

15. Asesoramiento en diagnóstico prenatal mediante métodos invasivos. Guía de práctica clínica

Última búsqueda de la información: octubre 2014

Elaboración: diciembre 2014

Próxima actualización: 2017

Institución responsable: Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia

COORDINADORA DEL GRUPO

Dora Gilda Mayén Molina

Genetista médica certificada por el Consejo Mexicano de Genética, Maestría en Ciencias Médicas (UNAM), candidata al doctorado en Ciencias de la Salud (Universidad Anáhuac), jefa de la Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas, coordinadora del Capítulo de Genética del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia.

AUTORES

Rosalba Sevilla Montoya

Genetista médica certificada por el Consejo Mexicano de Genética (UNAM). Curso de alta especialidad en Genética perinatal. Adscrita al Departamento de Genética y Genómica Humana del Instituto Nacional de Perinatología, miembro asociado del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia y de la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción.

Alejandro Juárez Martínez

Genetista con Maestría en Ciencias Médicas (UNAM) certificado por el Consejo Mexicano de Genética, adscrito al Departamento de Genética y Genómica Humana, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

REVISORAS INTERNAS

V Edna Aizpuru Akel

Genetista médica certificada por el Consejo Mexicano de Genética, jefa del área de Genética, Hospital Ángeles del Pedregal, directora general del Laboratorios Clinigen. Catedrática A del curso de Genética Clínica, Facultad de Medicina, UNAM. Profesora de los cursos de Genética Clínica, Hospital Ángeles del Pedregal.

Mariana Hernández Gómez

Genetista certificada por el Consejo Mexicano de Genética, adscrita a la Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas, miembro asociada del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia y profesora de pregrado en la Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac.

REVISORAS EXTERNAS

Patricia Grether González

Genetista médica, certificada por el Consejo Mexicano de Genética, jefa del Departamento de Genética y Genómica Humana del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Directora médica del Laboratorio Diagen, genetista del Centro Médico ABC.

Mónica Aguinaga Ríos

Genetista médica con maestría en Ciencias Médicas, certificada por el Consejo Mexicano de Genética, adscrita al Departamento de Genética y Genómica Humana del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, profesora de pregrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac y profesora titular del Curso de Alta Especialidad en Genética Perinatal, UNAM.

ASESOR METODOLÓGICO

Héctor A Baptista González

Hematólogo certificado por el Consejo Mexicano de Hematología, Maestría en Investigación Clínica. Doctor en Ciencias Químico Biológicas, Director de Investigación del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, y hematólogo en la Fundación Clínica Médica Sur.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado. El financiamiento de esta *Guía de práctica clínica* fue totalmente cubierto por el COMEGO y los autores participantes.

CONTENIDO

Resumen362

Resumen de las recomendaciones.....363

Introducción364

Objetivos de la guía368

Alcance de la guía.....369

Material y métodos.....369

Resultados.....371

Recomendaciones.....372

Referencias376

Anexos.....377

RESUMEN

Asesoramiento en diagnóstico prenatal mediante métodos invasivos. Guía de práctica clínica

Introducción: el asesoramiento genético prenatal es un proceso de comunicación para brindar información a la mujer embarazada acerca de los factores de riesgo, enfermedades específicas, antecedentes heredo-familiares patológicos u otro padecimiento que pudiera complicar el desarrollo fetal, la evolución y terminación del embarazo, especificar sus ventajas, limitaciones y riesgos de las técnicas invasivas y la metodología de análisis genético que se utiliza en el diagnóstico prenatal.

Objetivo: definir las recomendaciones del asesoramiento, técnicas invasivas y metodología de análisis genético disponibles en México para el diagnóstico de enfermedades fetales, como las cromosomopatías y las génicas.

Material y métodos: se conformó un grupo de expertos en asesoramiento en diagnóstico prenatal, reconocidos por sus pares, que seleccionaron las preguntas clínicas relevantes. Para identificar fuentes de información primaria y secundarias emitidas entre 2008 y 2014 se consultaron diversas bases electrónicas de datos. Se evaluó el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones con la metodología GRADE.

Resultados: el grupo de trabajo identificó tres preguntas clínicas relevantes que generaron 13 recomendaciones.

Conclusiones: existe suficiente evidencia para señalar que se requiere asesoramiento genético relacionado con los métodos invasivos de diagnóstico prenatal y las técnicas citogenéticas y moleculares utilizadas para el diagnóstico de enfermedad fetal.

Palabras clave: diagnóstico prenatal invasivo, amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales, cromosomopatía, cariotipo, hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), reacción en cadena de la polimerasa (QF-PCR), microarreglos e hibridación genómica comparativa (aCGH), amplificación múltiple de sondas dependientes de ligasa (MLPA).

ABSTRACT

Prenatal diagnosis counseling using invasive methods. Clinical practice guideline

Introduction: The prenatal genetic counseling is a communication process to assess pregnant woman about risk factors, specific disease, positive family history or conditions that may affect the fetal development, evolution and pregnancy outcome. It is also useful to assess about the benefits, limitations and risk of the invasive techniques and genetic methods available for Prenatal Diagnosis.

Objective: To define the recommendations about counseling, invasive methods and genetic techniques available at Mexico for the diagnosis of fetal diseases like chromosomal defects and monogenic entities.

Material and methods: A group of experts selected the relevant questions. Data bases were consulted to identify primary and secondary sources of information issued between 2008 and 2014. The level of evidence and strength of recommendations by GRADE methodology was evaluated.

Results: The working group identified 3 relevant clinical questions that generated 13 recommendations.

Conclusions: There is enough evidence to indicate that genetic counseling is required related to invasive methods of prenatal diagnosis and cytogenetic and molecular techniques employed for the diagnosis of fetal disease.

Key words: Invasive prenatal diagnosis, amniocentesis, chorionic villus sampling, chromosomal defect, karyotype, fluorescence *in situ* hybridization (FISH), polimerase chain reaction (PCR), array-comparative genomic hybridization (aCGH), multiplex ligation-dependent probe amplification method (MLPA).

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

1. A todas las mujeres, sin importar su edad, debe ofrecérseles asesoría prenatal con opción de realizarse pruebas de tamiz o diagnóstico prenatal invasivo.

Nivel de evidencia muy baja. Recomendación fuerte

2. A las mujeres con riesgo alto de aneuploidía fetal debe ofrecérseles la opción de estudios con técnicas invasivas de diagnóstico prenatal (TIDP), previo asesoramiento genético, incluso sin contar con resultados de pruebas de tamiz. Las mujeres con riesgo alto son las de edad materna mayor de 35 años, antecedente de hijo previo con cromosomopatía, padre o madre con re-arreglo cromosómico, alteraciones ultrasonográficas fetales sugerentes de cromosomopatía, pruebas de tamiz con riesgo alto de cromosomopatía.

Nivel de evidencia muy baja. Recomendación fuerte

3. A las parejas con antecedentes familiares de alguna enfermedad hereditaria debe ofrecérseles asesoramiento genético y, cuando sea posible, diagnosticar la enfermedad antes del

nacimiento, mediante alguna técnica invasiva de diagnóstico prenatal.

Nivel de evidencia muy baja. Recomendación fuerte

4. La biopsia de vellosidades coriales debe ofrecerse como opción de diagnóstico de aneuploidía durante el primer trimestre, pero no debe realizarse antes de las 10 semanas de gestación por el riesgo de defectos de reducción de las extremidades.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

5. La amniocentesis no debe realizarse antes de las 15 semanas de gestación por su asociación con pérdida gestacional, pie equino varo y pérdida de líquido amniótico.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

6. La cordocentesis está indicada en pacientes con sospecha de hemoglobinopatías e hidrops no inmune o anhidramnios, con la responsabilidad del especialista en Medicina Materno Fetal competente en esta técnica.

Nivel de evidencia débil. Recomendación fuerte

7. En caso de sospecha de enfermedad monogénica en la que se conoce la mutación causal, se requiere ADN fetal para su estudio, que puede obtenerse por cualquiera de las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal.

Nivel de evidencia débil. Recomendación fuerte

8. El patrón de referencia para el diagnóstico de alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales es el cariotipo con bandas GTG y hasta el momento ninguna prueba molecular lo sustituye.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

9. Las pruebas rápidas, como la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) y QF-PCR y MLPA, solo detectan aneuploidías de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y, por lo que sólo debe recurrirse a ellas si existe sospecha de alteración en estos cromosomas y discutir en el asesoramiento pre-prueba sus ventajas y limitaciones y la importancia de complementar el estudio con cariotipo con bandas GTG.²¹

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

10. Los estudios con microarreglos son apropiados en las siguientes situaciones:

- a Feto con alteraciones estructurales y cariotipo normal con bandas GTG.
- b Muerte fetal con defectos congénitos sin oportunidad de obtener un cariotipo normal.
- c Feto con re-arreglo cromosómico *de novo* aparentemente balanceado, detectado por cariotipo con bandas GTG, en busca de desbalances submicroscópicos.
- d Feto con marcador cromosómico supernumerario para caracterizar su origen y contenido genético.

Nivel de evidencia baja. Recomendación débil

11. En caso de riesgo de enfermedad monogénica fetal se recomienda optar por otros métodos de diagnóstico genético molecular específicos para cada caso.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

12. Son buenas prácticas clínicas la atención multidisciplinaria y la comunicación efectiva entre el médico tratante y el médico genetista, y considerar el consentimiento informado escrito previo a realizar alguna de las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

13. Después de la terminación del embarazo, como parte del seguimiento post-prueba, el médico tratante y el genetista, junto con el resto del grupo multidisciplinario, deberán continuar con la valoración de cada caso.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones cromosómicas, o cromosomopatías, son una causa importante de abortos espontáneos, óbitos, muertes neonatales, diversas malformaciones congénitas, discapacidad intelectual y otras comorbilidades en los casos supervivientes. Las principales cromosomopatías identificadas en productos de la concepción son: aneuploidías autosómicas (75%), poliploidía (13%), alteraciones de cromosomas sexuales (8%) y desbalances estructurales (4%). Las trisomías 21, 18 y 13, junto con las aneuploidías de cromosomas sexuales, representan 60-80% de los cariotipos fetales anormales identificados en cultivos de líquido amniótico.¹ Por lo anterior, el diagnóstico temprano de cromosomopatía fetal es de gran importancia para proporcionar asesoramiento respecto de las características de la enfermedad, morbilidad, mortalidad y recursos médicos disponibles en cada caso, con el fin de favorecer la toma informada de decisiones de la mujer embarazada, como la posibilidad de tratamiento intrauterino, interrupción del embarazo o preparación del núcleo familiar y del personal de salud, para la atención óptima de los padres o del neonato afectado, con el fin de minimizar el daño y mejorar el tratamiento y rehabilitación.

El asesoramiento genético prenatal es un proceso de comunicación utilizado para proporcionar la información necesaria acerca de factores de riesgo, enfermedad específica, historia familiar positiva, o algún padecimiento que pueda complicar el desarrollo fetal, la evolución y la

terminación del embarazo, incluido el riesgo de cromosomopatía fetal.

Minkoff propone un asesoramiento basado en dos etapas en el que inicialmente se explican de manera general los propósitos y alcances de los métodos de tamiz y diagnóstico prenatal y enseguida se realiza interrogatorio dirigido a detectar factores de riesgo y expectativas de la pareja para ofrecer de manera específica los métodos de diagnóstico prenatal más apropiados explicando sus ventajas, utilidad, riesgos y limitantes de cada uno.²

El cálculo de riesgo fetal puede evaluarse con base en una combinación de elementos que incluyen: antecedentes hereditarios de padecimientos cromosómicos o monogénicos, embarazo previo afectado por alguna cromosomopatía o defecto estructural; edad de los progenitores y estudios de tamiz prenatal o ultrasonido sugerentes de cromosomopatía.^{3,4} (Cuadro 1) Entre las alteraciones detectables por ultrasonido deben considerarse: aumento de la translucencia nucal durante el primer trimestre, higroma quístico, hidrops, malformación estructural fetal, y los marcadores conocidos de aneuploidía. Si durante el ultrasonido y en cualquier momento de la gestación se detecta una anomalía fetal, la mujer debe ser enviada a un genetista para que le proporcione asesoramiento especializado, mismo que debe ser objetivo, no directivo, respetar la autonomía, religión y creencias de la mujer o pareja.⁴ De manera ideal esta estimación de riesgo y asesoramiento debe iniciarse entre las 9 y 12 semanas de gestación,^{5,6} considerando el estudio ultrasonográfico como parte del estudio inicial.⁴

La edad materna es una indicación de estudio prenatal que debe analizarse de manera particular. Antes, el punto de corte a partir del que se establecía la edad materna de riesgo para aneuploidía fetal eran 35 años pero el ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) sugirió no tomar en cuenta esta edad para poder ofrecer de manera directa estudios prenatales invasivos.⁷ En un estudio efectuado en pacientes mexicanas donde se dividió la edad materna como única indicación para realizar un estudio invasivo no se encontraron fetos aneuploides en mujeres menores de 38 años, motivo por el que los autores proponen esta edad como punto de corte para evitar estudios invasivos innecesarios.⁷ Aún se requiere mayor evidencia para poder establecer este cambio de edad materna; en la actualidad no

se establece el riesgo fetal con este único parámetro sino incorporando la edad a un estudio de tamiz prenatal.

Los métodos de evaluación prenatal de acuerdo con las herramientas que se utilicen se dividen en no invasivos (tamiz prenatal) e invasivos (biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis, principalmente).⁸ Cuando mediante un estudio de tamiz prenatal se detecta que la mujer embarazada tiene alto riesgo de que el feto se encuentre afectado por una cromosopatía, se requiere realizar una prueba diagnóstica confirmatoria.⁶ Con la muestra obtenida mediante alguna de las técnicas invasivas, el patrón de referencia para el diagnóstico de cromosopatía es el cariotipo con bandas GTG⁵ realizado a partir de células de líquido amniótico obtenidas mediante amniocentesis, células de mesénquima intravelloso obtenidas por biopsia de vellosidades coriales y linfocitos que se obtienen a partir de una cordocentesis o células de algún líquido corporal fetal obtenido a través de somatocentesis (líquido de higroma, ascitis, orina fetal, etc.). El Cuadro 1 resume las indicaciones del diagnóstico prenatal invasivo.

El diagnóstico prenatal forma parte de la atención obstétrica desde inicios del decenio de 1960 y durante el decenio de 1970 la realización de cariotipo fetal mediante amniocentesis en el segundo trimestre de la gestación permitió detectar trisomía 21 o monosomía del cromosoma X.⁹ Sin embargo, cada día se amplía el espectro de opciones disponibles para este fin, dejando en manos del ginecoobstetra una gran cantidad de métodos de diagnóstico prenatal que pueden incluir microarreglos y búsqueda de mutaciones que quizá resulten altamente complejos. Por esta razón se sugiere un equipo multidisciplinario para que el asesoramiento genético lo efectúen especialistas en diagnóstico prenatal para establecer, junto con la paciente, el mejor método disponible.

Mediante técnicas invasivas de diagnóstico prenatal pueden obtenerse células fetales necesarias para realizar el cariotipo fetal con bandas GTG que detecta alteraciones cromosómicas numéricas (aneuploidía y poliploidía), y deleciones, duplicaciones y re-arreglos estructurales grandes (que implican un segmento de 5Mb o mayor, si se logra una resolución de 600 bandas).⁵ Las alteraciones menores se identifican con técnicas moleculares, como los microarreglos.⁶ Cuando hay antecedentes familiares de alguna

enfermedad génica, las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal permiten obtener el ADN fetal necesario para la búsqueda de mutaciones.⁵ Estas técnicas también permiten el uso de métodos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido amniótico para la detección de infecciones fetales como: citomegalovirus, parvovirus B19, toxoplasmosis, rubéola, varicela, que requieren atención por parte de especialistas en infectología.¹⁰

Independientemente de la indicación, antes de programar cualquier técnica invasiva de diagnóstico prenatal, la mujer embarazada y su pareja deben recibir asesoría genética prenatal que les permita tomar decisiones informadas, acudir con los especialistas implicados con la patología fetal y, en algunos casos, recibir tratamiento médico o quirúrgico. La asesoría genética consiste en explicar ampliamente los riesgos, limitantes y beneficios de cada estudio que pudiera aplicarse a la paciente; además de firmar un consentimiento informado escrito que explique claramente las posibles complicaciones y las medidas de precaución que deben adoptarse para minimizar los riesgos de pérdida fetal.^{6,11} Las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal más utilizadas son la biopsia de vellosidades coriales y la amniocentesis.

La biopsia de vellosidades coriales se realiza a partir de las 10 semanas de gestación y hasta la semana 14, y consiste en la obtención de tejido trofoblástico con guía ecográfica, por vía abdominal, en la que se introduce una aguja a través de la pared abdominal y la pared uterina hasta el lecho placentario o por vía transcervical en la que se introduce una pinza especial por el cuello uterino hasta la placenta. Con esta técnica existe la posibilidad de detectar un mosaicismos placentario en 1% de los casos, en el que se encuentra más de una línea celular,^{11,12} lo que debe considerarse en el análisis cromosómico. El riesgo de pérdida del embarazo secundario a una biopsia de vellosidades coriales sigue siendo motivo de controversia directamente relacionada con la experiencia del operador, con riesgos tan bajos como los que reporta el American College of Obstetricians and Gynecologists, es de 0.0033-0.002% y dando el mismo riesgo para amniocentesis, o tan altos como los sugeridos por el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists¹¹ es de 1-2%. Las guías de práctica de la National Society of Genetic Counselors (NSGC, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos estiman un riesgo de 0.5-1%,¹² y en el metaanálisis más reciente realizado por Akolekar y colaboradores

el riesgo corregido reportado fue de 0.22% (IC 95% -0.71 a -1.16), en centros especializados y operadores con experiencia.¹³ En el caso de embarazo gemelar el riesgo se eleva a 3.84%.¹⁴ Se sugiere no realizar este procedimiento antes de las 10 semanas de gestación por su posible asociación con defectos de reducción de extremidades.¹²

La amniocentesis puede efectuarse a partir de las 15 semanas de gestación cuando las membranas corioamnióticas ya están fusionadas; consiste en la introducción de una aguja a través de la pared abdominal, la pared uterina y la cavidad amniótica mediante una guía ecográfica continua para aspirar una muestra de líquido amniótico que contiene células de origen fetal para su estudio. La amniocentesis temprana, antes de las 15 semanas de gestación, es un procedimiento inseguro porque se ha asociado con incremento de la pérdida gestacional (7.6 vs 5.9%; RR 1.29; IC 95% 1.03 a 1.61) y aumento en la incidencia de pie equino varo comparado con biopsia de vellosidades coriales (RR 4.61; IC 95% 1.82 a 11.66).¹⁵ El procedimiento realizado entre las 15 y 22 semanas de gestación implica riesgo de pérdida fetal secundaria al procedimiento de aproximadamente 0.5%.¹⁶ Sin embargo, diversos autores, como Simpson,⁵ reportan una disminución importante del riesgo en manos expertas de 0.25%; mientras que en un estudio de metanálisis¹³ se refiere riesgo de pérdida del embarazo secundario al procedimiento de 0.11% (IC 95%, -0.04 a 0.26). En los casos de embarazo gemelar el riesgo de pérdida estimado es de 3.07%.¹⁴ Este riesgo es operador dependiente, por lo que depende de la experiencia del centro hospitalario en el que se realice. Las principales características de las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal se muestran en el Cuadro 2.

Es importante conocer el grupo y RhD de la paciente previo al estudio. En caso de tratarse de una paciente RhD negativo¹¹ se aplicará gammaglobulina anti-D antes de cumplir las 72 horas posteriores al procedimiento.

La cordocentesis es otra técnica invasiva de diagnóstico prenatal en la que se obtiene, por medio de punción de la vena umbilical, una muestra de sangre fetal. Esta muestra es útil para realizar cariotipo en ausencia de líquido amniótico, estudios moleculares, detección de hemoglobinopatías, determinación de grupo sanguíneo y Rh fetal; infecciones materno-fetales como parvovirus B19, toxoplasmosis, cito-

megalovirus, rubéola, varicela Zoster entre otras, mediante PCR; trombocitopenia, estudio de hidrops fetal no inmune y medición enzimática de algunas sustancias en los casos específicos de sospecha de enfermedad metabólica.¹⁰ Generalmente se realiza alrededor de las 24 semanas de gestación y el riesgo de pérdida secundaria al procedimiento en fetos sin anomalías estructurales en centros especializados es de alrededor de 1%.^{17,18}

Por último, en casos específicos en los que se detecte acumulación de líquido en espacios fetales accesibles, generalmente secundaria a la alteración fetal subyacente, puede realizarse somatocentesis. Los sitios en los que con mayor frecuencia se efectúa este procedimiento son: vejiga, cavidad pleural, peritoneal e higroma quístico. Las células del líquido obtenido pueden procesarse para extraer ADN o para realizar cariotipo fetal. A pesar de ser un procedimiento que se lleva a cabo en diferentes lugares, no existe evidencia del riesgo de pérdida fetal ni complicaciones secundarias a estos procedimientos, por lo que siempre se preferirán las otras técnicas descritas para establecer el diagnóstico prenatal.

Independientemente del procedimiento invasivo utilizado, la muestra obtenida puede ser procesada de diferentes maneras con la finalidad de conseguir células fetales en cultivo o ADN fetal, según el posible diagnóstico genético y la metodología disponible para su confirmación. Las principales características de las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal se muestran en el Cuadro 2.

Una vez obtenida la muestra por alguna de las técnicas invasivas, el patrón de referencia para el diagnóstico de cromosomopatía fetal es el cariotipo. Esta prueba implica la observación microscópica del número y la estructura de los cromosomas de las células fetales. En mujeres embarazadas con alto riesgo de aneuploidía fetal, el cariotipo convencional puede identificar alguna alteración en 2.5 a 4.2% de los casos.³ Aunque esta prueba es un método útil que permite identificar un buen número de alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales con alta precisión (99.4-99.9%), no es capaz de detectar duplicaciones o deleciones de material cromosómico de menos de 5 Mb. Aunado a esto, esta prueba requiere el cultivo celular del material obtenido mediante amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales y se requieren alrededor de dos semanas para obtener una

proliferación celular suficiente para su análisis. Este lapso, a menudo, genera angustia en los padres. Además, para realizar un cariotipo fetal es necesario obtener metafases en suficiente cantidad y con calidad, lo que no siempre se logra con éxito.^{1,5,19}

La introducción de técnicas de biología molecular al diagnóstico prenatal ha mejorado y facilitado el análisis convencional de los cromosomas, con la gran ventaja de que algunas de las técnicas pueden aplicarse en células en interfase, de manera que no se necesita el cultivo celular y el estudio se efectúa directamente en el material obtenido mediante procedimientos invasivos de diagnóstico prenatal. Esto representa un gran ahorro de tiempo y recursos.¹

En países desarrollados se tiene acceso a nuevos métodos moleculares para la detección rápida de las alteraciones cromosómicas más frecuentes (aneuploidías de los cromosomas X, Y, 13, 18 y 21), como: FISH, QF-PCR y MLPA.¹

La eficiencia y precisión de las técnicas de análisis de genoma completo (cariotipo molecular o hibridación genómica comparativa con microarreglos) para el estudio de muestras prenatales tiene ciertas desventajas debido a que pueden detectar alteraciones cromosómicas con relevancia clínica leve o ambigua, lo que podría condicionar ansiedad en los padres y dilemas emocionales acerca de la evolución del embarazo, a pesar de que los resultados sean poco claros o que el fenotipo probable pudiera considerarse leve.¹⁹

Una de estas técnicas es la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), que utiliza sondas específicas de ADN marcadas con fluorescencia; cada sonda se dirige hacia una secuencia única de ADN a la que se une selectivamente. Estas sondas de ADN en hebra sencilla pueden ser hibridadas no solo a cromosomas metafásicos, sino también a núcleos en interfase o a células que no se encuentran en división. Posteriormente, y con el filtro apropiado, la señal se detecta en el microscopio. Para diagnóstico prenatal las sondas empleadas son específicas para los cromosomas 13, 18, 21, X e Y. El número de señales fluorescentes por célula indica el número de copias de los cromosomas blanco. En la práctica cotidiana se revisan 100 células para excluir mosaicos a un nivel mayor a 10 a 15%, un nivel similar al de un cariotipo completo. La prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia en núcleos en interfase se ha utilizado ampliamente en

varios países como complemento del cariotipo en embarazos seleccionados ya sea por un riesgo muy elevado para aneuploidía fetal o en casos de edad gestacional avanzada donde se busca contar con un resultado rápido, aunque preliminar que permita ir orientando la toma de decisiones, si bien el resultado definitivo se obtendrá a partir del cariotipo. También se usa cotidianamente para el diagnóstico dirigido de varias microdeleciones cromosómicas asociadas con defectos estructurales en el feto (como el síndrome por microdelección 22q11 en presencia de ciertos defectos cardíacos) o cuando los padres ya han tenido algún hijo afectado con un síndrome por microdelección. Se ha reportado que tanto la sensibilidad como la especificidad de hibridación *in situ* con fluorescencia es virtualmente de 100% para la detección de las aneuploidías blanco. Otra ventaja es su capacidad para detectar triploidías. Su principal limitación y el factor que impide que esta prueba pueda disminuir sus costos es la poca posibilidad de que sea automatizada, su procesamiento y análisis requieren tiempo considerable además de personal especializado. Aunque es poco frecuente la contaminación con células maternas puede interferir con la interpretación y, además, mostrar niveles altos de pruebas no informativas en edades gestacionales tardías, debido a la degradación de la cromatina, porque las sondas no pueden hibridarse adecuadamente. Agregar una prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia al cariotipo completo casi duplica el costo del estudio.²⁰

Otra técnica ampliamente utilizada en diagnóstico prenatal, llamada PCR cuantitativa con fluorescencia (QF-PCR, por sus siglas en inglés) ofrece resultados más rápidos y confiables a menor costo. La QF-PCR se basa en la reacción en cadena de la polimerasa y consiste en la amplificación y cuantificación de regiones específicas de ADN por medio de PCR, utilizando iniciadores o cebadores específicos para cada región blanco y marcados con fluorescencia. Es un método rápido y eficiente para detectar el número de copias de uno o varios cromosomas, por medio de la amplificación de secuencias específicas de ADN altamente polimórficas en longitud entre individuos, denominadas STR (Short Tandem Repeats) o microsatélites. A partir del ADN extraído de amniocitos o vellosidades coriales sin cultivar, los STRs amplificados con esta técnica aportan información para conocer el número de copias de cada cromosoma de interés (13, 18, 21 y en ocasiones X e Y). Los iniciadores marcados con fluorescencia se unen a cada secuencia blanco y permiten que

la ADN polimerasa replique la cadena, sintetizando ADN de doble cadena. Después de la amplificación los productos se separan por tamaño, usando un sistema de electroforesis capilar. La medición de la intensidad de la señal fluorescente asistida por computadora permite determinar el número de copias de cada secuencia blanco y, por lo tanto, de cada cromosoma. Este método se utiliza de manera rutinaria en varios países para la detección rápida de las aneuploidías autosómicas más comunes y las aneuploidías de cromosomas sexuales. Se ha estimado su sensibilidad y especificidad en 95.65 y 99.97%, respectivamente, para las aneuploidías a las que está dirigida utilizando 17 marcadores para los cromosomas 13,18 y 21.²¹ Además, detecta de manera confiable las triploidías y mosaicos a un nivel similar al del cariotipo completo. También minimiza el riesgo de enmascarar alguna alteración fetal por contaminación con células maternas y en el raro caso que el resultado fuera dudoso, puede recurrirse a la comparación con una muestra de sangre materna para hacer una confirmación. Una ventaja principal en relación con la hibridación *in situ* con fluorescencia es la factibilidad para hacerse de manera automatizada y procesar mayor número de muestras a la vez, lo que disminuye el costo. A pesar de ello, la mayor parte de los laboratorios de diagnóstico prenatal usan equipos comerciales que podrían elevar relativamente el costo.²² La técnica de MLPA es un método nuevo basado en PCR que diferencia el número de copias de secuencias específicas de ADN. Esta técnica utiliza sondas con dos componentes de longitud única que, cuando se une a las secuencias problema o “blanco” de ADN genómico, permanecen unidas a través de ADN ligasa y la amplificación se puede lograr empleando un solo cebador o “primer” que es complementario a los dos extremos libres que serán comunes para las sondas utilizadas. Posteriormente se realiza electroforesis capilar que separa los productos por tamaño, de modo que cada “pico” es el producto de amplificación de una sonda específica, lo que permite la cuantificación de hasta 50 diferentes secuencias “blanco” en una sola reacción.¹

Finalmente, en los últimos años la hibridación genómica comparativa con microarreglos (aCGH) ha surgido como una prueba molecular para el análisis cromosómico prenatal. Esta prueba ha demostrado gran utilidad en pacientes pediátricos o adultos con indicaciones específicas. En este método se colocan muchas piezas o fragmentos extremadamente pequeños de todos los cromosomas sobre una laminilla de vidrio del tamaño de un portaobjetos, llamado microarreglo de ADN. Los fragmentos quedan acomodados en pocillos,

a manera de un diminuto panal de abejas. En cada pozo del panal se encuentra un fragmento específico de cromosoma. Para realizar la prueba, los cromosomas del feto a estudiar también se fragmentan en pequeñas piezas que se depositan sobre los pozos del panal en el chip. Esta prueba es capaz de determinar si el feto tiene fragmentos cromosómicos sobrantes o faltantes de los incluidos en la laminilla de vidrio. La hibridación genómica comparativa con microarreglos es capaz de detectar microdeleciones y microduplicaciones tan pequeñas como 500 pares de bases, a lo largo de todo el genoma de un individuo. A partir del año 2010 se sugirió que la hibridación genómica comparativa con microarreglos podría considerarse una prueba diagnóstica de primera línea, que incluso podría reemplazar al cariotipo en pacientes con problemas neurológicos, autismo, deficiencias mentales y en recién nacidos con múltiples defectos congénitos de causa desconocida.^{23,24} Sin embargo, en diagnóstico prenatal su uso se recomienda exclusivamente para casos seleccionados. Con esta prueba molecular se han reportado resultados positivos en 5.3 a 15% de los fetos con alto riesgo de alteración cromosómica (tamizaje prenatal positivo o presencia de múltiples defectos estructurales fetales).^{25,28} Cuando el motivo de solicitud de la prueba se limita a defectos estructurales fetales la frecuencia de resultados positivos es de 9.3 a 39%.^{26,29,30} Esta prueba ofrece, además, la ventaja de obtener un resultado en un tiempo similar al de FISH o QF-PCR; sin embargo, en la actualidad su costo es mayor, por lo que resulta poco práctico utilizarlo como un estudio rutinario. Otra desventaja es que al tratarse de un análisis tan detallado del genoma fetal, los resultados pueden identificar cambios con significado clínico incierto, por lo que este tipo de prueba debe acompañarse de un asesoramiento especializado a cargo de un médico genetista desde antes de realizar el estudio.^{25,28} En un estudio multicéntrico efectuado por Wapner y su grupo se realizó hibridación genómica comparativa con microarreglos a 4,406 pacientes de forma prenatal y se especificó claramente que en presencia de defectos estructurales el microarreglo es anormal en 6% de los casos. Cuando se realizó el estudio por otras indicaciones el microarreglo fue anormal en 1.7% de los casos.³⁰

OBJETIVOS DE LA GUÍA

1. Definir las recomendaciones, en México, para proporcionar asesoramiento genético previo a la realización de una técnica de diagnóstico prenatal invasivo, con el

fin de conocer sus ventajas, limitaciones e indicaciones particulares en cada caso.

2. Mejorar la calidad de la práctica clínica para la indicación e interpretación de los estudios genéticos fetales obtenidos mediante técnicas invasivas de diagnóstico prenatal.
3. Definir las recomendaciones, en México, para la incorporación a la práctica clínica, estudios de citogenética molecular como hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) y reacción en cadena de la polimerasa QF-RT-PCR, a través del asesoramiento genético previo a la prueba.
4. Definir las recomendaciones, en México, para la incorporación a la práctica clínica del cariotipo molecular o microarreglo con CGH, a través del asesoramiento previo a la prueba.
5. Favorecer que el asesoramiento genético posterior a la obtención de resultados incluya un amplio espectro de posibilidades, entre ellas conocer la atención integral de la enfermedad genética en un miembro afectado de la familia, para así favorecer la adecuada toma de decisiones.

Alcance de la guía

Las pacientes que pueden beneficiarse con los lineamientos de esta guía son: mujeres embarazadas con riesgo alto de enfermedad fetal cromosómica o monogénica, y sus parejas.

Esta guía está dirigida al personal de salud que atiende mujeres embarazadas con alto riesgo de enfermedad fetal cromosómica o monogénica, como:

- a Médicos de primer contacto: generales y familiares.
- b Ginecoobstetras, pediatras y genetistas.
- c Médicos de otras especialidades relacionadas con el padecimiento o el factor de riesgo de la pareja.
- d Enfermeras y trabajadoras sociales del área de Ginecoobstetricia.

Limitaciones de la guía

Por lo que se refiere al asesoramiento genético relacionado con técnicas invasivas de diagnóstico prenatal se hará referencia a las técnicas más empleadas y a los métodos de ci-

togenética y de biología molecular en general, sin referirse a enfermedades específicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se integró un grupo de especialistas en genética, expertos en el tema de asesoramiento genético, miembros del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, que se organizaron en grupos de trabajo donde se incluyó el tema de esta guía.

Por consenso de los expertos participantes se establecieron los temas de interés relacionados con el diagnóstico prenatal invasivo y se formularon las preguntas relevantes para integrar esta guía. Para poder precisar el contexto clínico aplicable a la práctica cotidiana se seleccionó la modalidad de pregunta clínica que se presenta en el orden de pregunta clínica, síntesis de la evidencia y el texto de la recomendación, acotando el nivel de evidencia, grado de recomendación y cita bibliográfica que lo soporta.

Todos los participantes se capacitaron en la estrategia de búsqueda electrónica en bases de datos, en las jerarquías en la evaluación de la evidencia científica y principios de elaboración de guías de práctica clínica con el propósito de unificar criterios y disminuir la variabilidad en la búsqueda de la información y su interpretación en la calidad de la evidencia científica con la estrategia GRADE y la adaptación al contexto local.

La búsqueda de información se efectuó en una base electrónica (PubMed) como fuente de información primaria, se recopilaron artículos y resúmenes médicos de las palabras clave o MeSH de PubMed.

Se establecieron las estrategias de búsqueda para las fuentes de información secundaria (guías de práctica clínica metanálisis, revisiones sistemáticas), y las fuentes de información primaria en bases electrónicas de datos y bibliografía gris accesible, se obtuvo información en metabuscadores y se continuó la búsqueda en bases de datos electrónicas especializadas.

El grupo utilizó la valoración del trabajo y la estrategia de las recomendaciones elaboradas por la Clasificación de Recomendaciones de Asesoramiento, Desarrollo y Evaluación

(GRADE) porque esta estrategia se ha adoptado en forma universal, puesto que la función de los grupos de expertos se basa en evaluar la evidencia disponible acerca de una decisión clínica útil en la atención de las pacientes.

Palabras clave: asesoramiento genético, diagnóstico prenatal invasivo, amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales, cromosomopatía, cariotipo, hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), reacción en cadena de la polimerasa (PCR), microarreglos con hibridación genómica comparativa (aCGH).

Criterios de inclusión

Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos de PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ed>) utilizando la estrategia de palabra clave (MeSH) con términos relacionados con diagnóstico prenatal invasivo, en artículos publicados entre los años 2008 y 2014, y en algunos trabajos originales de mayor antigüedad cuyos resultados se respaldan por estudios recientes que no aportan nueva evidencia o resultados contradictorios. Se incluyeron las Guías de práctica clínica hasta el último reporte de los organismos responsables.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los estudios que no respondían a las preguntas clínicas relevantes, con datos incompletos o artículos no disponibles, incluso después de contactar a los autores o editores, artículos cuyo nivel de la evidencia fuese bajo y artículos basados en reportes de casos.

Criterios de eliminación

Se eliminaron los artículos que no incluyeran como objetivo principal la evaluación del diagnóstico genético prenatal.

Modalidad de interpretación y síntesis de datos

Para esta edición de las *Guías de práctica clínica* se empleó la metodología GRADE, propuesta por el grupo internacional de trabajo colaborativo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>), que es una colaboración informal entre personas interesadas en abordar las deficiencias de los actuales sistemas de clasificación en la atención de

salud. Su objetivo es desarrollar un método común y razonable para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. La calidad de la evidencia para cada resultado importante se determina con base en la consideración de sus componentes básicos (diseño del estudio, calidad, consistencia y la valoración de si la evidencia es directa o indirecta).

Debido a que la estrategia GRADE tiene dos etapas claramente diferenciadas (calidad y fuerza) puede utilizarse para evaluar la calidad de la información disponible de un tema (como evaluar la calidad en una revisión sistemática) o para formular recomendaciones en el marco de la elaboración de una guía.

Las etapas para la elaboración de las recomendaciones GRADE se establecieron de la siguiente manera:

- a Evaluación de la pertinencia de actualización de la guía.
- b Identificación de los documentos de información secundaria (revisiones sistemáticas y metanálisis) o, en su caso, documentos primarios (estudios clínicos).
- c Revisión, modificación o elaboración de las preguntas clínicas estructuradas.
- d Formulación de la síntesis de la evidencia.
- e Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones.

Para la clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, derivada de la búsqueda de fuentes de información secundaria, se identificaron, evaluaron y seleccionaron los documentos que contuvieran la aplicación del criterio GRADE. Si el documento no presentó tal información se procedió al desarrollo de la metodología GRADE de la siguiente manera:

- Elaboración de la tabla con el resumen de los resultados clínicos importantes para el paciente, de acuerdo con la comparación de cada intervención.
- Establecimiento de la importancia relativa de los contenidos de la tabla para síntesis de la evidencia con los resultados importantes.
- Evaluación de la calidad global de la evidencia a partir de los resultados, con base en los de calidad más baja

para los resultados clase. Estos datos provienen de la evaluación individual de cada estudio incluido en el análisis, y puede ser muy alta, alta, moderada, baja o muy baja.

- Balance de riesgos y beneficios clasificados como: beneficios netos, con aceptación de riesgos, inciertos con aceptación de los riesgos y ausencia de beneficios netos.
- Fuerza de la recomendación. En este punto se consideró como fuertemente recomendable o débilmente recomendable cada intervención analizada, señalando la dirección de la recomendación en contra o a favor de la intervención. De esta manera se identificaron cuatro recomendaciones en este criterio, de acuerdo con el sentido presente en la pregunta clínica estructurada: fuertemente recomendable a favor de la intervención, fuertemente recomendable en contra de la intervención, débilmente recomendable a favor de la intervención y débilmente recomendable en contra de la intervención.

Interpretación del nivel de evidencia

La calidad de la evidencia indica hasta qué punto nuestra confianza en la estimación de un efecto es adecuada para apoyar una recomendación. La calidad de la evidencia se categoriza como: alta, moderada, baja o muy baja. El clínico interpreta que si el nivel de evidencia es alto, por más investigación que se realice o publique al respecto no modificará la confianza en la estimación del efecto de interés. La calidad de evidencia moderada significa que más investigación puede modificar la confianza en la estimación del efecto. El nivel de evidencia baja significa que muy probablemente más investigaciones tendrán un efecto importante en la confianza en la estimación del efecto de interés. Finalmente, si la calidad es muy baja, se interpreta que cualquier estimación del efecto es sumamente incierta y será modificado por estudios subsecuentes.

Interpretación de la fuerza de la recomendación

La fuerza de la recomendación indica hasta qué punto puede confiarse al poner en práctica la recomendación y si hay más beneficios que riesgos. Las implicaciones de una recomendación fuerte para los clínicos deben interpretarse como que la mayoría de las pacientes debe recibir la inter-

vencción recomendada. Mientras que los administradores o gestores en salud, lo interpretan como que la recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayor parte de las situaciones.

Para los clínicos, las implicaciones de una recomendación débil significan que se reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias. Mientras que para los gestores o administradores de la salud, señalan la necesidad de un debate importante con la participación de los grupos de interés.

La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se inscriben al final de cada recomendación emitida, con la interpretación de los autores. Las referencias bibliográficas que le dan sustento a la recomendación se incluyeron en la síntesis de la evidencia. La metodología en extenso del protocolo de actualización de las *Guías de práctica clínica* se describe ampliamente en el primer capítulo de esta guía.

RESULTADOS

I. *¿Debe ofrecerse asesoramiento genético relacionado con técnicas invasivas de diagnóstico prenatal a toda mujer embarazada?*

Síntesis de la evidencia

En muchos países se recomienda que las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal solo se realicen con base en los resultados obtenidos mediante pruebas adecuadas de tamiz;⁶ sin embargo, no en todos los casos es recomendable hacerlo de esta manera, porque las pruebas de tamiz no están disponibles para toda la población y pueden existir antecedentes familiares o personales de importancia para poder establecer el riesgo fetal. Esta es la razón por la que hoy día las pruebas de tamiz y técnicas invasivas de diagnóstico prenatal deben estar disponibles para todas las mujeres embarazadas, lo mismo que el asesoramiento genético relacionado con éstas.³¹

Existen principalmente cinco afecciones que pueden considerarse de alto riesgo para cromosomopatía fetal (Cua-

dro 1). Los casos donde se considera que el feto tiene un riesgo inicial elevado son: edad materna mayor a 35 años, antecedente de hijo previo afectado por cromosomopatía, padre con re-arreglo cromosómico, detección de alteraciones estructurales o marcadores ultrasonográficos fetales de aneuploidía⁵ y prueba de tamiz prenatal con riesgo alto para cromosomopatía.

La edad materna de riesgo ya no se considera una indicación directa de técnicas invasivas de diagnóstico prenatal³² por estudios que muestran que el riesgo de aneuploidía fetal con esta única indicación es muy bajo comparado con mujeres a quienes se realizan técnicas invasivas de diagnóstico prenatal con un tamiz alterado ($p < 0.001$, RM 11.8; IC 95% 5.8 a 24.6).³¹

Cuando el tamiz resulta con riesgo bajo debe informarse a la paciente que ese resultado no garantiza que su feto esté libre de enfermedad diferente de las que se investigaron con la prueba, así como de la existencia de resultados falsos positivos y negativos, por la naturaleza de la prueba. También será necesario explicarle que las pruebas de tamiz no evalúan el riesgo para otras cromosomopatías para las que no han sido diseñadas. Por lo tanto, las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal están indicadas para la gestante con bajo riesgo y angustia materna por la posible falla de los métodos de tamiz o para la búsqueda de ciertas alteraciones cromosómicas para las que no están diseñados estos métodos.

La angustia materna es una indicación no médica de técnicas invasivas de diagnóstico prenatal en la que aún no se cuenta con evidencia suficiente que apoye o contraindique la realización de alguna de estas técnicas. Esa ansiedad se relaciona más con la sospecha de alguna anomalía fetal durante el embarazo que con la edad materna de riesgo.³³

Si el tamiz resulta con riesgo alto para cromosomopatía, el resultado debe explicarse detalladamente a la paciente, discutir las opciones de seguimiento y despejar las dudas que pueda tener la pareja.³⁴ Debe explicarse que existen diversas causas no sólo de origen fetal, sino placentario y materno por las que un resultado de tamiz muestra un riesgo alto e insistir en que estas pruebas representan una probabilidad y no un diagnóstico definitivo; por eso deben confirmarse o descartarse mediante técnicas invasivas de diagnóstico prenatal. Es importante discutir con la paciente, la tasa de falsos positivos y negativos de la prueba de tamiz utiliza-

da. Deben revisarse las opciones de la paciente y detallar las características de las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal, incluidas las alteraciones que puede diagnosticar cada prueba, el riesgo de cada procedimiento e, incluso, las alternativas de acuerdo con el resultado obtenido.

RECOMENDACIÓN

1. A todas las mujeres, sin importar su edad, debe ofrecérseles asesoría prenatal con opción a realizarse pruebas de tamiz o diagnóstico prenatal invasivo.

Nivel de evidencia muy baja. Recomendación fuerte

2. A las mujeres con riesgo alto de aneuploidía fetal debe ofrecérseles la opción de estudios con técnicas invasivas de diagnóstico prenatal (TIDP), previo asesoramiento genético, aún sin contar con resultados de pruebas de tamiz. Las mujeres con riesgo alto son las de edad materna mayor a 35 años, antecedente de hijo previo con cromosomopatía, padre o madre con re-arreglo cromosómico, alteraciones ultrasonográficas fetales sugerentes de cromosomopatía y pruebas de tamiz con riesgo alto para cromosomopatía.

Nivel de evidencia muy baja. Recomendación fuerte

3. A las parejas con antecedente familiar de alguna enfermedad hereditaria debe ofrecérseles asesoramiento genético y, cuando sea posible, diagnosticar la enfermedad antes del nacimiento, mediante alguna técnica invasiva de diagnóstico prenatal.

Nivel de evidencia muy baja. Recomendación fuerte

II. ¿En la mujer embarazada apta para la realización de técnicas invasivas de diagnóstico prenatal tiene un efecto favorable el asesoramiento genético relacionado con la técnica más adecuada que deba realizársele?

Síntesis de la evidencia

La evaluación integral de la mujer embarazada idónea para aplicarle técnicas invasivas de diagnóstico prenatal incluye

el asesoramiento genético, que permite reconocer en forma integral la técnica de diagnóstico invasivo adecuada en cada caso y sugerirla. Con base en los antecedentes heredofamiliares que pueden poner en evidencia alguna enfermedad monogénica, o el antecedente de contacto con teratógenos o mutágenos durante el embarazo, puede establecerse cuál es el material biológico necesario para realizar los estudios requeridos según el caso.⁴

El asesoramiento genético prenatal es un proceso en continua evolución debido a la gran cantidad de estudios disponibles para diagnóstico de diferentes afecciones fetales; con el advenimiento de las nuevas técnicas moleculares, la selección de la técnica invasiva de diagnóstico prenatal² y del estudio a realizar se requiere la valoración de un genetista especializado en diagnóstico prenatal para obtener los mejores resultados con los menores riesgos posibles, lo que se traduce en un efecto favorable para el ginecoobstetra tratante y su paciente.

Las enfermedades susceptibles de diagnóstico en la etapa prenatal son: alteraciones cromosómicas, enfermedades monogénicas o sindrómicas, algunas enfermedades poligénicas o multifactoriales y algunos trastornos de la regulación epigenética.³⁴ Todas las mujeres se beneficiarán con una misma técnica invasiva de diagnóstico prenatal porque la técnica de diagnóstico genético empleada tendrá relación directa con el tipo de material biológico obtenido y la edad gestacional de la embarazada.

Factores como la edad gestacional, los antecedentes familiares de enfermedad sindrómica, la sospecha de enfermedad fetal, la anomalía fetal detectada por ultrasonido y el tejido fetal requerido para determinado estudio deben tomarse en consideración en el momento de ofrecer técnicas invasivas de diagnóstico prenatal.

Independientemente de la indicación, antes de programar cualquier técnica invasiva de diagnóstico prenatal la mujer embarazada y su pareja deben recibir asesoramiento genético prenatal para que puedan tomar decisiones informadas, acudir con los especialistas involucrados con la afección fetal y, en algunos casos, recibir tratamiento médico o quirúrgico. Deben explicarse ampliamente los riesgos, limitantes y ventajas de cada estudio que pudiera aplicarse a la paciente; además de firmar un consentimiento informado

que explique claramente las posibles complicaciones y las medidas de precaución que deben adoptarse para minimizar los riesgos de pérdida fetal.^{6,11}

Las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal más utilizadas son la biopsia de vellosidades coriales y la amniocentesis.

La biopsia de vellosidades coriales se realiza a partir de las 10 semanas de gestación y hasta la semana 14, y consiste en la obtención de tejido trofoblástico con guía ecográfica, por vía abdominal en la que se introduce una aguja a través de la pared abdominal y la pared uterina hasta el lecho placentario o por vía transcervical en la que introduce una pinza especial por el cuello uterino hasta la placenta. En esta técnica existe riesgo de mosaicismo placentario en 1% de los casos, en el que se encuentra más de una línea celular,^{11,12} lo que debe considerarse en el análisis cromosómico. El riesgo de pérdida del embarazo, secundaria a una biopsia de vellosidades coriales, sigue siendo motivo de controversia, con riesgos tan bajos como los que reporta el American College of Obstetricians and Gynaecologists, es de 0.0033-0.002% y dando el mismo riesgo para amniocentesis, o tan altos como los sugeridos por el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists¹¹ que es de 1-2%. Las guías de práctica de la National Society of Genetic Counselors (NSGC, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos estiman un riesgo de 0.5-1%,¹² y en el metanálisis más reciente realizado por Akolekar y su grupo, el riesgo corregido reportado fue de 0.22% (IC 95% -0.71 a -1.16).¹³ En el caso de embarazo gemelar el riesgo se eleva a 3.84%.¹⁴ Por su asociación con defectos de reducción de extremidades se sugiere no realizar este procedimiento antes de las 10 semanas de gestación.¹²

La amniocentesis puede efectuarse después de las 15 semanas de gestación, cuando las membranas corioamnióticas estén fusionadas; consiste en la introducción de una aguja a través de la pared abdominal, la pared uterina y la cavidad amniótica con una guía ecográfica continua para aspirar una muestra de líquido amniótico que contenga células de origen fetal para su estudio. La amniocentesis temprana, antes de las 15 semanas de gestación, es un procedimiento inseguro porque se ha asociado con incremento de la pérdida gestacional (7.6 vs 5.9%; RR

1.29; IC95% 1.03 a 1.61) y de la incidencia de pie equinovaro comparado con biopsia de vellosidades coriales (RR 4.61; IC 95% 1.82 a 11.66).¹⁵ El procedimiento realizado entre las 15 y 22 semanas de gestación implica riesgo de pérdida fetal secundaria al procedimiento de aproximadamente 0.5%.¹⁶ Sin embargo, diversos autores, como Simpson,⁵ reportan una disminución importante del riesgo en manos expertas de 0.25%; mientras que en un estudio de metanálisis¹³ se refiere riesgo de pérdida del embarazo secundario al procedimiento de 0.11% (IC 95% -0.04 a 0.26). En los casos de embarazo gemelar el riesgo de pérdida estimado es de 3.07%.¹⁴ Este riesgo es operador dependiente, por lo que depende de la experiencia del centro hospitalario en el que se realice. Las principales características de las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal se muestran en el Cuadro 2.

RECOMENDACIONES

4. La biopsia de vellosidades coriales debe ofrecerse como opción de diagnóstico de aneuploidía durante el primer trimestre, pero no debe realizarse antes de las 10 semanas de gestación por el riesgo de defectos de reducción de extremidades.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

5. La amniocentesis no debe realizarse antes de las 15 semanas de gestación por su asociación con pérdida gestacional, pie equino varo y pérdida de líquido amniótico.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

6. La cordocentesis debe realizarse a pacientes con sospecha de hemoglobinopatías e hidrops no inmune o anhidramnios, con la responsabilidad del especialista en Medicina Materno Fetal competente en esta técnica.

Nivel de evidencia débil. Recomendación fuerte

7. En caso de sospecha de enfermedad monogénica en la que se conoce la mutación causal, se requiere ADN fetal para su estudio, que puede obtenerse por cualquiera de las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal.

Nivel de evidencia débil. Recomendación fuerte

III. ¿El asesoramiento genético debe estar vinculado con la elección del método apropiado de diagnóstico genético para ampliar su repercusión clínica y obtener la información útil para la paciente embarazada con alto riesgo?

Síntesis de la evidencia

La prueba patrón de referencia para el diagnóstico de cromosopatía fetal es el cariotipo, ya sea a partir de células de líquido amniótico obtenidas mediante amniocentesis, células de mesénquima intravelloso obtenidas mediante biopsia de vellosidades coriales, u otros tipos celulares obtenidos mediante somatocentesis.⁵

El cariotipo convencional permite identificar un gran número de alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales con una alta precisión (99.4-99.8%); sin embargo, no es capaz de detectar duplicaciones o deleciones de material cromosómico de menos de 5 Mb, si se obtiene una resolución de 600 bandas por *set* haploide. Esta prueba requiere entre una y tres semanas para obtener proliferación celular suficiente para su análisis. Este lapso, a menudo, genera angustia en los padres. Además, algunos problemas técnicos, como la obtención de muestra insuficiente, contaminación de la muestra por su manipulación posterior a la obtención y la muerte fetal previa a la obtención de la muestra, podrían poner en riesgo la obtención del resultado.^{1,5,35}

La introducción de técnicas de biología molecular en diagnóstico prenatal ha mejorado y facilitado el análisis convencional de los cromosomas, ofrece la gran ventaja de que algunas técnicas pueden aplicarse en células en interfase, de manera que no se necesita el cultivo celular y el estudio se efectúa directamente con el material obtenido mediante procedimientos invasivos de diagnóstico prenatal. Esto representa un gran ahorro de tiempo en la entrega de resultados.¹

Mediante técnicas invasivas de diagnóstico prenatal pueden obtenerse células fetales necesarias para realizar el cariotipo fetal con bandas GTG que detecta alteraciones cromosómicas numéricas (aneuploidía y poliploidía), deleciones, duplicaciones y rearrreglos estructurales grandes (que involucren un segmento de 5 Mb o mayor, si se logra una resolución de 600 bandas).⁵ Las alteraciones menores se identifican mediante

técnicas moleculares como los microarreglos.⁶ En los casos de historia familiar de alguna enfermedad génica, las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal permiten obtener el ADN fetal necesario para la búsqueda de mutaciones cuando previamente se han identificado en el familiar afectado.⁵ Estas técnicas también permiten el uso de métodos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido amniótico para la detección de infecciones fetales: citomegalovirus, parvovirus B19, toxoplasmosis, rubéola, varicela, que requieren atención por parte de especialistas en infectología.¹⁰

En los países desarrollados, para el estudio de muestras prenatales se dispone de algunos métodos para detección rápida de las aneuploidías más frecuentes (de los cromosomas X, Y, 13, 18 y 21), como hibridación *in situ* con fluorescencia y QF-PCR, así como ciertas técnicas de análisis de genoma completo (cariotipo molecular o hibridación genómica comparativa con microarreglos). La eficiencia y precisión de la detección mediante estas pruebas también podría considerarse una desventaja debido a que pueden detectar alteraciones cromosómicas con significado clínico incierto, lo que podría condicionar ansiedad en los padres y dilemas emocionales acerca de la continuación del embarazo, debido a que los resultados son poco claros o el fenotipo probable pudiera considerarse leve.¹⁹

En pacientes con alto riesgo de aneuploidía prenatal, el cariotipo convencional puede identificar alguna alteración en 2.5 a 4.2% de los casos, mientras que la hibridación genómica comparativa con microarreglos (aCGH) puede hacerlo incluso en 5.3 a 15% de los casos. La frecuencia de detección con aCGH puede ser aún mayor (9.3 a 39%) si se consideran los casos con defectos anatómicos fetales.³

El asesoramiento genético pre-prueba implica un interrogatorio dirigido a detectar factores de riesgo y expectativas de la pareja para ofrecer de manera específica los métodos más apropiados, explicando las ventajas, riesgos y limitantes de cada estudio para finalmente ofrecer un asesoramiento adecuado de las técnicas de diagnóstico prenatal y establecer el riesgo fetal individual.² Deben explicarse ampliamente los riesgos, limitantes y ventajas de cada estudio que pudiera aplicarse a la paciente; además de firmar el consentimiento informado escrito que explique claramente las posibles complicaciones y las medidas de precaución que deben adoptarse para minimizar los riesgos de pérdida fetal.^{6,11}

La mujer embarazada y su pareja deben recibir asesoramiento genético post-prueba para que puedan tomar decisiones informadas acerca de la evolución del embarazo, acudir con los especialistas en afecciones fetales y en algunos casos recibir tratamiento médico o quirúrgico.

Cada día se amplía más el espectro de opciones de técnicas de diagnóstico genético disponibles para el ginecoobstetra y su paciente. Por ello se sugiere un equipo multidisciplinario en el que el asesoramiento genético lo ofrezcan especialistas en diagnóstico prenatal para establecer, en conjunto, el mejor método disponible para cada paciente.

RECOMENDACIONES

8. El patrón de referencia para el diagnóstico de alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales es el cariotipo con bandas GTG y hasta el momento ninguna prueba molecular lo sustituye.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

9. Las pruebas rápidas, como la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) y QF-PCR y MLPA, solo detectan aneuploidías de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y, por lo que sólo debe recurrirse a ellas si existe sospecha de alteración en estos cromosomas y discutir en el asesoramiento pre-prueba sus ventajas y limitaciones y la importancia de complementar el estudio con cariotipo con bandas GTG.²¹

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

10. Los estudios con microarreglos se consideran apropiados en las siguientes situaciones:

- a Feto con alteraciones estructurales y cariotipo normal con bandas GTG.
- b Muerte fetal con defectos congénitos sin oportunidad de obtener un cariotipo.
- c Feto con re-arreglo cromosómico *de novo* aparentemente balanceado, detectado por cariotipo con bandas GTG, en busca de desbalances submicroscópicos.
- d Feto con marcador cromosómico supernumerario para identificar su origen y contenido genético.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación débil

11. En caso de riesgo de enfermedad monogénica fetal se recomienda optar por otros métodos de diagnóstico genético molecular específicos para cada caso.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

12. Son buenas prácticas clínicas la atención multidisciplinaria y la comunicación efectiva entre el médico tratante y el médico genetista, y considerar el consentimiento informado escrito previo a realizar alguna de las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

13. Después de la terminación del embarazo, como parte del seguimiento post-prueba, el médico tratante y el genetista, junto con el resto del grupo multidisciplinario, deberán continuar con la valoración de cada caso.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

REFERENCIAS

- Omrani MD, Azizi F, Rajabibazl M, Safavi Naini N, Omrani S, Abbasi AM, et al. Can we rely on the multiplex ligation-dependent probe amplification method (MLPA) for prenatal diagnosis? *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2014;12(4):263-8.
- Minkoff H, Berkowitz R. The Case for Universal Prenatal Genetic Counseling. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;123(6):1335-8.
- Saldarriaga W, García-Perdomo HA, Arango-Pineda J, Fonseca J. Karyotype versus genomic hybridization for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities: a metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014.
- Gagnon A, Wilson R, Allen V, Audibert F, Blight C, Brock J, et al. Evaluation of prenatally diagnosed structural congenital anomalies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada: JOGC*. 2009;31(9):875-81, 82-9.
- Simpson JL. Invasive procedures for prenatal diagnosis: any future left? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2012;26(5):625-38.
- Benn P, Borell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, et al. Position statement from the aneuploidy screening committee on behalf of the board of the international society for prenatal diagnosis, April 2013. *Prenat Diagn*. 2013;32:1-2.
- Fernández-Hernández L, Domínguez-Castro M, Ibañez-Salvador JC, Grether-González P, Aguinaga-Ríos M. Indicaciones actuales para el diagnóstico prenatal invasivo. Nuevas propuestas basadas en la experiencia del Instituto Nacional de Perinatología. *Ginecol Obstet Mex*. 2013;81:454-60.
- Collins S, Impey L. Prenatal diagnosis: types and techniques. *Early human development*. 2012;88(1):3-8.
- Pergament E, Pergament D. Reproductive decisions after fetal genetic counselling. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2012;26(5):517-29.
- To M, Kidd M, Maxwell D. Prenatal diagnosis and management of fetal infections. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2009;11(2):108-16.
- Alfirevic Z, Walkinshaw S, Kilby M. Green-top Guideline No. 8. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling, RCOG, Editor, Royal College of Obstetrics and Gynaecologists: London. 2010.
- Wilson K, Czerwinski J, Hoskovec J, Noblin S, Sullivan C, Harbison A, et al. NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. *Journal of genetic counseling*. 2013;22(1):4-15.
- Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014.
- Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2012;40(2):128-34.
- Alfirevic Z, Mujezinovic F, Sundberg K. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis (Review). 2009.
- Parra-Saavedra M, Cruz-Lemini M, Borobio V, Bennasar M, Goncé A, Martínez JM, et al. Amniocentesis: guía práctica. *Diagnóstico Prenatal*. 2013.
- Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;209(3):170-80.
- Monni G, Zoppi MA, Iuculano A, Piras A, Arras M. Invasive or non-invasive prenatal genetic diagnosis? *Journal of perinatal medicine*. 2014;42(5):545-8.
- Hillman S, Pretlove S, Coomarasamy A, McMullan D, Davison E, Maher E, et al. Additional information from array comparative genomic hybridization technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011;37(1):6-14.
- Sparkes R, Johnson J, Langlois S, Wilson R, Allen V, Blight C, et al. New molecular techniques for the prenatal detection of chromosomal aneuploidy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada: JOGC*. 2008;30(7):617-21, 22-7.
- Mann K, Ogilvie CM. QF-PCR: application, overview and review of the literature. *Prenatal diagnosis*. 2012;32(4):309-14.
- Langlois S, Duncan A. Use of a DNA method, QF-PCR, in the prenatal diagnosis of fetal aneuploidies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada: JOGC*. 2011;33(9):955-60.
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *The American Journal of Human Genetics*. 2010;86(5):749-64.
- Regier DA, Friedman JM, Marra CA. Value for money? Array genomic hybridization for diagnostic testing for genetic causes of intellectual disability. *The American Journal of Human Genetics*. 2010;86(5):765-72.

25. Armengol L, Nevado J, Serra-Juhé C, Plaja A, Mediano C, García-Santiago FA, et al. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. *Human genetics*. 2012;131(3):513-23.
26. Mori MdlÁ, Mansilla E, García-Santiago F, Vallespín E, Palomares M, Martín R, et al. Diagnóstico prenatal y array-hibridación genómica comparada (CGH)(I). *Gestaciones de elevado riesgo. Diagnóstico Prenatal*. 2012;23(2):34-48.
27. Breman A, Pursley AN, Hixson P, Bi W, Ward P, Bacino CA, et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in a diagnostic laboratory; experience with > 1000 cases and review of the literature. *Prenatal diagnosis*. 2012;32(4):351-61.
28. Shaffer LG, Dabell MP, Fisher AJ, Coppinger J, Bandholz AM, Ellison JW, et al. Experience with microarray-based comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis in over 5000 pregnancies. *Prenatal diagnosis*. 2012;32(10):976-85.
29. Lee CN, Lin SY, Lin CH, Shih JC, Lin TH, Su YN. Clinical utility of array comparative genomic hybridisation for prenatal diagnosis: a cohort study of 3171 pregnancies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2012;119(5):614-25.
30. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(23):2175-84.
31. Marshall NE, Fraley G, Feist C, Burns MJ, Pereira L. Chorionic villus sampling for abnormal screening compared to historical indications: prevalence of abnormal karyotypes. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012;25(8):1463-6.
32. Comas C, Echevarria M, Rodríguez I, Serra B, Cirigliano V. Prenatal invasive testing: a 13-year single institution experience*. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013(0):1-4.
33. Hoskovec J, Mastrobattista JM, Johnston D, Kerrigan A, Robbins-Furman P, Wicklund CA. Anxiety and prenatal testing: do women with soft ultrasound findings have increased anxiety compared to women with other indications for testing? *Prenatal diagnosis*. 2008;28(2):135-40.
34. Wieacker P, Steinhard J. The prenatal diagnosis of genetic diseases. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2010;107(48):857.
35. Hillman S, McMullan D, Hall G, Togneri F, James N, Maher E, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013;41(6):610-20.

ANEXOS

Anexo 1

Glosario de definiciones operacionales

Asesoramiento genético prenatal: proceso de comunicación para explicar detalladamente a la paciente el riesgo de enfermedad fetal y la comorbilidad materna dependiente de diversos antecedentes y estado de salud.

Diagnóstico prenatal: procedimiento por el que se identifica una enfermedad fetal durante la gestación.

Seguimiento post-prueba: acciones encaminadas a favorecer la calidad de vida del individuo con alteración genética y de su familia, con el fin de compensar el detrimento del trabajo de los padres, ingresos y derechos de pensión, participación en la comunidad y entorno social, mejorar el acceso a servicios especializados y sistemas educativos, prevenir la estigmatización, facilitar el acceso a subsidios a largo plazo e instituciones de atención, entre otros.

Métodos de diagnóstico genético: conjunto de procedimientos de citogenética y biología molecular que pueden utilizarse para

confirmar el diagnóstico de enfermedades genéticas a partir del estudio de células en metafase, células en interfase o ADN obtenido mediante las diferentes técnicas invasivas de diagnóstico prenatal.

Técnicas invasivas de diagnóstico prenatal: conjunto de herramientas de diagnóstico para obtener células de origen fetal para su estudio genético durante la gestación.

Biopsia de vellosidades coriales: técnica invasiva de diagnóstico prenatal que consiste en extraer por vía abdominal o transcervical un pequeño fragmento de corion.

Amniocentesis: técnica invasiva de diagnóstico prenatal que consiste en la extracción de líquido amniótico por vía transabdominal.

Cordocentesis: técnica invasiva de diagnóstico prenatal para obtener una muestra de sangre fetal mediante punción de la vena umbilical.

Somatocentesis: técnica invasiva de diagnóstico prenatal por la que se extraen células de fluidos corporales fetales: higroma, pleura y vejiga entre otros.

Cariotipo: prueba que permite revisar al microscopio el número y la estructura de los cromosomas. Esta prueba no es útil cuando existe pérdida o ganancia de información pequeña (menos de 5 Mb). La técnica más utilizada son las bandas GTG.

Hibridación *in situ* con fluorescencia: prueba complementaria al cariotipo. Se utiliza para rastrear exclusivamente un área muy pequeña de algún cromosoma que posiblemente falte o sobre, pero que no puede verse en una prueba de cariotipo, empleando sondas fluorescentes complementarias a la región de interés de un cromosoma determinado.

CGH en microarreglos (aCGH): prueba genética novedosa que permite revisar la integridad de los cromosomas con gran detalle. Identifica de manera simultánea ganancias o pérdidas de material genético tan pequeñas como 500 pb a lo largo de todo el genoma del individuo estudiado.

Anexo 2

Estrategia de búsqueda

- Selección del temario
- Palabras clave (MeSH): prenatal diagnosis, genetic counseling.
- Estrategia de búsqueda
 - Estrategia para la búsqueda de guías de práctica clínica
 - “Genetic Counseling” [all fields] or “Genetic Counseling” [Mesh terms] or (“genetic” [all fields] and “counseling” [all fields] and prenatal [all fields] and (“2008/01/01”[PDAT]: 2014/10/31 [PDAT]) and “humans” [MeSH terms]
 - “Prenatal Diagnosis”[Mesh] and invasive [all fields] and (“2008/01/01”[PDAT]:”2014/10/31” [PDAT])

Anexo 3

Cuadro 1. Indicaciones de diagnóstico prenatal invasivo ^{5, 6, 31-34}

	Padres con alguna alteración cromosómica estructural
Antecedentes familiares	Familiar afectado con enfermedad monogénica con mutación previamente identificada
	Hijo previo con cromosomopatía
	Edad materna mayor de 35 años
Condiciones del embarazo actual	Tamiz prenatal con riesgo alto para cromosomopatía
	Marcadores ultrasonográficos de cromosomopatía
	Anomalía estructural fetal detectada por ultrasonido
Otras	Angustia materna

Cuadro 2. Características de las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal ^{5, 10-18}

Técnica	Tejido obtenido	Edad gestacional (semanas)	Vía de acceso	Riesgo de pérdida fetal	Tiempo aproximado de obtención de resultados
Biopsia de vellosidades coriales	Trofoblasto	10-13.6	Transcervical Transabdominal	1% 1%	2 semanas
Amniocentesis	Líquido amniótico	15-39	Transabdominal	0.5%	2 semanas
Cordocentesis	Sangre fetal	Más de 17	Transabdominal	1%	5 días
Somatocentesis					
Vesicocentesis	Orina fetal	Más de 16	Transabdominal	No determinado	2 semanas
Pleurocentesis	Líquido de derrame pleural	Variable	Transabdominal	No determinado	2 semanas
Higroma quístico	Líquido de higroma quístico	Más de 15	Transabdominal	No determinado	2 semanas

Figura 1. Control prenatal ^{3-6,8,11,19,31-34}

