



# GRADU AMAIERAKO LANA

ERREBISIO BIBLIOGRAFIKOA

## Amniozentesiaren arriskuak eta teknika ez inbasiboak kromosomopaten detekziorako

**ESTIBALIZ GONZALEZ DE AUDICANA APARICIO**

Leioan, 2015eko Maiatzaren 13a

## LABURPENA

**Sarrera:** kromosomopatiei inguru gehiago ezagutzen doan heinean, hauek detektatzeko erabiltzen diren teknikak garatuz doaz. Detekzio teknikak bi taldeetan sailkatzen dira: *teknika inbasiboak* (amniozentesia, kordozentesia eta bellositate korionikoen azterketa) eta *teknika ez inbasiboak* (zelula edota azido nukleiko fetalen azterketa amaren odolean).

**Helburuak:** errebisio bibliografiko honen helburua amniozentesia eta froga ez inbasiboen deskribapena egitea da, baita hauen abantailak eta desabantailak deskribatzea.

**Metodologia:** behin errebisio honen gaia zehaztuta egon zenean, bilaketa bibliografikoa egin zen Cochrane, PubMed eta beste datu baseetan. Ondoren, sartzeko eta baztertzeko irizpideak kontuan hartuta, artikuluen hautaketa egin zen.

**Emaitzak:** amniozentesiaren teknikak hainbat arrisku dakar (abortua, amniorrea, lesioak fetuan, etab.) eta hauen portzentaiak altuak ez diren arren, haurdunaldian izan ahal dituzten ondorioak larriak dira. Bestalde, froga ez inbasiboen erabilpenen artean behin betiko diagnostikoa ezin da sartu hauen faltsu negatiboen tasa dela eta. Azkenik, erizaintzak rol garrantzitsua jokatzen du arlo honetan eta osasun langileek ezaguera eguneratuak izan beharko dituzte pazienteei informazio egokia emateko.

**Ondorioak:** amniozentesiaren arrisku zerrenda luzea den arren, momentuz behin betiko diagnostikoa egiteko balio duen froga bakarra da (froga inbasiboekin batera) izan ere, froga ez inbasiboak momentuz ez daude prest behin betiko diagnostikoa egiteko.

**Hitz-gakoak:** amniozentesia, arriskua, erizaintza, diagnostiko prenatala, ez inbasiboa, kromosomopatiak.

# AURKIBIDEA

1. Sarrera.....	1
2. Helburuak.....	5
3. Metodologia.....	5
4. Emaidzak.....	8
5. Eztabaida.....	16
6. Ondorioak.....	18
7. Bibliografia.....	20

## 1. SARRERA

Gaur egun ama eta jaio aurreko morbillitate eta mortalitate tasak nahiko altuak dira mundu mailan. Kalkulatu da urtero jaiotzen diren 130 milioi umeetatik 4 milioi hiltzen direla bizitzaren 1. astean (Lawn, Cousens, Zupan, 2005). OME-ren arabera heriotza perinatalaren kausa nagusiak hurrengoak dira: umetoki barruko hazkuntza atzerapena, alde zurretiko erditzea, pisu baxua izatea jaiotzean eta anomalia kongenitoak (Olaya, Jaramillo, 2009).

Anomalia kongenitoen barruan gaixotasun genetikoak daude, zeintzuk material genetikoaren aldaketaren ondorioz sortutako osasun egoeraren asaldura bezala definitzen diren (Domínguez, Viñales, Santana, Morales, 2005). Aldi berean Espainiako Ginekologia eta Obstetriziako Elkartearen (SEGO, 2013) arabera talde hau beste 4 azpitaldeetan banatzen da: gaixotasun monogenikoak, kromosomopatiak, gaixotasun multifaktorialak eta ingurugiro teratogenikoaren ondorioz sortutako malformazioak.

Errebisio bibliografiko hau asaldura kromosomikoetan eta hauek detektatzeko teknikan, amniozentesia eta teknika ez inbasiboak, zentratuko da. Garrantzitsua da azpimarratzea asaldura hauek duten eragina: hardunaldiaren 1. hiruhilekoan ematen diren bat-bateko abortuen kausa nagusienak dira, abortuen %50a hain zehazki (Domínguez *et al.*, 2005) eta ematen diren asaldura kongenitoen %13-14en arduradunak dira (SEGO, 2013).

Kromosomopatiak kromosomen zenbakian edo egituran eragina dituzten asaldurak dira (Domínguez *et al.*, 2005). Asaldura hauek heredagarriak izan ahal dira ala “*de novo*” edo bat-batean eman ahal dira eta bi azpitaldeetan sailkatzen dira: *poliploidiak* (zenbaki haploidea  $2n$  baino handiagoa denean) eta *aneuploidiak* (zenbaki haploidearen multiploa ez-zehatza denean, kasu gehienetan trisomiak ematen dira) (Domínguez *et al.*, 2005).

Maizago ematen diren kromosomopatiak hurrengoak dira: 13, 18, eta 21. kromosomen trisomia (SEGO, 2013). Espainiako Pediatria Elkartearen arabera, Patauren sindromea edo 13. kromosomaren trisomiaren prebalentzia Estatu mailan 1:12.000-1:29.000 artean kokatzen da eta asaldura honek sortzen dituen asaldura funtzionalak eta malformazioak oso larriak dira (mikrozefalia, atzerapen mentala eta motorra, zikloopia, etab.)

(Ribate, Puisac, Ramos, 2010). Edwards-en sindromea edo 18. kromosomaren trisomiaren kasuan, Estatu mailan ematen den asalduraren prebalentzia Espainiako Pediatriako Elkartearen arabera, 6.000 jaiotako umeetatik batekoa da. Sindrome honetan ematen diren malformazioak nahiko larriak dira, hala nola mikrozealia, onfalozelea, sortzetiko kardiopatiak, etab. beraz, jaioberri hauek ez dute bizirik asko irauten, eta %60ak hil egiten da bizitzaren 1.asteen (Pérez, 2010). Azkenik, Down sindromea edo 21. kromosomaren trisomiak gehien ematen den trisomia da, eta jaiotzetiko atzerapen mentalaren 1. kausa da (Domínguez *et al.*, 2005). Asaldura honen prebalentzia mundu mailan 1:700-koa da eta sindrome hau pairatzeko arriskua amaren adinarekin erlazionatuta dago, zenbat eta zaharrago izan, orduan eta arrisku gehiago dago Down sindromea duen ume bat izateko (Comisión de Seguimiento y evaluación del Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down y otras anomalías Cromosómicas, 2013).

Beraz, lehen ikusi den moduan, gaixotasun hauen intzidentzia tasak oso altuak ez diren arren, izan ahal dituzten ondorioak oso larriak dira: malformazio fisikoak, asaldura mentalak, heriotza, etab. (Pérez, 2010). Beraz, oso garrantzitsua da asaldura hauek lehenbailehen detektatzea, gurasoei informazioa emateko eta haiek hardunaldiarekin jarraitzeko edo gelditzeko erabakia hartzeko. Emakumeak abortatzeko erabakia hartzen badu, garrantzitsua da jakitea gaur egun Espainian indarrean dagoen legea Lege Organikoa 2/2010 dela (*Osasun sexuala, ugalketa osasuna eta bolondreseko haurdunaldiaren etetzeari buruzkoa*). Lege honen arabera, bizitzarekin bateraezkinak diren asaldura fetalak detektatzen badira edota asaldura horiek oso larriak eta trataezinak badira, ez dago denbora mugarik abortatzeko (Boletín Oficial del Estado, 2010).

Kontuan izan behar da gaur egun ama izateko adina handituz doala (batez ere herrialde garatuetan) eta honek arrisku bat dakarrela, kromosomopaten kasu gehiago ematea. Ikusi da Down sindromearen prebalentzia %1,8 batean handitu dela eta hori ama izateko adinaren handitzearekin erlazionatuta dago (Domínguez *et al.*, 2005).

Haurdunaldian zehar, kromosomopatiak detektatzeko hainbat frogak egiten dira. Adibidez, Osakidetzan, haurdunaldiaren 1. hiruhilekoan (9-13. astean artean) Down sindromea eta beste kromosomopatiak hala nola Edwards eta Patau sindromea detektatzeko *Screening* hirukoitza egiten da. *Screening*

honetan 3 ekintza egiten dira: amaren arrisku faktoreak detektatzea (adina, gaixotasun kronikoak izatea, arraza, zenbat zigarro erretzea, etab.), amaren odolaren azterketa biokimikoa (zeinetan Gonadotropina Korionikoa eta haurdunaldiarekin erlazionatutako Proteina A plasmaticoaren mailak neurtzen dira) eta azterketa ekografikoa (fetuaren lepoaren plegua neurtzeko). *Screening* honen fiabilitatea %84-93 -koa da, eta froga honekin kromosomopatia pairatzeko arriskua neurtzen da, beraz ez da behin betiko diagnostiko bat (Comisión de Seguimiento y evaluación del Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down y otras anomalías Cromosómicas, 2013).

Gaur egun, metodo ez inbasibo berriak garatu dira diagnostiko prenatala egiteko, teknika hauek Diagnostiko Prenatal Ez Inbasibo (TDEI) bezala ezagutzen dira eta bi taldeetan sailkatzen dira: amaren odolean aurkitzen diren *zelula fetalen azterketa* eta amaren odolean aurkitzen diren *azido nukleiko fetalen azterketa*, azken hau gehien erabiltzen dena izanez. Errebisio bibliografiko hau azido nukleikoen azterketan zentratuko da zeren eta ikerketen arabera, beste teknika ez den asko erabiltzen zelula fetalen kopurua oso txikia delako eta ama eta fetuaren zelulak desberditzeko erabili behar diren teknikak oso konplexuak direlako (Sesarini, Argibay, Otaño, 2010). Teknika honetan, amari odol lagin bat ateratzen zaio (5-25 mL), laginari formaldehidoa gehitzen zaio azido nukleikoak iraunarazteko eta gero laborategi teknika ezberdinak erabiliz azidoak aztertzen dira plasman (Olaya, *et al.*, 2009).

TDEI frogak, hainbat indikazio dituzte, hala nola fetuaren sexua ezagutzea, kromosomopatiak detektatzea (trisomiak eta kromosoma sexualen asaldurak), umearen Rh-a zehaztea, haurdunaldiaren hainbat patologien indikatzaila izatea, etab. (González, Di Pietro, 2011). Ikerketen arabera, froga hauen fiabilitatea %99-100 artean kokatzen da (Ohno, Caughey, 2013). Beraz, ikerketek erakusten duten moduan, esan ahal da frogak nahiko fidagarriak direla.

Haurdunaldian egiten diren beste frogak, froga inbasiboak dira. Froga hauen helburua hurrengoa da: lortutako laginaren bitartez zelula fetalak aztertzea umearen kariotipoa lortzeko. Gaur egun behin betiko diagnostikoa egiteko egiten diren froga inbasiboak *amniozentesia*, *kordozentesia* eta *bellositate korionikoen azterketa* dira (SEGO, 2013).

Teknikari dagokionez, *amniozentesian* 22G-ko orratz espinal luze eta fin batekin, ekografo batekin kontrolatuz, haurdunaren abdomena ziztatzen da horma uterinoa eta barrunbe amniotikoa zeharkatuz likido amniotikoko lagin bat lortzeko (gutxi gora behera 20 cc) (Parra *et al.*, 2013). Ondoren, likidoan lortutako zelula fetalak aztertzen dira euren kariotipoa ikusteko. *Kordozentesian* 20 G-ko orratz batekin kordoi umbilikalaren zaina ziztatzen da 3-5 cc-ko fetuaren odol lagina lortzeko (Comisión de Seguimiento y Evaluación del Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down y otras Anomalías Cromosómicas, 2013) eta *bellositate korionikoen azterketan* trofoblastoen lagina lortzen da bide abdominala edo *cervix*-aren bidez (SEGO, 2013).

Amniozentesia hardunaldiaren 15-16. astearen ondoren egiten da eta ez da derrigorrezkoa, hautazkoa baizik eta ez zaie emakume haurdun guztiei egiten, arrisku taldeetan daudenei baizik, hala nola emakumea 35 urte baino gehiago izatea, beste kribatu frogetan arrisku altua ematea, emakumearen familian kromosomopatia izan duen pertsona bat egotea, etab. (Parra *et al.*, 2013).

Kontuan izanda froga hau teknika inbasibo bat dela, hainbat arrisku ditu, hala nola obito fetala, likido amniotikoaren irteera baginatik, umetoki barruko odoljariora izatea ziztatze momentuan, korioamnioitisa, etab. (Grether *et al.*, 2010). Eta alde batera utzita teknikaren arriskuak, kontuan izan behar da emakumeentzako teknika hau oso estresagarria dela, alde batetik usten dutelako mingarria izango dela eta beste aldetik, emaitza positiboak izatearen beldurra egoera estresagarria delako bikotearentzako (Durand, Stiel, Boivin, Elwyn, 2010).

Hala ere, garrantzitsua da jakitea amniozentesiak fiabilitate oso altua duen froga dela; bibliografiaren arabera fiabilitate tasa %99 baino handiagokoa da (SEGO, 2013). Beraz, behin betiko diagnostikoa egiteko erabiltzen da.

Froga hauek dituzten arriskuak ezagutu eta hauei buruz nahiko ikertu den arren, gaur egun amniozentesia teknikaren erabilpena handitu egin da 2 kausa direla eta: Down sindromea pairatzeko arriskua kalkulatzeko duen *screening* prenatalaren sorrera eta detektatu ahal diren gaixotasunen espektroa zabaldu egin dela teknologia berriei esker (Grether *et al.*, 2010).

## 2. HELBURUAK

Errebisio bibliografiko honen helburu orokorra amniozentesia eta froga ez inbasiboak deskribatzea da. Bestalde, beste helburu zehatzak zehaztu dira:

- Amniozentesia eta teknika ez inbasiboen abantailak eta desabantailak deskribatzea.
- Diagnostiko prenatalaren arloan, pazientearekiko komunikazioaren garrantzia azpimarratzea.

### 3. METODOLOGIA

Errebisio honetan erabilitako artikulua hurrengo datu baseetan aurkitu ziren: PubMed, Google Akademikoa eta Cochrane.

Bilaketa bibliografikoa 3 faseetan banatu zen:

1. *MeSH* terminoak aukeratzea.
2. *MeSH* termino horiek erabiliz lehen aipatutako datu baseetan bilaketa bibliografikoa egin eta artikulua aukeratzea (sartzeko eta baztertze irizpideak kontuan hartuta).
3. Behin artikulua aukeratuta, irakurrita eta laburtuta artikulua batzuk baztertzea.

- **MeSh terminologia aukeratzea**

Bilaketa bibliografikoa egiteko aukeratu ziren *MeSH* terminoak hurrengoak izan ziren: amniozentesia, arriskua, erizaintza, diagnostiko prenatala eta ez inbasiboa. Hurrengoa da bilaketa bibliografikoaren estrategia (*Taula 1*).

**Taula 1:** MeSh terminologia gaztelaniaz eta ingelesez

- **Sartzeko eta baztertze irizpideak zehaztea**

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Amniozentesia (<i>MeSh</i>) + arriskua (<i>MeSh</i>)</li><li>2. Amniozentesia (<i>MeSh</i>) + erizaintza (<i>MeSh</i>)</li><li>3. Diagnostiko prenatala (<i>MeSh</i>) + ez inbasiboa (<i>MeSh</i>)</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Amniocentesis (<i>MeSh</i>) + risk (<i>MeSh</i>)</li><li>2. Amniocentesis (<i>MeSh</i>) + nursing (<i>MeSh</i>)</li><li>3. Prenatal diagnosis (<i>MeSh</i>) + non invasive (<i>MeSh</i>)</li></ol>
---	---

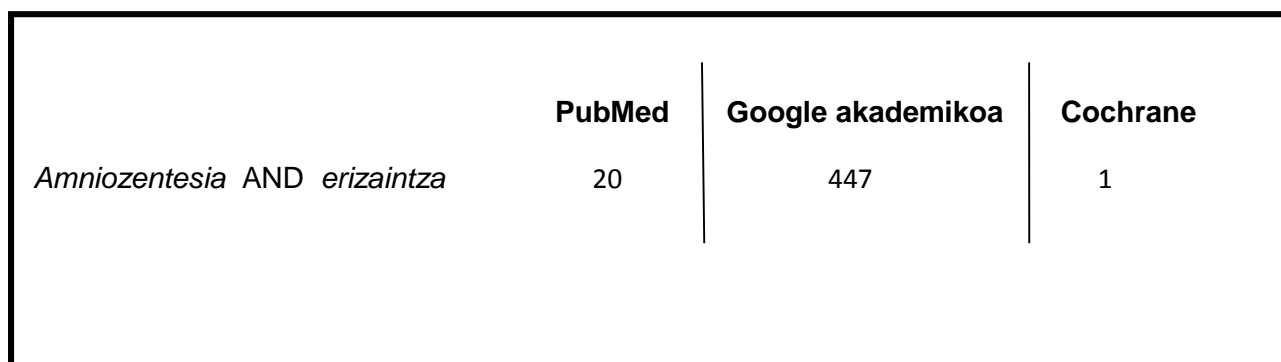
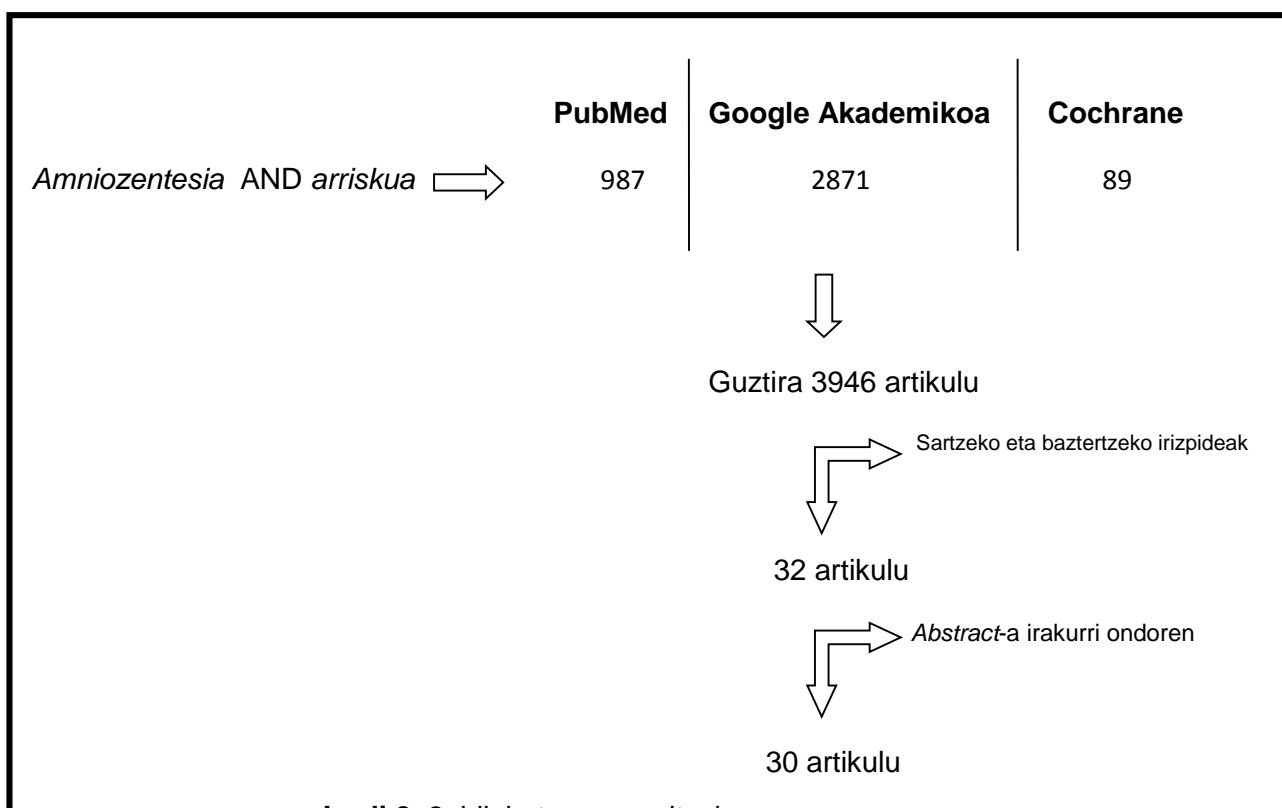


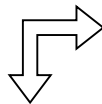
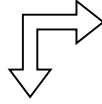
Bilaketaren estrategia zehaztuta egon zenean, bilaketa bibliografikoa egin zen aipatutako datu baseetan, baina hasi baino lehen hainbat irizpide zehaztu ziren artikuluak aukeratzeko. Hauek dira artikuluak baztertzeko aukeratu ziren irizpideak:

4. **Texto guztia** (*full text*) eskuragarri ez egotea.
5. Artikuluaren **data** 2005. urte baino lehenagokoa izatea.
6. **Hizkuntza** (espainieraz edo ingelesez ez izatea).
7. Artikuluaren **abstracta** gaiarekin zerikusirik ez zuela.

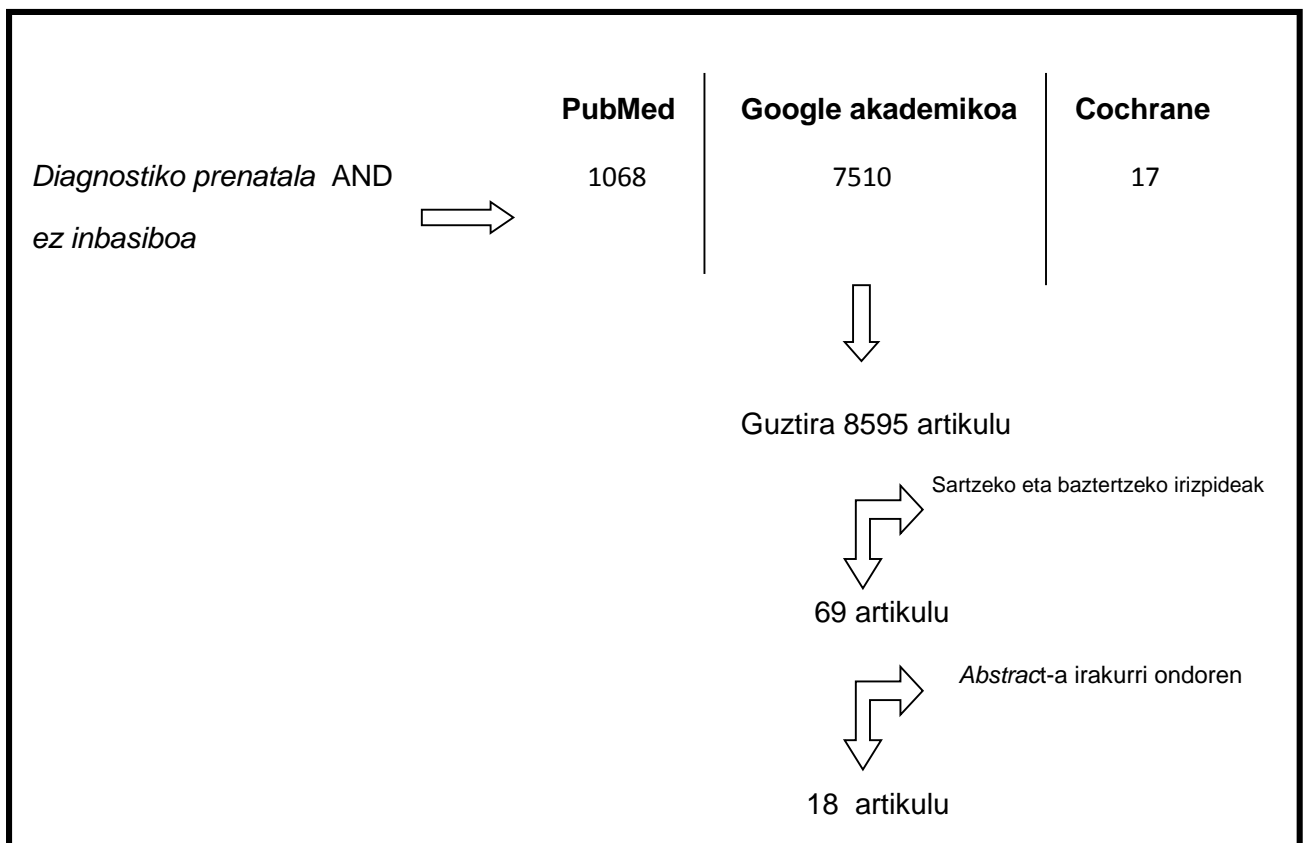
Bilaketa bibliografikoa egin ondoren lortutako emaitzak hurrengo irudietan deskribatuta daude (*Irudi 1, 2, 3*).

**Irudi 1:** 1. bilaketaren emaitzak





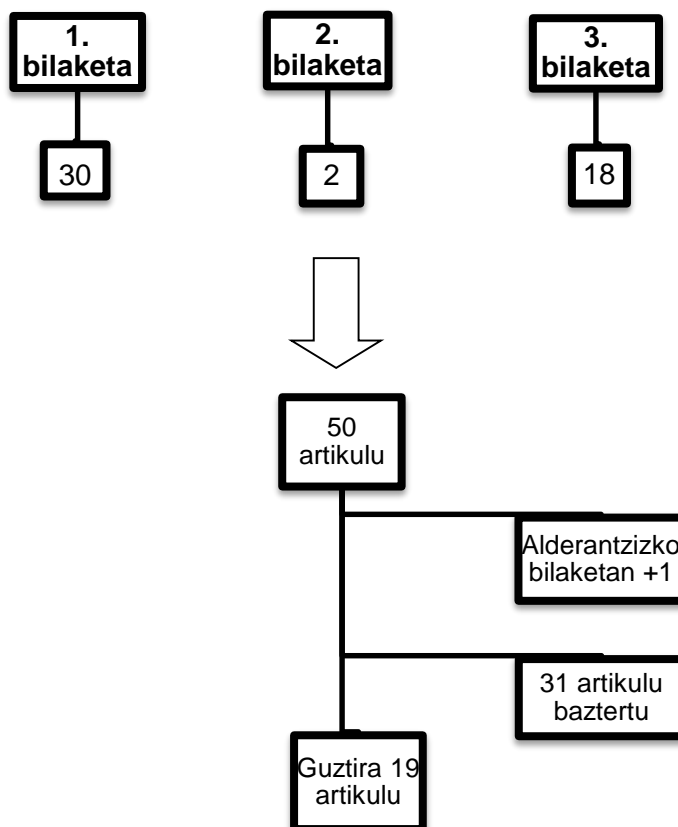
**Irudi 3:** 3. bilaketaren emaitzak



- Artikulu batzuen bazterketa

Bilaketaren 3. fasean, aurkitutako artikulua guztiak irakurri eta laburtu ostean, artikulua batzuk baztertu egin ziren informazio errepikatuta zutelako edo ez zutelako informazio berririk ematen ( *Irudi 4*):

*Irudi 4*: bilaketaren 3. fasearen kronograma



#### 4. EMAITZAK

Amniozentesia 1966. urtean sortu zen Steele eta Berg-en eskutik eta teknika hau diagnostiko prenatal inbasiboaren barruan sartzen da (Parra *et al.*, 2013). Bi amniozentesi mota existitzen dira: *amniozentesi goiztiarra* eta *amniozentesi klasikoa*. *Amniozentesi goiztiarra* 1. hiru hilekoan egiten da 11 eta 14+6 astean artean eta ikerketa batzuen arabera amniozentesi mota hau ez da oso gomendagarria arriskutsuagoa delako, abortu eta oin ekino-baroen tasa altuagoak baitira. *Amniozentesi klasikoa* 2. hiru hilekoan egiten da 15. astearen ondoren (SEGO, 2013).

Behin amniozentesia eginda, alboko efektuak prebenitzeko, Osakidetzan egiten diren prebentzio ekintzak hurrengoak dira: prozesu osteko lehenengo 24 orduetan

emakumea erreposuan egon behar da, Rh-ko inkompatibilitatea egonez gero anti-D immunoglobulina (300 mg intramuskular) aplikatzen zaio emakumeari eta profilaxia antibiotikoarekin ez dago indikatuta. (Comisión de Seguimiento y evaluación del Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down y otras anomalías Cromosómicas, 2013).

Teknika hau mediko obstetra kualifikatu batek egiten du eta teknika inbasibo bat denez, emakumeari baimen informatuaren dokumentua ematen zaio non azaltzen den teknika eta teknika honen arriskuak.

### 5.1 Amniozentesiaren arriskuak

Lehen aipatuta agertu den moduan, amniozentesia teknika inbasiboa da eta beraz, arrisku batzuk ditu berekin, zeintzuk jarraian azalduko dira.

**Abortua:** arrisku tasari aipamena eginez, Parra *et al.* (2013) egindako artikuluan azaltzen da amniozentesia 2. hiruhilekoan egiten bada arriskua %0,5-koa da. Amniozentesia osteko lehenengo 14 egunetan fetuen galera %0,6-koa da eta haurdunaldiaren 24 astera arte ematen den abortu tasa %0,9-koa da (SEGO, 2013). Grether *et al.* (2010) egindako ikerketan abortuen tasa %1,3-koa izan zen. Bestalde, Odibo, Gray, Dicke, Stamilio, Macones, Crane (2008) egindako ikerketaren arabera, tasa %0,4-koa da. Azkenik, Kollman, Haeusler, Hass, Csapo, Lang, Klaritsh (2012) egindako ikerketan tasa %0,67-koa izan zen.

Likido eta mintz amniotikoetan agente infekzioso latenteak daude eta hauen ingurua ziztatzean agenteak aktibatzen dira, honen ondorioz zitozina-prostaglandinen erreakzio katea aktibatzen da. Kate hau aktibatzean lau gauza eman ahal dira: *obito fetala/abortua, mintz amniotikoen apurketa goiztiarra, erditze preterminoa* edota berez sendatzea (Grether *et al.*, 2010).

**Mintz amniotikoen apurketa goiztiarra:** Kollman *et al.* (2012) egindako artikulua arabera, amniozentesien %0,75-an gertatzen da. Sung, Park, Jeong, Oh, Ryu, Kim (2013) egindako ikerketan, mintz amniotikoen apurketa tasa %4,2-koa izan zen, eta ikusi zen nola infekzio intraamniotikoa erlazionatuta zegoela mintzen apurketarekin. Artikulu honetan **korioamnionitis** likido amniotikoaren mikroorganismo kultiboaren emaitza positiboa denean edota likidoan interleukina-6-ren kopurua handia dagoenean bezala definitzen da, eta amniozentesiaren beste arriskua da. Oso ondo kontrolatu behar da hau ze infekzioaren progresioa

oso azkarra da eta tratazen ez bada sepsis bat egin ahal du (Parra *et al.*, 2013). Hala ere, SEGO-ren (2013) esanetan, korioamnionitisa kasu gutxietan garatzen da (<1/1000).

**Erditze preterminoa:** erditze preterminoa gestazio 37. astean baino lehen ematen den erditze bezala definitzen da. Kollman *et al.* (2012) egindako artikuluan aipatzen da amniozentesia egin ondoren, 34. aste baino lehenago ematen diren erditze preterminoen tasa %3,65-koa dela eta 37. aste baino lehenago ematen diren tasa %8,94-koa dela.

**Umetoki barruko odoljariora:** teknika egitean, orratzarekin plazenta ziztatu ahal da odoljariora bat sortuz. Grether *et al.* (2010) egindako ikerketan hau kasuen %3an gertatu zen.

**Amniorrea edota odoljariora:** amniorrea likido amniotikoaren irteera baginatik bezala definitzen da eta Grether *et al.* (2010) egindako ikerketan kasuen %1-2-en artean ematen da. Parra *et al.*-ren (2013) arabera, amniorrea kasuen %0,3-an ematen da eta beste autoreen esanetan emakumeen %1-2-ek amniozentesia ondorengo egunetan odola edota likido amniotikoko galerak izaten dituzte (SEGO, 2013). Hala ere, normalean amniorrea iragakorra da eta egun gutxietan eteten da.

**Lesioak fetuan:** lesioak fetuan era zuzen batean egin ahal dira orratzarekin, baina amniozentesia kontrol ekografikoarekin batera egiten denetik, lesio hauek gertatzeko arriskua nahiko baxua da (SEGO, 2013). Hala ere, hainbat artikuluek aipatu dute arrisku hau (Comisión de Seguimiento y Evaluación del Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down y otras Anomalías Cromosómicas, 2013; Miguélez, Martín-Santiago, Bauzá, Gilaberte, 2013; SEGO, 2013). Puntzioa egitean fetua ziztatzen bada azal zuloak sortu ahal dira eta hauen kokapen ohikoenak izterra, sabela eta besoak dira (Miguélez *et al.*, 2013). Era zuzenki batean sortu ahal diren beste lesio fetalak: odoljariorak, lesioak begietan, asaldurak hesteetan edota garezurrean, etab. (Comisión de Seguimiento y Evaluación del Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down y otras Anomalías Cromosómicas, 2013). Era ez zuzenki batean ere kaltetu ahal da fetua, adibidez gehiegizko likido amniotikoa ateratzeak edo luze irauten duen amniorrea izateak erlazionatuta dago oin ekino-baro eta aldakaren luxazio kongenitoaren tasa handiagoekin (SEGO, 2013).

**Infekzioen transmisio bertikalaren arriskua:** emakume haurdunak infekzio bat duenean, fetua kutsatzeko arriskua existitzen da, eta kontuan izanda teknika

inbasibo bat eginez gero ama eta fetuaren odola nahastu ahal direla, amniozentesiarekin arrisku hau handitzen da. Parra *et al.* (2013) egindako artikulua araberara, hepatitis B edota C transmititeko arriskua oso baxua da (beraz, amniozentesia ez dago kontraindikaturik gaixotasun hauek dituzten emakumeetan). GIB-aren kasuan, Osakidetzako gidaren araberara (Comisión de Seguimiento y Evaluación del Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down y otras Anomalías Cromosómicas, 2013), amniozentesia egitean transmisio arriskua %25-koa da (amniozentesirik ez egitean arriskua %16,2-koa da). Hala ere, pazienteak tratamendu antiretrobirala (*HAART*<sup>1</sup>) jasotzen bada, karga birala txikia bada eta teknika egitean plazenta ziztatzen ez bada, amniozentesia nahiko segurua da.

**Isoinmunizazioa garatzeko arriskua:** Amniozentesia egitean karenaren siniziotik baskularraren apurtzen bada fetuaren eritrozitoak amaren zirkulaziora pasatu ahal dira isoinmunizazioa sortuz (kalkulatu da isoinmunizazioa gertatzeko odoljario fetomaternoaren kopurua 0´1 mL-koa izan behar dela). Arrisku hau ekiditeko, Rh negatibodun haurduneei anti-D immunoglobulina eman behar zaie (Meleti *et al.*, 2013).

**Asaldura hipertentsiboak:** Oraindik ez dago argi zeintzuk diren haurdunaldian ematen diren asaldura hipertentsiboen kausak baina teoria batzuen araberara plazentaren funtzio desegokiak eragina du asaldura hauen garapenean. Beraz, teknika inbasiboak (amniozentesia) egitean plazentaren funtzioak kaltetu ahal dira, asaldura hipertentsiboak izateko arriskua handituz (Daskalakis *et al.*, 2014). Ikerketa honetan ikusi zen nola amniozentesia egin zieten emakume taldearen %0,8ek pre-eklampsia garatu zuten eta %0,9ek hipertentsio gestazionala. Beraz, guztira, amniozentesia egin ondoren emakumeen %1,7ek asaldura hipertentsiboa garatu zuten.

## 5.2 Froga diagnostiko prenatal ez inbasiboak (TDEI)

Froga hauek hainbat abantail dituzte, zeintzuk sarreran aipatuta agertu diren: erabilgarritasun anitzak (fetuaren sexua eta Rh-a zehaztea, hainbat gaixotasunen detekzioa, haurdunaldiaren hainbat patologien indikaltzailea izatea, etab.) (González *et al.*, 2011), espezifikitatea eta sentsibilitate tasa altuak edukitzea (%99-

1. **HAART:** GIB-aren tratamendurako erabiltzen den farmako antiretrobiralen konbinazioa da. Medline Plus entziklopediaren *link*-a: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000594.htm>

Hala ere, froga hauek hainbat desabantail dituzte. Plazentaren mosaizismoak<sup>2</sup> eragina izan ahal du frogen zehaztasunean, faltsu positiboak emanez (Pan *et al.*, 2013). Ohno *et al.* (2013) egindako ikerketan ikertu zen nola jokatuko zuten TDEI-ek diagnostiko tresna bezala, eta ikusi zen espezifitate eta sentsibilitate altua izan arren, faltsu positiboak ematen zituztela eta nola beharrezkoak ez ziren abortu kopurua handitu egin zela. Artikulu honetan ere aipatzen da froga hauetan eman ahal diren emaitza zehaztugabeen tasa (ez positiboa ez negatiboa) %4,6-ra heldu ahal dela.

Bestalde, frogek dituzten mugal alde batera utzita González *et al.* (2010) egindako artikuluan aipatzen dira froga ez inbasiboen desabantailak ikuspuntu bioetiko batetik. Adibidez, froga hauek helburu eugenetikoekin egiten badira, abortu terapeutikoen kopurua handituko da, minusgaitasuna duten pertsonen gizartetik baztertuz.

Beraz, kontuan izanda, faltsu positiboak edota emaitza zehaztugabeak eman ahal dituztela froga hauek, froga hauen emaitzak ez dira diagnostikotzat hartuko, eta beharrezkoa izango da beste frogak egitea behin betiko diagnostikoa egiteko.

### **5.3 Erizaintzaren rola eta komunikazioa pazientearekin**

Amniozentesiaren teknikan laguntzeaz gain, erizainak rol garrantzitsua du diagnostiko prenatalaren arloan. Emakumeak haurdun dagoela jakiten duenean, lehenengo bisita emaginari egiten dio. Bisita horretan emaginak informazioa eman behar dio kromosomopatia eta kribatuari buruz. Informazio hori argia, objektiboa eta eguneratua izan behar da. Garrantzitsua da ondo azaltzea zein den kribatuaren helburua eta ondo azpimarratzea ez dela froga diagnostikoa, arriskua kalkulatzeko erabiltzen dela baizik. Bisita honetan emaginak ere azaldu behar du zer egingo zaion emakumeari kribatua positiboa ematekotan, zeintzuk diren froga inbasiboak, hauen arriskua, ze alternatibak izango dituen emakumeak, etab. (SEGO, 2013).

Durand *et al.* (2010) egindako artikulua arabera, hainbat ikerketen arabera, emakumeek ez dute nahiko informaziorik jasotzen amniozentesiari buruz eta beraz, ez dira gai erabaki bat hartzeko era informatu batean. Ikerketa honetan hainbat emakume haurdunei galdetu zieten zein izan zen euren nertzepzioa

**2. Mosaizismoa:** gizabanako batean, genotipo desberdina duten zelula nazioa ez poblazio bi edo gehiago existitzen direnean. Medline Plus entziklopediaren linka: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001317.htm> lexua eta

espezializatua zelako. Honez gain, uste zuten informazio gehiago eman beharko zela amniozentesiarekin erlazonatutako arriskuei buruz.

Bestalde, Durand *et al.* (2010) egindako ikerketan, diagnostiko prenatalaren arloan lan egiten zuten hainbat osasun langileei galdetu zieten euren iritziak informazio emateko moduari buruz. Ikerketan ikusi zen nola euren ustez informazioa modu argi batean eman behar dela eta emateko modua egokitu behar dela emakume beharren arabera eta informazio berria eta konplexua barneratzeko dituzten gaitasunen arabera. Gainera, ikerketa honetan, osasun profesionalek aipatzen dituzte ze teknikak erabili ahal diren komunikazioa hobetzeko, hala nola diagramak edota bideoak erabiltzea, informazioa era interaktibo batean ematea, beste emakumeen esperientziak aipatzea, etab.

Beraz, kontuan izanda informazio egokia jasotzearen beharraren garrantzia, osasun langileen esku dago era egoki batean egitea, eta teknika egokiak erabiltzea komunikazioa eta informazioaren barneratzea hobetzeko.

Emaitzetan lortutako informazioa hurrengo taulan deskribatuta agertzen da (*Taula 2*).

**Taula 2:** emaitzetan erabilitako artikuluen taulak

Izenburua	Egileak	Data	Aldizkaria	Artikulu mota	Laburpena
<i>Invasive diagnostic procedures and risk of hypertensive disorders in pregnancy</i>	Daskalakis, G. <i>et al</i>	2014	International Journal of Gynecology and Obstetrics	Ikerketa retrospektiboa	Ikerketa honetan ikusi zen nola emakumeen %1,7-ak asaldura hipertentsiboa pairatu zutela amniozentesia egin ostean.
<i>Information and decision support need of parents considering amniocentesis: interviews with pregnant women and health professionals</i>	Durand, M., Stiel, M., Boivin, J., Elwyn, G.	2010	Health Expectations	Ikerketa kualitatiboa	Ikerketa honetan ikusi zen nola emakumeen ustez ez dute informazio nahikorik jasotzen eta jasotzeko modua ez dela egokia. Bestalde, osasun langileek aipatzen dituzte teknikak informazio era egoki batean emateko.



Izenburua	Egileak	Data	Aldizkaria	Artikulu mota	Laburpena
<i>Diagnóstico prenatal no invasivo: reflexión bioética sobre la utilización del diagnóstico prenatal no invasivo a partir del análisis de ácidos nucleicos presentes en sangre maerna</i>	González, F., Di Pietro, M.	2011	Cuadernos bioética	Errebisio narratiboa	TDEI frogen abantailak alde batera utzita, froga hauek desabantail bioetikoak dituzte, hala nola abortu terapeutikoen kopurua handitzea, minusgaitasunak dituzten pertsonak gizartetik baztertuz.
<i>Diagnóstico prenatal por amniocentesis. Experiencia clínica y citogénica en 1.500 casos</i>	Grether, P., Cámara, V., Ulloa, V., Salas, C., Almanza, R., Kogan, S., Kuttothara, A.	2010	Ginecología y Obstetricia de México	Errebisio narratiboa	Amniozentesiaren ondorioz sortutako konplikazioak bi taldeetan sailkatu ziren: konplikazio handiak (obito fetala, kasuen %1,3an) eta konplikazio txikiak (amniorrea, umetoki barruko odoljariora eta korioamnioitisa).
<i>Procedure-Related Complications after Genetic Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling</i>	Kollman, M., Haeusler, M., Haas, J., Csapo, B., Lang, U., Klaritsch, P.	2012	Ultraschall Med	Ikerketa retrospectiboa	Amniozentesia egin ondoren agertu ziren konplikazioak eta euren portzentaiak: abortua (kasuen %0,67an), mintz amniotikoen apurketa (tasa %0,75koa) eta alde zurririk (kasuen %3,65 eta 8,94 artean) deskribatzen dira.
<i>Evaluation of passage of fetal erythrocytes into maternal circulation after invasive obstetric procedures</i>	Meleti, D., Gustavo, L., Araujo, E., Rabachini, A., Boute, T., Marcondes, L., Fernandes, A.	2013	Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	Ikerketa prospektiboa deskriptiboa	Kontuan izan behar da teknika inbasiboak egitean odoljariora egon ahal dela eta honek isoinmunizazio arriskua suposatu dezakeela.
<i>Hoyuelos cutáneos como consecuencia de amniocentesis: hallazgos histopatológicos</i>	Miguélez, A., Martín, A., Bauzá, A., Gilaberte, Y.	2012	Actas Dermato-Sifiliográficas	Gutuna zuzendari	Amniozentesia egitean fetua ziztatu ahal da orratzarekin azal zuloak sortuz.

Izenburua	Egileak	Data	Aldizkaria	Artikulu mota	Laburpena
<i>The role of non invasive prenatal testing as a diagnostic versus a screening tool- a cost-effectiveness analy</i>	Ohno, M., Caughey, A.	2013	Prenatal diagnosis	Ikerketa deskriptiboa	TDEI frogak faltsu positiboak eman ahal dituzte eta froga hauen emaitza zehaztugabeen tasa %4,6- ra heldu ahal da.
<i>Revisiting the Fetal Loss Rate After Second-Trimester Genetic Amniocentesis</i>	Odibo, A., Gray, D., Dicke, J., Stamilio D., Macones,, G., Crane, J.	2008	Obstetrics & Gynecology	Kohorte ikerketa retrospektiboa	Amoniozentesia egin ondorengo emakumee taldean, abortu tasa %0,4-koa izan zen.
<i>A prenatal case with discrepant findings between non-invasive prenatal testing and fetal genetic testing</i>	Pan, Q., Sun, B., Huang, X., Jing, X., Liu, H., Jiang, F., Zhou, J., Lin, M., Yue, H., Hu, P., Ning, Y.	2014	Molecular Cytogenetics	Kasu klinikoa	Plazentaren mosaizismoak eragina du frogen espezifitatean. Beraz, lortutako informazioa beti baieztatu behar da beste frogarekin.
<i>Amniocentesis: guía práctica</i>	Parra, M., Lemini, M., Borobio, V., Bennasar, M., Goncé, A., Martínez, J., Borrell, A.	2013	Diagnóstico Prenatal	Gida praktikoa	Amniozentesiaren teknikak, arriskuak (mintz amniotikoaren apurketa goiztiarra, amniorrea, infekzioen transmisio bertikala) eta desabantailak biltzen dituen gida klinikoa da.
<i>Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas</i>	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)	2013	Diagnóstico Prenatal	Protokoloa	Protokolo honetan azaltzen da amniozentesiaren teknika, motak eta hauen arriskuak (abortua, amniorrean lesioak fetuan, etab.).
<i>Intra-Amniotic Infection/Inflammation as a Risk Factor for Subsequent Ruptured Membranes after Clinically Indicated Amniocentesis in Preterm Labor</i>	Sung, L., Park, H., Jeong, E., Oh, K., Ryu, A., Kim, A.	2013	Journal of Korean Medical Science	Kohorte ikerketa retrospektiboa	Mintz amniotikoen apurketa kasuen %4,2an ematen da. Bestalde, korioamnioitisa erlazioan dago mintzen apurketarekin.

## 6 EZTABAIDA

Oraindik ez dago guztiz argi arrisku batzuen portzentaiak nahiz eta ikerketa asko egin diren amniozentesiaren arrisku eta hauen prebalentziei buruz.

Errebisio honetan hainbat arriskuen portzentaian desadostasunak aurkitu dira. Hain zuzenki abortu, mintz amniotikoen apurketa goiztiarra eta amniorrearen kasuetan.

Abortuaren kasuan, errebisio bibliografiko honetan hainbat portzentai desberdinak aurkitu ziren arriskua %0,4-1,3 artean kokatuz. Parra *et al.* (2013) egindako artikuluan portzentaia %05-koa dela aipatzen da; SEGO-ren (2013) artikuluan %0,6-0,9 artekoa dela aipatzen da; Grether *et al.* (2010) aipatzen dute tasa %1,3-koa izan zela; Odibo *et al.*-ren (2008) esanetan tasa %0,4-koa da eta azkenik Kollman *et al.* (2008) egindako ikerketan tasa %0,67-koa izan zen.

Artikuluetan ere aurkitu ziren desadostasunak abortu bezala sailkatzeko irizpideetan, adibidez Kollman *et al.* (2012) egindako artikuluan soilik kontuan hartu ziren kariotipo normala zuten fetuen galera, ze fetuak asaldura genetiko, funtzional edota estrukturala izanez gero abortua gertatzeko arriskua handiagoa da, beraz, kasu horiek baztertu ziren. Bestalde, Odibo *et al.* (2008) egindako ikerketan kontuan hartu ziren fetu galera guztiak.

Gauza berdina gertatzen da mintz amniotikoen apurketa goiztiarraren tasarekin, adibidez Sung *et al.* (2013) egindako artikuluan aipatzen da arrisku hau kasuen %4,2-an gertatzen zela eta Kollman *et al.* (2012) egindako artikuluan aipatzen zen kasuen %0,75-an gertatzen zela.

Amniorreari dagokionez, Grether *et al.* (2010) egindako ikerketan tasa %0,9-koa izan zen; Parra *et al.*-ren (2013) esanetan tasa %0,3-koa dela eta SEGO (2013) egindako artikuluan tasa %1-2 artean kokatzen da.

Portzentaien desadostasun hau azaltzeko kontuan hartu behar da errebisio honetan hainbat artikulua erabili direla eta artikuluen ikerketetan erabilitako metodologia desberdina izan dela. Adibidez, Odibo *et al.* (2008) eta Grether *et al.* (2010) egindako ikerketetan amniozentesia egiteko kasu guztietan 22 G-ko kalibre

zituzten orratzak erabili ziren eta Kollman *et al.* (2012) egindako ikerketan erabili ziren 18 eta 22 G arteko orratzak.

Bestalde, laginaren tamainean ere desberdintasunak aurkitu ziren, Kollman *et al.* (2012) egindako ikerketan lagin moduan erabili zen 2003 eta 2010 urteen artean egindako amniozentesi kopurua, guztira 1596 kasu; Odibo *et al.* (2008) egindako ikerketan lagin moduan hartu ziren 1990 eta 2006 urteen artean egindako amniozentesiak, guztira 12916 kasu eta azkenik, Grether *et al.* (2012) egindako ikerketan 1507 kasu aztertu ziren.

Gainera, ikerketen metodologia alde batera utzita, kontuan hartu behar da ikerketetan amniozentesiak osasun langile desberdinek egin zutela, ospitale edo osasun zentro desberdinetan eta baliabide desberdinak erabili zirela. Beraz, aldagai hauek eragina izan ahal dute portzentaien desadostasunean.

Amniozentesiaren teknikari dagokionez, desadostasun bat aurkitu zen teknika ondorengo gomendioetan. Osakidetzako gidan (Comisión de Seguimiento y Evaluación del Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down y otras anomalías Cromosómicas, 2013) aipatzen da nola antibiotiko profilaktikoa teknika ostean emanaz gero, abortu tasa ez dela era esanguratsu batean murrizten, beraz, profilaxi hau ez dago indikatuta. Bestalde, Grether *et al.* (2010) egindako ikerketan aipatzen da nola antibioterapia profilaktikoa azitromizinarekin ematean, obito fetalaren kopurua murrizten dela.

Detekzio frogaren ez inbasiboei dagokionez, ez dira aurkitu desadostasunik hauen erabilpenei buruz.

Erizaintzaren rola eta komunikazioa pazientearekin dagokionez, ez dira desadostasunik aurkitu. Arlo hau aipatuta agertzen den artikulua guztiek, Durand *et al.* (2010) eta SEGO (2013), ados daude erizaintzaren rolari buruz eta informazio era egoki batean ematearen garrantziari buruz.

## 7 ONDORIOAK

Teknika inbasiboek hainbat arrisku dituzte eta emaitzetan ikusi den moduan, amniozentesiaren ondorioz eman ahal diren alboko efektuen zerrenda nahiko luzea da. Gainera, arrisku horiek oso maiz ematen ez diren arren, sortu ahal dituzten ondorioak oso larriak dira, hala nola abortua, erditze preterminoa, sepsis, etab. Beraz, oso garrantzitsua da amniozentesiari buruz hitz egitean arrisku horiek ondo ezagutzea informazio objektiboa emateko.

Froga diagnostiko ez inbasiboek diagnostiko prenatalaren arloan aurrerapen oso handia suposatu dute, euren erabilpen anitzak erraztasunak emango dituzte diagnostiko prenatalan eta gainera euren espezifitate eta sentsibilitate tasa altuak kontuan hartuta, lortutako informazioa fidagarria izango da. Hala ere, garrantzitsua da azpimarratzea froga hauen desabantailak eta mugak hala nola osasun sistema publikoek momentuz ez dituztela egiten, laborategi pribatuek baizik, beraz, froga horiek egiteko ordaindu behar dela eta ondorioz, ez dira eskuragarri izango emakume haurdun guztientzako. Desabantil nagusiena, frogen mugak izango dira eta emaitzetan aipatzen den moduan, froga hauek dituzten faltsu positiboaren tasa dela eta, ezin dira erabili behin-betiko diagnostikoa egiteko.

Beraz, kontuan izada froga ez inbasiboek ez dutela balio behin betiko diagnostikoa egiteko, emaitzak beti froga inbasibo (adibidez amniozentesiarekin) batekin baieztatu behar dira. Ondorioz, momentuz froga inbasiboak beharrezkoak izango dira, arrisku batzuk suposatzen dituzten arren.

Komunikazioaren arloari dagokionez, argi dago erizaintzaren rola duen garrantzia diagnostiko prenatalaren prozesu osoan. Beraz, garrantzitsua da arlo honi buruzko heziketa egokia ematea erizainei, hauek informazio objektibo, egokia eta eguneratuta edukitzeko. Erizainek argi eduki behar dute zeintzuk diren froga kribatuen helburuak eta froga inbasiboaren arriskuak pazientei era egoki batean azaltzeko.

Bai teknika inbasiboek bai teknika ez inbasiboek abantailak eta desabantailak dituzte eta garrantzitsua da osasun langileek alderdi hauek ezagutzea pazientei informazio objektibo eta eguneratuta emateko haiek erabaki bat hartzeko gai izateko. Kontuan izan behar da kromosomopatia bat duen ume bat izateko beldurra izan ahal dutela emakume haurdunek eta hori dela eta haurdunaldian zehar egiten diren frogak nahiko estresagarriak izango direla bikotearentzako.

Beraz, osasun langileen zeregin nagusiak bi dira: alde batetik, emakumearen eta bere bikotearen zalantzak argitzea eta bestetik, prozesu guztian zehar haien alboan egotea eta laguntza eskeintzea.

## **8. BIBLIOGRAFIA**

Comisión de Seguimiento y Evaluación del Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down y otras Anomalías Cromosómicas. (2013). Programa de cribado prenatal de síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas. Osakidetza: Servicio Vasco de Salud.

Daskalakis, G., Papapanagiotou, A., Antonakopoulos, N., Mesogitis, S., Papantoniou, N., Loutradis, D., Antsaklis, A. (2014). Invasive diagnostic procedures and risk of hypertensive disorders. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 125, 146-149.

Domínguez, M., Viñales, M., Santana, M., Morales, E. (2005). Comportamiento del programa de diagnóstico prenatal cromosómico. *Revista Cubana Medicina General Integral*, 21, 1-2.

Durand, M., Stiel, M., Boivin, J., Elwyn, G. (2010). Information and decision support needs of parents considering amniocentesis: interviews with pregnant women and health professionals. *Health Expectations*, 13, 125-138.

España. Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. Boletín Oficial del Estado, 4 de marzo de 2010, núm. 55, pp. 21001-21014.

González, F., Di Pietro, M. (2011). Diagnóstico prenatal genético no invasivo: reflexión bioética sobre la utilización del diagnóstico prenatal no invasivo a partir del análisis de ácidos nucleicos presentes en sangre periférica materna. *Cuadernos Bioética*, XXII, 49-75.

González, R., Maza, MA., Oliva, Y., Menéndez, R. (2013). Comportamiento del Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético mediante la amniocentesis en Minas de Matahambre. *Revista Ciencias Médicas*, 17(3), 69-79.

Grether-González, P., Cámara, V., Ulloa, V., Salas, C., Almanza, R., Kogan-Frenk, S., Kuttohara, A. (2010). Diagnóstico prenatal por amniocentésis. Experiencia clínica y citogénica en 1,500 casos. *Ginecología y Obstetricia de México*, 78(9), 493-503.

Kollman, M., Hauesler, M., Haas, J., Csapo, B., Lang, U., Klaritsch, P. (2012). Procedure-Related Complications after Genetic Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. *Ultraschall in der Medizin*, 34 (4), 345-348.

Lawn JE, Cousens S, Zupan J. (2005). Neonatal survival 1:4 million neonatal deaths: When? Where? Why?. *Lancet*, 365, 891-900.

Meleti, D., De Oliveira, L., Araujo, E., Rabachini, A., Boute, T., Marcondes, L., *et al.* (2013). Evaluation of passage of fetal erythrocytes into maternal circulation after invasive obstetric procedures. *Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 39(9), 1374-1382.

Miguélez, A., Martín-Santiago, A., Bauzá, A., Gilaberte, Y. (2012). Hoyuelos cutáneos como consecuencia de amniocentesis: hallazgos histopatológicos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 104, 729-31.

Minna, T., Mika, G., Tiina, L., Marjo, M., Sture, A., Olavi, Y., *et al.* (2011). Risk for placental abruption following amniocentesis and chorionic villus sampling. *Prenatal Diagnosis*, 31, 410-412.

Odibo, A., Gray, D., Dicke, J., Stamilio, D., Macones, G., Crane, J. (2008). Revisiting the Fetal Loss Rate After Second-Trimester Genetic Amniocentesis. *Obstetrics & Gynecology*, 111(3), 589-595.

Ohno, M., Caughey, A. (2013). The role of noninvasive prenatal testing as a diagnostic versus a screening tool- a cost effectiveness analysis. *Prenatal Diagnosis*, 33, 630-635.

Olaya, N., Jaramillo, D. (2009). El diagnóstico prenatal no invasor: análisis de células y ADN fetal circulantes en la sangre materna. *IATREIA*, 22(4), 342-349.

Pan, Q., Sun, B., Huang, X., Jing, X., Liu, H., Jiang, F., *et al.* (2014). A prenatal case with discrepant findings between non-invasive prenatal testing and fetal genetic testings. *Molecular Cytogenetics*, 7, 48.

Parra, M., Cruz, M., Borobio, V., Bannasar, M., Goncé, A., Martínez, J., Borrel, A. (2013). Amniocentesis: guía práctica. *Diagnóstico prenatal*.



Perez, A. (2010). *Trisomía 18 (Síndrome de Edwards)*. Eskuragarria (berreskuratuta 2015eko Otsailak 8an): [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/trisomia\\_18.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/trisomia_18.pdf)

Ribate, MP., Puisac, B., Ramos, FJ. (2010). *Trisomía 13 (Síndrome de Patau)*. Eskuragarria (berreskuratuta 2015eko Otsailak 8an): [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/sindrome\\_de\\_patau.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/sindrome_de_patau.pdf)

Sesarini, C., Argibay, P., Otaño, L. (2010). Diagnóstico prenatal no invasivo. Ácidos nucleicos de origen fetal en sangre materna. *Medicina (Buenos Aires)*, 70, 537-542.

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). (2013). Guía práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. *Diagnóstico Prenatal*, 24(2), 57-72.

Sung, L., Park, H., Jeong, E., Oh, K., Ryu, A., Kim, A. (2013). Intra-Amniotic Infection/Inflammation as a Risk Factor for Subsequent Ruptured Membranes after Clinically Indicated Amniocentesis in Preterm Labor. *Journal of Korean Medical Science*, 28, 1226-1232.