

Edad materna avanzada como factor de riesgo en el diagnóstico prenatal citogenético

Maternal age risk factor on fetal prenatal diagnosis

Damarys García Gómez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7289-7265>

Luis Alberto Méndez Rosado¹ <https://orcid.org/0000-0002-4401-0054>

Anduriña Barrios Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5957-3538>

Michel Soriano Torres¹ <https://orcid.org/0000-0003-3335-8669>

Patricia Torriani Mendoza¹ <https://orcid.org/0000-0002-2173-8587>

Arlay Castelví López¹ <https://orcid.org/0000-0002-4145-432X>

Minerva García Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-3266-3859>

Enny Morales Rodríguez¹ <http://orcid.org/0000-0001-9261-1084>

Odalís Molina Gamboa¹ <https://orcid.org/0000-0003-1151-3509>

Nereida González García¹ <https://orcid.org/0000-0003-1019-8877>

Marilyn del Sol González¹ <https://orcid.org/0000-0002-1454-6800>

Ursulina Suárez Mayedo¹ <https://orcid.org/0000-0002-6154-1017>

Ismelys Rodríguez Kesser¹ <https://orcid.org/0000-0002-0935-0280>

Haydee Rodríguez Guas² <https://orcid.org/0000-0002-0404-9392>

Daniel Quintana Hernández³ <https://orcid.org/0000-0001-9838-5591>

¹Centro Nacional de Genética Médica de Cuba. La Habana, Cuba.

²Centro Provincial de Genética Médica de Artemisa, Cuba.

³Hospital Materno Infantil “Manuel Piti Fajardo”. Mayabeque, Cuba.

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

RESUMEN

Introducción: La edad materna avanzada ha sido reconocida como factor de riesgo de aneuploidías fetales. Entre otros factores se describen: hallazgos ultrasonográficos, antecedentes familiares de aberraciones cromosómicas e hijo previo afectado.

Objetivo: Estimar la frecuencia de aberraciones cromosómicas fetales en relación con la edad materna avanzada y otros factores de riesgo.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal a partir de los resultados de 1817 cariotipos fetales en líquido amniótico realizados durante 2017-2018 en el Centro Nacional de Genética Médica de Cuba.

Resultados: La frecuencia de aberraciones cromosómicas fetales fue de 3,19%. La trisomía 21 y el síndrome 47,XXY fueron más frecuentes en gestantes de edad materna avanzada, no así las trisomías 13, 18, 47,XYY, 47,XXX, el síndrome 45,X y las aberraciones cromosómicas estructurales. Tanto el factor de edad materna avanzada asociado a hallazgos ultrasonográficos positivos, como los hallazgos ultrasonográficos positivos *per se* alcanzaron índices de aberraciones cromosómicas de 4,23% y 4,22%. Los factores edad materna avanzada aislada y edad paterna avanzada, 3,30% y 3,33% respectivamente.

Conclusiones: La frecuencia general de aberraciones cromosómicas fetales fue similar en madres mayores y menores de 35 años. Las gestantes de edad materna avanzada presentaron riesgo incrementado para trisomía 21 y síndrome 47,XXY. No se comprobó incremento del riesgo por edad materna avanzada en las trisomías 13, 18, 47,XYY, 47,XXX, síndrome 45,X, ni aberraciones cromosómicas estructurales. Los hallazgos ultrasonográficos en combinación con la edad materna avanzada y los hallazgos ultrasonográficos *per se* fueron los primeros factores de riesgo en la detección de aberraciones cromosómicas fetales. Se confirma el valor predictivo de la edad materna avanzada aislada que proporcionó el tercer índice de aneuploidías fetales en el diagnóstico prenatal citogenético.

Palabras clave: aberración cromosómica, aneuploidía fetal; estudio cromosómico; diagnóstico prenatal citogenético, factor de riesgo cromosómico.

ABSTRACT

Introduction: Advanced maternal age has been acknowledged as a risk factor for fetal aneuploidies. Among other factors the following are described: ultrasonography findings, family records for chromosomal aberrations and a previously affected child.

Objective: To estimate the frequency of fetal chromosomal abnormalities according to advanced maternal age and others risk factors.

Methods: A descriptive transversal study was performed using 1817 karyotypes from prenatal analysis in amniotic fluids in the period 2017-2018 in the National Medical Genetics Center from Cuba.

Results: Frequency of fetal chromosomal abnormalities was 3.19%. Trisomy 21 and 47,XXY syndrome were more frequent in advanced maternal age pregnant women but not for trisomies 13, 18, 47,XYY, 47,XXX, 45,X syndrome or structural chromosome anomalies. Advanced maternal age factor associated with positive ultrasound, and ultrasound findings solely reached a chromosomal aberration index of 4,23% and 4,22%; and advanced maternal age and advanced paternal age separately 3.30% y 3.33% each one.

Conclusions: Fetal chromosome abnormalities frequency was similar in mothers below and above 35-year-old age. Advanced maternal age pregnant women showed an increased risk for trisomy 21 and 47,XXY syndrome. An increased risk for trisomies 13, 18, 47,XYY, 47,XXX, 45,X syndrome or structural chromosome anomalies was not confirmed. A positive ultrasound in combination with advanced maternal age and positive ultrasound solely were the main factors for fetal chromosomal risk. The predictive value of advanced maternal age solely was

confirmed to be the main third index in fetal aneuploidies in cytogenetic prenatal diagnosis.

Keywords: Chromosome aberrations, fetal aneuploidy, Chromosome analysis, cytogenetic prenatal diagnosis, chromosomal risk factors.

Recibido 26/09/2019

Aceptado: 25/04/2020

Introducción

La edad de la madre igual o mayor de 35 años en el momento de la concepción se considera edad materna avanzada (EMA). Debido al incremento de los eventos de errores meióticos en mujeres mayores de 35 años, la EMA constituye uno de los principales factores que inciden en la prevalencia de anomalías cromosómicas. Estas entidades se presentan en 1 de cada 150 recién nacidos vivos y en muchas ocasiones aparecen asociadas a defectos congénitos de grave repercusión para la salud y altas tasas de morbimortalidad.⁽¹⁾ La afección cromosómica más frecuente es el Síndrome Down, considerada la principal aneuploidía autosómica y primera causa genética de discapacidad intelectual.⁽²⁾

El diagnóstico cromosómico prenatal se ofrece a gestantes con riesgo incrementado, con el propósito de brindar a la madre asesoramiento genético sobre la constitución cromosómica fetal, ausencia o presencia de aberraciones cromosómicas fetales (ACF) numéricas o estructurales relacionadas con desórdenes cromosómicos específicos.⁽³⁾

En general, la predicción del riesgo de aneuploidía fetal se realiza a partir de datos obtenidos en Estados Unidos de América y Europa.

El presente trabajo tiene como objetivo estimar la frecuencia de aberraciones cromosómicas fetales en relación con la EMA y otros factores de riesgo cromosómico en 1817 gestantes estudiadas en el laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba durante los años 2017-2018.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal que incluyó 1817 gestantes de riesgo, a las que se realizó diagnóstico prenatal citogenético (DPC), procedentes de los servicios de Genética Médica de las provincias Mayabeque, Artemisa, Isla de la Juventud y La Habana, realizados en el período 2017-2018.

La edad materna osciló entre 13 y 50 años con mayor número de casos entre 37 y 41 años de edad. Las gestantes con más de 35 años fueron clasificadas como edad materna avanzada. Se analizaron 972 gestantes EMA y 845 no EMA, menores de 35 años.

El DPC se realizó entre las 16 y 21 semanas a las gestantes que presentaron al menos uno de los siguientes criterios de riesgo cromosómico o motivo de indicación (MI): edad materna mayor de 37 años, hallazgos ultrasonográficos positivos (US), antecedentes patológicos familiares de aberración cromosómica (APF), edad paterna avanzada mayor de 45 años (EPA), edad adolescente (madres menores de 20 años), antecedentes familiares de defectos congénitos, abortos recurrentes, infertilidad y exposición a teratógenos.⁽⁴⁾

Las gestantes entre 35 y 37 años presentaron un segundo factor de riesgo como motivo de indicación del DPC debido a que el programa nacional, por motivos de planificación de recursos, define 37 años como edad límite para el DPC.

Se excluyeron los casos con tiempo de gestación superior a 21 semanas, no disposición para realizar el proceder, indicaciones por ansiedad materna, así como fallos en el crecimiento del cultivo de amniocitos.

En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente previo a la amniocentesis y cultivo de líquido amniótico.⁽⁵⁾

Para el diagnóstico del cariotipo fetal se realizó conteo de 8 - 20 metafases de dos frascos de cultivo, se analizaron exhaustivamente cinco metafases con una resolución de al menos 400 bandas usando Bandas GTG y 2 imágenes fueron guardadas en el analizador de cariotipos acorde a las normas internacionales.

El diagnóstico de cada caso se clasificó en: cariotipo normal, aberración cromosómica numérica o aberración cromosómica estructural. Las variantes cromosómicas tales como: tamaño de la heterocromatina, tamaño de los satélites, inversiones pericéntricas de regiones heterocromáticas, y pseudomosaicismos fueron considerados cariotipo normal.⁽⁶⁾

Todos los casos fueron registrados en la base de datos del laboratorio de Citogenética. Se calculó la frecuencia global de anomalías cromosómicas y la frecuencia de aberraciones numéricas y estructurales en gestantes EMA y no EMA. Se comparó la frecuencia de casos positivos según los factores de riesgo plasmados en el motivo de indicación.

Los hallazgos ultrasonográficos positivos incluyeron la presencia de transluscencianucal mayor del 95 percentil para la edad gestacional durante el primer trimestre ,y durante el segundo trimestre hallazgos de malformaciones mayores y/o anomalías menores asociadas con aneuploidías como: pliegue nucal incrementado mayor de 3mm, ausencia o hipoplasia del hueso nasal, alteraciones

en la permeabilidad del ductus venoso y acortamiento de la longitud de humero y/o fémur, focos ecogénicos intracardiacos, pielectasia, quistes del plexo coroides e intestino ecogénico.⁽⁷⁾

La investigación cumple con los principios establecidos en la *Declaración de Helsinki* y fue aprobada por el Comité de ética institucional.

Resultados

Las aberraciones cromosómicas fetales se presentaron en gestantes entre 16 y 44 años de edad, no se detectaron fetos afectados en menores de 15 o mayores de 44 años. Fig. 1.

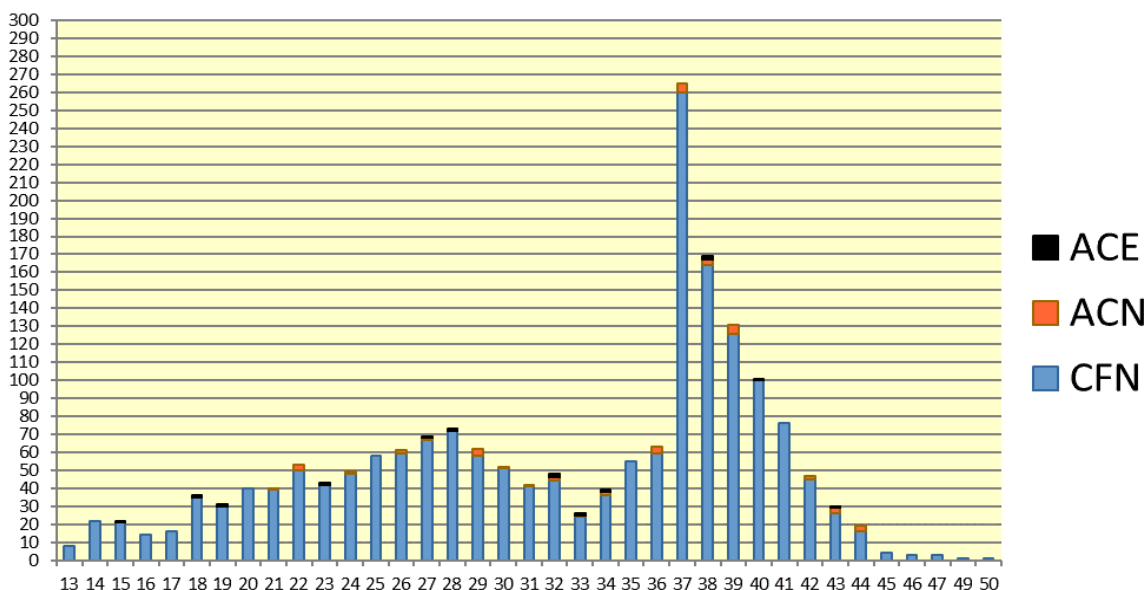


Fig. 1-Distribución de cariotipos fetales según edad materna. Cariotipos fetales normales (CFN) en color azul. Las aberraciones cromosómicas numéricas (ACN) en color naranja y las aberraciones cromosómicas estructurales (ACE) en color negro.

De los casos analizados, 96,9 % presentaron cariotipo normal en líquido amniótico (LA). Se detectaron ACF en 3,14 %(57). En 45casos (2,48 %) se observaron aberraciones numéricas (aneuploidías) y 12(0,66 %) presentaron aberraciones estructurales.

En gestantes EMA se observaron 27(1,48 %) fetos con anomalías cromosómicas y en menores de 35 años fueron diagnosticados 30 (1,65 %) casos con cariotipo anormal.

Aberraciones cromosómicas numéricas

La trisomía 21 fue detectada en 29(1,59%) casos incluyendo un mosaicismo cromosómico (tabla 1). Las trisomías 18 y 13 ocuparon el segundo y tercer orden de frecuencia.

Fueron diagnosticados 8 fetos con aneuploidías de los cromosomas sexuales, estas ACF en conjunto, se ubicaron después de la trisomía 21. Dentro de este grupo los síndromes 47,XXY y 47,XXX y 45,X fueron los más frecuentes; seguidos por el síndrome 47,XYY y un caso de doble aneuploidía sexual 48,XXXY. Se observó además un caso de doble aneuploidía por trisomía 13 y trisomía del par sexual (48,XXY+13).

En gestantes de EMA se halló mayor frecuencia de trisomía 21 y síndrome 47, XXY. No se encontró mayor frecuencia en relación con la EMA en las trisomía 13, 47,XYY y 47,XXX. La trisomía 18 y el Síndrome 45,X mostraron igual frecuencia en gestantes EMA y no EMA (tabla 1).

Tabla 1 - Distribución de aberraciones cromosómicas numéricas en el diagnóstico prenatal según edad materna avanzada

Aberraciones Numéricas	Gestantes EMA (972)		Gestantes no EMA (845)		Total	Frecuencia %
	No.	%	No.	%		
Trisomía 21	16	0,93	12	0,66	28	1,59
Trisomía 18	3	0,16	3	0,16	6	0,33
Trisomía 13	0	0	12	0,11	2	0,11
45,X	1	0,05	1	0,05	2	0,11
47,XXY	2	0,11	0	0	2	0,11
47,XYY	0	0	1	0,05	1	0,05
47,XXX	0	0	2	0,11	2	0,11
48,XXXY	1	0,05	0	0	1	0,05
Total	24	1,32	21	1,21	45	2,47

Fuente: Base de datos del laboratorio de Citogenética CNGM 2017-2018. Aberraciones cromosómicas estructurales

La frecuencia de aberraciones cromosómicas estructurales fue de 0,66 %. Se detectaron 12 casos afectados (tabla 2). De ellos, fueron más frecuentes las aberraciones estructurales balanceadas tipo translocaciones que se presentaron en siete casos, 2 recíprocas $t(4;12)(qter;q14)$ y 5 Robertsonianas.

En cuanto a la distribución por edad materna, las aberraciones cromosómicas estructurales predominaron en las madres entre 15 y 34 años en 9 casos (0,49 %) y 3 casos (0,16 %) en EMA.

Se hallaron 3 fetos con aberraciones estructurales no balanceadas de novo que representaron una frecuencia de 0,16 %. Se observó una delección en el DPC de una gestante de 23 años, las otras dos restantes fueron adición en el cromosoma 18 y marcador cromosómico en mosaico que se diagnosticaron en fetos de gestantes de 19 y 39 años respectivamente. (tabla 2).

Tabla 2 - Distribución de las aberraciones cromosómicas estructurales según la edad materna

Aberraciones estructurales	Tipo de aberración	Edad materna	Frecuencia %
Translocaciones Robertsonianas	t(13,14)	15	0,27
	t(13;14)	28	
	t(13;14)	34	
	t(14,21)	33	
	t(14;21)	32	
Translocaciones Recíprocas	t(4;12)(qter;q14)	40	0,11
	t(9,10)(p24,q24)	28	
Inversiones	inv(21)(q21;q22.1)	18	0,11
	inv(21)(q21;q22.1)	38	
Delección	del(22)(q13.2)	23	0,05
Marcadores	+mar [3] / 46,XX [9]	38	0,05
Adición	add(18) p	19	0,05
Total	12	12	0,66

Fuente: Base de datos del laboratorio de Citogenética CNGM 2017-2018

EMA y otros factores de riesgo cromosómico

Al comparar la frecuencia de aberraciones cromosómicas fetales según el motivo de indicación, las gestantes con DPC por EMA + hallazgo US y las gestantes con hallazgo US como único motivo de indicación presentaron cifras de ACF 4,23 % y 4,22 %. El 3,30 % de las gestantes con riesgo por EMA aislada presentó ACF.

En las aberraciones cromosómicas estructurales el motivo de indicación con mayor índice de positividad fue antecedentes patológicos familiares.

La frecuencia de ACF numéricas en casos remitidos por edad paterna avanzada fue 3,33 %.

Las madres con antecedentes familiares aislados y adolescentes, presentaron frecuencias de ACF de 2,02 % y 1,69 %.

En las gestantes que presentaban riesgo por abortos anteriores, antecedentes personales, infertilidad y teratógenos no se identificaron ACF (tabla 3).

Tabla 3 - Frecuencia de aberraciones cromosómicas fetales atendiendo al motivo de indicación

Motivo de indicación	Aberraciones Numéricas	Aberraciones Estructurales	Total de aberraciones	No. de casos analizados por motivo de indicación	Frecuencia de aberraciones cromosómicas por motivo de indicación %
EMA	22	2	24	727	3,30
EMA + US	4	1	5	118	4,23
US	17	3	20	473	4,22
APF	1	5	6	297	2,02
Adolescente	0	1	1	59	1,69
EPA	1	0	1	30	3,33
Otros	0	0	0	113	0
Total	45	12	57	1817	3,13

Fuente: Base de datos 2017-2018 del laboratorio de Citogenética CNGM.

Otros: Antecedentes familiares de defectos congénitos, abortos recurrentes, infertilidad, y exposición a teratógenos

Discusión

El cariotipo convencional en líquido amniótico es considerado el gold estándar en el DPC por su alta sensibilidad y especificidad el diagnóstico de ACF numéricas y estructurales.⁽⁸⁾Su análisis, al nivel de resolución de 350-450 bandas G, permite el

diagnóstico de aneuploidías y defectos estructurales de segmentos mayores de 3-5 mb de ADN cromosómico. Adicionalmente puede revelar rearrreglos estructurales como translocaciones recíprocas e inversiones pericéntricas y paracéntricas, isocromosomas, anillos cromosómicos y cromosomas marcadores. No obstante, resulta un método invasivo con riesgo de pérdida fetal de 1% y bajos índices de aberraciones cromosómicas de 2 - 3 %.⁽⁹⁾

El índice de aberraciones cromosómicas de 3,13 % en 1817 DPC convencional durante el período 2017-2018 no dista del 2,7 % reportado durante el período 1984-2012 en 20 565 DPC en Cuba y diferentes regiones del mundo, donde se describen índices de ACF entre 1,5 y 3 %.^(10,11,12,13,14)

En el país no se dispone del triple screening bioquímico para la estimación del riesgo cromosómico, así como de herramientas de citogenética molecular de mayor resolución, lo que explica en parte la baja frecuencia de ACF diagnosticadas.⁽³⁾

El empleo de marcadores bioquímicos (triple test) en combinación con la edad materna y el ultrasonido fetal permite altos índices de detección de ACF. Por otra parte, las técnicas de citogenética molecular detectan rearrreglos submicroscópicos desapercibidos en el cariotipo convencional. En una investigación que incluyó 3608 casos a los que se aplicaron técnicas de FISH, CGH y cariotipo convencional, la tasa de detección fue de 14,80 %, casi 5 veces la observada en el DPC convencional. Las técnicas SNP-arrayo microarray cromosómico (CMA) pueden detectar desbalances genómicos de 5 kb con índices de positividad de 12,3%.⁽¹⁵⁾

Las aberraciones cromosómicas numéricas representan las más frecuentes en todas las poblaciones. En orden de frecuencia se reportan la trisomía 21 o síndrome Down, la trisomía 18 o síndrome Edwards, y la trisomía 13 o Síndrome

Patau.^(7,16,17) En el presente estudio, la tasa de trisomía 21 en el DPC fue 1,59 %, algo superior a 1,41% del período 1984-2012. En el tercer lugar de frecuencia, se ubicaron, la trisomía 13 y las aneuploidías sexuales 45,X, y 47,XXY y 47, XXX. Como grupo, las aneuploidías sexuales fueron las ACF más frecuentes después de la trisomía 21.

En gestantes EMA existió mayor frecuencia de fetos trisomía 21 y síndrome 47, XXY, sin embargo no encontramos incremento asociado a la EMA en las trisomías 18, 13, 45,X, 47,XXX y 47,XXY. *Young Hoo Kim* y otros, observaron correlación entre el incremento de la edad materna y las tasas de trisomías 21 y 18, y no correlación en la trisomía 13, síndrome 45,X, síndrome 47,XXX y 47,XXY en 15 381 resultados de DPC.⁽¹⁸⁾

La EMA se reconoce como factor de riesgo para las trisomías 21,18,13,47,XXX y 47,XXY.^(18,19,20) Entre 20 y 30 años de edad el riesgo de tener descendencia con aneuploidías se estima en 2 % y hasta 30 % en las mayores de 40 años.

La disminución del número y actividad de las mitocondrias. El acortamiento de los telómeros, disminución de la cohesina, alteración de las modificaciones postraduccionales de la tubulina e histonas y disfuncionalidad del huso acromático en el ovocito conducen a errores de segregación cromosómica en madres mayores de 35 años.^(21,22)

La frecuencia de errores de segregación en meiosis I o II varía en relación con el cromosoma involucrado. En la meiosis I materna ocurren el 65 % de las trisomías 21, 76 % de las trisomías 15, y 94 % de las trisomías 22. En general, el 84 % de los errores de segregación, se producen en la meiosis I materna. En cambio, 60 % de las trisomías 18 ocurren por errores en la meiosis II y la trisomía 13 se produce por

errores en meiosis I y II sin diferencias. En divisiones postcigóticas y en meiosis paterna ocurren de un 5 a 11% de los errores de segregación.⁽²³⁾

Observamos un caso de trisomía 18 asociado a edad paterna avanzada (EPA). Son limitadas las evidencias epidemiológicas que apoyan los efectos de la EPA. A través de estudios de FISH, se ha detectado incremento de las aneuploidías en espermatozoides en relación con EPA.⁽²⁴⁾ El efecto de la EPA es considerablemente menor en relación a la EMA y es más probable que involucre errores de la disyunción de los cromosomas sexuales en la meiosis II, mientras que la EMA se asocia con mayor frecuencia a errores en la meiosis I y producción de trisomías autosómicas.⁽²⁵⁾ Un estudio de 27 translocaciones recíprocas de novo detectó origen paterno en 26 progenitores de EPA.⁽²⁶⁾

Las aberraciones cromosómicas estructurales no han sido relacionadas con la EMA, lo cual coincide con nuestros resultados.

En general las translocaciones Robertsonianas fueron las más frecuentes. Se ha propuesto que las translocaciones Robertsonianas ocurren por rupturas de ADN de doble cadena iniciadas por factores relacionados con la arquitectura genómica y las secuencias de ADN en las regiones de los brazos cortos. El apareamiento meiótico entre los cromosomas acrocéntricos y la reparación aberrante de las rupturas de doble cadena por recombinación entre secuencias homólogas conduce a la su formación de estos rearrreglos balanceados.⁽²⁷⁾

Según datos obtenidos a partir de 337 357 diagnósticos prenatales en EE UU y Canadá en 1984, se estima un riesgo de 3 % de presentar manifestaciones clínicas en portadores de translocaciones Robertsonianas de novo, y un riesgo de 6,1 % y 9,4 % en portadores de translocaciones recíprocas e inversiones de novo respectivamente.

Resultados más recientes de *Méndez y otros*, en 109 011 DPC en población latinoamericana, evidencian mayor riesgo, 13 % en portadores de translocaciones recíprocas de novo y 28 % en portadores de inversiones de novo.⁽²⁸⁾ La pérdida o ganancia de material genético de zonas crípticas en los sitios de ruptura o su vecindad ocasiona alteraciones de la expresión génica que conducen a las manifestaciones fenotípicas. Cuando no se produce pérdida o ganancia de ADN, la causa puede estar relacionada con la disrupción de genes sensible a dosis por separación de sus elementos regulatorios en cis o la generación de un nuevo gen funcional fusionado o quimérico. Se describen diversas manifestaciones asociadas como discapacidad intelectual, retardo del neurodesarrollo, alteraciones del espectro autista y defectos congénitos múltiples.

Respecto al número de indicaciones del DPC, la EMA fue el motivo de indicación más frecuente, seguido por hallazgos ultrasonográficos y antecedentes patológicos familiares, al igual que en el período 1984 - 2012. Otros estudios en Escocia, Australia y Dinamarca, reportan la EMA como primer motivo de indicación del DPC.⁽²⁹⁾

Los hallazgos ultrasonográficos representaron los factores de riesgo asociados a mayor índice ACF. El screening prenatal ultrasonográfico del primer trimestre se realiza a todas las gestantes entre 11 y 13 semanas. El incremento de la translucencia nuchal (TN) superior a 3mm, o al 99 percentil respecto a la longitud cráneo rabadilla, representa el principal marcador de riesgo cromosómico. En 35 % de todos los fetos con translucencia nuchal mayor de 3mm se confirma la presencia de aneuploidía. Este hallazgo ultrasonográfico se ha relacionado además con defectos monogénicos y anomalías estructurales cardíacas, esqueléticas, de la pared abdominal y sistema nervioso central.⁽¹⁷⁾

Durante el segundo trimestre de la gestación (entre 15 y 23 semanas) el grosor del pliegue nucal es el marcador más ampliamente usado, se emplean además la longitud del hueso nasal y el grosor prenatal. Otros hallazgos de riesgo para aneuploidías durante este tiempo incluyen: malformaciones mayores, acortamiento del fémur o el humero, hueso nasal ausente o hipoplásico, focos ecogénico sintracardíacos, pielectasia, quistes del plexo coroides e intestino ecogénico.⁽³⁰⁾

Los marcadores ultrasonográficos en combinación con marcadores séricos (gonadotropina coriónica, proteína A del plasma asociada al embarazo) y la edad materna, permiten una tasa de detección de 82 - 87 % de las trisomías 21.^(7,17)

En estudio de *Méndez* y otros realizado durante los años 1984 - 2012, el factor hallazgos ultrasonográficos alcanzo un índice de positividad de ACF 7 veces superior al factor edad materna. *Quintana* y otros reportaron cifras 3 veces superiores desde 1996 hasta 1999.⁽³¹⁾ Por otro lado *Young Hoo Kim* y otros, hallaron cifras de positividad significativamente mayores en gestantes con riesgo por EMA + un segundo factor asociado, respecto a gestantes con factor EMA aislado.⁽¹⁸⁾

Durante 2017 - 2018 el factor EMA aislada fue el tercer factor de riesgo en la detección de ACF con un índice de positividad solo 1 % inferior respecto a los hallazgos ultrasonográficos *per se* y en combinación con EMA. Tampoco observamos diferencias en la tasa de positividad entre gestantes EMA+ hallazgos ultrasonográficos y aquellas con hallazgos ultrasonográficos como único motivo de indicación.

Consideraciones finales

La frecuencia de las aberraciones cromosómicas fetales fue similar en madres mayores y menores de 35 años. Las gestantes EMA presentaron riesgo incrementado

para trisomía 21 y síndrome 47,XXY. No se comprobó incremento del riesgo por EMA en las trisomías 13, 18, 47,XYY, 47,XXX, Síndrome 45,X ni aberraciones cromosómicas estructurales. Los hallazgos ultrasonográficos en combinación con edad materna avanzada y los hallazgos ultrasonográficos *per se* fueron los primeros factores de riesgo cromosómico fetal. Se confirma el valor predictivo de la edad materna avanzada que proporcionó el tercer índice de aneuploidías fetales numéricas.

Recomendaciones

Realizar futuras investigaciones en que se relacione el hallazgo ultrasonográfico específico con el resultado del estudio cromosómico fetal, permitirá un acercamiento más acertado al riesgo real de las gestantes, independientemente de la edad materna. Asimismo, el desarrollo de investigaciones en muestras mayores permitirán corroborar o descartar el posible papel del factor edad paterna como factor de riesgo cromosómico.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de especialistas en Genética, Ultrasonografistas, Médicos de Familia, Másteres en Asesoramiento Genético, enfermeras y personal que labora en los centros de Genética de las provincias Mayabeque, Artemisa, Isla de la Juventud y La Habana. De igual forma hacemos extensivo el reconocimiento a las pacientes, al colectivo de trabajadores del laboratorio de Citogenética y al Departamento de Asistencia Médica del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba.

Referencias

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genetics in medicine e-book: Elsevier Health Sciences; 2015. Disponible en: www.sciencedirect.com
2. Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, Meyer RE, Correa A, Alverson CJ, et al. National population based estimates for major birth defects, 2010-2014. Birth defects research. 2019;111(18):1420-35. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdr2.1589>
3. Balbuena HR, Teruel BM. Genetics and genomic medicine in Cuba. Molecular Genetics & Genomic Medicine. 2017;5(3):196. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5441404/>
4. Gonzales PR, Carroll AJ, Korf BR. Overview of clinical cytogenetics. Current Protocols in Human Genetics. 2016;89(1):8.1.1-13. DOI: <https://doi/abs/10.1002/0471142905.hg0801s89>
5. Arsham MS, Barch MJ, Lawce HJ. The AGT cytogenetics laboratory manual: John Wiley & Sons; 2017. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com>
6. McGowan-Jordan J. ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2016): Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenomic Nomenclature Including New Sequence-based Cytogenetic Nomenclature Developed in Collaboration with the Human Genome Variation Society (HGVS) Sequence Variant Description Working Group: Karger; 2016. Disponible en: <https://www.amazon.com>
7. Obstetricians ACo, Gynecologists. Practice bulletin no. 163: screening for fetal aneuploidy. Obstet Gynecol. 2016;127(5):e123-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26938574/>
8. Oneda B, Rauch A. Microarrays in prenatal diagnosis. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2017;42:53-63. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693417300081>

9. Levy B, Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. *Fertility and sterility*. 2018;109(2):201-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028218300050>
10. Méndez-Rosado LA, Quiñones O, Molina O, González N, Sol Md, Maceiras L, et al. Antenatal cytogenetic testing in Havana, Cuba. *Medic Review*. 2014;16:27-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208117/>
11. Díaz-Véliz Jiménez PA, Vidal Hernández B, Velázquez Martínez T, Sanjurjo Pérez Y, González Santana I. Diagnóstico prenatal citogenético en Cienfuegos: años 2007-2018. *Revista Finlay*. 2020;10(1):4-11. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342020000100004
12. Quintana Hernández D, Hernández Guillama G, Pérez Alvarez I, Dorta García D, Rodríguez Domínguez M. Evaluación del programa de detección prenatal de anomalías cromosómicas mediante estudios citogenéticos. *Rev Cienc Méd*. 2013;19(3):292-301 Disponible en: <https://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/601/1051>
13. Calderio MA, Garcés AC, Martínez ML, Cruz IV, Vazquez JM, Estrada DÁ. Evaluación del programa de detección prenatal de defectos congénitos por ultrasonido en la provincia Granma, 2008-2011. *Revista Cubana de Genética Comunitaria*. 2012;6(3):32-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2012/cgc123e.pdf>
14. Reyes ER, González GKS, Hidalgo AO, Peña YR, Regueiro AF. Resultados de seis años de estudios citogenéticos en líquido amniótico. *Revista Electrónica Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta*. 2015;40(11). Disponible en: <https://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/369>
15. Shi Y, Ma J, Xue Y, Wang J, Yu B, Wang T. The assessment of combined karyotype analysis and chromosomal microarray in pregnant women of advanced maternal age: a multicenter study. *Annals of translational medicine*. 2019;7(14). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6694271/>

16. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Human genetics*. Disponible en: 1985;70(1):11-7. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00389450>
17. Carlson LM, Vora NL. Prenatal diagnosis: screening and diagnostic tools. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2017;44(2):245-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5548328/>
18. Kim YJ, Lee JE, Kim SH, Shim SS, Cha DH. Maternal age-specific rates of fetal chromosomal abnormalities in Korean pregnant women of advanced maternal age. *Obstetrics & gynecology science*. 2013;56(3):160. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6694271/>
19. Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J. Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;75(3):376-85. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929707633102>
20. Méndez-Rosado L, Hechavarría-Esteno D, de la Torre M, Pimentel-Benitez H, Hernández-Gil J, Perez B, et al. Current status of prenatal diagnosis in Cuba: causes of low prevalence of Down syndrome. *Prenatal diagnosis*. 2014;34(11):1049-54. Disponible en : <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pd.4421>
21. Lee J. Is age related increase of chromosome segregation errors in mammalian oocytes caused by cohesin deterioration? *Reproductive medicine and biology*. 2020;19(1):32-41. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmb2.12299>
22. Mikwar M, MacFarlane AJ, Marchetti F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2020:108320. Disponible en : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383574220300405>
23. Capalbo A, Hoffmann ER, Cimadomo D, Maria Ubaldi F, Rienzi L. Human female meiosis revised: new insights into the mechanisms of chromosome

segregation and aneuploidies from advanced genomics and time-lapse imaging. Human Reproduction Update. 2017;23(6):706-22. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1093/humupd/dmx026>

24.Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. Nature Reviews Genetics. 2001;2(4):280-91. Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/11283700>

25.Wyrobek A, Aardema M, Eichenlaub-Ritter U, Ferguson L, Marchetti F. Mechanisms and targets involved in maternal and paternal age effects on numerical aneuploidy. Environmental and molecular mutagenesis. 1996;28(3):254-64. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1038/35066065>

26.Thomas NS, Morris JK, Baptista J, Ng BL, Crolla JA, Jacobs PA. De novo apparently balanced translocations in man are predominantly paternal in origin and associated with a significant increase in paternal age. Journal of medical genetics. 2010;47(2):112-5. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1136/jmg.2009.069716>

27.Kovaleva N. Examination of rates and spectrums of Robertsonian translocations in the general population and in patients with reproductive disorders. Russian Journal of Genetics. 2018;54(4):489-93. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1134/s1022795418040099>

28.Méndez-Rosado LA, Lardoeyt-Ferrer R. High risk for carriers of de novo balanced structural chromosomal aberrations in prenatal diagnosis: Latin America data. Prenatal diagnosis. 2020;40(2):274-5. Disponible en: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1002/pd.5600>

29.Jacobs M, Cooper S-A, McGowan R, Nelson SM, Pell JP. Pregnancy outcome following prenatal diagnosis of chromosomal anomaly: a record linkage study of 26,261 pregnancies. PLoS One. 2016;11(12):e0166909. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/ec81/b48548e4f4d5d3597b8af347dd3794ba50e8.pdf>

30.Benn P, Borrell A, Chiu RW, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, et al. Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of

the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. Prenatal diagnosis. 2015;35(8):725-34. Disponible en:

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pd.4608>

31. Quintana Aguilar J, Quiñones Maza O, Méndez Rosado LA, Lavista González M, González Noa CE, Hernández Pérez G. Resultados del diagnóstico prenatal cromosómico en Ciudad Habana. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 1999;25(3):153-8. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X1999000300003

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses de ningún tipo.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: *Damarys García Gómez*

Curación de datos: *Damarys García Gómez, Michel Soriano Torres, Anduriña Barrios Martínez, Patricia Torriani Mendoza, Arlay Castelvi López, Odalys Molina Gamboa, Minerva García Rodríguez, Nereida González García, Haydee Rodríguez Guas*

Análisis formal: *Damarys García Gómez, Luis A Méndez Rosado, Michel Soriano Torres, Marilyn del Sol González, Ursulina Suárez Mayedo*

Investigación: *Damarys García Gómez*

Metodología: *Damarys García Gómez*

Administración del proyecto: *Damarys García Gómez*

Supervisión: *Enny Morales Rodríguez, Michel Soriano Torres, Anduriña Barrios Martínez*

Visualización: *Enny Morales Rodríguez, Michel Soriano Torres, Anduriña Barrios Martínez*

Redacción-borrador original: *Damarys García Gómez, Enny Morales Rodríguez, Daniel Quintana Hernández*

Redacción-revisión y edición: *Damarys García Gómez, Anduriña Barrios Martínez, Enny Morales Rodríguez*