

## INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n1.62098>

# Valor predictivo positivo del diagnóstico prenatal invasivo para alteraciones cromosómicas

*Positive predictive value of invasive prenatal diagnosis for chromosomal abnormalities*

Recibido: 20/01/2017. Aceptado: 30/03/2017.

Andrés Fandiño-Losada<sup>1,2</sup> • Beatriz Lucumí-Villegas<sup>3</sup> • Julián Ramírez-Cheyne<sup>2,4</sup> • Carolina Isaza-de Lourido<sup>2,4,5</sup> • Wilmar Saldarriaga<sup>2,4,6,7</sup>

<sup>1</sup> Universidad del Valle - Facultad de Salud - Escuela de Salud Pública - Cali - Colombia.

<sup>2</sup> Universidad del Valle - Facultad de Salud - Escuela de Ciencias Básicas - Grupo de Investigación MACOS - Cali - Colombia.

<sup>3</sup> Universidad del Valle - Facultad de Salud - Escuela de Medicina - Programa de Medicina y cirugía - Cali - Colombia.

<sup>4</sup> Universidad del Valle - Facultad de Salud - Departamento de Morfología - Cali - Colombia.

<sup>5</sup> Instituto de Genética Médica "Carolina Isaza" - Citogenética - Cali - Colombia.

<sup>6</sup> Universidad del Valle - Facultad de Salud - Departamento Ginecología y Obstetricia - Cali - Colombia.

<sup>7</sup> Hospital Universitario del Valle "Evaristo García" - Servicio de Ginecología - Cali - Colombia.

Correspondencia: Wilmar Saldarriaga. Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Calle 4B No. 36-100, edificio 116, piso 1, espacio 29. Teléfono: +57 2 3212100 ext.: 4030. Cali, Colombia. Correo electrónico: [wilmar.saldarriaga@correounivalle.edu.co](mailto:wilmar.saldarriaga@correounivalle.edu.co).

## | Resumen |

**Introducción.** El diagnóstico prenatal (DP) invasivo para alteraciones cromosómicas (AC) se realiza según las indicaciones de las pruebas no invasivas y se basa en la probabilidad de encontrar un cariotipo alterado.

**Objetivos.** Identificar las indicaciones para la realización de un procedimiento invasivo con el fin de hacer un DP de AC, calcular el valor predictivo positivo (VPP) de cada indicación y estimar la oportunidad relativa (OR) de encontrar una AC.

**Materiales y métodos.** Estudio transversal que caracterizó las indicaciones de procedimientos invasivos para realizar cariotipos en registros de un centro de diagnóstico genético en Cali, Colombia, en el período 2013-2015.

**Resultados.** De 738 registros de cariotipos analizados, 103 (14.0%) tuvieron AC. Las indicaciones más frecuentes fueron alteración anatómica única en ecografía del segundo trimestre (21.4%) y edad materna (18.8%). Las indicaciones con mayor VPP fueron sonolucencia nuchal alterada más otro marcador ecográfico (80.0%) y antecedente de 2 o más abortos (30.8%). Las más altas OR de un cariotipo alterado también fueron la sonolucencia nuchal más otro marcador ecográfico (OR=1381.6) y el antecedente de 2 o más abortos (OR=153.5).

**Conclusiones.** La ecografía fue la principal herramienta para indicar procedimientos invasivos de DP. Los marcadores bioquímicos integrados fueron una indicación poco frecuente.

**Palabras clave:** Diagnóstico prenatal; Trastornos de los cromosomas; Técnicas y procedimientos diagnósticos; Cariotipo; Atención prenatal; Feto (DeCS).

## | Abstract |

**Introduction:** Invasive prenatal diagnosis (PD) for chromosomal abnormalities (CA) is performed following non-invasive tests indications and is based on the probability of finding an altered karyotype.

**Objectives:** To identify the indications for invasive procedures in order to perform a DP for CA, estimate the positive predictive value (PPV) of each indication and estimate the odds ratio (OR) of finding an AC.

**Materials and methods:** Cross-sectional study to establish the indications of invasive procedures to perform karyotypes in the records of a genetic diagnostic center in Cali, Colombia, in the period 2013-2015.

**Results:** Out of 738 records of karyotypes analyzed, 103 (14.0%) had presented CA. The most frequent indications were unique anatomical alteration observed in second-trimester ultrasound (21.4%) and maternal age (18.8%). The indications with the highest PPV were altered nuchal sonolysis plus another ultrasound marker (80.0%) and history of 2 or more abortions (30.8%). The highest ORs of an altered karyotype were also nuchal sonolysis plus another ultrasound marker (OR = 1381.6) and history of 2 or more abortions (OR=153.5).

**Conclusions:** Ultrasound was the main tool to indicate invasive PD procedures. Integrated biochemical markers were a rare indication.

**Keywords:** Prenatal Diagnosis; Chromosome Disorders; Diagnostic Techniques and Procedures; Karyotype; Prenatal Care; Fetus (MeSH).

Fandiño-Losada A, Lucumí-Villegas B, Ramírez-Cheyne J, Isaza-de Lourido C, Saldarriaga C. Valor predictivo positivo del diagnóstico prenatal invasivo para alteraciones cromosómicas. *Rev. Fac. Med.* 2018;66(1):19-24. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n1.62098>.

Fandiño-Losada A, Lucumí-Villegas B, Ramírez-Cheyne J, Isaza-de Lourido C, Saldarriaga C. [Positive predictive value of invasive prenatal diagnosis for chromosomal abnormalities]. *Rev. Fac. Med.* 2018;66(1):19-24. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n1.62098>.

## Introducción

El diagnóstico prenatal (DP) ha evolucionado a la par con el desarrollo de los equipos de ecografía, el entrenamiento de ecografistas, las pruebas bioquímicas y el desarrollo de paquetes informáticos de manejo de imágenes y de bioestadísticas, los cuales integran los resultados de marcadores ecográficos y bioquímicos para predecir la probabilidad de que el feto tenga una alteración cromosómica (AC); además, en la última década se ha desarrollado el análisis del ADN fetal en sangre materna. Todo lo anterior con el objeto de aumentar los valores predictivos positivos de las indicaciones para realizar procedimientos invasivos como biopsia de vellosidad corial, amniocentesis o cordocentesis; disminuir el número de embarazadas sometidas a los riesgos secundarios, y lograr un diagnóstico temprano de AC en la mayoría de los casos (1).

Las AC son cambios en el número o la estructura de los cromosomas que producen trisomías, monosomías, poliploidías, deleciones, microduplicaciones, etc. (2). Estas alteraciones se pueden encontrar en más del 50% de los productos de abortos espontáneos (3) y contribuyen de manera significativa a la tasa de morbimortalidad prenatal. Se estima que entre 0.5% y 1% de los nacidos vivos tienen una AC (4) y las diagnosticadas con mayor frecuencia mediante DP son las trisomías 13, 18 y 21 y la monosomía del cromosoma X (5,6).

El DP de las AC se puede realizar a través de diferentes pruebas, la más utilizada es el cariotipo con tinción Giemsa que se usa desde 1971 (7); sin embargo, en los últimos 30 años se han implementado pruebas moleculares como FISH (Fluorescent in situ hybridization), QF-PCR (Quantitative fluorescent polymerase chain reaction), MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) y la hibridación genómica comparativa por micro-arreglos (HGCM), la cual ha demostrado mayor sensibilidad con igual especificidad que el cariotipo y estaría reemplazándolo en el DP de AC (8).

Los objetivos de este estudio fueron identificar las indicaciones para realizar un procedimiento invasivo de DP de AC, estimar el valor predictivo positivo (VPP) de cada indicación y determinar la oportunidad de presentar una alteración dada la indicación de cada procedimiento invasivo a partir del análisis secundario de los registros de un centro de genética médica en Cali, Colombia.

## Materiales y métodos

Este fue un estudio de diseño transversal que caracterizó las indicaciones de procedimientos invasivos prenatales para realizar cariotipos a partir de la revisión de los registros de laboratorio (como fuente secundaria) de un centro de diagnóstico genético en Cali, Colombia. De esta forma, se revisaron los datos secundarios a partir de los registros clínicos procesados en ese centro entre enero de 2013 y febrero de 2015. Para el análisis se incluyeron todas las muestras que fueron procesadas e incluidas en los registros de esa institución; del mismo modo, se encontró el documento de registro de la muestra en el laboratorio, donde se describen los datos generales de referencia de la misma y la indicación del procedimiento por parte de los médicos tratantes. Según estos registros, los procedimientos invasivos fueron biopsia de vellosidad coriónica, amniocentesis y cordocentesis.

La base de datos del estudio se construyó sin incluir ningún identificador personal de las pacientes cuya información fue analizada

ni de los médicos tratantes. Como parte de las funciones de rutina del centro de diagnóstico genético, se recibían las muestras biológicas, se procesaban los cariotipos y se devolvían los resultados de los cariotipos a los médicos tratantes, quienes eran los responsables exclusivos de definir las indicaciones de los procedimientos invasivos y de tomar las conductas médicas con los resultados del cariotipo frente a sus pacientes embarazadas. Se debe aclarar que los autores de este estudio no tuvieron ningún contacto con los médicos tratantes, ni con sus pacientes. Para obtener los datos anónimos sobre los resultados de los cariotipos se contó con la autorización de las directivas de ese centro de genética médica. Los cariotipos se realizaron mediante tinción de Giemsa, obteniéndose un mínimo de resolución de 450 bandas.

Para calcular las frecuencias de las indicaciones se construyeron cocientes simples; como numerador se utilizó el número de casos con la indicación y como denominador el número total de los casos menos el número de registros sin dato (n=586).

Para el análisis estadístico se utilizaron dos abordajes: por un lado, se calculó el VPP y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) para cada indicación de procedimiento invasivo para el diagnóstico prenatal (PIDP) de AC y, por el otro, se estimó la oportunidad relativa (OR) de presentar un resultado positivo de AC para cada indicación de PIDP, en comparación con la oportunidad de este resultado entre los nacimientos (vivos y mortinatos) en la población general (7) como grupo de referencia.

Como en la revisión de la literatura no se encontró ningún estudio sobre la prevalencia de AC al momento del nacimiento en Colombia, se tomó como valor de referencia el de un estudio en Chile del año 2003 (4), con un valor de 3.07 casos de AC por cada 1 000 nacimientos (incluyendo nacidos vivos y mortinatos). Para no sobreestimar la significancia de las OR dado el gran tamaño de muestra del estudio chileno (32 214 nacimientos), se calculó el número de nacimientos para los cuales se presentarían 10 casos de AC según la prevalencia del estudio chileno, es decir 3 464 nacimientos. Este número de embarazos, como referencia para encontrar 10 casos del evento de interés, se calculó según recomendaciones conservadoras para la estimación de las OR en estudios epidemiológicos (9); la oportunidad de AC obtenida (10 nacimientos con AC vs. 3 454 nacimientos sin AC) fue la utilizada como referencia para calcular las OR de un resultado positivo (+) en el cariotipo.

## Resultados

Durante los 25 meses de registros revisados, se procesaron 738 muestras, de las cuales 152 (20.6%) no tenían datos sobre la indicación para realizar el examen de cromosomas o la edad materna.

La indicación de PIDP para realizar cariotipo más frecuente fue alteración anatómica única en la ecografía del segundo trimestre (27.0%), seguida de edad materna (23.7%), alteraciones anatómicas múltiples en la ecografía del segundo trimestre (20.1%), sonolucencia nucal alterada (SNA) —sin otro marcador— en la ecografía del primer trimestre (11.6%), más de una indicación (5.5%), antecedente de AC (3.8%), marcadores integrados (3.2%), antecedente de 2 o más abortos (2.2%), ansiedad materna (2%) y sonolucencia más otro marcador ecográfico (0.9%). Se debe aclarar que la edad materna a partir de la cual le fueron indicados los procedimientos invasivos es 40 años. De esta forma, las alteraciones

en ecografía del segundo trimestre sumaron el 47.1% de las indicaciones de PIDP + cariotipo. Es de resaltar que el 59.6% de las indicaciones de PIDP + cariotipo en este estudio están sustentadas por hallazgos en las ecografías prenatales.

De todos los cariotipos realizados, 103 (14.0%) tuvieron un resultado positivo. En este último grupo, las indicaciones específicas más frecuentes del procedimiento diagnóstico fueron en su orden las alteraciones anatómicas múltiples en la ecografía del segundo trimestre (35.0%), una alteración anatómica única en la ecografía del segundo trimestre (22.3%), la edad materna (10.7%) y la SNA, sin otro marcador, en la ecografía del primer trimestre (7.8%).

Las indicaciones con mayor VPP fueron SNA más otro marcador ecográfico: 80.0% (IC95%: 28.4-99.5), antecedente de 2 o más abortos: 30.8% (IC95%: 9.1-61.4), alteraciones anatómicas

múltiples en la ecografía del segundo trimestre: 30.5% (IC95%: 22.4-39.7) y marcadores integrados: 21.1% (IC95%: 60.5-45.6) (tabla 1).

Las OR más altas de indicaciones de PIDP para encontrar un cariotipo alterado en comparación con la población general (o de referencia) fueron, en su orden: SNA más otro marcador ecográfico con OR=1381.6 (IC95%: 141.7-13474.0); antecedente de 2 o más abortos con OR=153.5 (IC95%: 40.5-581.2); alteraciones anatómicas múltiples en la ecografía del segundo trimestre con OR=151.6 (IC95%: 72.8-315.9), y marcadores integrados con OR=92.1 (IC95%: 26.0-326.5) (tabla 1).

Entre las AC encontradas en este estudio, las más frecuentes fueron, en su orden, la trisomía 21 (39.8%), el síndrome de Turner (17.5%), las translocaciones o inversiones (12.6%), la trisomía 18 (10.7%) y la trisomía 13 (5.8%).

**Tabla 1.** Valor predictivo positivo y oportunidad relativa de un cariotipo positivo para cada procedimiento invasivo prenatal para el diagnóstico de alteraciones cromosómicas.

Indicación del procedimiento invasivo	Pruebas		VPP% (IC95%)	OR (+) (IC95%)	Tipo de alteración cromosómica									
	No.	(+)			T21	T13	T18	Tur	Tra	Pol	AE	OT	OA	
1. Indicaciones sustentadas por hallazgos ecográficos	349	71	20.3 (16.2-24.9)	82.9 (42.3-162.4)	28	3	7	16	12	3	1	2	0	
1.1. Alteraciones anatómicas (segundo trimestre)	276	59	21.4 (16.7-26.7)	88.2 (44.5-174.8)	19	3	6	16	11	3	0	1	0	
1.1.1. Alteración anatómica única	158	23	14.6 (9.5-21.0)	55.3 (25.8-118.4)	7	1	3	4	6	1	0	1	0	
1.1.2. Alteraciones anatómicas múltiples	118	36	30.5 (22.4-39.7)	142.4 (68.4-296.7)	12	2	3	12	5	2	0	0	0	
1.2. Marcadores ecográficos (primer trimestre)	73	12	16.4 (8.8-26.9)	63.8 (26.6-153.3)	9	0	1	0	1	0	1	0	0	
1.2.1. Sonolucencia más otro marcador ECO	5	4	80.0 (28.4-99.5)	1297.6 (133.1-12655.0)	3	0	1	0	0	0	0	0	0	
1.2.2. Sonolucencia sola	68	8	11.8 (5.2-21.9)	43.3 (16.5-113.4)	6	0	0	0	1	0	1	0	0	
2. Marcadores integrados*	19	4	21.1 (60.5-45.6)	86.5 (24.4-306.7)	3	0	0	0	0	1	0	0	0	
3. Edad materna	139	11	7.9 (4.0-13.7)	27.9 (11.6-66.8)	6	1	0	0	0	0	2	0	2	
4. Antecedente de alteraciones cromosómicas	22	3	13.6 (2.9-34.9)	51.2 (13.1-200.9)	1	1	0	0	1	0	0	0	0	
5. Antecedente de 2 o más abortos	13	4	30.8 (9.1-61.4)	144.2 (38.1-545.9)	0	0	1	0	0	1	0	1	1	
6. Más de una indicación	32	4	12.5 (3.5-29.0)	46.3 (13.7-156.6)	1	0	2	0	0	0	0	1	0	
7. Ansiedad	12	1	8.3 (0.2-38.5)	29.5 (3.5-250.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
8. Sin dato	152	5	3.3 (1.1-7.5)	11.0 (3.7-32.7)	1	1	1	2	0	0	0	0	0	
TOTAL	738	103	14.0 (11.5-16.7)	52.6 (27.3-101.3)	41	6	11	18	13	5	3	3	3	

No.: número de pruebas; (+): pruebas con un resultado positivo de alteración cromosómica; VPP: valor predictivo positivo de la indicación; OR (+): oportunidad relativa de un resultado positivo en el cariotipo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; T21: trisomía 21; T13: trisomía 13; T18: trisomía 18; Tur: síndrome de Turner; Tra: translocación; Pol: poliploidías; AE: alteración estructural; OT: otras trisomías; OA: otras alteraciones. \*Incluyen: fracción libre de la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica, proteína plasmática asociada al embarazo, sonolucencia nucal, longitud craneocaudal y edad materna.

Fuente: Elaboración propia.

### Discusión

Las indicaciones de PIDP para realizar cariotipos han cambiado en el tiempo según la evolución de los programas de tamizaje con pruebas no invasivas y varían entre los protocolos institucionales. En los 70, la edad materna por encima de los 35 años era el único factor de riesgo para sugerir un procedimiento invasivo como la amniocentesis y realizar un cariotipo en líquido amniótico. Dado que el protocolo era poco eficiente, en los 90, a la edad materna se le sumaron marcadores

bioquímicos en suero materno en el segundo trimestre del embarazo que disminuyeron de forma considerable el número de procedimientos invasivos (1,10,11). Además, en esa misma década se desarrolla y masifica la ecografía obstétrica en países desarrollados y en vías de desarrollo y las anomalías anatómicas fetales se vuelven una indicación de PIDP. A principios del siglo XXI, el “test combinado” de hallazgos ecográficos y marcadores bioquímicos, que incluye edad materna, sonolucencia nucal, hueso nasal, fracción libre de la BhCG y proteína plasmática asociada al embarazo en el primer trimestre,

pasó a ser la mejor opción; sin embargo, en el 2011 se introdujo el uso del análisis de ADN fetal libre en sangre materna, el cual tiene una sensibilidad para AC —como el síndrome de Down— del 99% y una especificidad también del 99% (1,12-14).

Dentro de las indicaciones más frecuentes para realizar durante el embarazo un procedimiento invasivo que tiene como fin obtener una muestra de origen en la gestación están el antecedente de embarazo con AC, la edad materna mayor a 35, 38 o 40 años según protocolos institucionales (15,16), la presencia de uno de los padres con AC, el tamizaje combinado de primer trimestre positivo y las anomalías anatómicas fetales detectadas en la ecografía; todas estas indicaciones producen una probabilidad  $\geq 1\%$  de encontrar una AC (17). La importancia de que estas indicaciones tengan un valor predictivo alto para encontrar una AC radica en que deben superar el riesgo de pérdida o morbilidad del embarazo secundaria al procedimiento invasivo. Este riesgo varía para amniocentesis entre 0.5% y 1.2%, para biopsia de vellosidad corial entre 2% y 3% y para cordocentesis entre 1% y 2% (18-20).

En el presente estudio, el 14% de los cariotipos realizados reportaron AC, un valor elevado en comparación con el 2.9% encontrado en el estudio de Mademont-Soler *et al.* (14) publicado en el 2011, en el que se analizaron 29 883 muestras de líquido amniótico obtenidas entre 1998 y 2009 (14); esta variación podría ser explicada por las diferencias en las indicaciones de PIDP.

Las indicaciones de procedimiento invasivo más frecuentes encontradas en la presente investigación (sin tener en cuenta los casos sin dato) fueron las anomalías anatómicas fetales diagnosticadas por ecografía (47.1%), seguidas por edad materna  $\geq 40$  años (23.7%) y SNA (11.6%), mientras que Mademont-Soler *et al.* (21) encontraron que las indicaciones más frecuentes fueron el test combinado positivo (44.1%), la edad materna avanzada (30%) y la ansiedad materna sin ninguna otra indicación (6.2%).

Estos resultados muestran que en Colombia la ecografía es la principal herramienta para sospechar AC y la principal indicación de PIDP; muy probablemente como consecuencia de que la ecografía hace parte del protocolo del esquema básico de atención en el control prenatal en este país y no el test combinado (21,22). En países de Europa el test combinado supera a la ecografía como indicación de PIDP (14), pero se debe considerar que esta prueba está cubierta por la mayoría de los seguros médicos en esos países. Esta diferencia quizá se deba a que el procedimiento invasivo indicado por el test combinado en el primer trimestre y el diagnóstico de alguna AC se hace a más temprana edad gestacional (EG), como en Europa, que cuando la indicación es secundaria a anomalías anatómicas fetales detectadas en la ecografía, las cuales suelen observarse en el segundo trimestre del embarazo. A su vez, esto produce que la pareja gestante acompañada por un equipo de salud interdisciplinario tome decisiones a más temprana EG sobre la interrupción voluntaria del embarazo según la normatividad de cada país o la preparación de la familia y el manejo médico particularizado del embarazo o la atención del recién nacido con AC. De esta forma, el costo-beneficio de la implementación del test combinado se justificaría por sus repercusiones tempranas sobre el curso del embarazo o la atención adecuada del neonato.

Por otro lado, las indicaciones con mayor VPP fueron sonolucencia más otro marcador ecográfico (80%), antecedente de 2 o más abortos (30.8%), anomalías anatómicas fetales múltiples (30.5%) y marcadores integrados (21.1%). El VPP de la primera indicación (sonolucencia más otro marcador ecográfico) se debe interpretar con precaución debido al bajo número de casos en que se basa.

Mientras que en el estudio de Mademont-Soler *et al.* (14) las indicaciones con mayor porcentaje de positividad fueron los rearreglos

en cromosomas paternos (40.6%), la sonolucencia nual (9.2%) y las anomalías en el ultra sonido (6.6%), una limitación importante en el presente estudio fue no poder acceder a la historia clínica de los pacientes, lo cual generó falta de información específica en los diferentes grupos de indicación de PIDP. Por ejemplo, hubiera sido útil conocer en el grupo de abortos previos la EG, si fue espontáneo o voluntario y la indicación médica en los casos pertinentes y en el grupo de alteraciones anatómicas qué órganos o sistemas estaban comprometidos con cuál alteración.

Además, al revisar el riesgo de presentar una AC en el grupo estudiado versus el riesgo en la población general, el cual se estimó a partir del estudio chileno (4), se encontró una alta OR en todo el grupo de estudio (52.6), lo que mostró que todas las indicaciones de PIDP de AC están funcionando en su conjunto como una estrategia apropiada, ya que el riesgo en los embarazos para los cuales se identificaron estas indicaciones fue sensiblemente mayor al de la población general. En específico, la OR más alta se encontró en la sonolucencia nual más otro marcador ecográfico, pero debido al bajo número de indicaciones (cinco) la estimación fue imprecisa. En consecuencia, el antecedente de dos o más abortos previos, las alteraciones anatómicas múltiples en la ecografía y los marcadores integrados fueron las indicaciones que tuvieron las OR más altas (144.2, 142.4 y 86.5, respectivamente), lo que demostró que en Colombia son las situaciones en las cuales se incrementa de manera significativa el riesgo de una AC durante el embarazo, por lo tanto una vez encontradas en mujeres embarazadas se debe insistir por parte de los obstetras encargados del caso en la realización de un PIDP.

Por otro lado, la indicación de ansiedad materna tuvo una OR=29.5, la cual es notoriamente elevada respecto a la población general, lo que puede señalar que esta era secundaria a una indicación obstétrica no documentada en el registro. Similar situación ocurrió con los registros “sin dato”, los cuales presentaron una OR=11.0. Ante estas situaciones se sugiere que cuando se realiza un PIDP para AC se debe especificar con claridad la sustentación de la indicación del procedimiento y así poder orientar el diagnóstico citogenético por parte del laboratorio.

Las AC pueden ser heredadas por translocaciones o inversiones balanceadas presentes en alguno de los padres o pueden ser nuevas, generadas por errores en la meiosis de las células fecundantes (óvulos o espermatozoides) al aportar un conjunto de cromosomas alterado al producto de la concepción o generadas en procesos posteriores a la fecundación durante la mitosis: si es en células en proceso de diferenciación en el periodo embrionario producen los mosaicismos y si ocurren en tejidos diferenciados en células somáticas se pueden relacionar con ocurrencia de cáncer (2,4). En este estudio ningún procedimiento fue indicado por antecedentes de rearreglos en los cromosomas paternos.

La edad materna fue una importante causa de indicación de PIDP en este estudio al ser observada con una frecuencia menor pero cercana al del estudio español (14), 23.7% y 30%, respectivamente. Sin embargo, la edad materna avanzada en el presente estudio fue definida como  $\geq 40$  años, mientras que en el estudio español fue  $\geq 38$  años. En general, la edad materna de corte como indicación de rutina de PIDP ha aumentado, pasando de 35 a 37, 38 o 40 años. Sin embargo, el riesgo de tener un recién nacido con AC en las madres con edad avanzada puede ser recalculado cuando a las embarazadas se les realiza una ecografía entre las semanas 11 y 14 de gestación o el test combinado; según esos resultados, se toma la decisión de realizar o no un procedimiento invasivo para toma de cariotipo, no siendo necesario realizar de rutina un PIDP cuando la única indicación es la edad materna avanzada (22,23).

En el presente estudio el VPP de la edad materna avanzada como única indicación de PIDP fue 7.9% y en el estudio español 2.4% (14);

esta diferencia podría ser explicada porque las pacientes de edad materna avanzada con test combinado positivo fueron analizadas considerando la última indicación en el estudio español (14), en cambio en este estudio ninguna de las mujeres que tuvo indicación de PIDP por test combinado positivo tenía 40 años o más. Otra razón para explicar esa diferencia es la edad de corte diferente entre los dos estudios, ya que es más probable encontrar cariotipos positivos a mayor edad, según lo observado en el presente estudio.

Otro hallazgo particular en este estudio fue que el 75% de las AC detectadas por marcadores ecográficos del primer trimestre o marcadores integrados fueron trisomías 21, hallazgo coincidente con que esas pruebas fueron diseñadas para diagnosticar síndrome de Down (10). En cambio, solo el 32% de las AC detectadas por alteraciones anatómicas en la ecografía del segundo trimestre fueron trisomías 21; si bien esta alteración sigue siendo la más diagnosticada en ese grupo, la indicación deja de ser tan frecuente para el síndrome de Down.

El cariotipo es la herramienta más utilizada para el diagnóstico de AC *in utero* desde que se implementó su uso en líquido amniótico en los años 70. Otras pruebas moleculares como FISH, QF-PCR y MLPA fueron usadas en los años 90 para DP, pero no lograron superar el rendimiento del cariotipo. Sin embargo, desde el año 2000 se publicaron estudios que muestran a la HGCm como una prueba que lograba detectar pérdidas y ganancias de DNA denominadas microdeleciones y microduplicaciones, además de las AC numéricas y estructurales que se observaban en el cariotipo. Saldarriaga *et al.* (8) publicaron un metaanálisis que mostró que la sensibilidad de la HGCm es 94.5% y del cariotipo 67.3% en el DP de AC, con una especificidad de 99% para las dos pruebas (8); de esta forma, si en las muestras que se analizaron en este estudio se hubiera realizado HGCm, se habría aumentado de 103 resultados positivos a 145, con una frecuencia de diagnóstico de AC que pasaría de 13.95% a 19.60%. En ese mismo laboratorio no se recibió ninguna solicitud de realizar HGCm hasta la fecha de sometimiento de este artículo, mostrando que en Cali, y seguramente en Colombia, el uso de esa prueba es mínimo.

## Conclusiones

En este estudio la ecografía fue la principal herramienta para indicar PIDP; es posible que esta situación sea secundaria a que la ecografía hace parte del protocolo del esquema básico de atención en el control prenatal en Colombia. No se encontró ninguna indicación de PIDP por pruebas bioquímicas del segundo trimestre del embarazo y muy pocas por marcadores integrados del primer trimestre, mostrando el pobre uso de los marcadores bioquímicos en el país.

Resultados y análisis parciales de este estudio fueron presentados en el XXX Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología, en Cali, entre el 25 y 28 de mayo de 2016, y el resumen fue publicado en las memorias del evento (24).

## Contribución de los autores

Los autores AF, CI y WS diseñaron el estudio, BL y JR recolectaron la información y todos los autores realizaron los análisis, participaron en la redacción de los primeros borradores y aprobaron el manuscrito final.

## Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

## Financiación

Ninguna declarada por los autores.

## Agradecimientos

Al Instituto de Genética Medica “Carolina Isaza” por facilitar la revisión de los registros de laboratorio.

## Referencias

1. **Borrell A, Stergiotou I.** Cell-free DNA testing: inadequate implementation of an outstanding technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):508-11. <http://doi.org/cg8b>.
2. **González-García R, Maza-Blanes MA, Oliva-López Y, & Menéndez-García R.** Comportamiento del Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético mediante la amniocentesis en Minas de Matahambre. *Rev Ciencias Médicas.* 2013;17(3):69-79.
3. **Hunter A.** Indications for examination of spontaneous abortion specimens: A different perspective. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(2):508-9. <http://doi.org/bhmf6v>.
4. **Nazer J, Antolini M, Juárez ME, Cifuentes L, Hubner ME, Pardo A, et al.** Prevalencia al nacimiento de aberraciones cromosómicas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile: Período 1990-2001. *Rev Méd Chile.* 2003;131(6):651-8. <http://doi.org/dz82dt>.
5. **Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB.** Genetic disorders in children and young adults: a population study. *Am J Hum Genet.* 1988;42(5):677-93.
6. **Quiñones MOL, Quintana AJ, Méndez RLA, Barrios MA, Suárez MU, García M, et al.** Frecuencias de reordenamientos cromosómicos estructurales acorde a las indicaciones para estudios citogenéticos prenatales y postnatales. *Rev Cub Genet.* 2010;4(3):36-42.
7. **Martínez-Fernández ML, MacDonald A, Aceña I, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Frías ML.** Análisis de alteraciones cromosómicas estructurales y su distribución por cromosomas en la serie de recién nacidos con defectos congénitos del ECEMC. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol.* 2011;6(1):66-82.
8. **Saldarriaga W, García-Perdomo HA, Arango-Pineda J, Fonseca J.** Karyotype versus genomic hybridization for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):330.e1-10. <http://doi.org/f2578n>.
9. **Vittinghoff E, McCulloch CE.** Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol.* 2007;165(6):710-8. <http://doi.org/dbtd3r>.
10. **Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK.** Integrated screening for Down's Syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med.* 1999;341(7):461-7. <http://doi.org/cprn2c>.
11. **Fandiño-Losada A, Lucumí-Villegas BE, Ramírez-Cheyne J, Iza-sa-de Lourido C, Saldarriaga W.** Variabilidad de las indicaciones en el diagnóstico prenatal del síndrome de Down. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2016;81(1):22-7. <http://doi.org/cg8d>.
12. **Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al.** Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1589-97. <http://doi.org/cg8f>.
13. **Everett TR, Chitty LS.** Cell-free fetal DNA: the new tool in fetal medicine. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):499-507. <http://doi.org/cg8g>.
14. **Mademont-Soler I, Morales C, Clusellas N, Soler A, Sánchez A.** Prenatal cytogenetic diagnosis in Spain: analysis and evaluation of the results obtained from amniotic fluid samples during the last decade abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;157(2):156-60. <http://doi.org/fw3dmb>.
15. **Rumi-Kataguiri M, Araujo-Júnior E, Silva-Bussamra LC, Nardoza LM, Fernández-Moron A.** Influence of Second-Trimester Ultrasound Markers for Down Syndrome in Pregnant Women of Advanced Maternal Age. *J Pregnancy.* 2014;2014:785730. <http://doi.org/f54qtv>.

16. **Bornstein E, Lenchner E, Donnenfeld A, Barnhard Y, Seubert D, Divon MY.** Advanced maternal age as a sole indication for genetic amniocentesis; risk-benefit analysis based on a large database reflecting the current common practice. *J Perinat Med.* 2009;37(2):99-102. <http://doi.org/dchrvn>.
17. **Saldarriaga W.** De la observación microscópica de los cromosomas en el cariotipo a los array-CGH en el diagnóstico prenatal. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2013;64(3):327-32.
18. **Theodora M, Antsaklisa A, Antsaklisa P, Blanas K, Daskalakisa G, Sindosa M, et al.** Fetal loss following second trimester amniocentesis. Who is at greater risk? How to counsel pregnant women? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(4):590-5. <http://doi.org/cg8j>.
19. **Jauniaux E, Singh GS, Rodeck CH.** What invasive procedure to use in early pregnancy? *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14(4):651-62. <http://doi.org/bp7hq6>.
20. **Ramírez J.** Anomalías congénitas: clasificación, diagnóstico prenatal y algunas consideraciones sobre la detección temprana y el abordaje de los pacientes afectados. In: Saldarriaga W, Isaza C, editors. *Embriología humana Integrada.* Cali: Programa editorial Universidad del Valle; 2014. p. 311-333.
21. Colombia. Ministerio de Salud. Norma técnica para la detección temprana de las alteraciones del embarazo. Bogotá DC. Ministerio de Salud, Dirección General de Promoción y Prevención.
22. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. Guías de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Para uso de profesionales de la salud. Guía No. 11-15. Bogotá D.C.: MinSalud Colciencias; 2013.
23. **Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH.** A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(4):231-7. <http://doi.org/b9mnr5>.
24. **Saldarriaga W, Lucumi B, Ramírez J, Fandiño A, Isaza C.** Indicaciones de procedimientos invasivos en diagnóstico prenatal de alteraciones cromosómicas y su relación con resultados positivos. Resúmenes de trabajos libres - xxx Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología. Mayo 25 al 28 de 2016, Cali, Colombia. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 2016;67(Suppl 2):32-33. <http://doi.org/ckw4>.