

## MÉTODOS INVASIVOS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL

### ASPECTOS GENERALES

### ASPECTOS HISTÓRICOS

### BIOPSIA DE VELLOSIDADES

### CORIALES

Aspectos generales

Embriología

Preparación y procesamiento

Técnica transcervical

Contraindicaciones

Procedimiento

Técnica transabdominal

Con una aguja

Con dos agujas

Interpretación de resultados

Complicaciones

### AMNIOCENTESIS

Indicaciones

Análisis cromosómico

Determinación de alfa-feto-proteína

Amnioinfusión

Reductora

Determinación de la densidad óptica

Transfusión intrauterina

Otros estudios

Técnica

Contraindicaciones

Complicaciones

### Fracasos

Imposibilidad de extracción

Fracaso en el cultivo

Cultivo de células maternas

Pseudomosaicismo

### CORDOCENTESIS

Indicaciones

Genéticas

Infeciosas

Isoinmunizaciones

Hemoglobinopatías

Trombocitopenia

Transfusiones intrauterinas

Determinación del pH fetal

Técnica

Contraindicaciones

Complicaciones

Fracasos

### DIAGNÓSTICO GENÉTICO

### PREIMPLANTACIÓN

Biopsia del cuerpo polar

Biopsia de blastómeros

Biopsia del blastocisto

Técnicas genéticas

Hibridación fluorescente in situ

Amplificación del ADN

### CONCLUSIONES

### REFERENCIAS

## ASPECTOS GENERALES

El desarrollo de técnicas que permiten obtener muestras para el estudio genético, bioquímico y fisiológico del feto ha revolucionado la práctica obstétrica de los últimos 20 años. Primero, por la obtención de células fetales en el líquido amniótico para la evaluación de anomalías cromosómicas, luego, por las técnicas para extraer sangre y tejido fetal o coriónico que permiten la identificación del ADN fetal y, más recientemente, se han obtenido células embrionarias antes de que ocurra su implantación a nivel endometrial, es decir, cuando el embrión tiene menos de 6 días de fecundado.

El objetivo de los métodos invasivos en el diagnóstico prenatal es poder detectar anomalías en forma precoz para evitar el desarrollo de fetos que, en muchas ocasiones, tienen malformaciones congénitas incompatibles con la vida o anomalías que pueden representar una carga familiar y social. Por otro lado, con el desarrollo de la ingeniería genética y de las intervenciones quirúrgicas fetales, puede que en un futuro no muy lejano, algunas de estas enfermedades tengan una terapéutica adecuada antes del nacimiento.

Antes de practicar cualquier procedimiento invasivo para el diagnóstico prenatal, se debe brindar un adecuado asesoramiento genético a la pareja, explicando los factores de riesgo de enfermedades genéticas, cuáles son los diferentes métodos, la eficacia, a qué edad gestacional se realizan y sus posibles complicaciones. En este capítulo se analizan las técnicas disponibles como: biopsia de vellosidades coriales, amniocentesis y cordocentesis, y las técnicas experimentales preimplantación como la biopsia de cuerpo polar, blastómeras y blastocisto.

## ASPECTOS HISTÓRICOS

La primera descripción del uso de la amniocentesis transabdominal fue hecha por **Lamb**, en 1881, para la descompresión abdominal en una paciente con polihidramnios. En la época moderna, se le atribuye a **Menee**, en 1930, el primer trabajo en el que se señala el uso de la amniocentesis para inyectar material de contraste intraamniótico, para evaluar el feto y la placenta, en una técnica que llamó amniografía. El primer uso de la amniocentesis para la evaluación de los fetos con enfermedad por inmunización Rh, se le atribuye a **Douglas Bevis**, en 1953, quien encontró que si los pigmentos de bilirrubina y oxihemoglobina estaban presentes en el líquido, la posibilidad de que el recién naci-

do tuviera un **kernicterus** era muy alta. Posteriormente **Liley**, en 1961, descubre la relación entre la absorción espectral del líquido amniótico teñido con bilirrubina y la severidad de la enfermedad por incompatibilidad Rh.

La amniocentesis con fines genéticos fue realizada por primera vez por **Fuchs y Riss**, en 1956, quienes determinaron el sexo fetal a partir de material cromosómico obtenido de células suspendidas en el líquido amniótico. Posteriormente **Steele y Breg**, en 1966, demostraron que las células obtenidas del líquido amniótico podían ser cultivadas para evaluar el cariotipo fetal. **Brock y Stucliffe**, en 1972, descubren que los niveles elevados de alfa-feto-proteína en el líquido amniótico se asocian con defectos abiertos del tubo neural.

La biopsia de vellosidades coriales (BVC) es una técnica desarrollada más recientemente y es **Evans**, en 1972, quien señala la obtención de células coriales, para análisis cromosómico, en embriones de ratones. Posteriormente **Hahnemann**, en 1974, realiza la primera BVC con análisis cromosómico, en muestras obtenidas por vía transcervical, a pacientes a las que se les iba a interrumpir el embarazo. El primer diagnóstico prenatal atribuido a esta técnica fue realizado en China, en 1975, donde se diagnosticó el sexo de 6 fetos. Posteriormente **Niazi**, en 1981, tiene éxito cultivando fibroblastos y vellosidades coriales para estudio cromosómico y **Simoni**, en 1983, describe una técnica para el análisis bioquímico y cromosómico directo, sin necesidad de cultivo.

Los primeros en obtener muestras de sangre fetal para estudio cromosómico fueron **Alter y Nathan**, en 1976, quienes, con un fetoscopio, lograron el diagnóstico de un feto con drepanocitosis. Luego **Dafos**, en 1983, logra obtener sangre del cordón umbilical; para ello utilizó una aguja guiada por ultrasonido a través del abdomen materno. La técnica conocida con el nombre de cordocentesis es la más empleada para extraer sangre fetal en el diagnóstico prenatal (O'Dowd and Phillipp, 1994).

## BIOPSIA DE VELLOSIDADES CORIALES

### Aspectos generales

El mayor problema de la amniocentesis convencional es que se realiza entre las semanas 16 y 18 y el resultado se obtiene 3 a 4 semanas más tarde, por lo que en caso de una alteración genética, el vaciamiento uterino se debe realizar en un embarazo tardío, con una mayor morbimortalidad materna; por otra parte, a esta edad gestacional ya puede que se perciban los movimientos fetales y el trauma emocional de una interrupción es mayor.

La BVC, consiste en la introducción de un catéter, aguja o instrumentos para biopsia en el interior del corion frondoso por vía transcervical o transabdominal y así obtener una muestra para diagnóstico prenatal. La muestra es adecuada para el estudio en el 95% de los casos (Kuliev et al, 1994). La BVC se puede realizar desde las semanas 7 y 8 de gestación; sin embargo, el momento óptimo es entre las semanas 10 y 12 (Yunis y col, 1994). Además, la técnica para analizar la muestra ha reducido el tiempo de espera entre la toma y el diagnóstico, con lo que el cariotipo fetal se obtiene en el primer trimestre del embarazo, cuando la interrupción tiene menos consecuencias.

Debido a que la incidencia de aborto espontáneo en las primeras semanas de embarazo es de un 15% y que las pérdidas embrionarias atribuibles al procedimiento son de un 7%, es preferible realizar la biopsia entre las semanas 10 y 12, porque así se descarta un número significativo de abortos tempranos espontáneos con cariotipo anormal (Shemmer y Johnson, 1993).

## Embriología

A las 72 horas de fertilización, la blástula de 58 células se ha diferenciado en 5 células capaces de generar un embrión, que forman la capa celular interna, y 53 células destinadas a formar el trofoblasto, que forman la capa celular externa. Poco después de la implantación, el trofoblasto prolifera rápidamente e invade la decidua envolvente perforando los vasos sanguíneos maternos, luego, se produce la fusión de las vacuolas citoplasmáticas para formar las lagunas mayores que se llenan pronto de sangre materna. Al unirse las lagunas forman un complicado laberinto con particiones de columnas trofoblásticas sólidas que representan los tallos vellosos primarios.

Las vellosidades se pueden distinguir fácilmente alrededor del día 12 de la fecundación, cuando el trofoblasto sólido es invadido por un núcleo mesenquimatoso, que forma las vellosidades secundarias. Debido a que la angiogénesis tiene lugar in situ, a partir de los núcleos mesenquimatosos, las vellosidades resultantes se califican de terciarias. Unas 3 semanas después de la fecundación, el trofoblasto se diferencia en células cuboides o casi redondas, con un citoplasma claro y núcleos vesiculares que se tiñen ligeramente, que son los llamados citotrofoblastos o **células de Langerhans** y un sincitio externo, con núcleos teñidos de oscuro y dispersos de un modo irregular dentro de un citoplasma granulado que es el llamado sincitiotrofoblasto.

Aproximadamente a las 6 semanas de haber ocurrido la fecundación, las vellosidades en contacto con la decidua basal, proliferan para formar el corion frondoso, que es el componente fetal de la placenta, mientras que las que están

en contacto con la decidua capsular, dejan de crecer y experimentan una degeneración casi completa, formando así el corion calvo. La biopsia de vellosidades coriales es obtenida del corion frondoso, que está formada por tres capas: la interna, que tiene un núcleo mesodérmico; la media, formada por citotrofoblasto; y la externa, formada por sincitiotrofoblasto (Stone and Lockwood, 1993).

## Preparación y procesamiento

Antes del procedimiento, se debe realizar una historia clínica que incluya árbol genealógico y dar un consejo genético basado en los antecedentes familiares y de embarazos anteriores. Se deben evaluar los riesgos y las limitaciones del procedimiento e informar a la pareja de ello, para que firmen la hoja de consentimiento. También se debe realizar un ultrasonido para evaluar la posición del corion y la situación del embrión y, por último, preparar el laboratorio para procesar la muestra.

Las vellosidades pueden ser procesadas citogenéticamente con una preparación directa, cuyo resultado está disponible en un lapso de 3 a 4 días, o a través de cultivo de tejido corial que por lo común requiere de 6 a 8 días. La mayoría de los laboratorios esperan los dos resultados, antes de dar una conclusión definitiva. Mientras que el método directo permite resultados rápidos sobre el citotrofoblasto y minimiza la contaminación debida a la decidua materna, el cultivo del tejido corial está sujeto a la contaminación con células maternas, pero es mejor para identificar y determinar discrepancias que pudieran existir entre el citotrofoblasto y el estado fetal (Bianchi et al, 1993).

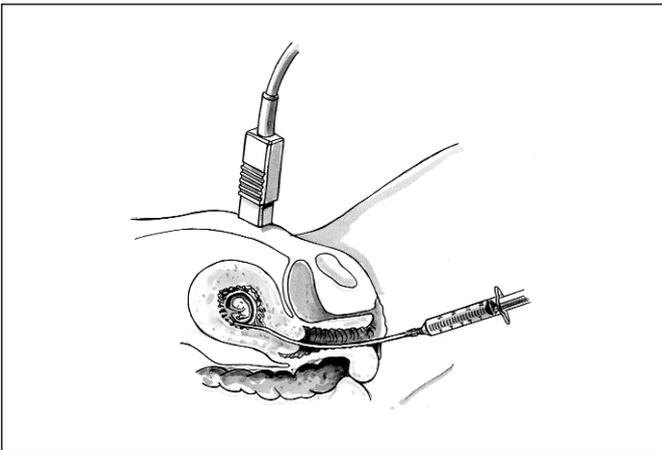
## Técnica transcervical

El procedimiento debe ser precedido por una evaluación ecográfica, con la finalidad de confirmar la presencia de actividad cardíaca fetal, biometría para precisar la edad gestacional, determinación de la localización del corion, estado de plenitud de la vejiga urinaria y posición del útero.

**Contraindicaciones.** No se debe practicar el procedimiento cuando existen enfermedades que contaminen la muestra o impidan la introducción del catéter, como lo son el herpes genital activo, la cervicitis y vaginitis, los pólipos cervicales y los fibromas cervicales.

**Procedimiento.** Con la paciente en posición de litotomía se realiza lo siguiente (fig. 5-1) (Kuliev et al, 1994).

1. Antisepsia del periné, vagina y cuello uterino.
2. Colocación de espéculo vaginal estéril para identificar el cuello uterino.
3. Fijación del cuello con una pinza de Pozzi o similar, colocada en el labio anterior.
4. Identificación ecográfica del trayecto a seguir por el instrumento de biopsia, que es un catéter de polietileno de 1,5 mm de diámetro con estilete maleable de acero inoxidable de punta redondeada (tipo Portex, Cook, Trophocan, Keene, etc.).
5. Introducción cuidadosa del instrumento bajo visión ecográfica. La parte distal del catéter se moldea con una pequeña curva en su porción distal para que pueda pasar a través del cuello sin ningún tipo de resistencia. Se introduce hasta alcanzar el orificio interno y se orienta hacia el corion frondoso, mediante movimientos de rotación, bajo visión ecográfica.
6. Se extrae la guía del catéter y se conecta con una jeringa de 20 cc que contenga de 2 a 4 cc de medio de cultivo con heparina. Si la muestra se contamina con sangre se dificulta el análisis por eso se debe utilizar heparina para evitar la coagulación.
7. Se realiza presión negativa en la jeringa para succionar el material. Una vez creado el vacío, se retira lentamente la jeringa y el catéter.
8. Se revisa la muestra en la inyectadora, para determinar tanto la cantidad como la calidad. Si se considera que la muestra no es adecuada, se repite el procedimiento con otro catéter. En caso de fracasar en un segundo intento, se debe postergar el estudio o realizar una amniocentesis posterior.
9. Se coloca la muestra obtenida en medios especiales para el posterior análisis citogenético, se limpian las vellosidades coriales y se deja libre de decidua para el estudio posterior.



**Figura 5-1.**

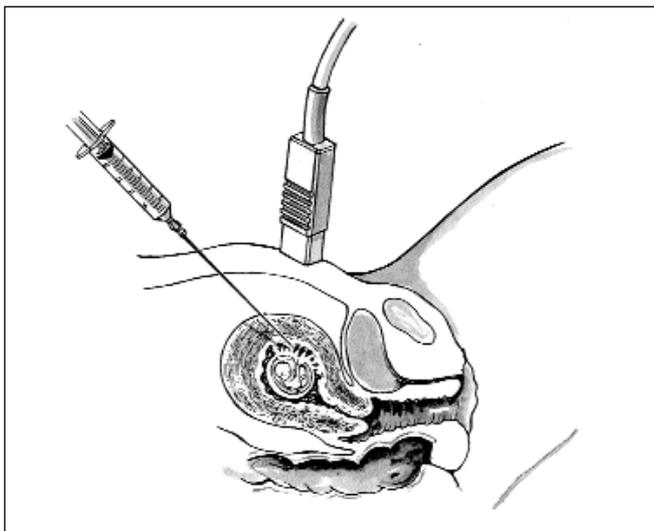
Técnica transcervical para la biopsia de las vellosidades coriales.

## Técnica transabdominal

El procedimiento por vía transabdominal es más sencillo que el transcervical, la muestra que se obtiene es de mejor calidad, la incidencia de complicaciones es menor y la paciente tolera mejor el procedimiento (Kriplani et al, 1997). El procedimiento se puede hacer con una o dos agujas.

**Con una aguja.** Con la paciente en posición decúbito dorsal y con la vejiga urinaria vacía se realiza lo siguiente (fig. 5-2).

1. Antisepsia del abdomen con solución antiséptica y colocación de campos estériles.
2. Colocación de un guante estéril sobre el transductor del ultrasonido, al cual se le aplica una capa de gel para facilitar la transmisión del sonido.
3. Identificación ecográfica del trayecto a seguir por el instrumento de biopsia, tomando en consideración el punto donde debe llegar en el trofoblasto, partiendo del sitio de inserción.
4. Introducción del instrumento de biopsia en la piel y en el tejido celular subcutáneo. No es indispensable la anestesia local porque es un procedimiento bien tolerado, pero deberá disponerse de anestesia local en el caso que la paciente la solicite.
5. Bajo visión ecográfica continua, se introduce la aguja de punción espinal calibre 19 ó 20 hasta que alcance el trofoblasto en la zona más ancha, siguiendo un trayecto paralelo a la placa coriónica hasta el espesor del corion frondoso, con una ubicación intermedia entre la pared uterina y la membrana del saco gestacional.
6. Fijando manualmente la aguja, se retira el mandril o estilete y se acopla una inyectadora de 20 cc que contiene 5 cc de medio de cultivo celular.
7. Se realiza presión negativa en la jeringa, recorriendo la placa coriónica con movimientos hacia adentro y afuera, sin extenderse más allá de las membranas ovulares, de cuatro a cinco oportunidades, hasta obtener suficiente material (Brambati et al, 1987).



**Figura 5-2.**  
Técnica transabdominal con una aguja para la biopsia de las vellosidades coriales.

**Con dos agujas.** El procedimiento con dos agujas es similar al anterior. Se utiliza una aguja espinal externa calibre 18 y otra interna calibre 22. Una vez introducida la aguja externa, como se describió anteriormente, se introduce en su interior la otra aguja, que permite obtener la muestra y llegar al corion, en caso de necesitar mayor cantidad de material (Brambati et al, 1987).

En la mayoría de los casos se obtiene una muestra similar con las técnicas transcervical y transabdominal y no se han encontrado diferencias del peso al nacer, de la edad gestacional en el momento del parto o de malformaciones congénitas entre los dos procedimientos.

### Interpretación de resultados

La BVC se basa en el principio de que la constitución genética del feto y de los tejidos extraembrionarios es idéntica; sin embargo, si bien el feto y la placenta tienen un origen común, el cariotipo que se encuentra en la BVC no siempre refleja el del feto. Cuando se detecta un mosaicismo, la interpretación de los resultados es compleja y difícil. El consejo genético antes de la biopsia, debería incluir una explicación acerca de la frecuencia y el significado del mosaicismo placentario, el cual se refiere a la presencia de dos o más líneas celulares con diferente complemento cromosómico. Esta posible discordancia entre el diagnóstico citogenético prenatal y el cariotipo fetal orientado hacia un mosaicismo ocurre entre el 1% y el 2% de los casos y se puede originar por falta de disyunción, retraso de la anafase o bien por un

reordenamiento estructural, en etapas tempranas del desarrollo embrionario (Fryburg, 1993).

Si bien el mosaicismo cromosómico se encuentra entre el 1% y el 2% de los casos, la mayoría de las veces se limita a los tejidos extraembrionarios y se origina de una dicotomía entre la constitución cromosómica de la placenta y de los tejidos fetales, resultado de mutaciones que se presentan en el mesodermo extraembrionario o en el trofoblasto. El mosaicismo generalizado, se origina por una mutación de los eventos de la primera o segunda división meiótica, dando lugar a una afección de todos los tejidos del feto.

Al tener el diagnóstico de mosaicismo, se debe realizar una evaluación ecográfica de la cantidad de líquido amniótico y la presencia de malformaciones, para luego realizar una amniocentesis, cordocentesis o biopsia de piel que permitirán conocer el cariotipo real del feto. Si los estudios revelan que el feto es normal y se concluye que el mosaicismo se confina a los tejidos

extraembrionarios, la mayoría de las veces se obtendrá un recién nacido normal. Cuando el mosaicismo está limitado únicamente a la placenta, existe un aumento de la tasa de pérdida fetal hasta de un 16,7%, a diferencia de los que no tienen mosaicismo en la placenta que es del 2,7%. También se asocia con restricción del crecimiento intrauterino y anomalías morfológicas (Breed et al, 1991).

### Complicaciones

Las complicaciones de la BVC son las siguientes (Brambati et al, 1987).

1. La pérdida del embarazo se presenta en aproximadamente el 4% de los casos y representa la complicación más frecuente.
2. El hematoma subcoriónico se puede poner en evidencia inmediatamente después de la toma de la muestra por vía transcervical en un 4% de las pacientes, usualmente desaparece antes de la semana 16 y no se asocia con otras complicaciones.
3. La ruptura franca de membranas puede ocurrir en el 0,5% de los casos, lo cual conlleva a la pérdida del embarazo.
4. El oligoamnios en el segundo trimestre del embarazo, no relacionado con la ruptura de las membranas, es una complicación que se presenta en el 0,5% de los casos. Esta disminución del líquido amniótico puede ocurrir como consecuencia de una lesión de las membranas durante el procedimiento que ocasiona una pérdida lenta de líquido que no es percibida por la paciente.
5. La infección puede ser causada por la introducción

de la flora vaginal hacia el útero y puede producir una corioamnionitis, pero con una baja incidencia en ambos tipos de procedimientos.

6. Puede ocurrir una hemorragia transplacentaria con sensibilización en mujeres Rh negativas, por lo que se considera prudente administrar inmunoglobulina Rh a las mujeres Rh negativas no sensibilizadas (Hogge et al, 1986). También puede empeorar una isoimmunización preexistente.

Se ha sugerido que la BVC puede estar asociada con una mayor incidencia de defectos en las extremidades y del **síndrome de hipogenesia buco-mandibular**, cuando se realiza antes de la semana 9. El mecanismo mediante el cual la BVC pudiera originar una malformación fetal no está claro, se ha sugerido que la ruptura placentaria puede causar hipoperfusión, embolismo placentario hacia los vasos fetales o vasoconstricción, con lo cual se disminuye el riego sanguíneo necesario para el desarrollo del órgano o extremidad; sin embargo, ninguna de estas teorías se han podido demostrar (Mahoney, 1991).

## AMNIOCENTESIS

La amniocentesis consiste en la punción de la membrana amniótica con una aguja para extraer o introducir líquidos en la cavidad amniótica con fines diagnósticos y/o terapéuticos. Antiguamente se realizaba mediante la introducción, a ciegas, de una aguja en el útero por vía abdominal o transcervical. Actualmente se introduce la aguja guiada bajo visión ecográfica continua, hasta un lago de líquido amniótico, con el fin de evitar la punción accidental del feto.

El líquido amniótico está formado, en etapas tempranas del embarazo, por componentes que provienen principalmente de la circulación materna a través de la membrana amniótica, del espacio intervelloso y de la piel fetal. A medida que progresa el embarazo, el aparato respiratorio, urinario y digestivo del feto tienen como principal función producir líquido amniótico, en el cual se encuentran células procedentes de la exfoliación fetal necesarias para el diagnóstico genético prenatal. En vista de que las células suspendidas en el líquido amniótico rara vez experimentan división, deben ser colocadas en un medio de cultivo especial para promover la mitosis y hacer posible el análisis citogenético para el estudio cromosómico y de errores innatos del metabolismo. Además, se pueden hacer estudios celulares, bioquímicos, espectrofotométricos y bacterianos que permiten tener una idea del ambiente intraamniótico y fetal. (Piras y col, 1984). Esta exploración puede ser hecha a partir de las semanas 8 y 9 de gestación hasta el término; sin embargo, para el diagnóstico genético, se realiza entre las semanas 14 y 18, aunque algunos prefieren realizarla entre

las semanas 16 y 20. La amniocentesis temprana es aquella que se hace antes de la semana 15, en la mayoría de los casos, entre las semanas 11 y 14 (González y col, 1996).

Con la amniocentesis no se puede garantizar un recién nacido normal porque sólo detecta defectos cromosómicos. La amniocentesis no sirve para el diagnóstico de problemas estructurales como labio leporino, paladar hendido, cardiopatías congénitas, hipospadia, estenosis pilórica, luxación congénita de cadera o bien defectos causados por exposición a sustancias teratogénicas, a menos que estén asociados a un defecto genético.

## Indicaciones

Dentro de las indicaciones de la amniocentesis se encuentran las señaladas en la tabla 5-1, de las cuales sólo se describen las de uso más frecuente.

**Análisis cromosómico.** Debido a que las células suspendidas en el líquido amniótico no crecen y no se dividen activamente, necesitan ser cultivadas y estimuladas para crecer y dividirse, en un proceso que dura de 7 a 14 días. Posterior al crecimiento, la membrana externa se rompe y libera los cromosomas que son teñidos y visualizados con la técnica de "bandas". Luego se agrupan en 23 pares, para ser examinados y contados y así poner en evidencia posibles deleciones, traslocaciones y mosaicismo, así como alteraciones ligadas al cromosoma sexual. También permite determinar el sexo del feto.

La alteración más común es la trisomía, las más frecuentes son: la 13 (**síndrome de Patau**), la 18 (**síndrome de Edward**) y la 21 (**síndrome de Down**), otras patologías menos frecuentes, son el **síndrome de Cri-du-Chat (síndrome del grito del gato)**, la monosomía 45X (**síndrome de Turner**), la trisomía 47XXY (**síndrome de Klinefelter**), la trisomía 16, las monosomías y las alteraciones ligadas al cromosoma sexual, tales como la hemofilia y la **distrofia muscular de Duchenne**.

La trisomía 21 está relacionada con la edad materna y es más frecuente en mujeres que tengan 35 años o más para el momento del parto. El riesgo de trisomía para este grupo etario, es de aproximadamente 1/180, igual al riesgo de abortos como consecuencia de la amniocentesis que es de 1/200 (NICHD, 1976). No es una conducta adecuada realizar estudios citogenéticos prenatales a todas las pacientes embarazadas, debido a que el riesgo del procedimiento es mayor al de la probabilidad de tener un hijo con anomalías cromosómicas.

**Determinación de alfa-feto-proteína.** La cuantificación de los niveles de alfa-feto-proteína (AFP) en el líquido amniótico se realiza para descartar defec-

**Tabla 5-1.** Indicaciones de amniocentesis.

<p><b>Genéticas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hijo previo con alteración cromosómica</li> <li>Mujer con 35 años o más para el momento del parto</li> <li>Elevado riesgo en el despistaje sérico del síndrome de Down (alfa-feto-proteína, HCG y estriol)</li> <li>Resultados anormales de alfa-feto-proteína sérica</li> <li>Antecedente personal y/o familiar de defecto genético, malformación congénita o de anomalías ligadas al cromosoma sexual</li> <li>Alteraciones cromosómicas estructurales en uno de los progenitores</li> <li>Padres portadores de defecto genético</li> <li>Malformación fetal actual diagnosticada por ultrasonido, compatible con anomalía cromosómica</li> <li>Pérdida fetal recurrente</li> <li>Determinación del sexo del feto</li> </ul> <p><b>Oligoamnios</b></p> <p><b>Polihidramnios</b></p> <p>Densidad óptica en mujer Rh negativa sensibilizada</p> <p>Transfusiones intrauterinas</p> <p>Estudios bioquímicos para detección de desórdenes metabólicos</p> <p>Inyección de medios de contraste para amniografía, fetografía y melografía</p> <p>Inyección de soluciones hipertónicas o prostaglandinas para interrupción del embarazo</p> <p>Diagnóstico de madurez pulmonar fetal</p> <p>Evaluación del bienestar fetal</p>
--

tos estructurales de la pared abdominal anterior y del tubo neural, como espina bífida, meningocele y anencefalia, trisomías 18 (**síndrome de Edwards**) y 21 (**síndrome de Down**), en antecedentes familiares de espina bífida y en aquellas madres que están tomando ácido valpróico o carbamazepina, porque incrementan el riesgo de espina bífida. Si el nivel de AFP en el líquido amniótico está dentro de límites normales para la edad gestacional y ecográficamente la columna y pared abdominal están normales, se puede descartar una espina bífida o un defecto de la pared abdominal, así como patologías genéticas o el **síndrome de Down**, con un 99% de seguridad (Sepulveda et al, 1995).

**Amnioinfusión.** Se ha utilizado en los casos de oligoamnios severo precoz, con el fin de aumentar la cantidad de líquido amniótico y así practicar un ade-

cuado estudio ecosonográfico para descartar anomalías congénitas. También como medida terapéutica, para aumentar la cantidad de líquido hasta que el embarazo sea viable, para lo cual se realiza la infusión de 500 a 1 000 cc de solución fisiológica en la cavidad amniótica y llevar el índice de líquido amniótico a 16 cm (Ogundipe et al, 1994) (ver cap. 22).

**Reductora.** En el polihidramnios severo, con la paciente sintomática, se ha practicado la extracción del líquido amniótico en cantidad suficiente para que la paciente embarazada se torne asintomática, por lo común se requiere extraer de 500 a 1 000 cc. Tiene la desventaja de ser una medida paliativa y no curativa porque el líquido amniótico se repone rápidamente y el procedimiento debe repetirse varias veces, hasta que el feto esté maduro y se pueda interrumpir el embarazo (ver cap. 22).

**Determinación de la densidad óptica.** Se utiliza en el manejo de los embarazos de madres Rh negativo sensibilizadas que resulten afectadas por isoimmunización. A través de la densidad óptica obtenida por espectrofotometría del líquido amniótico se puede estimar el grado de compromiso fetal. Mediante esta determinación se puede decidir la conducta más apropiada a seguir en la realización de transfusiones intrauterinas o el momento de la interrupción del embarazo (ver cap. 29).

**Transfusión intrauterina.** Para efectuar transfusiones intrauterinas en las pacientes Rh negativo sensibilizadas, se realiza la punción del abdomen materno y luego del abdomen o el cordón fetal para administrar sangre y, de esta forma, mejorar el pronóstico del embarazo (ver cap. 29).

**Otros estudios.** Se pueden determinar ciertas hemoglobinopatías mediante la determinación de los respectivos marcadores y alrededor de 70 alteraciones metabólicas de los lípidos, aminoácidos y carbohidratos. También se pueden realizar estudios de madurez fetal, muchos de los cuales están en desuso, entre los cuales se encuentran: estudios citológicos para estimar el peso fetal; la creatinina, para estimar la madurez renal y muscular del feto; la bilirrubina, como índice de madurez hepática; la osmolaridad, como índice de madurez renal y la relación lecitina/esfingomielina, como índice de madurez pulmonar. Entre los que sirven para estimar el bienestar fetal se encuentran: la determinación de bilirrubina, estradiol, eritropoyetina fetal, deshidrogenasa láctica, estado ácido-base y fosfatasa alcalina.

## Técnica

La amniocentesis debe ser realizada por un especialista con experiencia porque la incidencia de complicaciones está directamente relacionada con el número de procedimientos realizados por año o por mes. Previamente se realiza una historia clínica detallada, con especial énfasis en los aspectos genéticos, para dar un consejo genético que evalúe los riesgos, limitaciones y beneficios. Se debe explicar el procedimiento a seguir, para obtener un consentimiento escrito firmado por la pareja. El procedimiento debe ser precedido por una evaluación ecográfica con la finalidad de confirmar: actividad cardíaca fetal, biometría para determinar edad gestacional y crecimiento apropiado, posición del feto, localización placentaria, evaluar la cantidad de líquido amniótico para identificar un lago donde punzar, posición y estado de la vejiga urinaria y posición

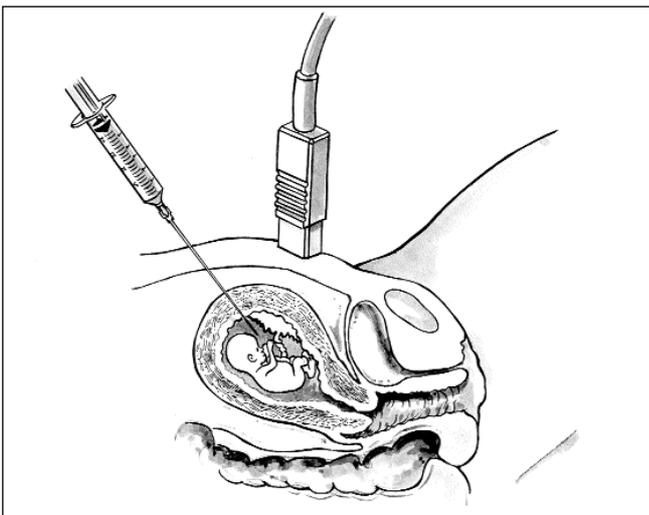
del útero. En la ecosonografía se debe hacer estudio de normalidad anatómica fetal porque un estudio genético normal, no necesariamente significa que el feto es normal. Con la paciente en posición de decúbito dorsal y con la vejiga vacía se procede de la forma como se especifica a continuación (fig. 5-3).

1. Antisepsia del abdomen con solución antiséptica y colocación de campos estériles.
2. Colocación de un guante estéril sobre el transductor ecográfico, al cual se le aplica una capa de gel para facilitar la transmisión del sonido.
3. Identificación ecográfica del trayecto a seguir por la aguja. Localización de un lago de líquido amniótico libre de partes fetales, lo más alejado del polo cefálico, mediante compresión del abdomen materno con un dedo de tal manera que se produzca una sombra ecográfica por debajo del dedo y decidir el trayecto de la aguja.
4. Introducción de una aguja de punción espinal número 20 ó 22 mediante la técnica de manos libres o con guía mecánica. No es indispensable la anestesia local porque, por lo común, es un procedimiento bien tolerado, pero se debe utilizar en el caso que la paciente la solicite.
5. Bajo visión ecográfica continua, se introduce la aguja hasta el lago de líquido amniótico.
6. Fijando manualmente la aguja, se retira el mandril o estilete y se acopla a una inyectora de 3 cc.
7. Se realiza presión negativa en la jeringa, se extraen 1 ó 2 cc para desechar, con el fin de evitar contaminación con células maternas que se pueden encontrar en la aguja, además de poner en evidencia la presencia de sangre en los casos de punciones traumáticas.
8. Luego se utiliza una nueva jeringa de 10 ó 20 cc. La succión debe ser suave y sostenida a razón de 1 cc por segundo, hasta extraer 1 cc de líquido por cada semana de gestación (Shemmer y Johnson, 1993).
9. Desconectar la jeringa y luego retirar la aguja, con un movimiento longitudinal, sin colocar nuevamente el mandril.
10. Demostrar la actividad cardíaca fetal al terminar la exploración.

En algunos casos, el procedimiento se debe realizar por vía transplacentaria, debido a su ubicación en la pared anterior del útero. Cuando esto sucede, se debe introducir la aguja y atravesar la placenta a uno o dos centímetros del borde externo con la finalidad de evitar los lagos marginales y llegar al bolsillo o lago amniótico. Aunque algunos sugieren evitar la punción transplacentaria, hay estudios que confirman que la punción transplacentaria es inclusive más

segura que la no transplacentaria (Zolmierczyk et al, 1997).

La técnica de la amniocentesis en los embarazos múltiples es similar a la descrita. Se punza el primer saco, se extrae el líquido y se inyecta un colorante que puede ser vitamina B o sangre materna. Posteriormente, con otra aguja, se realiza una nueva punción, previa identificación de un nuevo trayecto para caer en el lago amniótico del segundo saco. Si el líquido aspirado en el segundo saco está coloreado, significa que se punzó de nuevo el primer saco; en cambio, si el líquido que se extrae es claro, la punción es correcta (Filkins and Russo, 1984). Existe otro método mediante una sola punción cerca de la membrana que separa los dos sacos. Se aspira primero uno de los sacos y luego se atraviesa la membrana que separa los dos sacos para aspirar el líquido contenido en el otro saco. Para evitar la contaminación de la segunda muestra con líquido amniótico del primer saco, se descartan 1 ó 2 cc de la segunda muestra. Este procedimiento pudiera causar una rotura de la membrana que separa los dos sacos creando un saco monoamniótico que aumenta el riesgo de pérdida fetal (Jeanty et al, 1983).



**Figura 5-3.**  
Técnica de la amniocentesis.

Las causas más frecuentes de falta de obtención de líquido amniótico son las siguientes.

1. Localización incorrecta de la punta de la aguja.
2. Presencia de partes fetales cerca de la aguja.
3. Contracción uterina localizada.
4. Succión de partículas del líquido amniótico.
5. Presencia de coágulos en la aguja por punciones traumáticas.
6. Succión del cordón umbilical.

En caso de no obtener líquido, la aguja se identifica por ultrasonido para verificar si se encuentra dentro del lago amniótico o si está en el músculo uterino o en el espesor de la placenta. Luego del procedimiento, la paciente no debe realizar tareas pesadas por uno a dos días y avisar en caso de fiebre, sangrado genital, calambres o dolor abdominal severo. Se puede presentar dolor leve tipo dismenorrea, dolor tipo cólico y calambres leves que no deben causar alarma, incluso pudiera ser considerado como normal una pequeña pérdida de líquido por vagina. La mayoría de las pacientes refieren sólo dolor en el sitio de la amniocentesis y calambres o contracciones leves.

### Contraindicaciones

La amniocentesis no debe ser realizada en caso de sangrado genital activo o muy reciente, dolor de tipo cólico en hipogastrio, amenaza de aborto o en caso de cualquier infección de tipo viral o bacteriana activa.

### Complicaciones

Aun cuando es un procedimiento de utilidad comprobada y a pesar del pequeño riesgo para la madre y el feto, no se puede asegurar que sea inocuo porque implica una serie de riesgos materno-fetales que se pueden apreciar en la tabla 5-2 (Tabor et al, 1986).

Las complicaciones fetales más frecuentes, después del aborto, son las punciones directas, que se presentan entre el 0,1% y el 3% de los casos. La incidencia es menor si el procedimiento se realiza bajo visión ecográfica continua. Cuando sucede, en la mayoría de los casos no tiene consecuencias graves (NICHD, 1976). El aborto es el principal riesgo de la amniocentesis; sin embargo, hay desacuerdo en cuanto a la incidencia, algunos estudios señalan que no existe diferencia significativa en la incidencia de aborto cuando se comparan las pacientes en las que se practicó la amniocentesis con las que no fueron sometidas al procedimiento. En general, se acepta que la incidencia de aborto a las 16 semanas de gestación oscila entre 0,5% y 1,5%, sin incremento significativo de la pérdida del embarazo a medida que progresa la gestación (Tabor et al, 1986). En las amniocentesis tempranas existe un mayor riesgo de aborto, que ocurre entre el 3,5% y el 5% (Hanson et al, 1992). Las complicaciones maternas más frecuentes son la corioamnionitis, ocasionada por la flora cutánea e intestinal, y la hemorragia transplacentaria que puede causar una sensibilización al factor Rh, por lo que se debe administrar inmunoglobulina Rh de manera profiláctica a todas las madres Rh negativas (ver cap. 29).

### Fracasos

**Imposibilidad de extracción.** El fracaso en la obtención del líquido amniótico puede ocurrir por diver-

**Tabla 5-2.** Riesgos materno-fetales de la amniocentesis.

<b>Maternos</b>	
Amenaza de aborto	
Aborto (0,5% a 1,5%)	
Náuseas y vómitos por reflejo vagal	
Infección y corioamnionitis (<1%)	
Pérdida de líquido amniótico (1% a 3 %)	
Ruptura de membranas	
Dolor tipo cólico en hipogastrio	
Contracciones uterinas	
Hemorragia genital	
Hemorragia intraamniótica	
Hemorragia transplacentaria (5%)	
Enfermedad hemolítica perinatal	
Embolia de líquido amniótico	
Lesiones a órganos maternos	
<b>Fetales</b>	
Punción cutánea	
Deformidades en miembros (pie equino, luxación de cadera)	
Banda amniótica	
Hipoplasia pulmonar	
Atresia intestinal	
Fístula ileo-cutánea	
Gangrena de alguna extremidad fetal	
Ceguera unioocular	
Daño nervioso periférico	
Muerte fetal por hemorragia	

(Tabor et al, 1986)

sas causas, entre las que se destacan: obesidad, miomatosis uterina, placenta en cara anterior del útero, situación del feto, oligoamnios, etc. Además, puede ocurrir el efecto de "tienda de campaña" debido a una separación entre el amnios y el corion que dificulta la perforación. Esto suele ocurrir antes de la semana 14 y el líquido que se aspira es el que se encuentra entre estas dos membranas. Para resolver esta situación, se debe introducir más vigorosamente la aguja, se rota entre 90° y 180° o se lleva hasta la pared posterior del útero y luego se retira lentamente hasta caer en la cavidad amniótica. Otra alternativa consiste en retirar la aguja y seleccionar otro sitio de punción. La aguja puede obstru-

irse con coágulos, en caso de que el aspirado inicial sea sanguinolento, lo que sugiere que la aguja no atravesó toda la pared uterina o toda la placenta.

**Fracaso en el cultivo.** El problema más común es el fracaso del cultivo celular que se presenta entre el 0,2% y el 2% de los casos. Cuando esto ocurre se debe repetir la amniocentesis (Piras y col, 1984). El cultivo tisular puede fracasar si la muestra está contaminada y hay proliferación bacteriana, porque las células no responden a las condiciones del laboratorio o bien el volumen de la muestra es insuficiente.

**Cultivo de células maternas.** Otra posibilidad de error es la contaminación con células maternas, que se presenta en el 0,3% de los casos. En estos casos, las células que se examinan son las maternas en lugar de las fetales, lo que ocasiona un diagnóstico erróneo. Para disminuir el riesgo de contaminación con células maternas, se debe descartar de 1 a 2 cc del líquido amniótico aspirado, utilizar una nueva inyectadora y continuar la extracción (Piras y col, 1984).

**Pseudomosaicismo.** Puede ocurrir entre el 2% y 3% de los casos y, por lo general, es de un solo cultivo o clon celular y no es representativo del cariotipo fetal, por lo que carece de significado clínico (Piras y col, 1984).

## CORDOCENTESIS

La cordocentesis consiste en la punción de uno de los vasos del cordón umbilical, preferiblemente, de la vena umbilical. Se introduce la aguja, guiada mediante visión ecográfica continua, a través del abdomen materno dentro del útero y se busca punzar alguno de los vasos sanguíneos del cordón fetal para obtener sangre con fines diagnósticos como estudios citogenéticos, moleculares y bioquímicos. También se puede realizar con fines terapéuticos, como la administración de drogas o las transfusiones. La cordocentesis se ha convertido en el método invasivo ideal para la obtención de sangre fetal y se puede realizar a partir del segundo trimestre hasta el término del embarazo.

### Indicaciones

**Genéticas.** Es la indicación más frecuente porque permite una rápida identificación del cariotipo fetal. Las indicaciones son las siguientes.

1. Embarazada de 35 años o más para el momento del parto.
2. Riesgo elevado en el despistaje sérico de **síndrome de Down**.
3. Resultados anormales de alfa-feto-proteína sérica.
4. Antecedente personal y/o familiar de defecto genético, malformación congénita o de anomalías ligadas al cromosoma sexual.
5. Padres portadores de defecto genético.
6. Malformación fetal actual diagnosticada por ultrasonido, compatible con anomalía cromosómica.
7. Pérdida fetal recurrente.
8. Amniocentesis que resulta en un mosaicismo.

En la muestra de sangre fetal se puede realizar el estudio del cariotipo de linfocitos que tienen una evolución genética rápida, por lo que el estudio demora de 2 a 3 días, a diferencia del estudio de los amniocitos que suelen requerir unos 14 días y el de las vellosidades co-riales, que requiere unos 7 días (Ludomirsky, 1993).

**Infecciosas.** Existe una serie de enfermedades que pueden comprometer el bienestar fetal como toxoplasmosis, rubéola, varicela, parvovirus y citomegalovirus (ver cap. 31). Para saber si hubo o no paso transplacentario, se puede realizar la cordocentesis para confirmar si ocurrió la infección fetal.

**Isoinmunizaciones.** Que pueden ser por Rh, las cuales son las más frecuentes, y con mayores consecuencias para el feto, o por el grupo sanguíneo ABO (ver cap. 29).

**Hemoglobinopatías.** Con el objetivo de establecer si el feto es portador o padece de drepanocitosis, talasemia, esferocitosis o deficiencias enzimáticas.

**Trombocitopenia.** Las mujeres con trombocitopenia idiopática tienen 15% de posibilidad de tener un neonato con disminución del conteo plaquetario. Con la cordocentesis se puede conocer el estado fetal e inclusive iniciar terapia anteparto (Moise et al, 1988).

**Transfusiones intrauterinas.** En casos de fetos con anemia severa, de origen inmune o no, se pueden realizar transfusiones para controlar la anemia hasta que ocurra el nacimiento.

**Determinación del pH fetal.** Permite valorar el bienestar fetal; sin embargo, su uso no se ha difundido por ser un método invasivo, con mayores riesgos que los no invasivos, sin ofrecer muchas ventajas.

### Técnica

La cordocentesis debe ser realizada por un especialista con experiencia porque la incidencia de complicaciones está directamente relacionada con el número de exploraciones efectuadas. Para realizar el procedimiento se debe practicar una evaluación ecográfica y seguir los mismos pasos descritos para la amniocentesis. Una vez dentro de la cavidad amniótica, se introduce la aguja hasta que se aproxima al cordón umbilical. Mediante movimientos del transductor se visualiza la punta de la aguja que se debe mover hacia adelante y atrás, estos movimientos permiten apreciar cuando se

toca el cordón con la aguja. Una vez que se está cerca del cordón, se punza y se retira el mandril o estilete. Se acopla una inyectora de 3 cc y, mediante presión negativa, se extraen de 1 a 2 cc de sangre fetal (Bahado-Singh et al, 1995).

## Contraindicaciones

Las contraindicaciones son similares a las de la amniocentesis, entre las cuales están: sangrado genital activo o muy reciente, amenaza de parto pretérmino y cualquier tipo de infección viral o bacteriana activa.

## Complicaciones

Las complicaciones materno-fetales de la cordocentesis son similares a las de la amniocentesis, con una tasa de pérdida fetal del 2% (Schulman and Elias, 1990). Las complicaciones fetales son también similares, pero existen una serie de riesgos adicionales como son: punción vascular, hematoma del cordón, sangrado a través de cordón o placenta, desgarros vasculares, punción fetal, bradicardia fetal y trombosis del cordón.

## Fracasos

Los fracasos en la obtención de la muestra se ven más frecuentemente cuando el médico tiene poca experiencia. Las causas más frecuentes son: imposibilidad de extracción de sangre de cordón, obtención de sangre materna o de placenta, fracaso en el cultivo celular y cultivo de células maternas.

## DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIÓN

De aproximadamente 7 millones de oocitos producidos durante la vida fetal, sólo unos 450 000 están presentes en el momento del nacimiento. Estos oocitos permanecen en profase I de la primera división meiótica hasta antes de que se inicie el proceso de ovulación, cuando una cohorte de 10 a 20 oocitos experimenta una secuencia de eventos que culmina con la ruptura de la vesícula germinal y el reinicio de la primera división meiótica. Los productos de esta división tienen un contenido citoplasmático desigual, el oocito secundario tiene la mayor cantidad de organelas y citoplasma y el primer cuerpo polar tiene escasa cantidad de citoplasma; sin embargo, cada uno contiene la mitad de los cromosomas de la célula que le dio origen.

La segunda división meiótica se completa cuando ocurre la fertilización y la formación del segundo cuerpo polar. Los cromosomas derivados de los oocitos y espermatozoides forman un pronúcleo rodeado por una membrana nuclear, estos se fusionan en el oocito fertilizado para producir una célula diploide, que se divide sucesivamente por mitosis para formar primero dos y luego múltiples células diploides idénticas que son las llamadas blastómeras. El término de preembrión incluye los estados del desarrollo que van desde la primera célula hasta aproximadamente 14 días luego de que ocurre la fertilización (Mottla et al, 1995).

El diagnóstico genético preimplantación (DGP), es un procedimiento que se realiza in vitro, a partir del embrión de tres días de fertilizado que contiene aproximadamente 8 blastómeras totipotenciales e indiferenciadas o del preembrión de 5 días, en el cual las células se han diferenciado en una masa celular interna que va a formar el embrión y una masa celular externa que forma el trofoblasto. El DGP es un procedimiento que sirve para identificar gametos o embriones que padecen o tienen riesgo de sufrir una enfermedad genética, antes de su implantación en el útero. Esta técnica emplea los conocimientos desarrollados en el campo de la biología molecular, genética y endocrinología reproductiva, en parejas con antecedentes familiares de enfermedades genéticas en las que la mutación es conocida o está ligada al cromosoma sexual en forma recesiva, como la fibrosis quística, el **síndrome de Lesch-Nyhan**, el **síndrome del cromosoma X frágil**, la hemofilia A, la drepanocitosis, la **distrofia muscular de Duchenne** y la **enfermedad de Tay-Sachs**, entre otras. A estas parejas se les practica la BVC o la amniocentesis y en caso de que el feto padezca la enfermedad, se realiza una interrupción del embarazo. Con el DGP, se pueden transferir sólo los embriones que no padecen la enfermedad y, de esta manera, se evita el desarrollo de fetos anormales (Carson and Buster, 1995). Las técnicas empleadas para la extracción de material genético son las que se describen a continuación.

## Biopsia del cuerpo polar

Se usa para determinar el estado genético del primer cuerpo polar que, teóricamente, es complementario del contenido en el pronúcleo del oocito. Con el fin de determinar el alelo mutante en una enfermedad autosómica recesiva, como lo son las madres portadoras de fibrosis quística, la identificación del mismo en el primer cuerpo polar sugiere que el alelo del oocito restante es normal y puede ser seleccionado para ser fertilizado durante los tratamientos de reproducción asistida; de esta manera, se evita la posibilidad de que el producto de la gestación padezca la enfermedad. Este procedimiento se realiza mediante técnicas de

micromanipulación semejantes a las usadas en la inyección intracitoplasmática de espermatozoide y tiene la ventaja de no haber posibilidad de daño embrionario porque se realiza antes de que ocurra la fertilización (Verlinsky et al, 1990).

### **Biopsia de blastómeros**

Este es el procedimiento más utilizado para obtener células totipotenciales en el DGP. Se realiza a los 3 días que siguen a la fertilización in vitro, mediante técnicas de micromanipulación, en las que, del preembrión de 4 u 8 células, se aspiran una o dos blastómeras para el estudio genético. En caso de que se detecte el alelo productor de la enfermedad, el embrión no es transferido. Se ha observado que del preembrión de 4 células se puede obtener una sola blastómera, sin que se afecte la capacidad reproductiva, mientras que en el embrión de 8 células se pueden obtener hasta 2 blastómeras (Harper, 1996).

### **Biopsia del blastocisto**

A los 5 días de la fertilización in vitro, el blastocisto puede ser utilizado para biopsia, en un estadio en el que el preembrión tiene de 100 a 300 células bien diferenciadas, unas forman la masa de células internas que dará origen al embrión propiamente dicho y otras forman la masa celular externa o trofoectodermo que dará origen a la parte fetal de la placenta. Las células del trofoectodermo son las que se obtienen para el estudio genético, en un procedimiento que consiste en hacer una incisión en la zona pelúcida que recubre al blastocito, frente a la masa celular interna, produciendo una herniación de las células trofoblásticas. Unas 12 a 18 horas después, estas células son biopsiadas y separadas con la microaguja de un microscopio de disección. La ventaja de este método, es que permite tomar un mayor número de células del trofoblasto para el diagnóstico genético porque es un tejido extraembrionario con la misma composición genética que el embrión. La principal desventaja, es la disminución de su capacidad reproductiva porque cuando se transfiere el embrión en una etapa tardía del desarrollo, el endometrio se hace menos receptivo para la implantación del blastocisto transferido (Takeuchi et al, 1992).

### **Técnicas genéticas**

Se han usado dos métodos para el análisis genético del material obtenido para el DGP, que son los siguientes.

**Hibridación fluorescente in situ.** Es la que usa el ADN desnaturalizado y una de sus cadenas se coloca junto con una molécula fluorescente que sirve de marcador de la enfermedad. Si la cadena posee el gen, se unen y se puede concluir que el gameto o embrión puede padecer la enfermedad. La desventaja de esta técnica es que tiene una alta tasa de falsos negativos y muchas veces se requieren 3 núcleos, para excluir la presencia del gen o cromosoma productor de la enfermedad. La técnica permite identificar los cromosomas sexuales de un blastómero para determinar el sexo de los embriones y seleccionarlos en el caso de enfermedades monogénicas ligadas al sexo, como: hemofilia, retinitis pigmentosa ligada al cromosoma X, **distrofia muscular de Duchenne**, enfermedad neuronal motora sensorial hereditaria, etc. (Korf, 1995).

**Amplificación del ADN.** En esta técnica, también se usa el ADN desnaturalizado del cual, mediante la reacción en cadena de polimerasa, se obtienen múltiples copias que son analizadas para estudio genético.

Al igual que la técnica anterior, tiene la desventaja de una alta tasa de falsos negativos debido a la contaminación de la muestra (Findlay et al, 1996).

## CONCLUSIONES

Una de las metas de la obstetricia moderna consiste en poder ofrecer a la pareja el máximo de seguridad de que el producto de la concepción será normal. Aun cuando la mayoría de los productos anormales terminan en aborto durante el primer trimestre, un número pequeño de embarazos con fetos anormales continúa su progreso hasta el final, con el nacimiento de niños malformados que constituyen una carga para los padres, la familia y la sociedad.

Se han desarrollado una serie de técnicas como son la BVC, la amniocentesis y la cordocentesis que, junto con la ecosonografía, permiten el diagnóstico de normalidad fetal, en una etapa de la gestación en que es posible interrumpir el embarazo, para evitar el nacimiento de niños anormales. A un nivel más avanzado, existe la posibilidad del diagnóstico genético preimplantación; de esta manera, los embriones anormales pueden ser descartados.

Las técnicas invasivas de diagnóstico genético se realizan en los casos de alto riesgo y aún para aquellas de bajo riesgo, existe la alternativa de técnicas no invasivas para el despistaje de síndrome de Down, que es la malformación cromosómica más frecuente. Estas técnicas le permiten a la pareja tener una idea del riesgo para tomar la decisión de someterse a las técnicas invasivas; y aun cuando tienen un riesgo de provocar complicaciones en embarazos normales, la incidencia es baja, la precisión diagnóstica es alta y, aunque el costo puede resultar elevado, las ventajas que ofrecen superan, en mucho, las posibles desventajas.

## REFERENCIAS

- Bahado-Singh RO, Morotti R, Pirhonen J, Copel JA, Mahoney MJ. Invasive techniques for prenatal diagnosis: current concepts. *J Assoc Acad Minor Phys* 1995; 6(1): 28-33.
- Bianchi DW, Wilkins-Haug LE, Enders AC. Origin of extraembryonic mesoderm in experimental animals: relevance to chorionic mosaicism in humans. *Am J Med Genet* 1993; 46(5):542-50.
- Brambati B, Oldrini A, Ferrazi E. Chorionic villus sampling: an analysis of the obstetric experience of 1000 cases. *Prenat Diagn* 1987; 7(3):157-69.
- Breed AS, Mantingh A, Vosers R. Follow-up and pregnancy outcome after diagnosis of mosaicism in chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 1991; 11(8):577-80.
- Carson SA, Buster JE. Diagnosis and treatment before implantation: the ultimate prenatal medicine. *Contemp Obstet Gynecol* 1995; 40(12):71.
- Centers for disease control and prevention. Chorionic villus sampling and amniocentesis: recommendations for prenatal counseling. *Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44(RR 9):1-12.
- Filkins K, Russo J. Genetic amniocentesis in multiple gestations. *Prenat Diagn* 1984; 4(3):223-6.
- Findlay I, Quirke P, Hall J, Rutherford A. Fluorescent PCR: a new technique for PGD of sex and single-gene defects. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13(2):96-103.
- Fryburg JS. Mosaicismo en las biopsia de vellosidades coriónicas. En: *Clínicas de Ginecología y Obstetricia temas actuales*. México: Nueva Editorial Interamericana S.A, 1993.
- González F, Peña I, Cáceres M, Bustos T. Amniocentesis genética precoz. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1996; 56(3):141.
- Hanson FW, Tennant FR, Hune S. Early amniocentesis: outcome, risk, and technical problems at < 12,8 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(6 Pt 1):17-07-11.
- Harper JC. Preimplantation diagnosis of inherited disease by embryo biopsy: an update of the world figures. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13(2):90.
- Hogge WA, Schonberg SA, Golbus MS. Chorionic villus sampling: experience of the first 1 000 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154(6):1249-52.
- Jeanty P, Rodesch F, Romero R. How to improve your amniocentesis technique. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146(6):593-6.
- Korf B. Molecular diagnosis. *N Engl J Med* 1995; 332(18):1218-20.
- Kriplani A, Sharmila K, Takkar D, Kabra M. Evaluation of efficacy, fetal loss and pregnancy outcome in patients undergoing transabdominal and transcervical chorion villus sampling. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997 (Supp167:2); 76:52.
- Kuliev A, Jackson L, Froster U, Brambati B, Simpson JL, Verlinsky Y, et al. Chorionic villus sampling safety. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 174(3): 807-10.
- Ludomirsky A. Intrauterine fetal blood sampling - a multicenter registry: evaluation of 7 462 procedures between 1987-1991 (Abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:318.
- Mahoney J. Limb abnormalities and chorionic villus sampling. *Lancet* 1991; 337:1422.
- Moise K Jr., Carpenter R Jr., Cotton DB. Percutaneous umbilical cord blood sampling in the evaluation of fetal platelet counts in pregnant patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol* 1988; 72(3 Pt 1):346-50.
- Mottla GL, Adelman MR, Hall JL, Gindoff PR, Stillman JR Jr., Johnson KE. Lineage tracing demonstrates that blastomeres of early cleavage-state human pre-embryos contribute to both trophectoderm and

- inner cell mass. *Human Reprod* 1995; 10(2):384-91.
- NICHHD. National Registry for Amniocentesis Group. Mid-trimester amniocentesis for prenatal diagnosis: safety and accuracy. *JAMA* 1976; 236(13):1471-6.
- O'Dowd ML, Phillipp EE, editors. Antenatal care and the early diagnosis of pregnancy. In: *The history of obstetrics and gynecology*. New York: Parthenon Publishing Group, 1994.
- Ogundipe OA, Spong CY, Ross MG. Prophylactic amnioinfusion for oligohydramnios: a reevaluation. *Obstet Gynecol* 1994; 84(4):544-8.
- Piras M, Dalcin P, Arias E, Piras R. Cultivo de células de líquido amniótico para diagnóstico prenatal. En: Rodríguez-Armas O, Zigelboim Y, Bajares M, Agüero O, editores. *Ginecología, Obstetricia y Perinatología de Latinoamérica*. Caracas: Lerner Lta., 1984.
- Schulman LP, Elias S. Percutaneous umbilical blood sampling, fetal skin sampling, and fetal liver biopsy. *Semin Perinatol* 1990; 14(6):456-64.
- Sepulveda W, Donaldson A, Johnson RD, Davies G, Fisk NM. Are routine alpha-fetoprotein and acetylcholinesterase determinations still necessary at second trimester amniocentesis? Impact of high resolution ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1995; 85(1):107-12.
- Shemmer G, Johnson A. Amniocentesis genética y biopsia de vellosidades coriónicas. En: *Clínicas de Ginecología y Obstetricia: temas actuales*. México: Nueva Editorial Interamericana S.A., 1993.
- Stone JL, Lockwood CJ. Amniocentesis and chorionic villus sampling. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993; 5(2):211-7.
- Tabor A, Philip J, Bang J. Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4 606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1(8493):1287-93.
- Takeuchi K, Sandow BA, Morsy M. Preclinical models for human pre-embryo biopsy and genetic diagnosis: efficiency and normalcy of mouse pre-embryo development after different biopsy techniques. *Fertil Steril* 1992; 57(2):425-30.
- Verlinsky Y, Ginsberg N, Lifchez A. Analysis of the first polar body: preconception genetic diagnosis. *Human Reprod* 1990; 5(7):826-9.
- Yunis E, Ramírez E, Arboleda H. Diagnóstico prenatal de anomalías congénitas. En: Cifuentes R, editor. *Obstetricia de alto riesgo*. 2da ed Cali, 1994.
- Zolmierczyk P, Raczynski A, Lisawa J, Chazan B. Early amniocentesis: transplacental needle passage safer than nontransplacental? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997 (Supp167:2); 76: 51.

