

# Factores de riesgo genéticos y no genéticos en gestantes con diagnóstico prenatal. Mayabeque. 2010-2012.

## Genetic and non-genetic risk factors in pregnant women with prenatal diagnosis. Mayabeque. 2010-2012.

Guillermo Hernández Guillama,<sup>I</sup> Norma del Carmen González Lucas,<sup>II</sup>  
Anduriña Barrios Martínez,<sup>III</sup> Luis Alberto Méndez Rosado.<sup>IV</sup>

### Resumen

Uno de los riesgos más frecuentes asociados al embarazo es la edad materna avanzada, que se relaciona con alta incidencia de enfermedades crónicas que afectan a la gestante y a su hijo y se asocia con factores de riesgo genéticos y no genéticos. En la actualidad, constituye la principal indicación para el diagnóstico prenatal. Se realizó un estudio descriptivo, en el Centro de Genética Médica de la provincia Mayabeque, con el objetivo de identificar factores de riesgo genéticos y no genéticos en gestantes con diagnóstico prenatal por amniocentesis realizado durante los años 2010-2012. Se revisaron las historias obstétricas y genéticas y se estudiaron variables de ambas categorías. El universo lo constituyeron las gestantes con indicación de diagnóstico prenatal por amniocentesis, la muestra de estudio se constituyó con las gestantes que cumplieron los criterios de inclusión. Predominaron las gestantes con edad materna avanzada, cesáreas y enfermedades asociadas, como asma e hipertensión. Otros riesgos propios de la gestación fueron la preeclampsia y el síndrome de descarga vaginal. La trisomía 21 fue la anomalía cromosómica más frecuente. La edad materna avanzada y factores de riesgo asociados al embarazo condicionan, desde la etapa preconcepcional y durante la evolución del embarazo, afectaciones en el desarrollo fetal y en su calidad de vida por lo que se recomienda desarrollar y perfeccionar estrategias informativas y educativas sobre estos temas a la población en riesgo.

**Palabras clave:** Riesgo, diagnóstico prenatal, anomalías cromosómicas, aneuploidías, trisomía, mosaicismos cromosómico.

### Abstract

At the present time one of the most frequent pregnancy associated risks is the advanced maternal age, which is related with high incidence of chronic illnesses that affect both the pregnant woman and her child, and is associated with genetic and not genetic risk factors. Nowadays, it is the main cause for prenatal diagnosis. We carried out a descriptive study in the Center of Medical Genetics of Mayabeque with the objective of identifying genetic and non-genetic risk factors in pregnant women with diagnostic prenatal for amniocentesis carried out during the period 2010-2012. The obstetric and genetic histories were revised and variables of both categories were studied. Our universe consisted of pregnant women with criteria for prenatal diagnosis by amniocentesis, while the studied sample consisted of those patients who met the inclusion criteria. Most frequent risk were related to advanced maternal age, caesarean sections and associated diseases, such as asthma and hypertension. Other pregnancy related risks were preeclampsia and vaginal discharge. Trisomy 21 was the most common chromosomal abnormality. Advanced maternal age and risk factors associated with pregnancy condition from the preconception stage and during the course of pregnancy, disruption in fetal development and quality of life; so it is recommended to develop and improve information and education strategies on these issues in the population at risk.

**Keywords:** Risk, prenatal diagnosis, chromosomal anomalies, aneuploidy, trisomy, chromosomal mosaicism.

<sup>I</sup> Especialista de Primer Grado en Ginecología y Obstetricia. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. MsC en Genética Médica. Centro Provincial de Genética Médica de Mayabeque, Güines, Mayabeque, Cuba. Email: [ghdez@infomed.sld.cu](mailto:ghdez@infomed.sld.cu)

<sup>II</sup> Dra. Especialista de I y II grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Auxiliar. Master en Educación. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Licenciada Biología. Master en Genética Médica. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular. Investigador Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

## Introducción

El retraso de la maternidad se ha convertido en un fenómeno común en el mundo desarrollado, como resultado de factores sociales, educacionales y económicos. En Cuba existe un fenómeno peculiar: aunque es un país en vías de desarrollo, sus estadísticas sobre el embarazo en la mujer de edad avanzada son similares a países desarrollados. El embarazo en ellas está asociado con una alta incidencia de enfermedades crónicas, que pueden afectar negativamente la salud de la madre y su hijo. La fertilidad declinante, los abortos, anormalidades cromosómicas y las complicaciones asociadas que generalmente acompañan a la gestación en esta etapa, aumentan la preocupación de la comunidad médica.<sup>1</sup> Existen otros factores de riesgo no genéticos, por la presencia de enfermedades asociadas, que aumentan las complicaciones durante la gestación y en la etapa del parto, como la Diabetes Mellitus, la hipertensión arterial, la epilepsia y alteraciones nutricionales, que conllevan a un mayor riesgo de anormalidades estructurales en el feto. Dentro de los factores obstétricos que contribuyen a incrementar los problemas en el embarazo encontramos la historia de fallas reproductivas, muertes fetales precoces, intermedias y tardías sin causa aparente y otras posibles causas de complicaciones obstétricas como la prematuridad, acretismos placentarios, crecimientos intrauterinos retardado, etc. Todo lo anterior aumenta la incidencia de partos distólicos, cesáreas, instrumentaciones, hemorragias, las cuales representan un riesgo elevado para las histerectomías obstétricas y provocan afectaciones de la reproducción.<sup>1-2</sup> Como parte del programa de atención materno-infantil cubano, se desarrollan actividades encaminadas a identificar, mediante la integración del riesgo genético y preconcepcional, a aquellas parejas con alto riesgo de anomalías cromosómicas y afecciones que tienen diagnóstico prenatal a través de la amniocentesis. El comportamiento de estos factores de riesgo en las gestantes que se realizaron el diagnóstico prenatal (DP) en la provincia de Mayabeque es el objetivo de este trabajo.

## Métodos

Serealizó un estudio descriptivo-retrospectivo de corte

longitudinal, que incluyó al total de gestantes que se le indicó diagnóstico prenatal por amniocentesis desde el año 2010 -2012 en la provincia de Mayabeque. El universo de estudio estuvo constituido por 800 gestantes con riesgo de anomalías cromosómicas y otros criterios de indicación de diagnóstico prenatal por amniocentesis. Fueron captadas en la consulta de riesgo genético y enviadas al Centro Provincial de Genética de la provincia Mayabeque. La muestra estudiada, quedó formada por 672 gestantes que se realizaron el proceder invasivo, previo consentimiento informado. Se revisaron los registros de citogenética del Centro Provincial de Genética Médica (CPGM) de Mayabeque y las historias clínicas de cada gestante en los distintos hospitales que ocurrió el parto. Se analizaron diferentes variables de riesgo genético y no genético.

La amniocentesis se programó entre las 16 y 20 semanas, de acuerdo a la fecha de la última menstruación (FUM) o por ultrasonido del primer trimestre en las gestantes con FUM dudosa. Se realizó por especialistas de ginecología entrenados en el proceder, en un local creado con este fin en el Centro Provincial de Genética Médica de Mayabeque, con condiciones de seguridad y control epidemiológico adecuadas y auxiliados por un equipo de ultrasonido Toshiba Famium 500 para la localización del sitio de punción visualizando al feto, placenta y bolsón adecuado para la extracción y comprobación de la vitalidad fetal antes y después de la realización del proceder.

Los resultados se presentaron en forma tabular y textos. Los datos obtenidos fueron manejados únicamente por los investigadores involucrados directamente en el estudio.

## Resultados

Dentro de los motivos de indicación para el estudio prenatal predominó la edad materna avanzada (EMA) que representó 522 gestantes (77,6%), seguido de los antecedentes familiares de aneuploidías con 48 gestantes (7,1%). Otros factores de riesgos como los antecedentes familiares de malformados y/o retardo mental y los marcadores ecográficos también tuvieron una contribución considerable al diagnóstico prenatal (Tabla 1)

**Tabla 1.** Motivos de indicación del diagnóstico prenatal por amniocentesis.

Diagnóstico Prenatal por Amniocentesis			
Indicaciones del diagnóstico prenatal	No. de gestantes estudiadas	Porcentaje (%)	
Edad materna avanzada	522	77,6	
Adolescentes	6	0,8	
Progenitor portador de translocaciones cromosómicas	7	1,0	
Familias con enfermedades autosómicas recesivas ligadas al sexo	3	0,4	
Antecedentes familiares de aneuploidías	48	7,1	
Antecedentes familiares de individuos con malformaciones o retardo mental.	33	4,9	
Marcadores ecográficos que hacen sospechar una anomalía cromosómica	29	4,3	
Parejas de riesgo (hemoglobina AC-AS) se estudia cariotipo fetal.	18	2,6	
Exposición a teratógenos	3	0,4	
Ansiedad materna	3	0,4	
<b>Total</b>	<b>672</b>	<b>100</b>	

De los resultados derivados del diagnóstico prenatal por amniocentesis, lo más significativos es que se detectaron 21 casos positivos (3,1%) del total estudiado. Dentro de las anomalías cromosómicas numéricas por aneuploidías se encontraron 12 casos:

un caso con trisomía del cromosoma 13 (0,14%) y dos casos con trisomía 18 (0,28%), 8 casos con trisomías 21 (1,19 %) y un caso con síndrome de Turner (Tabla 2).

**Tabla 2.** Incidencias del diagnóstico prenatal en Mayabeque. 2010-2012.

Diagnóstico Prenatal por Amniocentesis			
Resultados del diagnóstico prenatal	No. de gestantes estudiadas	Porcentaje (%)	
Trisomía 21	8	1,19	
Trisomía 13	1	0,14	
Trisomía 18	2	0,29	
Síndrome Turner	1	0,14	
Anomalía Estructural Balanceada	2	0,29	
Anomalía Estructural no Balanceada	1	0,14	
Mosaicos	3	0,44	
Hemoglobinopatías	2	0,29	
DM Duchenne	1	0,14	
No útil	8	1,19	
Normales	643	95,6	
<b>Total</b>	<b>672</b>	<b>100</b>	

Dentro de las causas consideradas en este estudio como no genéticas, predomina la infección vaginal en 236 gestantes (36,6%), seguida por la anemia con 93 casos (13,8%). Factores que pueden entorpecer el correcto desarrollo fetal o poner en riesgo el embarazo

también tuvieron una incidencia significativa como la preeclampsia (4,1%) o la diabetes gestacional (3,5%). El crecimiento intrauterino retardado de aparente causa no genética se presentó en el 2,9% de los embarazos (Tabla 3).

**Tabla 3.** Eventos propios de la gestación. Mayabeque. 2010- 2012.

Diagnóstico Prenatal por Amniocentesis		
Patologías maternas propias de la gestación	No. de gestantes estudiadas	Porcentaje (%)
Preeclampsia	28	4,1
Diabetes gestacional	24	3,5
Placenta previa	7	1,0
Hematoma retroplacentario	2	0,2
Amenaza de aborto	19	2,8
Anemia	93	13,8
Síndrome de descarga vaginal	236	36,6
Crecimiento intrauterino retardado	20	2,9
Amenaza de parto pretérmino	32	4,7
Sin enfermedades propias	211	31,3
<b>Total</b>	<b>672</b>	<b>100</b>

La hipertensión arterial con un 10,4% y el asma bronquial (11,6%), fueron de las enfermedades más reportadas durante la gestación. La Diabetes Mellitus

con 15 casos (2,2%) también fue común en nuestro estudio (Tabla 4).

**Tabla 4.** Enfermedades más reportadas durante la gestación. Mayabeque. 2010- 2012.

Diagnóstico Prenatal por Amniocentesis		
Patologías maternas asociadas a la gestación	No. de gestantes estudiadas	Porcentaje (%)
Hipertensión arterial	70	10,4
Diabetes Mellitus	15	2,2
Epilepsia	11	1,6
Hipertiroidismo	2	0,29
Hipotiroidismo	12	1,7
Anemia crónica	14	2,08
Infección urinaria	11	1,63
Asma Bronquial	78	11,6
Sin enfermedades	459	68,3
<b>Total</b>	<b>672</b>	<b>100</b>

La tabla 5 muestra que el 53,9% de las gestantes presentó complicaciones, el parto distóxico por cesárea constituyó el 35,4%, el aborto como factor de riesgo obstétrico estuvo presente en 26 pacientes

(3,8%), se incluyen los casos cuya posible causa fue el proceder, en 3 gestantes con valores por debajo del 0,8%.

**Tabla 5.** Complicaciones obstétricas en gestantes con diagnóstico prenatal. Mayabeque. 2010- 2012.

Diagnóstico Prenatal por Amniocentesis		
Complicaciones maternas	No. de gestantes estudiadas	Porcentaje (%)
Abortos	26	3,8
Infecciones	7	1,04
Sepsis	8	1,19
Parto distóxico	238	35,4
Sangramiento segunda mitad	4	0,59
Hemorragia post parto	12	1,78
Ingreso en la gestación	60	9,9
Histerectomía	7	1,04
Sin complicaciones	310	46,1
<b>Total</b>	<b>672</b>	<b>100</b>

## Discusión

La EMA ( $\geq 38$  años) suele ser causa común tanto para factores de riesgos genéticos y no genéticos<sup>2-5</sup> y principal indicación para ofrecer diagnóstico prenatal en Cuba. En un estudio similar del Centro Provincial Genética Médica de Cienfuegos reportan que el 86% de los DP realizados obedecen como causa a la edad materna avanzada,<sup>6</sup> referidos también por Martínez de Santelices, Pimentel Benítez y colaboradores en el país.<sup>7,8</sup> Méndez y cols. en un muestreo de más de 75 000 casos reportan 77,9% de diagnósticos prenatales realizados debido a la EMA.<sup>9</sup>

Se demuestra que el papel de la ecografía en el diagnóstico prenatal es cada vez más importante. Relacionados con las anomalías cromosómicas se distinguieron malformaciones o anomalías mayores de la morfología fetal y marcadores ecográficos de riesgo de aneuploidías, menos específicas, y que se integran en los programas de cribado tal como reporta Oliva y colaboradores.<sup>10</sup>

En un trabajo publicado por el Centro Nacional de Genética Médica con el propósito de describir los resultados de los principales programas asistenciales desarrollados en los servicios de genética médica en Cuba se informó que desde 1983, 35,7% de estos casos positivos fueron fetos con síndrome Down.<sup>4</sup> En el país Méndez y col reportan al síndrome Down en el 47,2% de los casos positivos del DPC en la isla.<sup>9</sup> Está descrito que la no disyunción es la causa más común de las anomalías numéricas, siendo más frecuentes dentro de estas las trisomías.<sup>11</sup>

Las anomalías estructurales balanceadas se correspondieron con una inversión paracéntrica de novo del cromosoma 17 entre las regiones q21 y q23 y otra con 45, XX, der (14; 21) (q10; q10). En 1991 Warburton reportó a partir del análisis de casi 380 000 amniocentesis, que las inversiones de novo presentaban un riesgo de anomalía congénita grave del 9,4% (superior al riesgo general que está estimado entre 2 y 3%).<sup>12</sup> La paciente portadora de esta inversión del cromosoma 17 al nacimiento fue aparentemente normal, pero se debe ser cauteloso y esperar su evolución para llegar a conclusiones definitivas.

La anomalía estructural no balanceada estuvo dada por una trisomía parcial de brazos cortos del cromosoma 13, (46, XY13p+). Los padres decidieron la interrupción de la gestación ante un riesgo elevado de anomalías en el futuro niño.

Los estudios con mosaicismos cromosómicos fueron un 47,XYY/46,XY, 47,XX,+8/46,XX y 47,XX+5/46,XX. El porcentaje de casos con mosaicos fue superior a lo reportado en la literatura nacional e internacional (0,10-0,30%) con respecto a su incidencia en el DP.<sup>13,14</sup>

Probablemente sea debido al relativamente pequeño tamaño muestral que analiza este trabajo.

La detección de una alteración cromosómica estructural inesperada es un hecho frecuente en los programas de diagnóstico prenatal; si ésta es aparentemente equilibrada y el cariotipo de los padres demuestra que es heredada, el riesgo de anomalías en el fenotipo es muy bajo.<sup>15</sup>

Teniendo en cuenta los factores de riesgo no genético, las infecciones vaginales constituyen una de las afecciones más frecuentes que puede coincidir con el embarazo, concomitando infecciones virales, herpes simple, citomegalovirus, bacterianas, sífilis, clamidias y toxoplasmosis; sus manifestaciones son muchas veces sutiles y pueden producir alteraciones sobre todo a nivel del sistema nervioso fetal.<sup>2,16</sup>

En un estudio realizado por Chouza y colaboradores en el hogar materno Aleyda Fernández de San Nicolás de Bari en la provincia que se investiga, el síndrome de descarga vaginal predominó como factor de riesgo.<sup>16</sup> La anemia, más frecuente fue por déficit de hierro y asociada al embarazo. Con respecto a la anemia por hematíes falciforme, existe un programa para su atención y constituye una indicación del diagnóstico prenatal por amniocentesis en las parejas de riesgo. La asociación de la anemia con las complicaciones obstétricas favorecen la morbimortalidad tanto en las gestantes como el recién nacido.<sup>2,17</sup>

Las patologías asociadas a la gestación tienen un tipo de herencia multifactorial,<sup>18</sup> muy relacionado a factores ambientales donde el comportamiento, estilos de vida y las condiciones en que se desarrolla el individuo favorecen su aparición, y que puede revertirse cambiando el modo y estilo de vida de la mujer con hábitos adecuados de salud desde antes de la etapa preconcepcional. Predomina en estas gestantes en su historia obstétrica dos o más abortos provocados, secundípara y nivel de escolaridad secundaria básica, ocupación ama de casa y otros factores psicosociales de interés.

Enfermedades asociadas, como la hipertensión crónica, complica el 10% de todos los embarazos, junto con la hemorragia y la infección. La diabetes Mellitus está reconocida como una afección que repercute en la formación y crecimiento fetal.<sup>19</sup>

Un estudio prospectivo realizado en el Hospital Docente Ginecoobstétrico de Camagüey “Ana Betancourt de Mora” sobre la morbimortalidad perinatal en las gestantes diabéticas, refiere que estas pacientes aportaron recién nacidos pretérmino con relativa frecuencia.<sup>20</sup>

El asma bronquial, patología que provoca una hiperventilación materna e hipocapnia que causa vasoconstricción de la placenta y reduce el flujo

sanguíneo, puede ser causa de bajo peso fetal.<sup>2,19</sup> Cabrera y colaboradores, coinciden con los resultados de este estudio en relación a la cesárea para la extracción fetal, y de esta forma tratar de garantizar que el recién nacido nazca en óptimas condiciones y no agravar la hipoxia ya existente, como resultado de las enfermedades asociadas a la gestación y otros riesgos.<sup>21</sup>

En el mundo, alrededor de 5 millones de mujeres padecen enfermedades crónicas asociadas a la maternidad.<sup>19</sup> En Cuba, a pesar de los riesgos y la edad materna avanzada que agrava los mismos, se alcanzan resultados exitosos en la mayoría de esas mujeres, dados por el respaldo de una asistencia obstétrica especializada y un programa de atención materno infantil asociado a la red de genética, que

hacen que los índices de morbimortalidad perinatal muestren indicadores favorables con respecto a otros países.<sup>4-5</sup>

### Conclusiones

La edad materna avanzada constituye el marcador más importante de riesgo genético y no genético en la provincia de Mayabeque. Otros riesgos tributan a las características de la población de ese territorio, y las complicaciones detectadas se corresponden con los criterios de riesgo de la población estudiada. Se reconoce la necesidad de garantizar la evaluación del riesgo preconcepcional, la atención obstétrica y la labor educativa para la prevención y cumplimiento de las medidas en la atención a las mujeres con edad avanzada y otros riesgos.

### Referencias bibliográficas

1. García Alonso I, Alemán Mederos MM. Riesgos del embarazo en la edad avanzada. Rev Cub. Obstet Ginecol. 2010;36(4).
2. Oliva Rodríguez JA. Temas de Obstetricia. Atención prenatal: Embarazo de Alto riesgo: Editorial Ciencias Médicas de La Habana. 2006.
3. Mueller FR, Young DI. Emery. Genética Médica. Diagnóstico prenatal de desórdenes genéticos. 10a ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006.301-9
4. Macheco Teruel B. Programa Nacional de Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedades Genéticas y Defectos Congénitos.1981-2009. Rev Cubana Genet Comunit. 2009;3 (2-3)
5. Díaz Martínez AG, Valdés Abreu MC, Dalmau Díaz A. Antecedentes y actualidades del diagnóstico prenatal. Rev Cub Obstet Ginecol. 1997;23(1)1561-3062.
6. Díaz- Véliz Jiménez P, Garrido Martínez Y, Guerra Jorge A, Vidal Hernández B. Diagnóstico prenatal citogenético en la provincia de Cienfuegos entre los años 2007 y 2010. Medisur. 2012;10(5).
7. Martínez de Santelices Cuervo A, Rizo López D, Amor Oruña MT, Fuentes Smith LE. Eficiencia del subprograma de Diagnóstico Prenatal Citogenético en Ciudad de La Habana en el período 2005-2006. Rev Cubana Genet Comunit. 2010; 4(3).
8. Pimentel HI, García A, Martín N, et al. Diagnóstico prenatal citogenético en Camagüey. Resultados de 20 años de trabajo. Rev Cubana Genet Comunit 2008;2(3):34-8.
9. Méndez-Rosado L A, Hechavarriá-Estenoz J, de la Torre ME, Pimentel-Benítez H, Hernández-Gil J, B. Pérez et al. Current Status of Prenatal Diagnosis in Cuba: causes of low prevalence of Down syndrome. Prenat Diagn 2014;34,1-6
10. Oliva Rodríguez JA, Martínez González LR, Macheco Teruel B, Arancibia Faire J, García Guevara C, Martínez Rey L. Detección prenatal de defectos congénitos por ultrasonido genético. Manual de normas y procedimientos. La Habana: Centro Nacional de Genética Médica.
11. Lantigua Cruz A. Introducción a la genética médica. Mutaciones que afectan a los cromosomas Humanos. La Habana: Ciencias Médicas; 2006.78-100
12. Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. Am J Hum Genet. 1991;49.
13. Méndez-Rosado LA. Mosaicismo cromosómico en el diagnóstico prenatal citogenético por cultivo de amniocitos. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana; 2010. [tesis de doctorado].
14. Hsu LYF, Perlis TE. United States survey on chromosome mosaicism and pseudomosaicism in prenatal diagnosis. Prenat Diagn. 1984;4:97-130
15. Mueller FR, Young DI. Emery. Genética Médica. Genética y anomalías congénitas.10a ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2006. 232-33
16. Chouza Regalado D, González García L, Regalado Chouza Y: Factores de riesgo relacionado con la prematuridad en el hogar materno Aleyda Fernández: San Nicolás. Rev de Ciencias Médicas. La Habana:2008;14(3)
17. Lantigua Cruz A, Martín Ruiz M .Introducción a la genética médica. Anemia de células Falciforme: Un programa de nivel

- primario de atención. La Habana: Editorial Encimed, 2006.270-273
18. Lantigua Cruz A, Roja Betancourt IA. Introducción a la genética médica. Herencia Multifactorial. La Habana: Editorial Encimed, 2006.198–215
  19. Álvarez Toste M, Ramos del Valle I, Salvador Álvarez S: Capítulo III. Metodología para la evaluación de la atención médica a la morbilidad materna extremadamente grave. La Habana: Instituto Nacional de Higiene y epidemiología, 2012
  20. Caravia Bernaldo F, Santurio Gil A, Santana Bacallao O, Saldívar Guerra O, Osmin Barbeito T, Valdés Amador L. Morbilidad neonatal y peso al nacimiento en diabéticas gestacionales con tratamiento insulínico preventivo. Rev Cub Obstet Ginecol. 2010;36(1):16-24.
  21. Hernández Cabrera J, Hernández D, García León L, Rendón García S, Dávila Albuerne B, Suárez Ojeda R. Resultados perinatales y maternos de los embarazos en edad madura. Rev Cub. Obstet Ginecol 2003;29(2).