



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN FACULTAD DE
MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

“AMNIOCENTESIS GENÉTICA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DEL
EMBARAZO PARA DETERMINAR LA INCIDENCIA DE ALTERACIONES
CROMOSOMICAS EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE. EXPERIENCIA DE 30 AÑOS”

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA MATERNO FETAL

P R E S E N T A:

DRA. GUADALUPE SOLIS VARGAS

DR. FERNANDO ESCOBEDO AGUIRRE
SUB-ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL
PROFESOR TITULAR

DR. JOSÉ MARTÍN HILTON CACERES
SUB-ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL
ASESOR DE TESIS

MEXICO, D.F. NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

RESUMEN.....	3
ANTECEDENTES.....	4
MARCO TEORICO.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACION.....	10
HIPOTESIS.....	10
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	10
MATERIAL Y METODOS.....	11
POBLACIÓN Y MUESTRA.....	11
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	11
VARIABLES.....	12
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	13
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	14
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	14
RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFIA.....	23

RESUMEN

“AMNIOCENTESIS GENÉTICA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DEL EMBARAZO PARA DETERMINAR LA INCIDENCIA DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE. EXPERIENCIA DE 30 AÑOS.”

INTRODUCCION: La amniocentesis del segundo trimestre sigue siendo la forma más común de diagnóstico prenatal invasivo. Originalmente fue utilizada para el diagnóstico citogenético fetal en mujeres con edad materna avanzada, pero más adelante la aplicación del tamiz prenatal para la detección de riesgo de síndrome de Down y, el desarrollo de nuevas tecnologías que han ampliado el espectro de las enfermedades que pueden estudiarse. En México, la demanda de la amniocentesis se ha incrementado progresivamente, pero a pesar de ello, existen pocas publicaciones que describan los hallazgos genéticos y el desenlace de los embarazos. El objetivo de este trabajo es presentar los resultados de pacientes a quienes se les realizó amniocentesis genética y describir los resultados obtenidos, las fallas, complicaciones.

OBJETIVO: Determinar la incidencia de alteraciones cromosómicas en el segundo trimestre usando la amniocentesis genética en pacientes del Centro Médico Nacional 20 de noviembre con alto riesgo durante 30 años de experiencia

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio del tipo ensayo clínico controlado, no aleatorizado en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en todas las pacientes con alto riesgo para presentar alteraciones cromosómicas que se les realizó amniocentesis genética durante el periodo de estudio (30 años)

Se elaboraron tablas de contingencia de cada una de las variables para determinar la incidencia y el riesgo relativo en el programa SPSS v20. Se realizó comparación contra resultados en centros internacionales de los resultados finales.

RESULTADOS: De enero de 1983 a diciembre de 2012 se estudiaron 1393 muestras de líquido amniótico de pacientes con alto riesgo del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, siendo la indicación de la amniocentesis por frecuencia: 65.03% por edad materna avanzada, La edad gestacional en la que se realizó la amniocentesis genética fue 15-20 semanas en 93.68%. Las complicaciones secundarias al procedimiento fueron 0.86% de pérdidas del embarazo. En 1357, de los 1393 fetos en estudio se obtuvo el cariotipo (97.41%), 32 tuvieron falla en el crecimiento del cultivo de células fetales (2.29%) y 4 fetos sin resultado (0.28%). El cariotipo fue normal en 90.16% de los fetos, 51.75% de los fetos fueron del sexo masculino y 48.24% del sexo femenino. En 89 fetos se encontró cromosomopatía (6.38%) de las cuales 65.16 % fueron fetos con alguna alteración no balanceada y 34.83 % con una alteración balanceada. De los 58 fetos con cariotipo no balanceado, 75.86% tuvieron aberraciones numéricas y 24.13% aberraciones estructurales, las aberraciones numéricas fueron: 20 síndrome de Down (uno por mosaico), 9 de síndrome de Edward, 7 síndrome de Turner, 1 síndrome de Klinefelter, 1 varón XYY, 3 mosaicos de cromosomas sexuales, 3 otras trisomías (cromosomas 16 y 3). La incidencia de cromosomopatías en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en 30 años de experiencia es de 6.3%. La edad materna avanzada se presentó en 52 mujeres con cariotipos con cromosomopatía fetal con un riesgo relativo de 0.59 veces más de tener un feto afectado (95% IC= 0.38-0.92), $p \leq 0.02$. La edad paterna avanzada se presentó en 11 hombres con cariotipo con cromosomopatía fetal en con un riesgo relativo de 0.51 veces más de tener un feto afectado (95% IC= 0.26-0.97), $p \leq 0.04$.

CONCLUSIONES:

Los datos obtenidos en esta investigación muestran que 30 años después de iniciado el estudio, hoy día sigue siendo un número reducido de parejas quienes tienen acceso a ellos. Es deseable que en el futuro inmediato un mayor número de parejas pueda realizarse un estudio prenatal, que les permitirá tomar una decisión sobre su embarazo, con el apoyo de la legislación actual.

ANTECEDENTES

La primera amniocentesis genética se realizó en 1950 por Serr. Fuchs y Riis (Copenhague 1955) fueron los primeros en determinar el sexo del feto mediante estudio de células amnióticas. En 1966 Steele y Breg, utilizaron una técnica para diagnóstico de aberraciones cromosómicas. En 1968 Nadler fundamentó la práctica de la amniocentesis transabdominal a la semana 16 de gestación, considerando múltiples ventajas respecto al manejo posterior, como la posibilidad de repetir el procedimiento por fallas técnicas, o desde el punto de vista legal (1).

En 1976 los institutos nacionales de Estados Unidos de Norteamérica documentaron que la amniocentesis genética en el segundo trimestre del embarazo es un procedimiento seguro, cuando es guiado por ultrasonido (2,3).

En México, la demanda de la amniocentesis se ha incrementado progresivamente, pero a pesar de ello, existen pocas publicaciones que describan los hallazgos genéticos y el desenlace de los embarazos. A pesar de los adelantos existentes y de las ventajas que ofrece el diagnóstico prenatal, éste sólo se realiza en pocos centros de México. En el sector salud, sólo el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE y el Instituto Nacional de Perinatología lo efectúan, el resto de los centros son privados. (4,5)

En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE se realiza el diagnóstico prenatal por amniocentesis genética desde 1983 año en donde el jefe de servicio del servicio Medicina Materno Fetal Dr. Eduardo Lowenberg Favela promovió dicho recurso para los derechohabientes del ISSSTE.

MARCO TEORICO

De acuerdo con la OMS el diagnóstico prenatal se puede definir como: todas aquellas acciones prenatales que tengan por objeto el diagnóstico de defectos congénitos, entendiendo por tal como toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacimiento (aunque puede manifestarse más tarde), interno, externo, familiar, esporádico, hereditario o no, único o múltiple.

Esta definición incluye defectos congénitos, dismórficos, alteraciones cromosómicas, deficiencias mentales o sensoriales, alteraciones congénitas del metabolismo, endocrinopatías prenatales y anomalías del desarrollo fetal normal.

Las malformaciones congénitas abarcan una amplia variedad de alteraciones del desarrollo fetal (6,7). Afectan al 2-3% de los recién nacidos al momento del parto, aunque al final del primer año de vida se detectan hasta en un 7% (8).

La incidencia mundial de defectos congénitos oscila entre 25 y 62/1.000 al nacimiento, y al menos 53/1.000 individuos tienen una enfermedad con vínculo genético que se manifiesta antes de los 25 años (9)

El Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), grupo colaborador de la OMS, cumple una función importante de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas en América latina, del cual el Centro

Hospitalario Pereira Rosell (CHPR) forma parte hace más de 30 años. El total de malformaciones congénitas en 1999, fue de 2,4%(10)

En México, la frecuencia de alteraciones cromosómicas es de 1 en 151 nacidos vivos y la incidencia es de 4.2% (4)

Las aberraciones cromosómicas son debido a un cambio en el número normal de cromosomas o un cambio en la estructura de un cromosoma. Ellos pueden implicar uno, dos, o más cromosomas y puede implicar sólo una parte de un cromosoma o el cromosoma entero. Las anomalías congénitas, deficiencia de crecimiento y la discapacidad intelectual a menudo son hallazgos presentes en individuos con anomalías cromosómicas, aunque algunas aberraciones citogenéticas tienen poco o ningún efecto clínico. El rápido progreso en citogenética humana se ha demostrado una relación causal entre diversas anomalías cromosómicas y sus manifestaciones fenotípicas. Además, las etiologías específicas cromosómicas de una amplia variedad de síndromes han sido establecidas (11)

La trisomía 21 (síndrome de Down) sigue siendo la anomalía cromosómica más común entre los nacidos vivos (12,13)

El diagnóstico prenatal de enfermedades genéticas agrupa métodos que permiten identificar malformaciones en el feto ocasionadas por alteraciones cromosómicas, mutaciones génicas y enfermedades multifactoriales. La mayor parte de las alteraciones cromosómicas sucede en parejas con cromosomas sanos y se originan como eventos *de novo*, casi siempre durante la gametogénesis. Se estima que del 18 al 19% de los ovocitos y del 3 al 4% de los espermatozoides son aneuploides, por lo que no es sorprendente 1 de cada 13 concepciones tenga alteraciones cromosómicas con implicaciones médicas, económicas y sociales, no sólo para la familia, sino para la sociedad en general (14)

La edad materna es una de las indicaciones más frecuentes de la amniocentesis y se debe a una amplia gama de hipótesis, la más aceptada, es que existe una disminución en ovocitos por envejecimiento, lo que lleva a una no disyunción y óvulos cromosómicamente anormales. Una teoría más reciente es que es la disminución de la reserva de ovocitos, o en el número de ovocitos madurados por ciclo, que representa el aumento de trisomías con el avance de la edad materna (15),

De tal forma que en los últimos 30 años han surgido dos políticas dogmáticas en lo que a cribado se refiere. La primera, observada principalmente en países con sistemas privados de salud, se adhiere al dogma de los 35 años de edad o riesgo equivalente; dado que la edad materna de las mujeres embarazadas se ha incrementado en la mayoría de los países desarrollados, el grupo de "positivos" constituye ahora alrededor del 15% de los embarazos. La segunda política, instituida en países con sistemas públicos de salud, se adhiere al dogma de ofrecer técnicas invasivas al 5% de las mujeres con el mayor riesgo; en los últimos 20 años, el punto de corte para las técnicas invasivas se ha incrementado, por tanto, de 35 a 38 años. Utilizando el cribado mediante la edad materna con un punto de corte de 38 años, el 5% de la población es clasificada como de "alto riesgo", conteniendo este grupo alrededor del 30% de los niños con trisomía 21. A finales de los años ochenta, se introdujo un nuevo método de cribado que tenía en cuenta no sólo la edad materna sino también la concentración de varios productos feto-placentarios en la

circulación materna. A las 16 semanas de gestación, la mediana de las concentraciones séricas maternas de α -fetoproteína (AFP), estriol no conjugado (E3), gonadotropina coriónica humana (hCG) (total y fracción b libre) e inhibina A en embarazos con trisomía 21 difieren lo suficiente de los valores normales para permitir el uso de combinaciones de algunas o todas estas sustancias en la selección de un grupo de "alto riesgo". Este método de cribado es más efectivo que el que tiene en cuenta únicamente la edad materna y, con una misma tasa de técnicas invasivas (alrededor del 5%), puede identificar al 50–70% de los fetos con trisomía 21 (16)

El riesgo de muchas de las anomalías cromosómicas aumenta con la edad materna (Figura 1). Además, dado que es probable que los fetos con anomalías cromosómicas mueran in útero, el riesgo disminuye con la edad gestacional (Figura 2). (16)

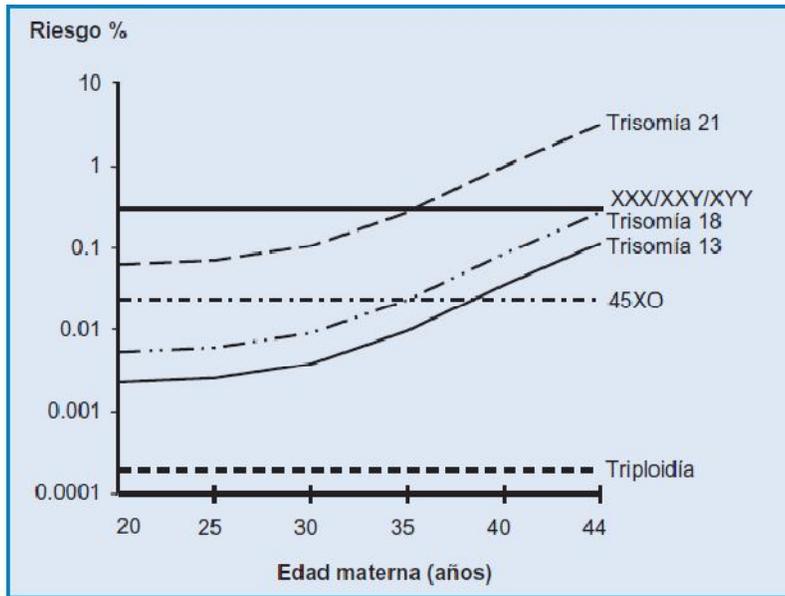


FIGURA 1

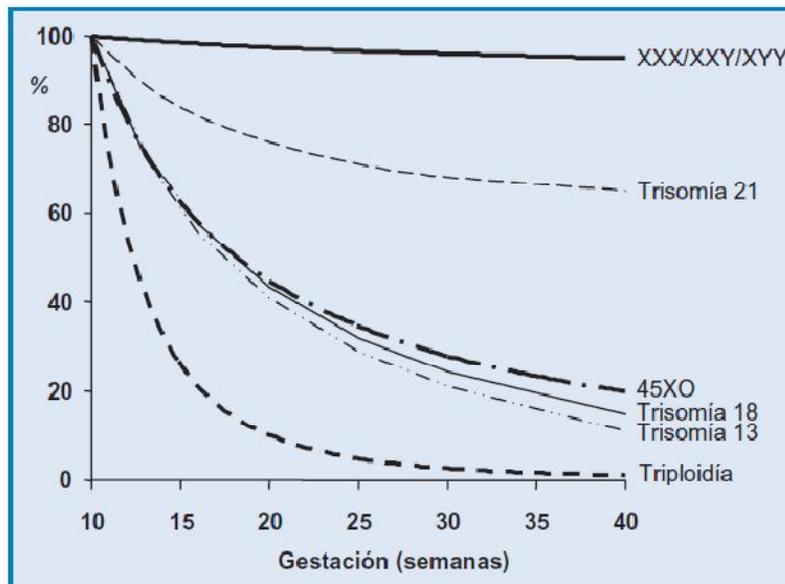


FIGURA 2

El riesgo para las trisomías 18 y 13 aumenta con la edad materna y disminuye con la edad gestacional; el porcentaje de abortos o muertes fetales entre las semanas 12 y 40 es de aproximadamente el 80% (Tabla 1). El síndrome de Turner resulta generalmente de la pérdida del cromosoma X paterno y, por tanto, la frecuencia en la concepción de embriones con cariotipo 45X, al contrario que en las trisomías, no tiene relación con la edad materna. La prevalencia es de alrededor de 1/1.500 en la semana 12, 1/3.000 en la semana 20 y 1/4.000 en la semana 40. En lo que se refiere a las otras anomalías de los cromosomas sexuales (47 XXX, 47 XXY y 47 XYY) no existen cambios significativos con la edad materna, y dado que el porcentaje de muertes fetales no es mayor que en los fetos cromosómicamente normales, la prevalencia total (alrededor de 1/500) no disminuye con la edad gestacional. Las poliploidias afectan a alrededor del 2% de los embarazos detectados pero son altamente letales y por lo tanto muy rara vez se observan en recién nacidos vivos; las prevalencias a las 12 y 20 semanas son de alrededor de 1/2.000 y 1/25.000, respectivamente (16)

Edad Materna (años)	Trisomía 21 Gestación (semanas)			Trisomía 18 Gestación (semanas)			Trisomía 13 Gestación (semanas)					
	12	16	20	12	16	20	12	16	20	40		
20	1068	1200	1295	1527	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423
25	946	1062	1147	1352	2200	3179	4336	15951	6930	9778	12978	37567
30	626	703	759	895	1456	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856
31	543	610	658	776	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573
32	461	518	559	659	1072	1549	2114	7775	3378	4766	6326	18311
33	383	430	464	547	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209
34	312	350	378	446	725	1047	1429	5256	2284	3222	4277	12380
35	249	280	302	356	580	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876
36	196	220	238	280	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788
37	152	171	185	218	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050
38	117	131	142	167	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650
39	89	100	108	128	208	300	409	1505	654	922	1224	3544
40	68	76	82	97	157	227	310	1139	495	698	927	2683
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2020
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1516

TABLA 1

La amniocentesis es una parte importante del estudio prenatal, su realización requiere personal experimentado y equipo adecuado para evitar la pérdida de la gestación. La pérdida se atribuye al procedimiento, si ésta ocurre en la siguiente semana de la punción. (4)

En el ámbito internacional se reporta un riesgo de pérdida de 0.06 a 0.8%. (17). El índice total de pérdidas fetales en las pacientes a las que se practicó la amniocentesis fue un 1% mayor que en el grupo control. El estudio también describió que la amniocentesis estaba asociada a un incremento en el riesgo de síndrome de distrés respiratorio y neumonía. (16)

En México la Guía de Práctica Clínica reporta como factores de riesgo para cromosomopatías (18):

- Edad materna mayor de 35 años
- Edad paterna mayor de 45 años
- Hijo previo con cromosomopatía
- Madre primigesta
- Padres portadores de cromosomopatías (re-arreglos cromosómicos balanceados que involucren al cromosoma 21,18 y13)
- Antecedente de familiares de cromosomopatías
- Infertilidad con o sin pérdida gestacional recurrente
- Embarazo actual con diagnóstico de defecto estructural fetal
- Embarazo múltiple

El propósito de este trabajo es mostrar los datos de 1393 amniocentesis y determinar la incidencia de alteraciones cromosómicas en un grupo de población de alto riesgo, para establecer, con base en datos de la población derechohabiente al ISSSTE, el riesgo que tiene una pareja de procrear un hijo afectado

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las malformaciones congénitas abarcan una amplia variedad de alteraciones del desarrollo fetal (6,7). Afectan al 2-3% de los recién nacidos al momento del parto, aunque al final del primer año de vida se detectan hasta en un 7% (8).

La incidencia mundial de defectos congénitos oscila entre 25 y 62/1.000 al nacimiento, y al menos 53/1.000 individuos tienen una enfermedad con vínculo genético que se manifiesta antes de los 25 años (9)

El Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), grupo colaborador de la OMS, cumple una función importante de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas en América latina, del cual el Centro Hospitalario Pereira Rosell (CHPR) forma parte hace más de 30 años. El total de malformaciones congénitas en 1999, fue de 2,4%(10)

En México, la frecuencia de alteraciones cromosómicas es de 1 en 151 nacidos vivos y la incidencia es de 4.2% (4)

Dentro de los factores de riesgo para cromosomopatías tenemos a la edad materna avanzada, y siendo para nuestra población uno de los principales factores de alto riesgo, y ya que el CMN no conocemos la incidencia de cromosomopatías, esto me lleva a realizar la siguiente pregunta:

¿Cuál es la incidencia de alteraciones cromosómicas en el segundo trimestre usando la amniocentesis genética en pacientes del Centro Médico Nacional 20 de noviembre con alto riesgo durante 30 años de experiencia?

JUSTIFICACIÓN

La edad materna avanzada es en nuestra población uno de los principales factores de alto riesgo para cromosomopatías, y ya que el CMN no conocemos su incidencia, el objetivo de este protocolo de investigación es conocer la incidencia de alteraciones cromosómicas en el segundo trimestre usando la amniocentesis genética en pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con alto riesgo durante 30 años de experiencia, para derivar a un paciente y/o padre para una evaluación genética, mejor control prenatal y resultados perinatales.

HIPOTESIS

Hipótesis Verdadera: En el Centro Médico Nacional 20 de noviembre existe una incidencia de cromosomopatías igual que a nivel mundial.

Hipótesis nula: En el Centro Médico Nacional 20 de noviembre no existe una incidencia de cromosomopatías igual que a nivel mundial.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la incidencia de alteraciones cromosómicas en el segundo trimestre usando la amniocentesis genética en pacientes del Centro Médico Nacional 20 de noviembre con alto riesgo durante 30 años de experiencia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar la edad materna en la que se presentan con mayor frecuencia alteraciones cromosómicas
2. Determinar la edad paterna en la que se presentan con mayor frecuencia alteraciones cromosómicas
3. Conocer cuál fue la indicación de la amniocentesis
4. Conocer las complicaciones secundarias al procedimiento
5. Conocer la edad gestacional promedio en la que se realizó la amniocentesis genética

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio del tipo ensayo clínico controlado, no aleatorizado en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en todas las pacientes con alto riesgo para presentar alteraciones cromosómicas que se les realizó amniocentesis genética durante el periodo de estudio (30 años)

Se analizaron los expedientes clínicos de pacientes del Centro Médico Nacional 20 de noviembre con alto riesgo para presentar alteraciones cromosómicas que se les realizó amniocentesis genética.

Se realizó un registro de archivos de amniocentesis genética, estandarizados y conocidos a nivel internacional como factores de riesgo.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Todas las pacientes del Centro Médico Nacional 20 de noviembre con alto riesgo para presentar alteraciones cromosómicas que se les realizó amniocentesis genética durante el periodo de estudio (30 años).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes del Centro Médico Nacional 20 de noviembre con alto riesgo para presentar alteraciones cromosómicas que se les realizó amniocentesis genética durante el periodo de estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no creció el cultivo de células fetales para realizar cariotipo fetal.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con expediente incompleto.

VARIABLES

DEPENDIENTE:

Alteraciones cromosómicas

INDEPENDIENTES:

- Edad materna en los resultados con alteraciones cromosómicas
- Edad paterna en los resultados con alteraciones cromosómicas
- Indicación de la amniocentesis
- Edad gestacional promedio en la que se realizó la amniocentesis genética
- Complicaciones secundarias al procedimiento

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	ESCALA OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES
Alteraciones cromosómicas	Cambio en el número normal de cromosomas o un cambio en la estructura de un cromosoma	Se realiza amniocentesis genética	Nominal	Cariotipo fetal
Edad Materna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la madre.	Número de años vividos hasta el momento del registro.	Ordinal	15-19 años 20-24 años 25-29 años 30-34 años 35-39 años ≥40 años
Edad Paterna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del padre.	Número de años vividos hasta el momento del registro.	Ordinal	25-29 años 30-34 años 35-39 años 40-44 años ≥45 años
Indicación de la amniocentesis	Motivo por el cual se realizó la amniocentesis genética	Se considera la causa con que cuenta la paciente para realizar el procedimiento.	Ordinal	1.- Abortos (más de dos) 2.- Angustia materna 3.- Edad materna avanzada 4.- Familiar con cromosopatía (tío, sobrino) 5.- Hijo con trisomía (13,18,21) 6.- Antecedente de hijo multimalformado 7.- Antecedente de hijo con genitales ambiguos 8.- Progenitor con mosaico cromosómico 9.- Traslocación balanceada 10.- Riesgo laboral 11.- Doble marcador alterado 12.- Alteración morfológica por ultrasonido
Complicaciones secundarias al procedimiento	Proceso adverso ocasionado por la amniocentesis genética	Se considera el efecto que condicionó el procedimiento	Ordinal	1.- Amenaza de aborto 2.- Ruptura prematura de membranas 3.- Infección
Edad gestacional promedio en la que se realizó la amniocentesis genética	Duración del embarazo medida desde el primer día de la última regla	Número de semanas de gestación hasta el momento del estudio	Ordinal	≤ 14 SDG 15-20 SDG 21-25 SDG ≥ 26 SDG

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

1. Se analizaron los expedientes clínicos de pacientes del Centro Médico Nacional 20 de noviembre con alto riesgo para presentar alteraciones cromosómicas que se les realizó amniocentesis genética.
2. Se realizó un registro de archivos de amniocentesis genética, estandarizados y conocidos a nivel internacional como factores de riesgo.
3. Se utilizó como instrumento un sistema informático de recolección de datos elaborado en programa Excel.
4. Se elaboraron tablas de frecuencia y analizaran los factores de relevancia encontrados con programa SPSS v 21.0.0
5. Se calculó la incidencia de alteraciones cromosómicas en mujeres de alto riesgo del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, siendo la medida de asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad el riesgo relativo (RR) con una prueba de significancia estadística el intervalo de confianza (IC) de 95% mayor a la unidad (1.0) y 5% de probabilidad de error, comprobado por la formula de X^2 de Mantel y Haenszel siendo \geq a 1.96 de lo contrario decimos que el estudio es producto del azar
6. Se Determinó la edad materna en la que se presentan con mayor frecuencia alteraciones cromosómicas
7. Se Determinó la edad paterna en la que se presentan con mayor frecuencia alteraciones cromosómicas
8. Se conoció cuál fue la indicación de la amniocentesis
9. Se Conocieron las complicaciones secundarias al procedimiento
10. Se Conoció la edad gestacional promedio en la que se realizó la amniocentesis genética
11. Se realizó comparación contra resultados en centros internacionales de los resultados finales.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por tratarse de un estudio retrospectivo, se dispensa de presentar carta de consentimiento informado, existiendo un compromiso por parte de los investigadores a mantener la confidencialidad y anonimato de los sujetos de investigación.

RECURSOS HUMANOS

- Médicos adscritos del servicio de Medicina Materno Fetal
- Médicos residentes del servicio de Medicina Materno Fetal
- Médico genetista
- Bióloga del Laboratorio de genética
- Médico Epidemiólogo investigador
- Enfermeras del servicio de Medicina Materno Fetal

RECURSOS MATERIALES

- Material de laboratorio
- Material desechable: Agujas tipo espinochan calibre 22 GA 3.50 in 0.70 x 90 mm., Jeringas de 20 ml., 5 ml
- Equipo de cirugía menor
- Ultrasonido 260 Corvus
- Material de oficina
- Expediente clínico físico y electrónico
- Libros de record de pacientes con amniocentesis genética
- Instrumento de recolección de datos en el programa informático Excel

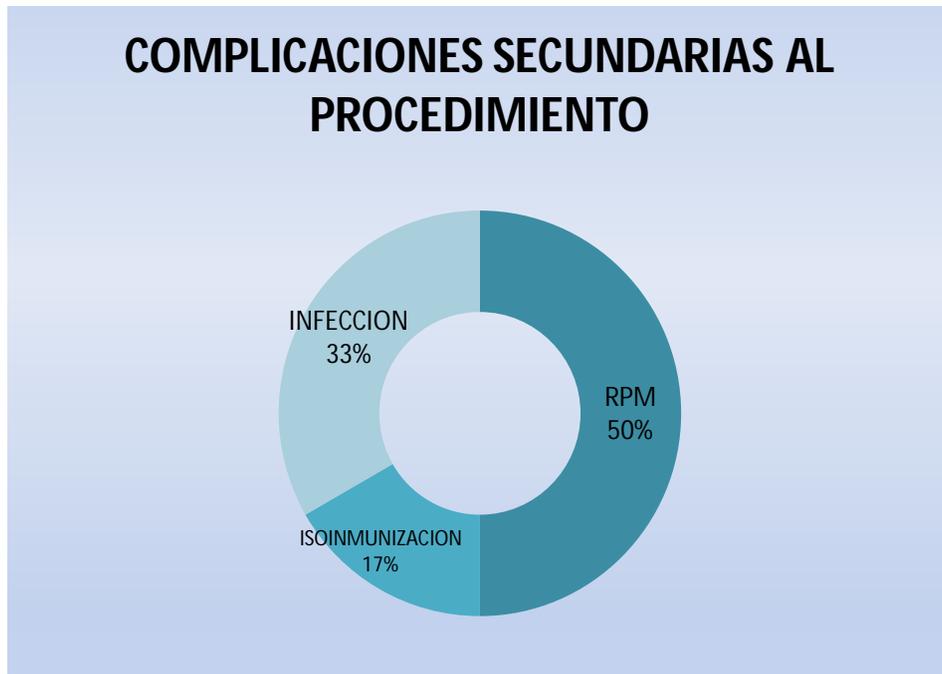
RESULTADOS

De enero de 1983 a diciembre de 2012 se estudiaron 1393 muestras de líquido amniótico de pacientes con alto riesgo del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, siendo la **indicación de la amniocentesis por frecuencia: 906 con edad materna avanzada (65.03%)**, 177 con antecedente de hijo con trisomía 13,18 ó 21 (12.70%), 63 con antecedente de hijo multimalformado (4.52%), 47 con alteración morfológica por ultrasonido (3.37%), 45 con doble marcador alterado (3.23%), 44 con 2 ó más abortos (3.15%), 40 con angustia materna (2.87%), 21 con familiar con cromosopatía (tío, sobrino) (1.5%), 20 con traslocación balanceada en alguno de los progenitores (1.43%), 17 progenitores con mosaico cromosómico (1.22%), 12 con riesgo laboral (0.86%), 1 con antecedente de hijo con genitales ambiguos (0.07%).

La **edad gestacional promedio en la que se realizó la amniocentesis genética** fue de ≤ 14 semanas 24 pacientes (1.72%), **15-20 semanas 1305 pacientes (93.68%)**, 21-25 semanas 47 pacientes (3.37%), ≥ 26 semanas 17 pacientes (1.22%)



Las complicaciones secundarias al procedimiento fueron **12 pérdidas del embarazo (0.86%)**, de las cuales 6 fueron por ruptura prematura de membranas (50%), 4 por infección intraamniótica (33.33%) y 2 por isoimmunización (16.66%), con 1 punción para 7 pacientes (58.33%), 2 punciones para 3 pacientes (25%) y 3 punciones para 2 pacientes (16.66%).



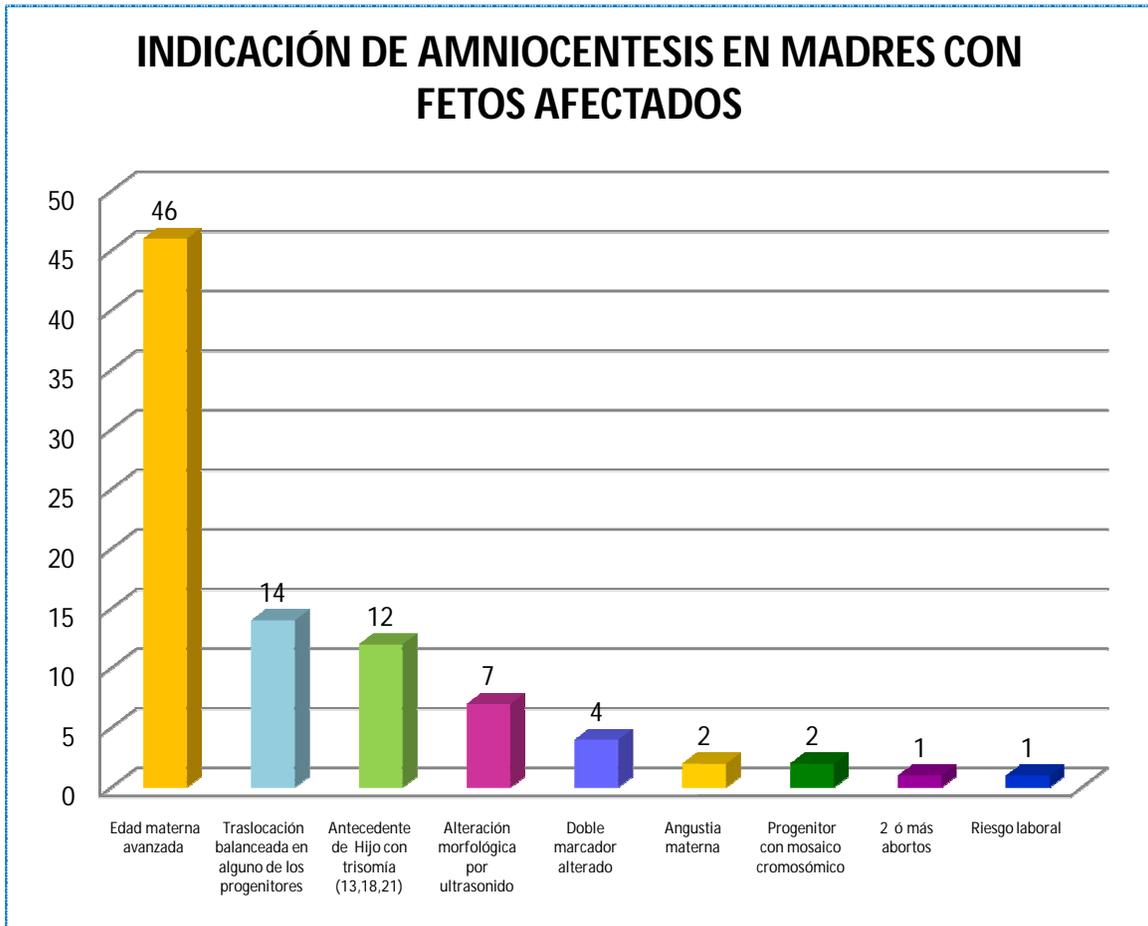
En 1357, de los 1393 fetos en estudio se obtuvo el cariotipo (97.41%), 32 tuvieron falla en el crecimiento del cultivo de células fetales (2.29%) y 4 fetos sin resultado (0.28%).

El cariotipo fue normal en 1256 fetos (90.16%), 650 fetos fueron del sexo masculino (51.75%), 606 fetos fueron del sexo femenino (48.24%). En 89 fetos se encontró cromosopatía (6.38%) de las cuales 58 (65.16 %) fueron fetos con alguna alteración no balanceada (hubo pérdida o ganancia completa o parcial de uno o varios cromosomas) y 31 (34.83 %) con una alteración balanceada. (Ver tabla 1)

RESULTADOS DE AMNIOCENTESIS	n=1393	%
CON RESULTADO	1357	97.41
CARIOTIPO NORMAL	1256	90.16
46 XX	606	48.24
46 XY	650	51.75
CARIOTIPO ALTERADO	89	6.38
NO BALANCEADO	58	65.16
BALANCEADO	31	34.83
PERDIDA DE LA GESTACION	12	0.86
SIN CRECIMIENTO	32	2.29
SIN RESULTADO	4	0.28

Siendo la incidencia de cromosomopatías en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en 30 años de experiencia de 6.3%.

De las **indicaciones para amniocentesis en madres con fetos afectados** se encuentra **51.68% con edad materna avanzada**, 15.73% con traslocación balanceada en alguno de los progenitores, 13.48% con antecedente de hijo con trisomía 13,18 ó 21, 7.86% alteración morfológica en ultrasonido, 4.49% con doble marcador alterado, 2.24% progenitor con mosaico cromosómico, 2.24% por angustia materna, 1.12% con más de abortos, 1.12% por riesgo laboral.



La edad materna en la que se presentaron con mayor frecuencia cromosomopatía fetal fueron 29 pacientes ≥ 40 años (32.58%), 23 pacientes de 35 a 39 años (25.84%), 20 pacientes de 30 a 34 años (22.47%), 16 pacientes de 25 a 29 años (17.97%), 1 paciente de 20 a 24 años (1.12%), con un total de **52 mujeres con edad materna avanzada (58.42%) con un riesgo relativo de 0.59 veces más de tener un feto afectado con respecto a quien no tiene edad materna avanzada**, (95% IC= **0.38-0.92**), con X^2 de Mantel y Haenszel de 4.86, **$p \leq 0.02$** estadísticamente significativo.

La edad paterna en la que se presentaron con mayor frecuencia cromosomopatía fetal fueron 36 pacientes de 35 a 39 años (40.44%), 21 pacientes de 30 a 34 años (23.59%),

13 pacientes de 40 a 44 años (14.60%) 11 pacientes \geq 45 años (12.35%), 8 pacientes de 25 a 29 años (8.98%), con un total de **11 pacientes con edad paterna avanzada (12.35%) con un riesgo relativo de 0.51 veces más de tener un feto afectado con respecto a quien no tiene edad paterna avanzada**, (95% IC= **0.26-0.97**), con X^2 de Mantel y Haenszel de 3.70, **$p \leq 0.04$** estadísticamente significativo.

La traslocación balanceada en alguno de los progenitores de fetos con cariotipos alterados se presentó en **14 pacientes con un riesgo relativo de 40.38 veces más de tener un feto afectado con respecto a quien no tiene traslocación balanceada en alguno de los progenitores**, (95% IC= **15.09-108.05**), con X^2 de Mantel y Haenszel de 126.61, **$p \leq 0.00$** estadísticamente significativo.

El antecedente de hijo con trisomía 13,18 ó 21 en los cariotipos alterados se presentó en **12 pacientes con un riesgo relativo de 1.07 veces más de tener un feto afectado con respecto a quien no tiene antecedente de hijo con trisomía 13,18 ó 21**, (95% IC= **0.57-2.02**), con X^2 de Mantel y Haenszel de 0.004, **$p \leq 0.82$** estadísticamente NO significativo

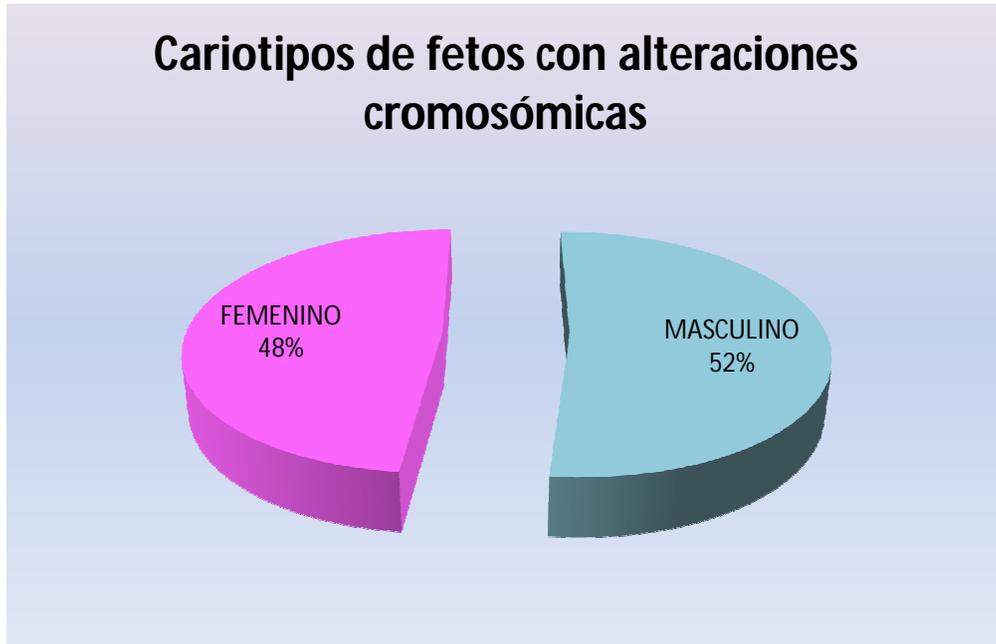
Se encontraron alteración morfológica por ultrasonido en 7 pacientes de los fetos con cariotipo alterado **con un riesgo relativo de 2.69 veces más de tener un feto afectado con respecto a quien no tiene alteración morfológica por ultrasonido**, (95% IC= **1.17-6.20**), con X^2 de Mantel y Haenszel de 4.49, **$p \leq 0.02$** estadísticamente significativo

4 mujeres de los fetos con cromosomopatía presentaron doble marcador alterado **con un riesgo relativo de 1.45 veces más de tener un feto afectado con respecto a quien no tiene doble marcador alterado**, (95% IC= **0.50-4.14**), con X^2 de Mantel y Haenszel de 0.15, **$p \leq 0.48$** estadísticamente NO significativo.

El mosaico en alguno de los progenitores de fetos con cariotipos alterados se presentó en **14 pacientes con un riesgo relativo de 1.97 veces más de tener un feto afectado con respecto a quien no tiene traslocación balanceada en alguno de los progenitores**, (95% IC= **0.44-8.77**), con X^2 de Mantel y Haenszel de 0.17, **$p \leq 0.37$** estadísticamente NO significativo.

RIESGO	RIESGO RELATIVO	IC	$p \leq 0.05$
Edad materna avanzada	0.59	0.38-0.92	0.02
Edad paterna avanzada	0.51	0.26-0.97	0.04
Traslocación balanceada en alguno de los progenitores	40.38	15.09-108.05	0.00
Antecedente de hijo con trisomía 13,18 ó 21	1.07	0.57-2.02	0.82
Alteración morfológica en ultrasonido	2.69	1.17-6.20	0.02
Doble marcador alterado	1.45	0.50-4.14	0.48
Progenitor con mosaico cromosómico	1.97	0.44-8.77	0.37

Los cariotipos de fetos con alteraciones cromosómicas fueron 46 del sexo masculino (51.68%) y 43 fueron del sexo femenino (48.31%).



De los 58 fetos con cariotipo no balanceado, 44 (75.86%) tuvieron pérdida o ganancia de uno o más cromosomas (aberraciones numéricas) y 14 (24.13%) ganancia o pérdida parcial de un cromosoma (aberraciones estructurales)

Las aberraciones numéricas fueron: 20 casos de síndrome de Down (uno por mosaico), 9 de síndrome de Edward, 7 con síndrome de Turner, 1 con síndrome de Klinefelter, 1 varón XYY, 3 mosaicos de cromosomas sexuales, 3 con otras trisomías (cromosomas 16 y 3).



DISCUSIÓN

El estudio del cariotipo fetal mediante amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas permite a los padres la opción de tener hijos sin alteraciones cromosómicas.¹ En nuestro país, hasta antes de 1987, cuando se iniciaron los estudios en la clínica, las parejas en riesgo que se decidían a tener un hijo debían viajar al extranjero para realizarlos, pues sólo los derechohabientes del ISSSTE tenían acceso a ellos,⁴ por lo que establecer la metodología y un programa para hacer diagnóstico prenatal que siguiera criterios internacionales, fue una necesidad en México.⁽⁴⁾

En los países con una política nacional de diagnóstico citogenético prenatal generalmente son cinco las indicaciones aceptadas para hacer el estudio: 1) edad materna, 2) tener un hijo previo con una alteración cromosómica, 3) que uno de los padres sea portador de una traslocación-inversión balanceada, 4) que la mujer padezca una enfermedad ligada al X y no haya diagnóstico molecular del gen afectado y 5) cuando por ultrasonido se observe un feto con malformaciones o enfermedad del embarazo, hace algunos años se agregó una sexta indicación: marcadores bioquímicos o ultrasonográficos alterados. (19,20)

En nuestro estudio las indicaciones más frecuentes fueron: **edad materna avanzada (65.03%)**, 177 con antecedente de hijo con trisomía 13,18 ó 21 (12.70%), 63 con antecedente de hijo multimalformado (4.52%), 47 con alteración morfológica por ultrasonido (3.37%), 45 con doble marcador alterado (3.23%), que corresponde a lo que marca la literatura.

Eddleman KA y colaboradores en literatura internacional reportar un riesgo de pérdida de 0.06 a 0.8% (17), Marion S. MD en la universidad de Chicago y Nicolaidis en Londres 2004 reportan 1% de riesgo de perdidas, mismo que compara con el de una cordocentesis (15,16). En nuestro estudio el porcentaje de complicaciones secundarias al procedimiento fue la pérdida del embarazo es de **0.86%**, lo que nos hace que nos encontremos dentro de los estándares internacionales.

Cerrillo HM y colaboradores en México reporta la incidencia de alteraciones cromosómicas de 4.2% (4) y la literatura internacional la ubica en el rango de 2.16 a 6.1% (19,21), nosotros encontramos que la **incidencia de cromosomopatías en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en 30 años de experiencia de 6.3%** ligeramente por arriba de la literatura internacional.

En cuanto a los resultados del cariotipo de los fetos de pacientes de alto riesgo del Centro Médico Nacional, Cerrillo HM y colaboradores encontró cariotipo normal en 95.82% y en nuestro estudio fue de 90.16%, con cariotipo femenino 50.1% y en nuestro estudio fueron varones los que predominaron con cariotipo normal con un 51.75%, cariotipo alterado en 4.18% y nosotros encontramos 6.38%, las alteraciones No balanceadas fueron las principales en ambos estudios 80.46%, en nuestro estudio 65.16% , con predominio de las aberraciones numéricas 88.34%, nosotros 75.86% menor que a nivel nacional, de las cuales el Síndrome de Down encabeza dichas alteraciones numéricas con 53.84% y en nuestro estudio ligeramente disminuida con 45.45%, Síndrome de Edward 17.58% nosotros 20.45% por arriba del estudio de Cerrillo HM , Síndrome de Turner 7.69% y en nuestro estudio con un aumento de 15.90%, de igual forma en los mosaicos de cromosomas sexuales 2.19% y 6.81% respectivamente, Klinefelter 3.29% y nosotros con

una disminución de 2.27%, y muy similar con varones XYY 2.19% y 2.27% respectivamente. Por lo anterior el Centro Médico Nacional se encuentra dentro de los estándares en nuestro país (4)

	CERRILLO HM Y COLABORADORES	CMN 20 DE NOVIEMBRE
DOWN	53.84	45.45
EDWARDS	17.58	20.45
TURNER	7.69	15.90
MOSAICOS CROMOSOMAS SEXUALES	2.19	6.81
OTRAS TRISOMIAS	4.39	6.81
KLINEFELTER	3.2	2.27
VARON XYY	2.19	2.27

CONCLUSIONES

Los datos obtenidos en esta y otras investigaciones muestran que en la República Mexicana existen las condiciones metodológicas y los criterios adecuados para realizar estos estudios; sin embargo, 30 años después de iniciados, hoy día sigue siendo un número reducido de parejas quienes tienen acceso a ellos. Es deseable que en el futuro inmediato un mayor número de parejas pueda realizarse un estudio prenatal, que les permitirá tomar una decisión sobre su embarazo, con el apoyo de la legislación actual (Código Penal Federal libro segundo, título decimo noveno delitos contra la vida y la integridad corporal, capítulo VI, artículo 334)

BIBLIOGRAFIA

1. Salamanca F. Asesoramiento genético y diagnóstico Prenatal en: Citogenética Humana, 1ª edición, 1990, Panamericana. 287-306
2. García-Cavazos R. et al: Diagnostico prenatal por amniocentesis, evaluación clínica y citogenética de 1110 casos. *Perinatology Reproduction Human* 1997; 11(2):110
3. Thoulon JM. Diagnostico Prenatal. Toma de muestras para detección precoz de la aneuploidia y de la trisomía 21. *Encyclopedie medico-chirurgicale:tomo5: 5000-A-06, 5015-C-10, 2000*
4. Cerrillo HM, Yerena MC, González PME, Godoy H, et al. Amniocentesis genética en población de alto riesgo. Experiencia en 3,081 casos. *Ginecol Obstet Mex* 2009; 77(4):173-182.
5. Grether P, Zavaleta MJ, De la Luna E, Sánchez V, et al. Diagnóstico prenatal en 350 amniocentesis. *Ginecol Obstet Mex* 1991; 59:317-322.
6. Barreiro C, Kaminker C. Consideraciones Genéticas. En. *Neonatología quirúrgica*. Buenos Aires: Grupo Guía, 2004: 1-9.
7. Malean S. Anomalías congénitas. En: Avery GB. *Neonatología, Fisiopatología y Manejo del Recién Nacido*. 5 ed. Buenos Aires: Panamericana, 2001: 841-60.
8. Ortiz Almeralla M, Flores Fragoso G, Cardiel Marmolejo L, Luna Rojas C. Frequency of congenital malformations in newborn infants in the General Hospital of México. *Rev Mex Pediatr* 2003; 70(3): 128-31.
9. Penchaszadeh V. Nuevas tecnologías en reproducción y en ingeniería genética. En: Organización Panamericana de la Salud. *Salud reproductiva de las Américas*, Washington: OPS/OMS, 1992: 458-75.
10. Larrandaburu M. Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas. Informe anual. Montevideo: Centro Hospitalario Pereira Rossell, 1999.
11. Stanislawa Weremowicz, PhD. Congenital cytogenetic abnormalities. Uptodate. Jan 2013.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Improved national prevalence estimates for 18 selected major birth defects--United States, 1999-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 54:1301.
13. Weijerman ME, van Furth AM, Vonk Noordegraaf A, et al. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. *J Pediatr* 2008; 152:15.
14. Hsu LYF. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In: *Genetic Disorders and the fetus. Diagnosis, Prevention and Treatment*. 3th ed. Baltimore: The John Hopkins University Press, 1992; pp: 155-210.
15. Marion S. MD Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Chicago Lying-in Hospital, Chicago, Illinois (*Vol 3, Chaps 111, 113; Vol 5, Chap 88*)
16. Kypros H. Nicolaidis, Orlando Falcón, Fetal Medicine Foundation, Londres, 2004
17. Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, et al. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2006; 108(5):1067-72.
18. Guía de Práctica Clínica. Diagnostico prenatal para el Síndrome de Down. IMSS-494-11
19. Cornel MC. Variation in prenatal cytogenetic diagnosis: policies in 13 European countries, 1989-1991. EUROCAT Working Group. European registration of congenital anomalies. *Prenatal Diagn* 1994; 14(5):337-44.

20. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD. Society of Obstetrician and Gynaecologist of Canada. Prenatal screening for fetal aneuploidy. J Obstet Gynaecol Can 2007; 29(2):146-79.
21. Kagan KO, Chitty LS, Cicero S, Eleftheriades M, Nikolaidis KL. Ultrasound finding before amniocentesis in selecting the method of analyzing the sample. Prenat Diagn 2007; 27(1):34-9.