

Amniocentesis para estudio citogenético y sus principales indicaciones en La Habana, Cuba (2007 – 2016)

Amniocentesis for Cytogenetic Study and Its Main Indications in Havana, Cuba (2007 – 2016)

Yovany Enrique Vázquez Martínez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2523-3308>

María Teresa Lemus Valdés² <https://orcid.org/0000-0001-9427-4085>

¹Hospital Ginecobstétrico "Ramón González Coro". La Habana, Cuba.

²Centro Municipal de Genética Médica. Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yovany@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico prenatal de alteraciones cromosómicas en Cuba se inició en La Habana en 1984, mediante análisis del líquido amniótico obtenido por amniocentesis en el segundo trimestre del embarazo. En 1987 se introdujo el diagnóstico por análisis de vellosidades coriónicas en el primer trimestre, como parte de un subprograma dentro del Programa Nacional de Diagnóstico y Prevención de Enfermedades Genéticas dirigido por el Centro Nacional de Genética Médica.

Objetivo: Demostrar que la edad materna avanzada sigue siendo la principal indicación de estudio citogenético en las gestantes de alto riesgo en la provincia de La Habana.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte longitudinal que abarcó 12 909 historias clínicas de gestantes a las que se realizaron amniocentesis, indicadas en la consulta del Centro Provincial de Genética Médica de la Habana, en el período comprendido entre enero 2007 y diciembre 2016. Se analizaron diferentes parámetros relacionados con la cantidad de casos por años según diferentes criterios y se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la edad materna como predictor de la ocurrencia de anomalías cromosómicas.

Resultados: El principal criterio de indicación del estudio invasivo lo constituyó la edad materna avanzada con 82 % de los casos, mostrando una sensibilidad de 86 % y una tasa

de falsos positivos que alcanzó el 95,85 %. Sería de utilidad actualizar el subprograma de diagnóstico prenatal mediante herramientas que permitan recalcular el riesgo a priori, a un riesgo individualizado y reclasificar la población de alto riesgo genético.

Conclusiones: A partir del estudio realizado se puede concluir que la avanzada edad materna constituye el principal criterio de indicación para estudio citogenético por amniocentesis en las gestantes de alto riesgo de La Habana

Palabras clave: amniocentesis; edad materna avanzada; diagnóstico prenatal.

ABSTRACT

Introduction: The prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in Cuba began in Havana in 1984, by analyzing the amniotic fluid by amniocentesis in the second trimester of pregnancy. In 1987, diagnosis by chorionic villus analysis was introduced in the first trimester, as part of a subprogram within the National Program for the Diagnosis and Prevention of Genetic Diseases led by the National Center for Medical Genetics.

Objective: To validate that advanced maternal age continues to be the main feature to propose a cytogenetic study in high-risk pregnant women in the province of Havana.

Methods: A descriptive, retrospective, longitudinal-section study was conducted in 12,909 medical records of pregnant women who underwent amniocentesis, proposed in the consultation of Havana Provincial Center for Medical Genetics, from January 2007 to December 2016. Different parameters related to the number of cases per year were analyzed according to different criteria and sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of maternal age were calculated as a predictor of the occurrence of chromosomal abnormalities.

Results: The main criterion for indicating this invasive study was the advanced maternal age in 82% of cases, showing 86% of sensitivity and 95.85% false positive rate. It would be useful to update the prenatal diagnosis subprogram using tools that allow the risk to be recalculated a priori to an individualized risk and to reclassify the population in high genetic risk.

Conclusions: From this study it can be concluded that advanced maternal age constitutes the main criterion for indicating amniocentesis cytogenetic study in high-risk pregnant women in Havana.

Keywords: amniocentesis; advanced maternal age; prenatal diagnosis.

Recibido: 03/07/2019

Aceptado: 03/08/2019

Introducción

La amniocentesis definida como punción del amnios para la obtención de líquido amniótico es una técnica descrita por primera vez a finales del siglo XIX como posible tratamiento del polihidramnios.⁽¹⁾

Años más tarde, a principios de la década del 50 se practicó para determinar la relación entre el líquido amniótico, los niveles de bilirrubina, y la severidad de la anemia fetal en la enfermedad hemolítica Rh. En 1956 se demostró la posibilidad de identificar el sexo en fase prenatal en las células del líquido amniótico por la identificación de la cromatina X. En 1965 se señaló la utilidad del líquido amniótico para errores innatos del metabolismo. Después de este año, gracias a la creación y perfeccionamiento de dicho proceder se logró hacer el diagnóstico prenatal en el primer trimestre del embarazo.^(1,2,3,4)

El diagnóstico prenatal del síndrome de *Down* y otras enfermedades cromosómicas se inició en la otrora Ciudad de La Habana, hoy La Habana, en 1984, mediante análisis de líquido amniótico obtenido por amniocentesis en el segundo trimestre del embarazo⁽⁵⁾ y en 1987 se introdujo el diagnóstico por análisis de vellosidades coriónicas en el primer trimestre,⁽⁶⁾ como parte de un subprograma dentro del Programa Nacional de Diagnóstico y Prevención de Enfermedades Genéticas dirigido por el Centro Nacional de Genética Médica.⁽⁷⁾

La presente investigación expone el análisis de los resultados obtenidos como parte del subprograma de diagnóstico prenatal del Síndrome de *Down* y otras anomalías cromosómicas en el Centro Provincial de Genética Médica de la Habana. Tiene como objetivo demostrar que la edad materna avanzada sigue siendo la principal indicación de estudio citogenético en las gestantes de alto riesgo en la provincia de La Habana.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte longitudinal que abarcó el análisis de las historias clínicas y registros del Centro Provincial de Genética Médica de

La Habana, de las gestantes a las que se realizaron amniocentesis, indicadas en la consulta y pertenecientes al Hospital Ginecobstétrico “Ramón González Coro”, en el período comprendido entre enero 2007 y diciembre 2016.

Se analizaron los siguientes parámetros: total de gestantes con indicación de amniocentesis para estudio citogenético por año, total de casos de acuerdo a los principales criterios de indicación, total de casos por año, de acuerdo con sus resultados (concluyente o no concluyente) y cantidad de casos diagnosticados con alguna anomalía cromosómica.

Se obtuvo una muestra de 12 902 casos que cumplían con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Historias clínicas de las gestantes de alto riesgo que se realizaron el estudio citogenético,
- Historias clínicas sin omisión de los datos necesarios para la investigación.

Criterios de exclusión:

- Historias clínicas sin la información requerida para la investigación.

Para la recolección de los datos se confeccionó una planilla a partir de la revisión de las historias clínicas.

Se creó una base de datos con el auxilio del sistema *Microsoft Excel* del paquete *Microsoft Office 2007* para el almacenamiento y posterior procesamiento de la información.

Se empleó la estadística descriptiva para realizar una caracterización general de la muestra en estudio. Para dar cumplimiento al objetivo se utilizó el test de chi cuadrado con la prueba exacta de *Fisher*, las razones de disparidad (*Odds Ratio*) se calcularon por regresión logística según el método de estimación de máximo-verosímiles.

Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico *SPSS* Versión 13.1. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la edad materna como predictor de la ocurrencia de anomalías cromosómicas.

En el flujograma 1 se expone simplificado el procedimiento de obtención de los resultados (Fig.).

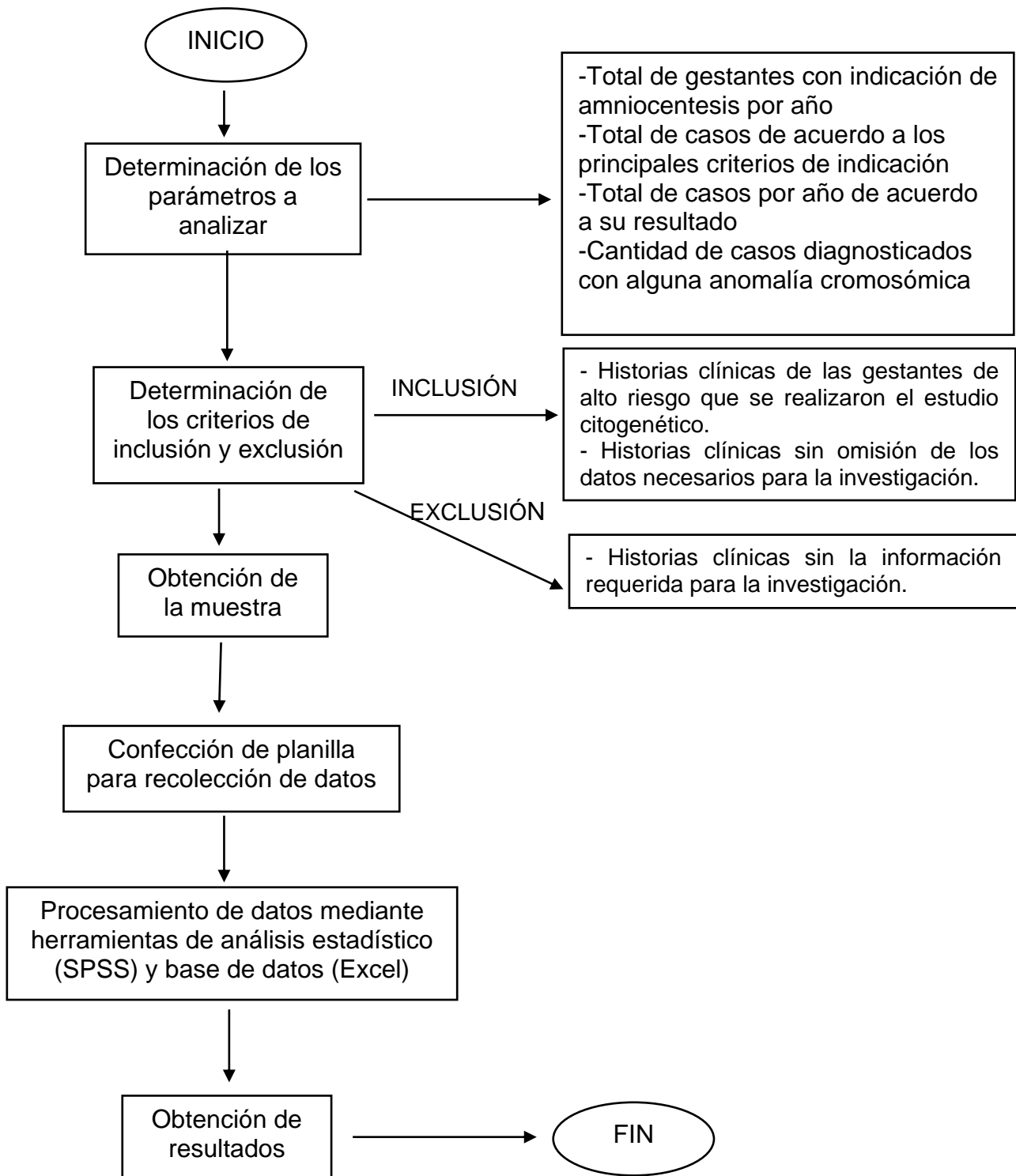


Fig. - Flujograma del procedimiento para la obtención de los resultados.

Resultados

Durante el período analizado se realizaron un total de 16 026 amniocentesis. De ellas, 13 489 pertenecían a las gestantes de la provincia Ciudad de la Habana, actualmente La Habana. Al excluirse estudios como: molecular, virológicos entre otros, la muestra se redujo a 12 902 estudios cromosómicos por análisis de líquido amniótico. La media de casos estudiados en el período, a través de este procedimiento, correspondió a 1602,6 casos anuales (Tabla 1).

Tabla 1- Distribución de casos por años de acuerdo al estudio y sus resultados

Año	Amniocentesis para estudio citogenético (La Habana)	Amniocentesis de otras provincias cubanas	Otros estudios (Siklemia, Torchs, Zika)	Total de amniocentesis realizadas
2007	1511 (77,3,%)	382	57	1957
2008	975 (79,7 %)	205	43	1223
2009	1523 (73,4 %)	490	63	2076
2010	1214 (77.7%)	292	57	1563
2011	1501(80.1%)	303	69	1873
2012	1137(93.1%)	39	45	1221
2013	1269(90.2%)	74	63	1406
2014	1285(81.4%)	227	67	1579
2015	1190(82.1%)	198	61	1449
2016	1297(77.2%)	327	55	1679
Total	12 902 (80,5 %)	2537 (15,8 %)	580 (3,7 %)	16 026

En la tabla 2 se relaciona la distribución de casos por año según el resultado obtenido en el estudio citogenético. Se evidencia que, de la totalidad de la muestra, 2340 gestantes (18,1 %) obtuvieron resultados no concluyentes.

Tabla 2 - Distribución de casos por años de acuerdo a sus resultados

Año	Resultado citogenético concluyente	Resultado citogenético no concluyente	Total de amniocentesis para estudio citogenético
2007	1230 (81,4 %)	281 (18,6 %)	1511
2008	690 (70,8 %)	285 (29,2 %)	975
2009	1030 (67,6 %)	493 (32,4 %)	1523
2010	1134 (93,4 %)	80 (6,6 %)	1214
2011	1233 (82,1 %)	268 (17,9 %)	1501
2012	1024 (90,0 %)	113 (9,9 %)	1137
2013	1083 (85,3 %)	186 (14,6 %)	1269
2014	1157 (90,0 %)	128 (9,9 %)	1285
2015	835 (70,2 %)	355 (29,8 %)	1190
2016	1146 (88,4 %)	151 (11,9 %)	1297
Total	10 562 (819 %)	2340 (18,1 %)	12 902

La principal indicación para el estudio fue la avanzada edad materna, que en el período comprendido por el estudio osciló entre los 35 y 37 años. De esta forma, la cifra de gestantes con indicación de estudio citogenético por este criterio ascendió a 11 225, constituyendo un 87 % del total de gestantes a las que se les realizó dicho proceder. Seguidamente se situaron, con 8,99 %, 3,93 % y 0,06 % las indicaciones por otros marcadores epidemiológicos, ecográficos y bioquímicos, respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3 - Indicaciones para diagnóstico prenatal cromosómico

Indicación	No. de casos	%
35 años o más	11 225	87,00
Otros marcadores epidemiológicos	1161	8,99
Marcadores ecográficos	508	3,93
Marcadores bioquímicos	8	0,06
Total	12 902	100

Se analizó de igual forma el número de casos correspondientes a cada tipo de anomalía detectada en el período estudiado. En la tabla 4 se muestra que el grupo de mayor incidencia fue el correspondiente a las aneuploidías con 238 casos, que representa un 57,4 % del total de anomalías detectadas. De ellos, el mayor número de casos se

concentró en la trisomía 21, con 128 casos. El 34 % correspondió a reordenamientos estructurales, seguidos de los mosaicos con 6,7 % y los no balanceados con un 4,2 %.

Tabla 4 - Tipos de anomalías cromosómicas detectadas

Tipos de anomalías	No. de casos	%
+21	128	29,6
+18	42	9,7
+13	20	4,6
Otras aneuploidías	48	11,1
Reordenamientos estructurales	147	34,0
No balanceados	18	4,2
Mosaicos	29	6,7
Total	432	100

En la tabla 5 se muestran los resultados del estudio citogenético por amniocentesis para las gestantes que constituyeron la muestra estudiada, de acuerdo con la edad materna. Se evidenció que, de los 10 562 casos con resultados concluyentes en el estudio, un 86 % (9083 casos) correspondieron a las gestantes con 35 años o más. De ellas, 377 obtuvieron un cariotipo positivo para anomalías cromosómicas. La sensibilidad obtenida para la edad materna fue del 86 % y la tasa de falsos positivos alcanzó el 95,85 %.

Tabla 5 - Resultados del estudio citogenético de los casos de acuerdo a la edad materna

Edad materna (años)	No. de casos estudiados	No. de casos con resultados concluyentes	Cariotipo positivo para anomalías cromosómicas	Cariotipo normal	Riesgo	OR
Menores de 35	1677	1479	55	1424	1/95	0.8
De 35 a 39	6721	6548	201	6347	1/110	0.67
De 40 a 44	3563	2472	170	2302	1/63	1.45
45 y más	941	63	6	57	1/10	5.04
Total	12 902	10 562	432	10 130		

Nota: Sensibilidad: SENS 86 %; Especificidad: ESP 15 % ; Valor predictivo positivo: VPP 1 %; Valor predictivo neg: VPN 99 %.

Discusión

Cuando se comparan los resultados obtenidos con series anteriores,^(5,6,7,8) se constata un incremento en la indicación del estudio invasivo. *Quintana Aguilar*,⁽⁸⁾ en su serie de 14 años, obtuvo un total de 6669 estudios cromosómicos prenatales, incluyendo la biopsia de vellosidades coriales dentro de esta muestra. En los últimos 19 años se ha duplicado la realización de la técnica de estudio invasivo, lo cual parece estar relacionado con el incremento de un 10 % de la esperanza de vida de la población femenina.⁽¹⁰⁾

Los resultados analizados muestran que la realización de este tipo de estudio se realiza anticipadamente a la edad establecida por el Manual de Normas y Procedimientos para los servicios de Genética Médica en Cuba,⁽¹¹⁾ el cual orienta su indicación de 38 años en adelante.

Según los resultados mostrados en la tabla 5 se puede constatar cómo a pesar de la alta sensibilidad obtenida para la edad materna como predictor de anomalías cromosómicas (86 %), la tasa de falsos positivos alcanzó el 95,85 % lo cual no coincide con la literatura consultada que generalmente se comporta alrededor del 30 %.^(12,13,14,15)

Existe una conciencia médica de que la única forma de descartar la presencia de dichas patologías cromosómicas es realizando un procedimiento invasivo (biopsia de vellosidades coriales, amniocentesis o cordocentesis) a todas las gestantes para corroborar el cariotipo fetal. Esto no es posible debido al riesgo de pérdida del embarazo (1 %) y a los costos que esta medida genera^(14,15,16), por lo sería de gran utilidad proponer nuevas estrategias de *screening* para estratificar grupos poblacionales de riesgo, así como promover y fortalecer atención prenatal de acuerdo a los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto.

Un mecanismo para mejorar los indicadores actuales es cuantificar el riesgo individualizado de cada gestante lo cual permite ganar en objetividad al realizar un mejor asesoramiento a la gestante. Esto impacta directamente en la disminución de la ansiedad materna y en la valoración correcta del riesgo y beneficio del estudio citogenético.

La ecografía es un procedimiento que no cumple con todos los criterios propuestos por la OMS,⁽¹⁷⁾ pero es un método muy eficaz para el *screening* prenatal disponible en Cuba. Se reconoce que su efectividad está directamente relacionada con la organización racional y dirigida de su práctica, tanto desde el punto de vista de organización sanitaria poblacional como del seguimiento de protocolos adecuados en los centros en que se realiza.^(2,11,15)

Otro instrumento con tendencia de utilización en la actualidad son las calculadoras de riesgo. Se ha convertido en una herramienta imprescindible para reajustar el riesgo a priori aumentando la sensibilidad del asesoramiento e impactando directamente en el uso excesivo de pruebas invasivas. *Fetal Medicine Foundation*, Clínic de Barcelona y todas las asociaciones de Medicina Materna Fetal que utilizan calculadoras de riesgo, establecen como principal parámetro de evaluación la translucencia nucal y hueso nasal. El criterio de edad materna por sí solo establece el 30 % de riesgo, más translucencia 90 % y sumando hueso nasal, translucencia nucal y edad materna se obtiene el 95 % del diagnóstico. Por otra parte, las pruebas de ADN fetal lo incrementan en 2 %.

Conclusiones

A partir del estudio realizado podemos concluir que la avanzada edad materna constituye el principal criterio de indicación para estudio citogenético por amniocentesis en las gestantes de alto riesgo de La Habana, en tanto al indicar dicho estudio basándose solamente en un riesgo a priori condicionado por este marcador, la sensibilidad obtenida es alta, pero a expensas de un alto porcentaje de falsos positivos.

Ello implica que estaríamos realizando procedimientos invasivos, con el riesgo que estos implican para las gestantes y el incremento injustificado e innecesario de los costes y donde se obtiene un elevado porcentaje de resultados diferentes a los esperados en los casos estudiados.

Con esos resultados sería de utilidad la actualización del subprograma de Diagnóstico Prenatal mediante herramientas que permitan recalculer el riesgo individualizado con el objetivo de reclasificar la población de alto riesgo genético.

Referencias bibliográficas

1. Milunsky A. Amniocentesis, líquido amniótico y cultivo de células del líquido amniótico. En: Diagnóstico prenatal de las enfermedades hereditarias. [Internet]. Barcelona: Editora Pediátrica; 1975. p. 19-33. [citado: 20/06/2018]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scieloOrg/php/reflinks.php?refpid=S0138-600X199700010000500003&lng=es&pid=S0138-600X1997000100005>
2. Kypros H. Nicolaidis. La ecografía de las 11-13+6 semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres, [Internet]. 2004. [citado: 20/06/2018]. Disponible en: <https://fetalmedicine.com/fmf/FMF-spanish.pdf>

3. Molina Giraldo S, Gaviria AM, Beltrán Acosta S, Castro CA, Rojas Arias JL, Alfonso Arias D, et al. Consecuencias y complicaciones de la amniocentesis. Experiencia de dos centros latinoamericanos de medicina materno fetal. *Ginecol Obstet Mex.* 2018 abril;86(4):239-246. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i4.1014>
4. Parra M, Cruz M, Borobio V, Bannasar M, Goncé A, Martínez JM, et al. Amniocentesis: guía práctica. *Diagnóstico Prenatal.* [citado: 20/06/2018]. 2014;25(1):20-7. Disponible en: <https://10.1016/j.diapre.2013.07.004>
5. Menéndez F, C.H., Quintana J, Quiñones O, Méndez LA, Nazabal I, Cytogenetic Prenatal Diagnosis in Havana. *Am J Hum Genet.* 1987;43(3). (Supplement).
6. Quintana J, Oliva J, Rondón R, Nazabal JI, Carrillo L, Menéndez F. Cuban experience of chorionic villus sampling: cytogenetic findings. Data from 1987 to 1989. Early fetal diagnosis: recent progress and public health implication. Eds. Macek MA, Ferguson Smith M, Spala KC. Praga: University Press; 1992.
7. Heredero L. Comprehensive national genetic program in a developing country: Cuba. In: Kuliev A, Greendale K, Penchaszadeh VB, Paul NW. (Eds): *Genetic Services Provision: An International Perspective.* Birth Defects Orig Art Ser. 1992;28(3)52-57.
8. Aguilar Q. Resultados del diagnóstico prenatal citogenético en las provincias occidentales de Cuba, 1984-1998. *Revista cubana de Genética Humana.* 1999;1(3).
9. Danisman N, Kahyaoglu S, Celen S, Kahyaoglu I, Candemir Z, Yesilyurt A, et al. A retrospective analysis of amniocenteses performed for advanced maternal age and various other indications in Turkish women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(3):242-5. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.733756>
10. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud. [Internet]. 2017 [citado: 20/06/2018]. Disponible en: <http://www.one.cu/aec2017.htm>
11. Colectivo de autores. Manual de Normas y Procedimientos para los servicios de genética médica en Cuba. págs. 4 y 5. CDICT. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba. [Internet]. 2017 [citado: 20/06/2018]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/manual_normas_proced_genetica/manual_normas_procedim_genetica1.pdf
12. Quiñones OL, Quintana J, Méndez LA, Barrios A, Suárez U, García M, Del Sol M. Frecuencias de reordenamientos cromosómicos estructurales acorde a las indicaciones para estudios citogenéticos prenatales y postnatales. *Rev Cubana Genet Comunit.* [Internet]. 2010 [citado: 20/06/2018];4(3):[aprx. 7 p.] Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v4n3/rcgc060310.pdf>

13. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, F. DA. Procedure related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and metaanalysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):16-26. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.14636>
14. Theodora M, Antsaklis A, Antsaklis P, Blanas K, Daskalakis G, Sindos M, et al. Fetal loss following second trimester amniocentesis. Who is at greater risk? How to counsel pregnant women? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(4):590-5. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1012061>
15. Llanusa Ruíz C, Nodarse Rodríguez A, Enrique Vázquez Y, Carrillo Bermúdez L, Sánchez Lombana R. Valor de los marcadores epidemiológicos y sonográficos como indicadores de riesgo de cromosopatías. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* (citado: 20/01/2019)2009;35(4):75-84. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2009000400009
16. Cruz M, Parra M, Borobio V, Bennasar M, Goncé A, Martínez JM, et al. How to perform an amniocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(6):727-31. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.14680>
17. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience, World Health Organization. [Internet]. 2016 (citado: 20/01/2019). Disponible en: <http://www.clap.ops-oms.org/publicaciones/9789275320334esp.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de ningún tipo en la elaboración de este documento.

Contribución de los autores

Yovany Enrique Vázquez Martínez (recolección y revisión de historias clínicas, diseño de la hoja de datos, cálculos estadígrafos, elaboración y edición del informe final).

María Teresa Lemus Valdés (revisión de historias clínicas para la obtención de datos y redacción parcial del informe).