



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

ESTUDIO DESCRIPTIVO

ESTUDIO GENÉTICO EN EMBARAZADAS

GENETIC STUDIES IN PREGNANCIES

*Julio César Posso Álvarez, M.D.**, *Sandra Liliana Sinisterra Galarza, M.D.***,
*Gustavo Adolfo Vásquez Zapata, M.D.****, *Carolina Isaza de Lourido, M.D.*****

Recibido: junio 27/2003 – Revisado: enero 13/2004 – Aceptado: marzo 14/2004

RESUMEN

Introducción: con base en el impacto que genera el hallazgo de un feto o recién nacido con alguna alteración cromosómica, desde el punto de vista familiar, social y para las entidades de salud, se analizan los resultados de los estudios genéticos realizados por el Servicio de Perinatología de la Clínica Rafael Uribe Uribe del Instituto de los Seguros Sociales en la ciudad de Cali, durante los últimos seis años.

Objetivo: describir la frecuencia de las alteraciones cromosómicas encontradas en la Clínica Rafael Uribe Uribe de Cali durante los estudios genéticos realizados por el Servicio de Perinatología, desde enero 1 de 1997 hasta diciembre 31 de 2002.

Materiales y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, en el cual se revisaron las historias clínicas de todos los procedimientos genéticos practicados a las gestantes que aceptaron amniocentesis o cordocentesis, según la indicación.

Resultados: se encontraron 615 procedimientos de diagnóstico prenatal: 604 amniocentesis (98,21%) y once cordocentesis (1,79%). Se evidenciaron 19 estudios anormales (3,09%); de ellos, 17 correspondieron a aneuploidías (89,47%): seis

trisomías 21 (31,57%), cuatro trisomías 18 (21,05%), dos trisomías 13 (10,52%), dos síndromes de Klinefelter (10,52%) y tres monosomías 45XO (15,78%); se presentaron dos alteraciones estructurales (10,53), de las cuales una correspondió a una translocación recíproca (46XX, t (6,15) der 15) (5,26%) y una delección (46XX, 9 q (-)) (5,26%).

Las indicaciones más frecuentes del estudio genético fueron:

- Edad materna (>35 años).
- Hallazgos ecográficos.
- Deseo de la pareja.

Conclusiones: los resultados obtenidos no distan de los publicados en la literatura mundial; la alteración cromosómica más frecuente fue la trisomía 21. Puesto que para diagnosticar una alteración cromosómica se requirieron 32 estudios de diagnóstico prenatal, debemos afinar (con la ayuda de las directivas de la institución) en la determinación de marcadores ecográficos y bioquímicos con el propósito de someter al menor número de pacientes al riesgo que implican los procedimientos invasivos.

Palabras clave: estudio genético, amniocentesis, cordocentesis, alteraciones cromosómicas.

SUMMARY

Introduction: adverse impacts to the family and the health care system result from the discovery of a fetus or newborn with a chromosomal anomaly.

* Residente IV año de Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre, Cali, Colombia.

** Ginecóloga y Obstetra, Universidad Libre, Cali.

*** Ginecólogo y Obstetra – Perinatólogo, Docente y Jefe del Servicio de Perinatología Clínica Rafael Uribe Uribe, Universidad Libre, Cali.

**** Médica Genetista, Instituto de Genética Médica, DIME, Cali.

The results of genetic studies at the Service of Perinatology of the Rafael Uribe Uribe Clinic of the Public Health Institute Hospital (Cali, Colombia) during the last 6 years are presented.

Objective: to describe the frequency of chromosomal anomalies in the Rafael Uribe Uribe Clinic in Cali from January 1, 1997 to December 31, 2002.

Materials and methods: chart review of all the genetic procedures done to pregnant women that underwent diagnostic amniocentesis or cordocentesis.

Results: 615 procedures for prenatal diagnosis were found: 604 amniocentesis (98,21%) and 11 cordocentesis (1,79%). 19 abnormal studies (3,09%) were found. From those studies, 17 corresponded to aneuploidy (89,47%): 6 trisomy 21 (31,57%), 4 trisomy 18 (21,05%), 2 trisomy 13 (10,52%), 2 Klinefelter's syndrome (10,52%) and 3 monosomy 45XO (15,78%); 2 structural alterations were presented (10,53): 1 corresponded to a reciprocal translocation (46XX, t (6,15) der 15) (5,26%) and 1 deletion (46XX, 9 q (-)) (5,26%). The indications for the genetic study were: Maternal age (>35 years old), abnormal ultrasound findings, and elective.

Conclusions: the results obtained are similar to those published in the world literature, being Trisomy 21 the most frequent chromosomal alteration. Keeping in mind that to diagnose one chromosomal anomaly 32 studies were required, we should refine criteria used by other practitioners to refer patients for prenatal genetic diagnosis, and should increase the use of the ultrasound and biochemical markers with the purpose of performing the smallest number invasive procedures in these patients.

Key words: genetic studies, amniocentesis, cordocentesis, and chromosomal anomaly.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas ha habido un avance importante en el conocimiento de enfermedades

hereditarias, debido al mejor acoplamiento científico de un gran número de condiciones genéticas que repercuten sobre el estado de salud del feto y el neonato.¹⁻⁴

Se estima que la frecuencia global de enfermedades hereditarias es del 5%.¹ Cerca del 2% de los recién nacidos presentan malformaciones congénitas importantes, muchas de las cuales tienen un componente genético en su etiología;^{1,3} lo mismo ocurre con la morbilidad infantil, la cual es influenciada en forma sustancial por patologías genéticas.⁶ Alrededor del 5 al 10% de las hospitalizaciones en niños y del 40% de las muertes infantiles son producidas por enfermedades que tienen un componente genético.^{1,3}

El uso de métodos moleculares ha permitido conocer la vinculación de los genes entre sí y con marcadores específicos, así como el mapeo y la clonación de genes específicos; dichos instrumentos han mejorado la capacidad de definir individuos o familias, con determinado riesgo en la base del genotipo o los datos de antecedentes relevantes.⁷ Esto se ha convertido en una herramienta para el médico que asiste a mujeres en edad fértil, con el fin de ofrecer orientación preconcepcional y una evaluación oportuna de los riesgos cuando una paciente está considerando la probabilidad de un embarazo, así como el consejo y manejo cuando la paciente ya está embarazada.⁸

Los trastornos genéticos que pueden afectar la gestación generan riesgos para el feto, basados en factores maternos, paternos y riesgos para la salud de la madre, secundarios a la enfermedad genética materna en caso de haberla.

Cuando se detectan riesgos para la madre o el feto, con respecto a enfermedades genéticas, la pareja puede tomar decisiones relacionadas con los exámenes para realizar durante el embarazo, con el propósito de ser lo más precisos y oportunos en el diagnóstico correcto.⁵

Los factores genéticos que aumentan el riesgo de anomalía fetal son:

- Edad materna.
- Antecedentes raciales.

- Antecedentes familiares.
- Enfermedades maternas y paternas.

Las estimaciones sobre la base del genotipo o los datos de vinculación son más sensibles y específicas que los solos riesgos estadísticos poblacionales, con respecto a las enfermedades genéticas; además, los avances en la citogenética han mejorado los métodos para detectar anomalías cromosómicas.

La anormalidad en la estructura o número de los cromosomas es una causa importante de muerte fetal y contribuye de manera sustancial a la morbimortalidad perinatal; además, son causa importante de retardo mental y malformaciones congénitas.

El objetivo del presente estudio es determinar la frecuencia de anomalías cromosómicas en los estudios genéticos realizados por la Unidad de Diagnóstico Prenatal del ISS, Cali, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo, para lo cual se revisaron las historias clínicas de todos los procedimientos de diagnóstico prenatal (amniocentesis, cordocentesis), con el propósito de determinar el cariotipo fetal en pacientes usuarias del Seguro Social de la Clínica Rafael Uribe Uribe de la ciudad de Cali, con factores de riesgo para alteración cromosómica durante los años 1997 a 2002.

Estos procedimientos se realizaron en la Unidad de Diagnóstico Prenatal previa autorización mediante consentimiento informado firmado por la paciente. Se utilizó un ecógrafo marca Siemens 450 con transductor convers de 5 Mhz.

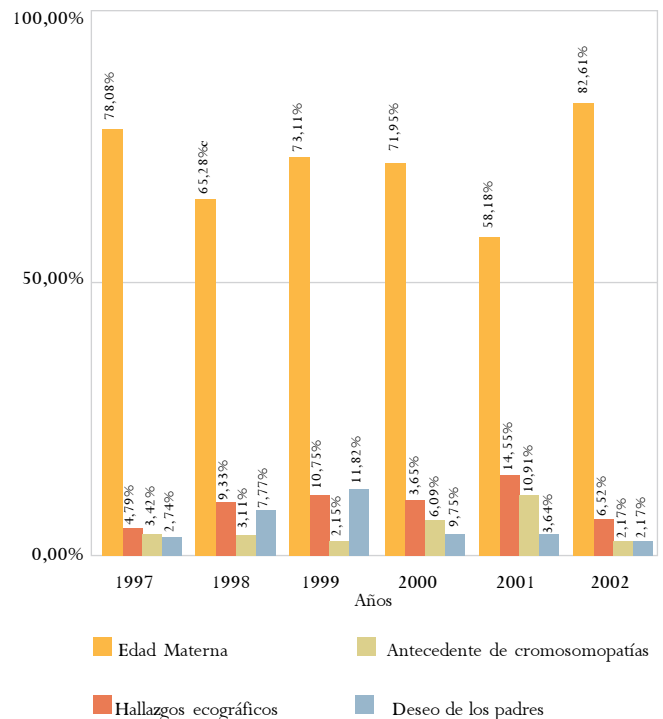
Los procedimientos fueron realizados en su gran mayoría por médicos ginecoobstetras perinatólogos y los residentes de cuarto año del programa de postgrado en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Libre Seccional Cali y Barranquilla.

Las pacientes eran remitidas a la Unidad de Diagnóstico Prenatal para la realización del pro-

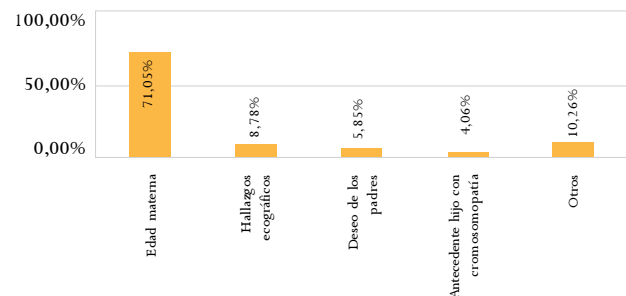
cedimiento por presentar factores de riesgo asociados a alteraciones cromosómicas (**gráficas 1 y 2**) como:

- Edad materna (>35 años).
- Marcadores ecográficos.
- Malformaciones fetales detectadas por ultrasonografía.
- Antecedente de hijos con cromosomopatías.
- Antecedente familiar de alteración cromosómica.
- Deseo de los padres.
- Otros (drogas, exposición a radiaciones).

Todos los procedimientos se practicaron siguiendo la sistemática convencional, con un estudio



Gráfica 1. Indicaciones del estudio.



Gráfica 2. Indicaciones del estudio total.

ecográfico previo a la punción para comprobar la viabilidad fetal. Bajo control ecográfico directo y continuo, en condiciones estériles, se procedió a la extracción del líquido amniótico o de sangre del cordón umbilical, siguiendo los protocolos establecidos en la Unidad de Diagnóstico Prenatal. Para las amniocentesis se utilizaron agujas Spinocan No 22 de 3,5 pulgadas y para las cordocentesis agujas Spinocan No 20 de 3,5 pulgadas.

El material obtenido (líquido amniótico o sangre) fue remitido al laboratorio de genética "DIME" Diagnóstico Médico, donde una médica genetista realizó los estudios de las muestras.

Los amniocitos se cultivaron en un principio en frascos utilizando como medio de cultivo el Chang Medium D® a 37°C, 6% de CO₂ y luego se continuó la técnica de cultivo en dos cajas de Petri; al cabo de diez días, cuando la actividad mitótica era evidente, se llevó a cabo la cosecha de las células. La técnica de análisis que se usó fue con Giemsa y Bandas G. Se leyeron 20 metafases por paciente con una resolución mínima de 600 bandas. Cuando se encontró un mosaico se completaron 50 metafases y se prosiguió igual lectura.

Los linfocitos de la cordocentesis se cultivaron en un principio en frascos, utilizando como medio de cultivo el Chang Medium MF®, se agregó fitohemaglutinina y se incubó a 37°C, 6% de CO₂ durante 72 horas. Luego se continuó la técnica de cultivo en dos cajas de Petri; cuando la actividad mitótica era evidente, se llevó a cabo la cosecha de las células. La técnica de lectura que se siguió fue similar a la que se utilizó con los amniocitos.

Los reportes se entregaron a las pacientes al cabo de catorce días.

RESULTADOS

Se realizaron 615 procedimientos de diagnóstico prenatal: 604 amniocentesis (98,21%) y once cordocentesis (1,79%). Se encontraron 19 estudios anormales (3,09%); de ellos, 17 correspondieron a aneuploidías (89,47%), seis trisomías 21 (31,57%), cuatro trisomías 18 (21,05%), dos

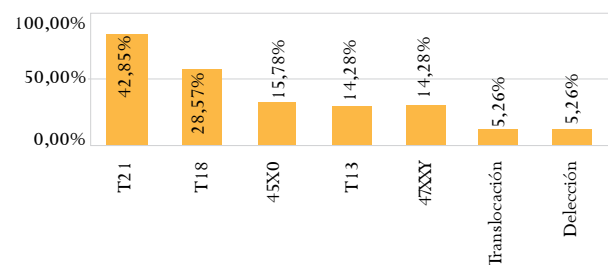
trisomías 13 (10,52%), dos síndromes de Klinefelter (10,52%), tres monosomías 45XO (15,78%). Se presentaron dos variaciones estructurales (10,53%), de las cuales una correspondió a una traslocación recíproca (46XX, t (6,15) der 15) (5,26%) y una delección (46XX, 9 q (-)) (5,26%) (**gráfica 3**).

Como complicaciones del total de procedimientos se presentaron cuatro amniorraxis (0,65%), de las cuales tres fueron manejadas con hospitalización, reposo absoluto, antibioticoterapia y seguimiento ecográfico seriado. Tres de ellas evolucionaron satisfactoriamente con recuperación rápida del volumen de líquido amniótico, llegando a gestaciones de término. La otra paciente fue hospitalizada y se tomó la conducta de interrumpir la gestación debido al anhidramnios. Hubo una sola pérdida fetal que correspondió al 0,16%.

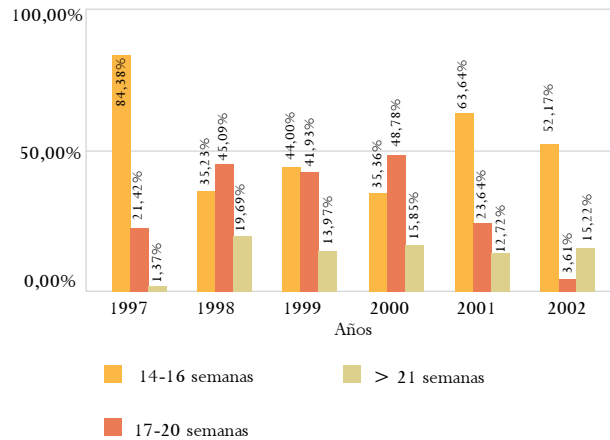
DISCUSIÓN

Se realizaron 604 amniocentesis (98,21%) y solo once cordocentesis (1,78%), esto debido a que la gran mayoría de pacientes fueron remitidas a la Unidad de Diagnóstico Prenatal en etapas precoces de la gestación, donde la amniocentesis fue el método de elección para la determinación del cariotipo fetal (semana 14-22) (**gráficas 4 y 5**).

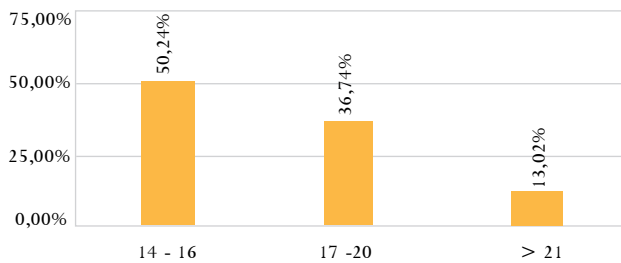
Las complicaciones secundarias al procedimiento de diagnóstico prenatal fueron relativamente bajas comparadas con las descritas por otros centros. Se encontró una pérdida de embarazo (0,16%) en el caso de las amniocentesis, que fue menor en comparación con las pérdidas halladas en el estudio de Blackwell y colaboradores,¹³ que-



Gráfica 3. Alteraciones cromosómicas.



Gráfica 4. Edades gestacionales al momento del procedimiento.



Gráfica 5. Edades gestacionales del estudio total.

nes en un periodo de cinco años realizaron 370 procedimientos y presentaron una pérdida del 0,3%. No se registraron pérdidas en los procedimientos de cordocentesis. Tampoco se observaron complicaciones infecciosas.

La trisomía 21 fue la cromosopatía más frecuentemente encontrada, seguida de la trisomía 18, que se pueden explicar porque estas anomalías se hallan en relación con la edad materna avanzada, cuya frecuencia fue del 71,05%. Estos resultados son similares a los descritos en la literatura mundial.⁹⁻¹²

Como para diagnosticar una alteración cromosómica se requirieron 32 procedimientos de diagnóstico prenatal, debemos afinar (con la ayuda de las directivas de la institución) en la determinación de marcadores ecográficos y bioquímicos con el propósito de someter a un número menor de

pacientes al riesgo que implican los procedimientos invasivos.

REFERENCIAS

- Baird PA, Anderson T, Newcombe HB, Lowry RB. Genetics disorders in children and young adults: a population study. *Am J Hum Genet* 1988;42:677-93.
- Grouchy J, Turleau C. *Clinical Atlas of Human Chromosomes*. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons; 1984.
- Gelehrter TD, Collins FS. *Principles of Medical Genetics*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1990.
- Thompson MW, McInnes RR, Willard HF (ed). *Thompson and Thompson Genetics in Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991.
- Fleischer AC, Manning F, Jeanty R, Romero R. *Sonography in Obstetrics and Gynecology: principles and practice*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
- Bianchi D, Crombleholme T, D'Alton M. *Fetology diagnosis and management of the fetal patient*. New York: McGraw-Hill; 2000.
- Cabero Roura L. *Riesgo elevado obstétrico*. 1a ed. Barcelona: Masson; 2000.
- Isaza C, Martina D, Estupiñán J, Starck C, Rey H. Prevalencia de malformaciones congénitas diagnosticadas en las primeras 24 horas de vida. *Colomb Med* 1989;20(4):156-9.
- Pergament E. Inheritance of Down's syndrome: fact and theory. *Lancet* 1970;1:93.
- Saenger P. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1996;335(23):1749-54.
- Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on test performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341(7):461-7.
- Taipale P, Hilesmaa V, Salonen R, Ylostalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997;337:1654-8.
- Blackwell SC, Abundis MG, Nehra PC. Five-years experience with midtrimester amniocentesis performed by a single group of obstetricians-gynecologists at a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1130-2.