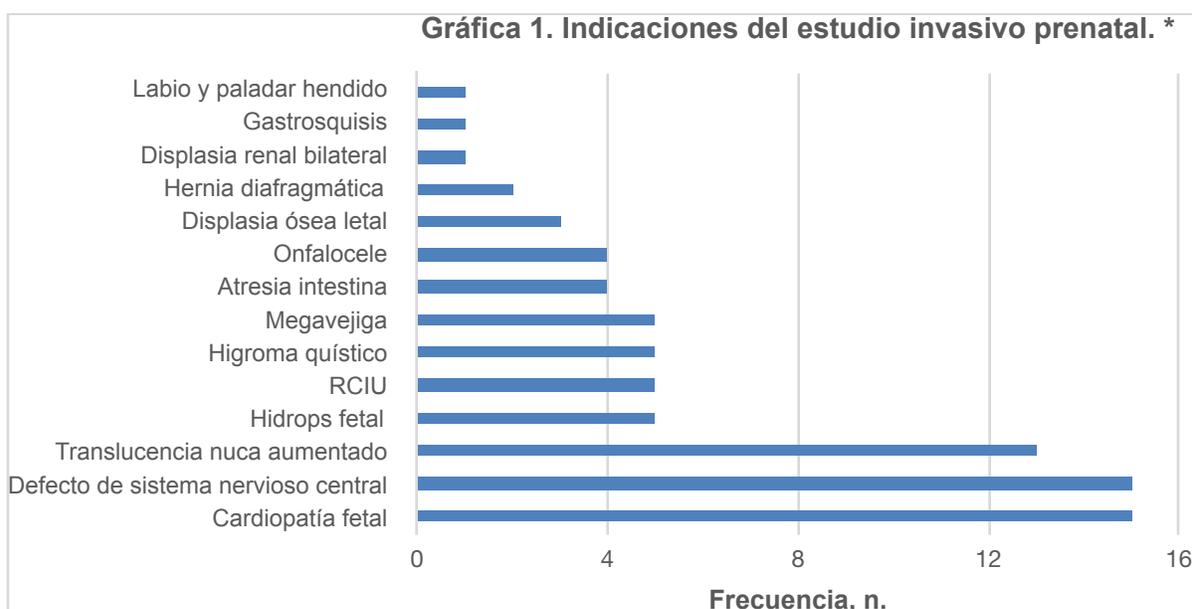
\*Las variables continuas se describen como medias  $\pm$  desviación estándar. Las variables dicotómicas como frecuencia (porcentaje). SDG = semanas de gestación.

### Resultados de los estudios genéticos prenatales invasivos.

Indicaciones del estudio invasivo.

De los 79 resultados de los estudios genéticos prenatales invasivos en fetos con defecto ultrasonográfico consignada en el expediente clínico, el motivo de actuación

más frecuente fue la cardiopatía fetal con 15 casos y el defecto del sistema nerviosos central también con 15 (19% y 19%), 13 pacientes padecían de translucencia nucal aumentado (16.5%). El hidrops fetal, el retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), higroma quístico y megavejiga estuvo presente en 5 pacientes en cada patología (6.3%). La atresia intestinal y onfalocele lo presentaron 4 pacientes (5.1% en cada caso). Solo se reportó en 3 expedientes displasia ósea letal (3.8%) y 2 expedientes con hernia diafragmática (2.5%). Las indicaciones con menor frecuencia de casos (1.3% con 1 caso en cada patología) fue displasia renal bilateral, gastrosquisis y labio paladar hendido. Los resultados se muestran en la gráfica 1 a continuación.



\*Se reportan las frecuencias en número de casos.

### Tipo de procedimiento para el estudio invasivo realizado.

Al analizar los tipos de estudio invasivo realizado en los neonatos diagnosticados con anomalías congénitas por ultrasonido, la prueba amniocentesis se reportó en 77 de los expedientes analizados, siendo el estudio más frecuente (97.5%) y solo 2 fueron por biopsia de vellosidades coriónicas (2.5%). El estudio de cordocentesis no se realizó en el periodo comprendido del estudio. (Tabla2)

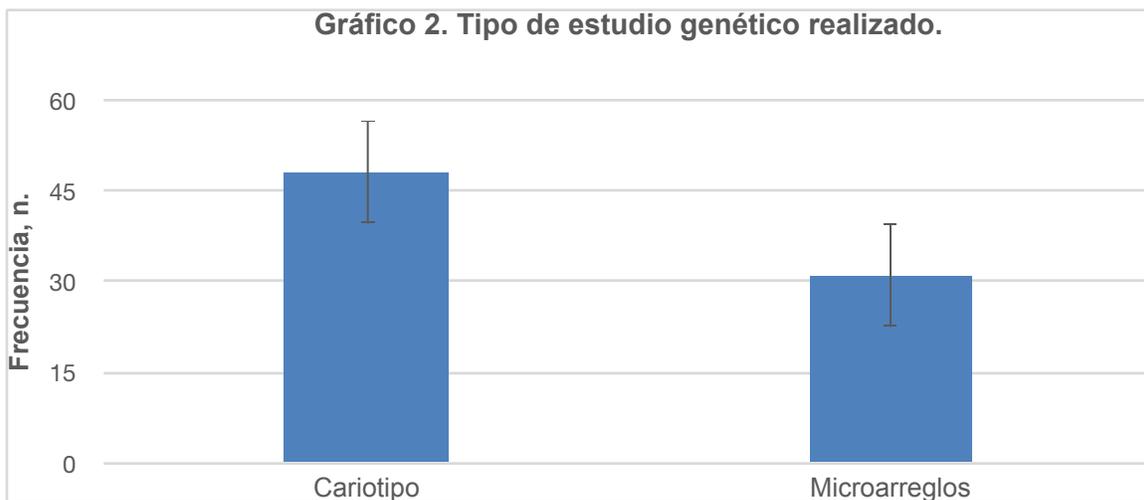
**Tabla 2. Tipo de procedimiento para el estudio invasivo prenatal realizado.**

n	
	79
Biopsia de vellosidades coriónicas.	2 (2.5)
Amniocentesis	77 (97.5)
Cordocentesis	0 (0)

\*Las variables se describen como frecuencia (porcentaje).

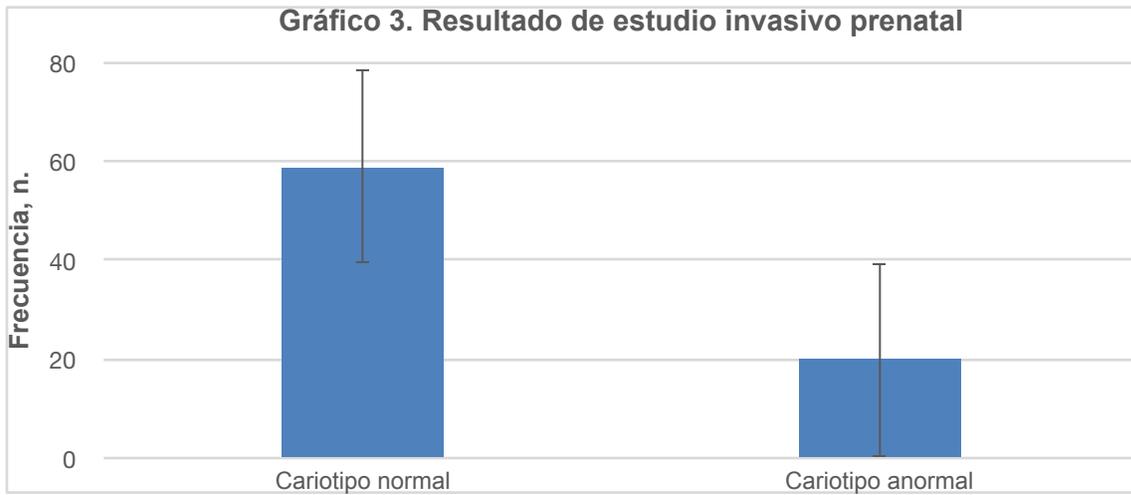
### Tipo de estudio genético realizado.

En base al tipo de estudio genético según el alcance realizado para la detección de anomalías o mutaciones, a 48 de las pacientes fue por cariotipo (60.8%) y 31 por microarreglo (39.2%). Los resultados se muestran en la gráfica 2.



### Resultado de estudio genético realizado

Los resultados del estudio genético invasivo prenatal, se determinó por cariotipo normal y anormal. El cariotipo más frecuente fue de un cariotipo normal presente en 59 pacientes (74.7%) y solo 20 reportaron cariotipo anormal (25.3%). (Gráfico 3)



## DISCUSIÓN

En la literatura internacional contamos con cohortes regionales, como en Taiwán donde estudian el impacto del estudio prenatal genético invasivo en literatura internacional por edad materna avanzada aumentando la detección prenatal para trisomía 21 y 18, un 22.8% y un 15.5% respectivamente (16). Sin embargo, en nuestro estudio la media de edad materna al momento del estudio fue de  $31 \pm 6$  años, por lo que se debe hacer hincapié en realizar diagnóstico prenatal con ultrasonido de primer y segundo trimestre a todas las pacientes, para de esta manera establecer riesgo de alteraciones congénitas y en base a esto, tomar decisiones en la conducta a seguir, ya que se pueden omitir diagnósticos de suma importancia para el desenlace materno y fetal.

La media de edad gestacional para la toma de estudio genético fue de  $23 \pm 5$  semanas de gestación, normalmente las realizamos posterior al ultrasonido estructural que se lleva a cabo en segundo trimestre, en caso de establecer riesgo alto y/o detectar alguna malformación congénita, se procede a realizar amniocentesis, siendo el estudio de elección para este tipo de pacientes.

En Portugal, se publicaron los desenlaces de anomalías congénitas, el estudio prenatal utilizando: ultrasonido, procedimientos invasivos, entre otros; otorgando un pronóstico a largo plazo de los fetos malformados, en especial a aquellos con múltiples malformaciones estructurales o cromosómicas, impactando en la toma de decisiones (17). En la población mexicana contamos con reportes de ultrasonido prenatal para detección de malformaciones congénitas, sin embargo, no se cuenta con literatura del impacto o resultados de estudio genético prenatal. Durante nuestro estudio, encontramos que de los 79 pacientes a los que se les realizó el estudio invasivo prenatal, el principal motivo de actuación más frecuente fue de cardiopatía fetal y el defecto de sistema nervioso central ( $n= 15$ , 19% respectivamente), seguido de pacientes con translucencia nucal aumentada ( $n=13$ , 16.5%). El tipo de estudio genético realizado para la detección de mutaciones, 48 pacientes fue por cariotipo (60.8%) y 31 por microarreglo (39.2%) y los resultados del estudio genético invasivo prenatal, se determinó por normal y anormal.

El resultado más frecuente fue de un cariotipo normal presente en 59 pacientes (74.7%) y solo 20 reportaron cariotipo anormal (25.3%). El desenlace final neonatal más frecuente fue el alta por mejoría ( $n=56$ , 70.9%) y por defunción ( $n=23$ , 29.1%).

En nuestra unidad de medicina materno fetal, no hubo reporte de complicaciones del procedimiento invasivo realizado (perdida de la gestación, ruptura de membranas, corioamnioitis, lesión fetal ni materna, etc.); considerando que la capacitación y

adiestramiento continuo es de vital importancia, para que el diagnóstico prenatal sea un procedimiento, lo más seguro posible, para la mujer embarazada y el feto.

## **CONCLUSIONES**

Nuestro estudio corrobora que el diagnóstico prenatal mediante ecografía y procedimientos invasivos impacta directamente en la morbi-mortalidad neonatal y la sobrevida al nacimiento de los recién nacidos vivos, esto a través de la determinación ultrasonográfica especializada del tipo de anomalía congénita y severidad de la misma; considerando la implementación de intervenciones terapéuticas prenatales, desde determinar con exactitud la edad gestacional, momento oportuno del nacimiento, entre otras.

Se estableció este proyecto a fin de poder orientar un mejor abordaje al feto con malformación congénita, ya sea como diagnóstico, tratamiento paliativo o como tratamiento previo a la cirugía correctiva, como también para la gestión a futuro sobre la importancia de contar con diagnóstico genético prenatal en algunos casos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. ACOG Practice Bulletin No. 162. *Obstet Gynecol.* 2016 Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin>
2. Nussbaum R. 2008. Principios de citogenética clínica. En C.C. McInnes R., Willard H (Eds). Thompson & Thompson. *Genética en medicina* (pp 59-88). Elsevier.
3. Levy B, Stosic M. Traditional Prenatal Diagnosis: Past to Present. *Methods Mol Biol.* 2019;1885 (1):3-22.
4. Rimoin DL. 1997. Nature and frequency of genetic disease. En C.C. Connor JM, Pyeritz RE(Eds) Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics (pp 76-92). Edimburgo.
5. Gratacos E. 2007. Procedimientos invasivos ecoguiados en Medicina Fetal. En C.C. Gomez R (Ed). *Medicina fetal* (pp 77-86). Panamericana.
6. Navarrete- Hernandez, E, Malformaciones congénitas al nacimiento: México, 2008-2013 *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017; 74(4):301—30
7. Nicolaidis KH. 2004. Diagnóstico de anomalías cromosómicas en el primer trimestre. En C.C. Falcon O. (Ed). *La ecografía de las 11-13.6 semanas* (pp 7-46). Fetal medicine Foundation.
8. Papatheodorou SI, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis J. First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: a meta-analysis. *BJOG* 2011; 118 (12): 1438–1445.
9. Wagner P, Eberle K, Sonek J, et al. First-trimester ductus venosus velocity ratio as a marker of major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53 (5): 663-668
10. Xie Y, Sun X. Chromosomal Microarray Analysis in Prenatal Diagnosis *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2017;44(2):177-179.
11. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade G. Fetal Imaging: Executive summary of a Joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. *J Ultrasound Med* 2014; 33 (5): 745-757.
12. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, et al. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. ISUOG Practice Guidelines: Invasive Procedures for Prenatal Diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(2):256-68.
13. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaidis KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41 (3): 247-261.

14. Screening for fetal aneuploidy. ACOG Practice Bulletin No. 163. Obstet Gynecol 2007. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin>
15. Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, et al. Genomic Microarray in Fetuses With Increased Nuchal Translucency and Normal Karyotype: A Systematic Review and Meta-Analysis Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46(6):650-8.
16. Ching Hua Hsiao, Ching Hsuan Chen, Po Jen Cheng, Steven W. Shaw, Woei Chyn Chu, Ran Chou Chen. The impact of prenatal screening tests on prenatal diagnosis in Taiwan from 2006 to 2019: a regional cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2022; 22 (1): 23.
17. Paula Braz, Ausenda Machado, Carlos Matias Dias. The impact of prenatal diagnosis on congenital anomaly outcomes: Data from 1997 to 2016. Eur J Med Genet. 2018; 61(9):508-512.
18. CRIBADO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS, Hospital Clínic 2019. Recuperado el 20 de octubre de 2021 de: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/diagnostico-prenatal.html> .
19. NORMA Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida. Recuperado el 24 de octubre de 2021 de: [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5432289&fecha=07/04/2016](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5432289&fecha=07/04/2016).

## ANEXOS

### ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Dado que se trata de un estudio sin riesgo, retrospectivo con revisión de registros clínicos de pacientes ya dadas de alta definitiva en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta, y a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, pedimos a los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permita que se lleve a cabo sin consentimiento informado.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HGO 3 CMN LA RAZA  
"DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ"  
RESULTADOS DE ESTUDIO GENÉTICO PRENATAL INVASIVO EN FETOS CON DEFECTO  
ULTRASONOGRÁFICO EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 "DR. VÍCTOR  
MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

#### ANEXO 1.

**Nombre del estudio:** RESULTADOS DE ESTUDIO GENÉTICO PRENATAL INVASIVO EN FETOS CON DEFECTO ULTRASONOGRÁFICO EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 "DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**Investigador principal:** Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano.

**Patrocinador externo:** No aplica.

**Lugar y Fecha:** \_\_\_\_\_

**Número de registro:** \_\_\_\_\_.

**Justificación y objetivo del estudio:** Se le está invitando a participar en un estudio de investigación que se llevará a cabo en el departamento de Medicina Materno Fetal, del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social. Donde se buscará en los expedientes de su bebé los datos clínicos y de laboratorio para ver la evolución, pruebas diagnósticas, tratamientos y los resultados de laboratorio durante el embarazo de su bebé. En ningún momento se modificará lo indicado por los médicos que tratan a su bebé.

El **objetivo** de este estudio es describir los resultados de los estudios genéticos de bebés diagnosticados con alteraciones en el ultrasonido y que se llevó a cabo

procedimiento para diagnóstico en el HGO 3 CMN La Raza "Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez" en el periodo de estudio comprendido entre el 01 de septiembre de 2018 al 01 de septiembre de 2021.

La invitación a participar es voluntaria. Se le invita a leer la información de este documento y a realizar las preguntas que desee antes de tomar una decisión:

**Procedimientos:** Si usted acepta participar en este estudio solo se revisará su expediente clínico y el de su bebé. Donde solo se tomarán datos de los resultados de los estudios llevados a cabo principalmente en su bebé.

**Posibles riesgos y molestias:** Ninguno aparente.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** No recibirá dinero o pago por su participación en esta investigación, ni le causará gastos. Su participación en el estudio no tendrá beneficios para usted o su bebé pero podría contemplar beneficios en el futuro, para otros bebés con el mismo problema. En caso encontrar algún dato que sea para el beneficio de su bebé se le hará saber de inmediato.

**Participación o retiro:** Su participación en esta investigación es voluntaria. Usted puede decidir libremente si participa o no en esta investigación, ya que la atención médica y el tratamiento que amerite serán los mismos independientemente de su decisión y estarán de acuerdo a los procedimientos establecidos en el IMSS. Si usted inicialmente decide participar en esta investigación y posteriormente cambia de opinión y quiere retirar su autorización, puede hacerlo sin ningún problema y en cualquier momento.

**Privacidad y confidencialidad:** La información que se obtenga de esta investigación es estrictamente confidencial. Sus datos personales serán guardados de forma confidencial. Los médicos de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 sabrán que usted está participando en este estudio. Los resultados finales de esta investigación serán presentados en conferencias, congresos o artículos científicos, sin embargo su identidad será protegida, ya que sólo se presentarán resultados globales de todas las participantes en este estudio. En la base de datos que contendrá los resultados, su nombre será abreviado y vinculado a un número de folio. Las bases de datos serán guardadas en equipos de cómputo a los cuales se tiene acceso mediante una contraseña. Toda su información será destruida en diez años después de concluir el estudio.

**En caso de colección de material biológico:** NO aplica.

**Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes:** NO aplica.

**Beneficios al término del estudio:** Posible uso en un futuro para mejorar el abordaje y tratamiento de los bebés con malformaciones congénitas y consejería más completa a los padres sobre dicha enfermedad.

**En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio** podrá comunicarse a: Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano, Dra. Alejandra Márquez Dávila, Dra. Maryflor Díaz Velázquez, Dr. Miguel Virgen Urzúa: Departamento de Medicina Materno Fetal. Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Tel 57245900 extensión 23718, de lunes a viernes de 08:00 a 14:00 hrs.

**En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante** podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Teléfono (55) 5724 5900 extensión 23768, de lunes a viernes en horario de 07:00 a 13:30 horas o al correo electrónico: [efreen.montano@imss.gob.mx](mailto:efreen.montano@imss.gob.mx)

**Declaración de consentimiento informado.** Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

**Nombre y firma del paciente.** Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente doy mi consentimiento para participar en este estudio de investigación.

---

*Nombre del paciente*

---

*Firma*

**Nombre, firma y matrícula del encargado de solicitar el consentimiento informado.** Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

---

*Nombre, firma y matrícula del encargado de obtener el  
Consentimiento Informado*

Firma

**Firma del testigo (el esposo si se trata de mujer embarazada o puérpera y en la medida de lo posible)** Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

---

Testigo 1  
Nombre, dirección, relación

Firma

**Firma del testigo.** Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

---

Testigo 2  
Nombre, dirección, relación

Firma

## ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.

### RESULTADOS DE ESTUDIO GENÉTICO PRENATAL INVASIVO EN FETOS CON DEFECTO ULTRASONOGRÁFICO EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

Pregunta	Respuesta
<b>Indicación de estudio invasivo prenatal</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Cardiopatía fetal</li><li>2. Hidrops fetal</li><li>3. Restricción de crecimiento intrauterino</li><li>4. Atresia intestinal</li><li>5. Higroma quístico</li><li>6. Translucencia nuca aumentado</li><li>7. Labio y paladar hendido</li><li>8. Defecto de sistema nervioso central</li><li>9. Displasia ósea letal</li><li>10. Onfalocele</li><li>11. Megavejiga</li><li>12. Hernia diafragmática</li><li>13. Displasia renal bilateral</li><li>14. Gastrosquisis.</li></ol>
<b>Estudio invasivo prenatal</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Biopsia de vellosidades coriónicas.</li><li>2. Amniocentesis.</li><li>3. Cordocentesis.</li></ol>
<b>Estudio genético realizado</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Cariotipo</li><li>2. Microarreglos.</li></ol>
<b>Edad materna</b>	Años

<b>Resultado del estudio invasivo prenatal</b>	1. Cariotipo normal 2. Cariotipo anormal
<b>Edad gestacional</b>	Semanas de gestación
<b>Desenlace final neonatal</b>	1. Alta por mejoría 2. Defunción
<b>Complicaciones del procedimiento</b>	1. Pérdida de la gestación 2. Ruptura de membranas 3. Corioamnionitis 4. Lesión fetal 5. Lesión materna.

---

Nombre y firma de quien recaba

---

Fecha