
ARTÍCULOS ORIGINALES

480 I. Farrán Codina
J.A. Sainz Bueno
M.A. Sánchez Durán
C. Mediano Vizuete^a
A. Plaja Rustein^a
L Cabero Roura

Unitat de Diagnòstic Prenatal. Servicio de Obstetricia.
^aUnitat de Genètica. Hospital Vall d'Hebron.

Universitat Autònoma de Barcelona.

Correspondencia:

Dra. I. Farrán Codina.
Unitat de Diagnòstic Prenatal. Planta 6.^a. Consultas 5 y 6.
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.
P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: ifarran@cs.vhebron.es

Fecha de recepción: 8/1/02

Aceptado para su publicación: 18/9/02

Biopsia corial transabdominal en el primer trimestre: resultados en 803 casos con seguimiento neonatal

Transabdominal chorion villi sampling in the first trimester: results in 803 cases with neonatal follow-up

I. Farrán Codina, J.A. Sainz Bueno, M.A. Sánchez Durán, C. Mediano Vizuete, A. Plaja Rustein, L Cabero Roura. Biopsia corial transabdominal en el primer trimestre: resultados en 803 casos con seguimiento neonatal.

RESUMEN

Fundamentos: La biopsia corial transabdominal se ha empleado en algunos grupos como una técnica de elección para el diagnóstico prenatal en el primer trimestre.

Objetivo: Estudiar la seguridad y fiabilidad de la biopsia corial transabdominal mediante aspiración con aguja en el primer trimestre.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo. Pacientes con indicación para estudio prenatal mediante biopsia corial, feto único y edad gestacional comprendida entre las 9 y las 12 semanas.

Resultados: Las indicaciones más frecuentes para la biopsia corial fueron el estudio del cariotipo

(82,19%) y de enfermedades mendelianas (17,81%). Se obtuvo material con una punción en el 95,98% de los casos. El porcentaje de discrepancias fue del 1,9%. Hubo un 15,2% de pérdidas gestacionales totales de las cuales un 10% correspondió a anomalías cromosómicas y genéticas. La tasa de pérdidas gestacionales incluyendo muertes perinatales en fetos con estudio normal fue del 5%.

Conclusiones: La biopsia corial transabdominal es una técnica fiable y segura en nuestro medio.

PALABRAS CLAVE

Biopsia corial transabdominal. Aborto. Citogenética. Primer trimestre. Diagnóstico prenatal.

SUMMARY

Background: Transabdominal chorion villi sampling (CVS) has been used in some patients as the technique of choice for prenatal diagnosis in the first trimester.

Objective: To study the safety and accuracy of transabdominal CVS through needle aspiration in the first trimester.

Patients and methods: We performed a prospective study of patients with any indication for prenatal diagnosis through CVS, single pregnancy, and a gestational age of 9 to 12 weeks.

Results: The most common indication for CVS was fetal karyotype (82.19%) and Mendelian inherited disease (17.81%). In 95.98% of the patients, a single needle insertion was sufficient. Discrepancies between the direct method and culture were observed in 1.9%. Total fetal loss was 15.2%, of which 10% corresponded to chromosome abnormalities or inherited diseases. Pregnancy loss including perinatal death in fetuses without abnormalities was 5%.

Conclusions: Transabdominal CVS is a safe, accurate and reliable technique for prenatal diagnosis in our population.

KEY WORDS

Transabdominal chorionic villus sampling. Fetal loss. Cytogenetics. First trimester. Prenatal diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La biopsia corial es la técnica de elección en el primer trimestre de embarazo para la obtención de tejido fetal con el propósito de efectuar un diagnóstico prenatal.

En un principio la técnica se usaba sólo por vía transcervical; inicialmente el material se obtenía con una pinza de biopsia^{1,2} y, posteriormente, mediante aspiración con cánula³.

La técnica de biopsia corial transabdominal por aspiración fue introducida un poco más tarde (en 1984), por Smidt-Jensen y Hahnemann⁴. Aunque para algunos autores la técnica transabdominal tiene una seguridad para el feto similar a la de la técnica transcervical^{5,6}, para otros autores se trata de una técnica en la que se observan menos complicaciones y pérdidas gestacionales^{7,8}.

Con el objetivo de analizar los resultados obtenidos por la biopsia corial transabdominal en el primer trimestre, se inició en 1992 un estudio prospectivo cuyos resultados se presentan en este trabajo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyó en el estudio a todas las embarazadas portadoras de una gestación con feto único, sin enfermedad sistémica en el momento del asesoramiento y con indicación para estudio prenatal según los criterios del European Study Group for Prenatal Diagnosis⁹. Se excluyó del estudio a aquellas gestantes portadoras de embarazo múltiple, con isoimmunización Rh y con trastornos de la hemostasia. Asimismo, se excluyó a las gestantes con óbito fetal en el momento del procedimiento y a aquellas en las que la biometría fetal, practicada en el momento de la técnica, correspondía a 13 semanas o más de embarazo.

El protocolo incluyó una entrevista de asesoramiento previo en la que se informó tanto de las opciones diagnósticas como de los inconvenientes y riesgos de la técnica, y se solicitó el consentimiento escrito previo al procedimiento, que se realizó por aspiración de las vellosidades bajo control ecográfico continuo con la técnica de "mano libre", empleando una aguja espinal de 20G y 9 cm de longitud. En ningún caso se empleó anestesia local. Se realizaron como máximo dos punciones por sesión, considerando que el procedimiento había sido un éxito en el caso de conseguir material suficiente para el estudio con dos punciones. Se realizó un control ecográfico a los 15 días del procedimiento. Aquellas pacientes que no se presentaron a la cita concertada se localizaron por teléfono para saber la causa de su incomparecencia.

El estudio citogenético se realizó mediante las técnicas del método de procesamiento semidirecto con posterior disociación en ácido acético al 60% y

Tabla 1 Indicaciones para la práctica de la biopsia corial

Indicación	Número	Porcentaje
Estudio de cariotipo	660	82,2
Edad	503	76,2
Hijo previo con cromosomopatía	82	12,4
Progenitor portador de anomalía cromosómica	10	1,5
Hijo previo muerto con DC no estudiado	9	1,3
Cribado ecográfico de primer trimestre	31	4,7
Angustia	20	3,0
Técnicas de reproducción asistida	5	0,7
Investigación de enfermedad mendeliana	143	17,8
Fibrosis quística	34	4,2
Enfermedades del SNC	48	6
Enfermedades inmunohematológicas	30	3,7
Errores innatos del metabolismo	13	1,6
Genodermatosis	7	0,8
Déficit de 21-hidroxilasa	8	1
Otras	3	0,4

DC: ; SNC: sistema nervioso central.

cultivo a largo plazo a partir de explantes y vellosidades digeridas. En todos los casos, las metáfases obtenidas se bandearon mediante tinción de bandas G y el resultado sólo se consideró definitivo en los casos en que se pudo estudiar metáfases procedentes de ambos cultivos, precisando al menos cinco metáfases en el método semidirecto y 10 en el cultivo a largo plazo.

El seguimiento de los casos incluyó una ecografía, practicada entre las 18 y las 22 semanas, para cribado de malformaciones fetales. El seguimiento neonatal se obtuvo a partir de una hoja diseñada al efecto que se entregó a la paciente en la visita de control posterior a la biopsia. En los casos en que ésta no fue remitida se obtuvieron los datos neonatales a partir de la historia clínica siempre que fuera posible o mediante entrevista telefónica con la paciente usando un cuestionario estandarizado.

Todas las variables incluidas en el estudio se registraron en tiempo real en una base de datos diseñada al efecto. Se definieron las variables de: *a*) aborto inducido o terapéutico: la terminación temprana de la gestación (antes de las 22 semanas) mediante métodos mecánicos o farmacológicos; *b*) aborto imputable al procedimiento: todo aborto espontáneo que tuviera lugar en las 2 semanas siguientes al procedimiento y en que el producto no

Tabla 2 Gestantes con doble indicación para obtención de material fetal mediante biopsia corial

Indicación	Número
Edad materna + progenitor portador de anomalía cromosómica	4
Edad materna + cromosomopatía previa	17
Edad materna + hijo previo con malformación no estudiada	7
Edad materna + marcador ecográfico	2
Cromosomopatía previa + marcador ecográfico	1
Cromosomopatía previa + hijo previo con malformación no estudiada	1
Cromosomopatía previa + enfermedad mendeliana	1
Cromosomopatía previa + progenitor portador de anomalía cromosómica	2
Enfermedad mendeliana + edad materna	3

evidenciara malformación o anomalía cromosómica, y *c*) pérdidas gestacionales totales: la suma de los abortos espontáneos después del procedimiento de diagnóstico prenatal, abortos terapéuticos, muertes intrauterinas después de las 20 semanas de gestación y muertes neonatales durante los primeros 28 días de vida. Las tasas obtenidas se exponen como porcentaje e intervalo de confianza (IC) del 95%.

RESULTADOS

En el período de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 1992 y el 30 de diciembre de 1999 se practicó un total de 803 biopsias coriales transabdominales a pacientes remitidas a la unidad de diagnóstico prenatal y que cumplían con las condiciones del protocolo. La edad gestacional en la que se realizó el procedimiento osciló entre las 9 y las 10 semanas en 386 procedimientos y 417 entre las semanas 11 y 12 de gestación (el 48,06 y el 51,94%, respectivamente). Los dos grupos de indicaciones mayoritarias fueron el estudio del cariotipo fetal en 660 gestantes (82,19%) y el diagnóstico prenatal de una enfermedad de herencia mendeliana en 143 (17,81%). Asimismo, en 38 pacientes había una doble indicación para la técnica. Las indicaciones pormenorizadas para cada grupo de indicación se exponen en las tablas 1 y 2, y las pacientes en las que había una doble indicación se presentan en la tabla 1, según la indicación principal.

Tabla 3 Segundo procedimiento: indicaciones

	Número	Porcentaje	IC del 95%
No obtención de material	6	0,7	0,2 -1,3
Material insuficiente	4	0,5	0,01-1
Estudio citogenético insuficiente	14	1,7	0,8 -2,6
Fallo de crecimiento de ambos cultivos	25	3,1	1,9 -4,3
Confirmación de cariotipo anómalo	6	0,7	0,2 -1,3
Estudio complementario de enfermedad mendeliana	3	0,4	0 -0,8
Discrepancias semidirecto/largo plazo	15	1,9	0,9 -2,8
Total	73	9,1	7,1 -11

IC: intervalo de confianza.

Se obtuvo material en una sola sesión en 797 pacientes (99,25%; IC del 95%, 98,65-99,98%). En 765 casos se obtuvo suficiente material con una sola punción (95,98%; IC del 95%, 94,61-97,34%) mientras que 32 pacientes (4,01%; IC del 95%, 2,65-5,37%) necesitaron una segunda punción. No se obtuvo material con dos punciones en 6 pacientes (0,75%; IC del 95%, 0,15-1,34%) que tuvieron que ser citadas para una segunda sesión una semana más tarde.

El material obtenido se clasificó clínicamente como "abundante" en 388 punciones, "suficiente" en 395 procedimientos, "escaso" en 14 casos y "nulo" en seis. La estimación del material obtenido tuvo una media de 31,12 mg (desviación estándar [DE], 11,48; límites, 10-60) en el caso del grupo calificado clínicamente como "abundante"; 26 mg (DE, 13,49; límites, 5-50) en el grupo calificado como "suficiente", y de 15,54 mg en las muestras en las que el material obtenido fue calificado como "escaso" (DE, 13,79; límites, 5-15).

Se consiguió resultado de las anomalías mendelianas estudiadas mediante vellosidad corial en todos los casos. En cuanto al estudio citogenético en 768 casos se obtuvo un resultado (95,26%; IC del 95%, 93,79-96,73%), en 624 a partir del cultivo semidirecto y del cultivo a largo plazo (77,70%; IC del 95%, 74,82-80,58%), en 112 (13,94%; IC del 95%, 11,55-16,34%) sólo a partir del cultivo semidirecto y en 32 casos (3,98%; IC del 95%, 2,63-5,33%) sólo a partir del cultivo a largo plazo.

En 35 casos (4,35%) no se obtuvo resultado citogenético: en seis por no obtención de material en

Tabla 4 Anomalías detectadas mediante biopsia corial

Anomalías detectadas	Número	Porcentaje	IC del 95%
Aneuploidías autosómicas	23	2,9	1,7-4
Aneuploidías de los gónosomas	8	1	0,3-1,7
Anomalías estructurales			
autosómicas no equilibradas	8	1	0,3-1,7
Anomalías estructurales			
autosómicas equilibradas	10	1,2	0,5-2
Total anomalías cromosómicas	49	6,10	4,5-7,7
Enfermedades de herencia mendeliana	38	4,7	3,3-6,2
Total anomalías detectadas	87	10,8	8,7-13

IC: intervalo de confianza.

dos punciones, en cuatro porque todo el material obtenido se destinó al estudio de una anomalía mendeliana y no se cursó cariotipo en vellosidad corial y en 25 por fallo de crecimiento de ambos cultivos. En 73 pacientes (9,09%; IC del 95%, 7,10-11%) se precisó de una segunda técnica para completar el estudio prenatal. Las indicaciones para la segunda técnica invasora se muestran en la tabla 3.

Se detectó en total mediante biopsia corial 87 anomalías congénitas, de las cuales 38 (43,67%) fueron enfermedades de herencia mendeliana y 49 (56,32%) alteraciones del cariotipo. Los diagnósticos correspondientes se exponen con detalle en la tabla 4.

Enviaron el cuestionario de resultados perinatales debidamente cumplimentado 242 pacientes (30,13%; IC del 95%, 27,74-32,53%); se rescataron a partir de los datos de la historia clínica 460 resultados perinatales (57,28%; IC del 95%, 53,86-60,70%) y se consiguieron mediante encuesta los restantes 101 resultados (12,57%; IC del 95%, 10,28-14,87%).

En las 2 semanas siguientes al procedimiento hubo 26 abortos espontáneos no atribuibles a anomalías del cariotipo o a malformaciones aparentes. Hubo, además, 11 pérdidas gestacionales adicionales entre las 14 y las 28 semanas y 11 abortos espontáneos en fetos con alteraciones del cariotipo (tabla 5). Por otra parte se realizaron 69 interrupciones del embarazo secundarias a diagnósticos de anomalías cromosómicas, mendelianas o morfológicas, y una gestante optó por la interrupción voluntaria del embarazo debido a que se presentaron complicaciones que comprometían su propia vida (tabla 6).

Tabla 5 Abortos espontáneos con alteraciones del cariotipo

SG en el momento de la BC	SG en el momento del aborto	Diagnóstico
9,6	12	Trisomía 21
11,6	16	Trisomía 18
10,0	12	Trisomía 21
12,0	15	Trisomía 22
11,0	13	45,X0; síndrome de Turner
10,0	15	Trisomía 18
10,0	10	Trisomía 15
11,0	11	Trisomía 21
12,4	13	Trisomía 9
9,3	11	Trisomía 13
10,0	14	Trisomía 16

SG: semana de gestación; BC: biopsia corial.

Tabla 6 Motivo de las interrupciones de la gestación

Diagnóstico	Número de casos
Enfermedad mendeliana	34
Malformación fetal	10
Aneuploidías	25
Síndrome de Down	11
Trisomía 18	4
De los gonosomas	6
Otras	4
Anomalías estructurales con repercusión conocida	4
Osteogénesis imperfecta materna	1

Finalmente se obtuvieron 685 neonatos, 29 de ellos entre las 28 y las 37 semanas (4,23%) y el resto a término. Hubo 4 muertes intraútero: dos en fetos prematuros y dos en fetos a término. No se encontraron malformaciones en los recién nacidos ni tampoco hubo muertes neonatales (tabla 7).

DISCUSIÓN

La biopsia corial es la técnica *princeps* para el diagnóstico prenatal temprano. Sin embargo, las publicaciones sobre su empleo durante los últimos 10 años en nuestro medio son escasas¹⁰⁻¹³.

Asumiendo que es una técnica de diagnóstico temprano, en nuestra unidad no se realizan biopsias coriales más allá de las 12 semanas de edad gestacional confirmadas por ecografía. Sin embargo, la

Tabla 7 Resultados de la gestación

Tipo de resultado	Número	Porcentaje	IC del 95%
Aborto espontáneo imputable a la técnica	26	3,2	2-4,5
Aborto espontáneo atribuible a defecto congénito*	11	1,4	0,6-2,2
Aborto inducido	70	8,7	6,8-10,7
Pérdida gestacional entre las 14 y las 28 semanas de gestación	11	1,3	0,6-2,2
Recién nacidos vivos	681	84,8	82,7-87,9
Muertes perinatales	4	0,5	0,01-1

*Cromosómico o genético.

edad gestacional para la realización de esta técnica oscila en las distintas series consultadas entre las 9 y las 18 semanas^{6-8,11-14}.

La biopsia corial es el método de elección para obtener tejido fetal con vistas al diagnóstico prenatal de enfermedades de herencia mendeliana, ya que permite obtener una gran cantidad de ADN en épocas tempranas de gestación sin necesidad de cultivar células. Este hecho tiene repercusiones en el rendimiento de la técnica, ya que se precisa mayor cantidad de material corial cuando debe realizarse el estudio molecular y citogenético que cuando debe llevarse a cabo sólo un cariotipo. Sin embargo, la indicación mayoritaria en las series de biopsia corial es el estudio del cariotipo, y la indicación de procedimientos por estudio bioquímico o molecular de enfermedades de herencia mendeliana no supera, en general, el 5% del total. Aunque en nuestra serie la indicación mayoritaria es el estudio del cariotipo, la indicación por estudio de enfermedades de herencia mendeliana, que es del 17,81%, es superior a la que se suele hallar en la bibliografía^{6,11,13}. Probablemente la ampliación en la oferta de diagnósticos posibles a partir de la aplicación de técnicas de biología molecular hará que este grupo de indicaciones aumente de forma progresiva.

La tasa de obtención de material en una sola sesión fue del 99,25% (IC del 95%, 98,65-99,98%), ligeramente superior a la descrita por algunos autores para la biopsia corial transabdominal^{5,6,14,15} y la tasa de obtención de material suficiente con una sola punción (95,98%; IC del 95%, 94,61-97,34%) ha mejorado ostensiblemente sobre nuestra experiencia previa¹³ alcanzando resultados similares a los descri-

tos por autores que emplean la técnica de doble aguja¹⁶.

La estimación clínica guardó un paralelismo aceptable con la media de material obtenido en miligramos; sin embargo, la estimación clínica no parece ser una medida suficientemente fiable, por lo que es preferible referir siempre la estimación cuantitativa. Se obtuvo resultado citogenético en el 95,26% de los casos; en otras series la obtención de resultado citogenético oscila entre el 99%^{5,16} y el 90%⁶. En la serie presentada, ante la obtención de una muestra que no garantizara ambos resultados y en ausencia de indicación formal para estudio de cariotipo primó el diagnóstico molecular; esto es: ante la obtención de una muestra escasa se prefirió remitir la muestra completa para estudio molecular, no guardar material para cariotipo y ofrecer el estudio del cariotipo en una segunda instancia, en función del resultado de la enfermedad buscada.

Las tasas de anomalías cromosómicas y mendelianas detectadas estuvieron dentro de los límites razonables dadas las características de la población estudiada y las tasas de fallos de obtención de muestra, material insuficiente para estudio, y fallos de crecimiento del cultivo no difieren de los publicados por otros autores^{4,6,7,11,14}.

De igual modo que la distribución de indicaciones parece tener una influencia palpable en el rendimiento citogenético, la metodología de laboratorio tiene repercusión en el número de segundos procedimientos. En nuestra serie hubo un 9% de segundos procedimientos de los cuales los motivos más frecuentes fueron el fallo de crecimiento de ambos cultivos, el estudio citogenético insuficiente y las discrepancias entre el cultivo semidirecto y el realizado a largo plazo, aunque estas últimas representaron el 1,86% (IC del 95%, 0,93-2,80%), cifra completamente dentro de los rangos habituales¹⁷, lo que implica un aumento de segundos procedimientos para asegurar el diagnóstico. Lógicamente cuando no se realizan los dos cultivos, no hay discrepancias.

La consecución de un seguimiento adecuado presenta uno de los escollos propios de cualquier estu-

dio de este tipo. No hemos hallado referencias concretas al proceso de seguimiento de pacientes en los trabajos de grupos españoles, y en nuestra experiencia la tasa de respuesta espontánea del paciente es muy baja y el seguimiento completo de casos requiere de un gran esfuerzo y constancia adicionales.

La tasa de abortos atribuibles al procedimiento fue de 3,23% mientras que la de las pérdidas gestacionales totales fue del 15,19%, este aumento sobre los resultados obtenidos por otros autores puede deberse al alto rendimiento de los procedimientos indicados por enfermedad mendeliana que generaron 38 interrupciones de la gestación sobre un total de 70. Por definición, las pérdidas gestacionales totales fueron mayores que las descritas para las series que tienen un bajo número de indicaciones por población de riesgo para enfermedad mendeliana.

CONCLUSIÓN

La biopsia corial transabdominal mediante aspiración con aguja parece ser en nuestro medio una técnica con seguridad y fiabilidad suficientes para el diagnóstico prenatal de primer trimestre. Sin embargo, cuando se comparan los resultados perinatales y el rendimiento de la técnica obtenidos en distintas series, se debe tener en cuenta las características de la población de origen y los procedimientos de laboratorio aplicados, ya que condicionarán los resultados globales.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer la colaboración que vienen recibiendo desde hace años en la ardua tarea de obtener los resultados perinatales a todos los especialistas que colaboran en ella y muy especialmente a: Dr. A. Berjawi, Dr. P. Cavallé, Dr. C. Campo, Dra. M. García-Ardit, Dr. J. Palau, Dr. N. Ros y Dr. E. Trullén, así como a las señoras Toñi García Andreu y Catalina Ruiz-Altisent, por su trabajo con las encuestas telefónicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kazy Z, Rozovsky IS, Bakharev VA. Chorion biopsy in early pregnancy: a method of early prenatal diagnosis for inherited disorders. *Prenat Diagn* 1982;2:39.
2. Goossens M, Dumez Y, Kaplan L, Lupker M, Chabret C, Hemiron R. Prenatal diagnosis of sickle cell anemia in first trimester of pregnancy. *N Engl J Med* 1983;309:831-3.
3. Rodeck CH, Mors Man JM, Nicolaides KH, McKenzie FC, Gosden CM, Gosden JR. A single operator technique for first trimester chorion biopsy. *Lancet* 1983;1340.
4. Smidt-Jensen S, Hahnemann N. Transabdominal fine needle biopsy for chorionic villi in the first trimester. *Prenat Diagn* 1984;4:163-9.
5. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, et al, and the US National Institute of Child Health and Human Development Chorionic Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling. *N Engl J Med* 1992;327:594-8.
6. Fortuny A, Borrell A, Soler A, Casals E, Costa D, Carrió A, et al. Chorionic villus sampling by biopsy forceps. Results of 1580 procedures from a single centre. *Prenat Diagn* 1995;15: 541-50.
7. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary J, Fowler SE, et al. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992;340:1237-44.
8. Chuh JT, Goldberg JD, Wohlfeld MM, Golbus MS. Comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling loss rates in nine thousand cases from a single center. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1277.
9. Carrera JM, Di Renzo GC, editors. Recommendations and protocols for prenatal diagnosis. European Study Group on Prenatal Diagnosis, 1993.
10. Díaz Recasens J, Ramos C, Ayuso C, Fernández Moya JM. Amniocentesis frente a biopsia corial. En: Cabero L, editor. Avances en diagnóstico prenatal. Madrid: Mayo, 1999; p. 31-57.
11. Costa D, Borrell A, Margarit E, Cararach J, Salamí C, Soler A, et al. Biopsia corial: análisis de los primeros 700 casos. *Prog Diagn Pren* 1992;4:18-27.
12. González-Gómez F, Padilla MC, Motos MA, Salamanca A, Arteaga MS, Sabaté RM. Biopsia corial: análisis y resultados de los 100 primeros casos. *Prog Obstet Ginecol* 1992;35:361-71.
13. Canet Y, Farrán I, Plaja A, Pla F, Ruiz-Altisent C, Sarret E, et al. Resultados en 100 casos consecutivos de biopsia corial transabdominal en gestantes de más de 35 años. *Prog Obstet Ginecol* 1993;36:282-8.
14. Jahoda MGH, Brandenburg H, Reuss A, Cohen Overbeek TE, Wladimiroff JW, Los FJ, et al. Transcervical (TC) and transabdominal (TA) CVS for prenatal diagnosis in Rotterdam: experience with 3611 cases. *Prenat Diagn* 1989;11:559-61.
15. Borrell A, Fortuny A, Lázaro L, Serés A, Papa S, Costa D, et al. Biopsia corial transcervical versus amniocentesis: evaluación de la pérdida fetal en un estudio randomizado. *Prog Obstet Ginecol* 2000;43:169-75.
16. Nicolaides KH, Brizot ML, Patel F, Snijders R. Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks of gestation. *Lancet* 1994;344:435-9.
17. Lippman A, Tomkins DJ, Shime J, Hamerton JL, editors. Canadian multicentre randomized clinical trial of chorionic villus sampling and amniocentesis. Final report. *Prenat Diagn* 1992;12:385-476.