

11217  
21  
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

FACULTAD DE MEDICINA

**DIAGNOSTICO PRENATAL DE LOS  
DEFECTOS GENETICOS**

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

**P R E S E N T A**

**DR. ARMANDO CORDERO GUIJARRO**

C. H. "20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E.



MEXICO, D. F.

1985

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	Pags.
Introducción .....	1
Objetivos .....	4
Generalidades .....	5
Material y Métodos .....	25
Resultados .....	32
Comentarios .....	45
Conclusiones .....	50
Bibliografía .....	53

## I N T R O D U C C I O N

La obstetricia tiene entre sus objetivos brindar ayuda a las parejas para el logro de un embarazo normal plenamente satisfactorio (23).

En su ejercicio profesional el obstetra se enfrenta ocasionalmente con padecimientos que en forma total o parcial se deben a factores genéticos; por esta razón cumple una importante función en la prevención de estas enfermedades mediante la labor del consejo genético que se proporciona a la familia de los pacientes afectados (48).

Antes del advenimiento del diagnóstico prenatal, el consejo genético consistía únicamente en calcular las posibilidades de que una pareja tuviera un hijo afectado, informarle de los riesgos y ayudarles a llevar a cabo las decisiones que tomaran al respecto. Ante la presencia de un hijo con algún trastorno genético se les podía informar por ejemplo: que el riesgo de recurrencia para el Síndrome de Down del 1 %, para otras malformaciones congénitas del 5 %, para los errores congénitos autosómicos recesivos del metabolismo del 25 % y para las condiciones dominantes del 50 % (62).

Si la pareja en cuestión no deseaba correr esos riesgos podía optar por un control definitivo o temporal de la fertilidad. En caso de que la mujer llegara a embarazarse o recibiera el consejo genético ya embarazada, a menudo, ante el temor de que el producto estuviera afectado, solicitaba la interrupción del embarazo o sufría a lo largo del mismo esperando el resultado (62).

Actualmente el consejo genético consiste en informar a los familiares, con plenitud y precisión el riesgo genético de algunas alteraciones y/o enfermedades que pueden afectar al producto, la naturaleza, el tratamiento disponible si lo hay y el pronóstico del trastorno.

En un número importante de padecimientos debe proporcionarse la información tanto de los métodos para diagnosticar como de las complicaciones que puedan surgir de los mismos. Un paso primordial para proporcionar un consejo genético en forma adecuada, es establecer en forma correcta el diagnóstico de la enfermedad o la malformación. Por lo tanto deben recordarse cuales son los factores etiológicos más importantes -- re asociados con las malformaciones congénitas múltiples, ya que según la etiología se emplearán los procedimientos diagnósticos más útiles y apropiados.

Los factores etiológicos pueden ser clasificados en dos grupos principales: Factores ambientales y Factores genéticos. Los más importantes factores ambientales son: radiaciones, infecciones, drogas, metabólicos y nutricionales maternos. Con respecto a los padecimientos de naturaleza hereditaria, estos pueden clasificarse en tres categorías: monogénicos o herencia mendeliana simple, poligénicos o multifactoriales y cromosomopatías o anomalías cromosómicas (48).

Es por esto que actualmente se ponen en práctica múltiples técnicas para el diagnóstico prenatal en épocas fetales tempranas, siendo esto uno de los progresos más estimulantes en Medicina, con un futuro brillante ya que para muchos trastornos genéticos, la pa-

reja puede tomar decisiones con base en una certeza sobre si va a tener o no un producto afectado y no sólo con base en posibilidades (15).

Decía Ballantyne desde principios de siglo - que "En los últimos años se ha creído la idea tanto en los profesionales como en el público en general de que debemos preocuparnos no sólo porque nazca el niño sino porque además no sea una carga para la sociedad, para sus padres y para sí mismo" (15).

Es importante recalcar que la decisión de realizar un aborto debe ser de los padres y no del médico. El médico podrá opinar y orientar sobre los problemas técnicos del mismo, pero no sobre la moralidad del procedimiento, por lo que tiene perfecto derecho a renunciar a efectuar un aborto, pero no debe decidir si el procedimiento es para otros bueno o malo desde el punto de vista moral (62).

Este campo de la Medicina está evolucionando con tanta rapidez, que siguen cambiando las indicaciones principales para el diagnóstico intrauterino. Los nuevos progresos y los mayores conocimientos sobre líquido amniótico y sus componentes darán por resultado no sólo otros avances en el diagnóstico prenatal de las enfermedades genéticas, sino posiblemente en el desarrollo de la terapéutica prenatal intrauterina (15,44).

## O B J E T I V O S

- 1.- Analizar los casos de diagnóstico prenatal de los defectos genéticos que fueron vistos en conjunto por los servicios de Medicina Perinatal y Genética en el C.H. 20 de Noviembre, en el período comprendido de Mayo de 1983 a Agosto de 1984.
- 2.- Conocer algunos aspectos epidemiológicos tales como: la frecuencia de anomalías congénitas, edad, antecedentes ginecoobstétricos y antecedentes de trastornos genéticos.
- 3.- Identificar las diversas entidades patológicas que motivaron el diagnóstico prenatal, mencionándose las más frecuentes.
- 4.- Valorar la utilidad o no de la ruta de manejo de la paciente para el diagnóstico prenatal.
- 5.- Exponer los diferentes métodos utilizados tanto para el diagnóstico prenatal genético como de sus complicaciones.
- 6.- Evaluar la técnica de procesamiento del líquido amniótico para el cultivo celular.
- 7.- Conocer los resultados de los estudios citogénéticos, bioquímicos y de alfa-fetoproteínas.
- 8.- Mencionar las diferentes rutas de manejo ante los productos afectados.
- 9.- Iniciar la sensibilización de las autoridades para las modificaciones legales necesarias a fin de aceptar, si procede, el aborto eugenésico, en práctica en otros países.

DIAGNOSTICO PRENATAL DE LOS  
DEFECTOS GENETICOS

De todas las frases que escuchamos y leemos la más triste es "bien podría haber acontecido", más triste aún es la que cotidianamente vemos: "pasó, mas no tendría porqué haber sucedido..."

Francis Brett Harte  
En: Mrs. Judge Jenkins

El diagnóstico prenatal consiste en averiguar, en épocas tempranas del embarazo, si un producto está afectado por algún trastorno genético (62).

Las técnicas de diagnóstico genético intrauterino han surgido como un instrumento poderoso que permite ayudar a los cónyuges con riesgo de procrear hijos con una anomalía genética, en casos donde existe incremento de las probabilidades de una incapacidad -- específica, y así es ahora posible diagnosticar si el feto está o no afectado (23).

En la actualidad se acepta un riesgo del 2 al 4 % en la población general de que un embarazo culmine con la expulsión de un niño con un defecto al nacimiento (57,37). Anormalidades como el labio y paladar hendido, defectos cardíacos, estenosis pilórica, etc. no pueden descubrirse in utero y no inducen a los progenitores a optar por la terminación del nuevo embarazo cuando la anomalía se presentó previamente. Se justifica la consideración del diagnóstico intrauterino tan solo en presencia de un riesgo manifiesto de anomalía específica y cuando se cuenta con un medio de exploración también específico, que correctamente utilizado pueda proporcionar un diagnóstico exacto.

Cuando las circunstancias son propicias es posible emplear una o más de las siguientes técnicas para valorar el estado del feto durante el segundo trimestre: Rayos X, Amniografía, Fetoscopia, Alfafetoproteínas en sangre materna y líquido amniótico, Ultrasonido, y Amniocentesis (23).

#### -RAYOS X

Se puede recurrir a los Rayos X para valorar el esqueleto del feto, el cual es visible a partir de las 18 semanas pero, en términos generales, después de las 20 semanas y previa sedación se obtienen radiografías en aquellos casos de gran riesgo de anomalía esquelética, como son el enanismo, osteogénesis imperfecta, etc.. Debido a las dificultades técnicas y al deseo de evitar radiación durante la gestación rara vez se utiliza esta técnica cuando otros medios pueden proporcionar la misma información (23).

#### -AMNIOGRAFIA

La amniografía es una técnica rara vez usada, puede utilizarse cuando existe fuerte sospecha de una anomalía morfológica fetal que no puede ser resuelta por ultrasonido, e implica la introducción de un medio radiopaco, en la cavidad amniótica, material que se adhiere al feto y permite la delimitación del contorno de las superficies fetales que pueden verse después en placas radiográficas (23).

En la actualidad se dispone de tres instrumentos diagnósticos claves:

fetoscopia, ultrasonido y amniocentesis para valorar malformaciones congénitas, trastornos hereditarios monogénicos y anomalías cromosómicas, los cuales incluyen más de tres mil enfermedades (10).

#### -FETOSCOPIA

La fetoscopia consiste en insertar el fetoscopio fibroscópico por vía transabdominal en la cavidad amniótica y practicar la visualización directa del feto.

Este método ha sido útil para el diagnóstico de trastornos hereditarios monogénicos y malformaciones congénitas por obtención de muestras de sangre fetal, biopsia tisular, aspiración placentaria, y observación directa de la anatomía del feto entre las 18 a 20 semanas (24, 52).

Dentro del grupo de enfermedades detectables están las hemoglobinopatías: enfermedad de células falciformes, talasemia beta mayor, hemofilia A, enfermedad granulomatosa crónica, talasemia delta beta, hemofilia B y la enfermedad de Von Willebrand homocigota (2, 17, 26, 27, 38, 41, 43). Se ha diagnosticado también la distrofia muscular de Duchenne (32), polidactilia, sindactilia, miembros hipoplásicos, amelia de extremidades, meningomielocelo, espina bífida, condrod displasia punteada, displasia ectodérmica hipohidrótica, cutis laxo, esclerosis tuberosa, epidermolisis bulosa letal, hiperqueratosis epidermolítica, albinismo y los Síndromes de Wiscott-Aldrich, Thediak-Higashi, Netherton, Meckel, Ellis-Van Creveld, Ehlers-Danlos y Arlequin (10, 12, 47).

Siempre para practicar la fetoscopia se recurre primero al ultrasonido tanto en sus variedades modo B y/o tiempo real para examinar al feto y determinar la posición de la placenta para posteriormente, con una cánula en "Y", trocar, agujas libres, jeringas con anticoagulante, analizador de células, hielo, medios de tinción de hemoglobina fetal y endoscopio de 1.7 mm. se realiza el procedimiento. De las complicaciones de la fetoscopia están el aborto espontáneo, hemorragia vaginal, pérdida de líquido amniótico, lesiones fetales, infección, lesiones placentarias y parto prematuro, esta última siempre y cuando se practique en edades más avanzadas de la gestación. Teniendo un 5 % de riesgo global de pérdidas fetales con un 10 % de riesgo de prematuridad (10).

#### -ALFAFETOPROTEINA

La alfafetoproteína es una glucoproteína contenida en el suero fetal a altas concentraciones, muy estable, sintetizada primero en el saco vitelino y después en el hígado fetal. Encontrándose en el suero fetal desde la cuarta semana y siendo sus valores a la décima semana de gestación de 3 mg. por ml.,-- conforme prosigue el embarazo disminuye la concentración sérica (1).

Durante el embarazo normal la alfafetoproteína del líquido amniótico sigue un patrón decreciente similar al observado en el suero fetal (58) encontrándose entre la semana 15 y 22 de gestación límites que varían entre 50 y 10 mcg. por ml. respectivamente con una proporción de 100:1 entre la alfafetoproteína sérica.

ca y la de líquido amniótico. Esta glucoproteína corresponde al 90 % de las globulinas del suero fetal entre la semana 12 a 16 de gestación.

La concentración de alfafetoproteína en líquido amniótico se produce por la micción fetal durante la vida intrauterina (59). Algo todavía desconocido es la vía a través de la cual la alfafetoproteína fetal pasa a la circulación materna, lo cual se reanuda después de la semana 12 de gestación, logrando niveles de 200 a 500 mg. por ml. hacia la semana 30 a 32 (21, 31).

Esta proteína es un signo diagnóstico sumamente útil en los defectos del cierre del tubo neural como son la anencefalia y espina bífida, dado que esta malformación facilita la comunicación entre el Sistema Nervioso Central y el líquido amniótico, dando como resultado un incremento de la alfafetoproteína en el líquido amniótico (30).

En relación a los niveles de la alfafetoproteína en el suero materno se han identificado dos fuentes de elevación patológica que son: los defectos del cierre del tubo neural y la transfusión fetomaterna directa a través de la barrera placentaria.

Se ha logrado el diagnóstico a través de los niveles de alfafetoproteína en suero materno, en un 79 % de los mielomeningoceles y del 88 % de las anencefalías entre las 16 y 18 semanas de gestación (34).

Por último no hay que olvidar que la gestación múltiple eleva los niveles de alfafetoproteína en el suero materno, hasta en el 75 % en aquellos casos de gestación gemelar (14).

Así mismo la contaminación de líquido amniótico con sangre fetal puede producir elevación de la alfafetoproteína. Ante la ausencia tanto de una gestación gemelar como de la contaminación de sangre fetal y la presencia del incremento de la alfa---fetoproteína habrá que pensar en un defecto del tubo neural, en donde la cuantificación de la acetilcolinesterasa es de gran utilidad para volver al mínimo las falsas positivas y los diagnósticos erróneos (46).

#### -ULTRASONIDO

El ultrasonido, en sus 25 años en que ha sido utilizado para el diagnóstico obstétrico, ha reemplazado gradualmente a las técnicas radiológicas. Como resultado de los incesantes avances electrónicos, la demostración ultrasónica de la anatomía fetal y del contenido intrauterino ha progresado desde proporcionar tan solo contornos o bosquejos hasta la definición excelente de las estructuras anatómicas (18, 53)

La ultrasonografía se ha convertido en una parte integral de la evaluación cotidiana del embarazo y del bienestar fetal, este auge de los estudios ultrasónicos en el diagnóstico obstétrico se debe a la inocuidad del ultrasonido tanto para la madre como para el feto, la mayor rapidez y seguridad diagnóstica. Hay que recalcar que siempre que se practique con fines diagnósticos no tiene contraindicación alguna (54).

La ultrasonografía ocupa un lugar importante en el diagnóstico prenatal, siendo de gran utilidad en la detección de: hidrocefalia, microcefalia, acraña, encefalocele, mielomeningocele, atresia duodenal, anencefalia, riñón poliquístico, hidronefrosis congénita, quiste intratorácico, onfalocele, hernia diafragmática, tumor medulocerebral, linfangiectasia del cerebro cabelludo, enanismo, displasia de miembros cortos, osteogénesis imperfecta, ectrodactilia (5, 25).

Por ahora, la mayoría de estas anomalías congénitas se pueden diagnosticar a partir de la semana 20 a 26 de gestación (50).

#### -AMNIOCENTESIS

La amniocentesis es una técnica empleada desde hace muchos años para diversas finalidades. Siendo el pionero en México el Dr. Horacio Uzeta en la mitad de la década de los treinta, practicando la fotografía endouterina. Dentro de las finalidades de la amniocentesis están la determinación del volumen del líquido amniótico, manejo de la paciente isoinmunizada al sistema Rh, estudios de maduración fetal, estudios radiográficos diagnósticos y medidas terapéuticas (33). La indicación más reciente corresponde al diagnóstico prenatal para estudios citogenéticos y bioquímicos para el diagnóstico de padecimientos genéticos y errores innatos del metabolismo.

La amniocentesis es la técnica más utilizada en el diagnóstico prenatal de defectos genéticos, la cual consiste en la obtención de líquido amniótico pa-

ra estudiar sus componentes como son: las células del amnios, las células fetales descamadas de la piel, tubo digestivo, vías genitourinaria y respiratoria, proteínas fetales particularmente la alfafetoproteína y los metabolitos que contiene (56, 62).

Antes de practicar la amniocentesis se realiza la moción espontánea o inducida, para no alterar la posición de la placenta y útero, así como para evitar la punción vesical con la subsecuente aspiración de orina. Se utiliza el ultrasonido para confirmar la edad gestacional, localizar la placenta y elegir el sitio de punción, así como la detección de la actividad cardíaca fetal. Dado que en caso de ausencia de actividad cardíaca fetal ó edad gestacional menor se suspende o se difiere el procedimiento. Siempre antes de llevar a cabo la amniocentesis se deberá de advertir a los interesados que la punción puede fallar, que el cultivo celular no siempre se logra, que el resultado que se obtiene es en relación a defectos genéticos y que un resultado normal no garantiza un producto libre de malformaciones congénitas.

La época del embarazo en la que se realiza la amniocentesis dependerá del tipo de estudio que se vaya a realizar y de los fines que persigue el diagnóstico prenatal, en general de la 15 a 17 ó de las 16 a 18 semanas cuando se plantea el diagnóstico para la detección de anomalías cromosómicas y defectos del cierre del tubo neural. Esta etapa del embarazo es la más apropiada por encontrar una cantidad de líquido --

amniótico de aproximadamente 200 ml., un feto de 16 cm. de longitud, lo que hace que el procedimiento sea más accesible y contar con el tiempo suficiente para terminar el diagnóstico antes de que el feto sea viable (45). Ahora bien, cuando se desea estudiar metabolitos urinarios como en el caso de la hiperplasia suprarrenal congénita deberá hacerse después de la semana 22 del embarazo, ya que para esa edad gestacional habrá suficiente cantidad de metabolitos en el líquido amniótico provenientes del feto (17).

Aunque el riesgo real de la amniocentesis es menor del 1 % (8), las parejas que tienen un riesgo menor al 1 % de tener un producto afectado, no son candidatos adecuados para el diagnóstico prenatal.

La amniocentesis en el embarazo múltiple es cuestionable por el grado de dificultad que ofrece el lograr aspirar varios sacos amnióticos o bien, por el hecho de encontrar una anomalía en uno de los fetos y estar ante el dilema de interrumpir la gestación o dejarlo a término (11), de esto se desprende tal vez la razón del porqué, para algunos autores, el embarazo múltiple es una contraindicación para el procedimiento (19).

Las indicaciones para la amniocentesis se han agrupado en tres tipos: a) las aberraciones cromosómicas, b) enfermedades de transmisión Mendeliana simple y c) malformaciones congénitas de tipo multifactorial.

Las aberraciones cromosómicas al momento del nacimiento, se traducen en retraso mental y/o múltiples malformaciones congénitas. Por otro lado, se cree que

el 50 a 60 % de los abortos espontáneos tempranos (6), y el 6 a 7 % de los óbitos y muertes neonatales (4) son por anomalías cromosómicas.

El riesgo de recurrencia para la pareja puede clasificarse en tres categorías (40) y son:

- A. Grupo de Alto Riesgo: Está formado por aquellos casos en que uno de los progenitores es portador de una translocación e inversión cromosómica. Del 2 al 5 % de los niños con Síndrome de Down tienen una translocación y en una cuarta parte alguno de los padres es portador del cromosoma anormal. Si la madre es portadora de la translocación, tiene del 10 a 20 % de probabilidades de recurrencia y/o presentación, si es el padre, tiene del 2 al 5 % de riesgo (28, 39). En los casos de inversiones cromosómicas el riesgo de recurrencia cuando la madre es la afectada es del 10 a 15 % y si es el padre es del 2 al 5 % (55).
- B. Grupo de Riesgo Moderado: Está formado por las mujeres embarazadas de 40 ó más años, padres mayores de 55 años, parejas que hayan tenido un hijo con Síndrome de Down (trisomía 21), Síndrome de Patau (trisomía 13) o de los cromosomas sexuales como son el Síndrome de Turner, Superhembra, Klinefelter y sus variedades. En

casos de madres afeosas el riesgo de tener un hijo con Síndrome de Down es mayor al 1 %, situación que es evidente como se muestra en el cuadro 1 en donde se aprecia la relación de la edad materna y el riesgo. No hay que olvidar que el Síndrome de Down está dado en el 93 a 96 % por trisomía, 2 a 5 % por translocación, 2 a 4 % por trisomía mosaico y en menos del 1 % por otras anomalías cromosómicas (42). En relación a los padres mayores de 55 años se ha encontrado que el riesgo de una trisomía 21 es aproximadamente el doble (49, 74).

- C. Grupo de Bajo Riesgo: Está constituido por mujeres embarazadas de 35 a 39 años con antecedentes de recién nacido muerto inexplicablemente, abortos espontáneos múltiples, exposición previa a la gestación a radiaciones ionizantes y agentes quimioterapéuticos en uno o en ambos miembros de la pareja.

Cuadro 1. Riesgo de tener un hijo vivo con Síndrome de Down, Edad materna desde los 20 hasta los 49 años

---

Edad Materna	Riesgo de Síndrome de Down
20	1/1923
21	1/1695
22	1/1538
23	1/1408
24	1/1299
25	1/1205
26	1/1124
27	1/1053
28	1/990
29	1/935
30	1/885
31	1/826
32	1/725
33	1/592
34	1/465
35	1/365
36	1/287
37	1/225
38	1/177
39	1/139
40	1/109
41	1/85
42	1/67
43	1/53
44	1/41
45	1/32
46	1/25
47	1/20
48	1/16
49	1/12

---

Datos de Hook y Chambers (1977)

Las enfermedades mendelianas se han podido diagnosticar in utero en un número importante, siendo aproximadamente 75 padecimientos catalogados como errores innatos del metabolismo. El diagnóstico se realiza ya sea por el acúmulo de metabolitos o la demostración directa de la deficiencia específica de una enzima en el líquido amniótico (62).

Los errores congénitos del metabolismo se heredan practicamente de dos formas: a) A través de la herencia autosómica recesiva, en el cuadro 2 encontramos el enlistado de los trastornos metabólicos hereditarios que se pueden detectar por medio de la amniocentesis.

b) Por otro lado, contamos con otro tipo de padecimientos hereditarios recesivos ligados al cromosoma X que no son errores innatos del metabolismo como es el caso de la hemofilia, daltonismo, diabetes insípida, displasia ectodérmica anhidrótica, distrofia muscular de Duchenne y otras que con la identificación del sexo se puede calcular el riesgo del padecimiento pero sin poder distinguir a los varones afectados de los sanos (29, 68).

No todas las malformaciones congénitas son detectables por la amniocentesis, sino es con la asociación de diferentes métodos prenatales es que se logra diagnosticarlas.

Entre las enfermedades que se pueden identificar están los defectos del cierre del tubo neural como son la anencefalia y la espina bífida, los que a través de la determinación de la alfafetoproteína en líquido amniótico y el ultrasonido que se puede diagnosticar.

**Cuadro 2. Trastornos metabólicos hereditarios que se pueden diagnosticar durante el segundo trimestre del embarazo**

---

**Trastornos del metabolismo de los lípidos**

Enfermedad del almacenamiento de ésteres del colesterol  
Enfermedad de Fabry  
Hipercolesterolemia familiar  
Enfermedad de Farber  
Enfermedad de Gaucher: tipos infantil y del adulto  
Gangliosidosis GM<sub>1</sub> de los tipos I y II  
Gangliosidosis GM<sub>2</sub> del tipo I (enfermedad de Tay-Sachs)  
Gangliosidosis GM<sub>2</sub> del tipo II (enfermedad de Sandhoff)  
Gangliosidosis GM<sub>2</sub> del tipo III  
Gangliosidosis GM<sub>3</sub>  
Enfermedad de Krabbe (leucodistrofia de células globoides)  
Leucodistrofia metacromática: tipos infantil, juvenil y adulto)  
Deficiencia múltiple de sulfatasa  
Deficiencia de neuraminidasa  
Enfermedad de Neimann-Fick de los tipos A, B, y C  
Enfermedad de Refsum  
Enfermedad de Wolman

**Trastornos del metabolismo de los mucopolisacáridos (MPS)**

Síndrome de Hurler (MPS IH)  
Síndrome de Scheie (MPS IS)  
Síndrome de Hunter (MPS IIA y B)  
Síndrome de Harteaux-Lamy (MPS VIA y B)  
Síndrome de Sanfilippo (MPS IIIA y B)  
Síndrome de Morquio (MPS IV)  
Deficiencia de Beta-Glucoronidasa (MPS VIII)

**CUADRO 2. (Continuación)**

**Trastornos del metabolismo de los aminoácidos y  
y de los ácidos orgánicos**

Deficiencia de arginasa  
Aciduria arquiminosuccínica  
Citrulinemia  
Cistationinuria  
Cistinosis  
Deficiencia de reductasa de la dihidro-  
pteridina (variante de fenilcetonuria)  
Acidemia glutárica  
Histidinemia  
Homocistinuria: tipos que reaccionan y que  
no reaccionan a la vitamina B<sub>6</sub>  
Deficiencia de liasa de la 3-hidróxi, 3-me-  
tilglutaril-coenzima A  
Hiperornitinemia (atrofia girica de coroi-  
des y retina)  
Hipervalinemia  
Acidemia isovalérica  
Enfermedad de orina de jarabe de arce: ti-  
pos grave e intermitente  
Deficiencia de reductasa de metileno tetra-  
hidrofolato  
Acidemia metilmalónica: tipos que reaccio-  
nan y que no reaccionan a la vitamina B<sub>12</sub>  
Deficiencia de prolidasa  
Acidemia propiónica (hiperglicinemia cetó-  
sica)  
Sacaropinuria  
Deficiencia de oxidasa de sulfito

**Mucopolisidosis**

Mucopolisidosis del tipo I  
Mucopolisidosis del tipo II (enfermedad de  
células I)  
Mucopolisidosis del tipo III  
Mucopolisidosis del tipo IV

CUADRO 2. (Continuación)

Trastornos del metabolismo de los carbohidratos o  
las glucoproteínas

Aspartilglucosaminuria  
Fucodiosis  
Deficiencia de galactocinasa  
Galactosemia  
Deficiencia de deshidrogenasa de la glu-  
cosa-6-fosfato (G6PD)  
Enfermedades del almacenamiento del glu-  
cígeno de los tipos II, III, IV y V y  
deficiencia de la fosforilasa de la cinasa  
Mannosidosis  
Deficiencia de carbonilasa del piruvato  
Deficiencia de descarboxilasa del piruvato  
Deficiencia de deshidrogenasa del piruvato

Trastornos diversos

Porfiria intermitente aguda  
Deficiencia de desaminasa de la adenosina  
Deficiencia de alfa-antitripsina  
Enfermedad granulomatosa crónica  
Hiperplasia suprarrenal congénita  
Síndrome nefrótico congénito  
Fibrosis quística  
Hipofosfatemia  
Ictiosis del tipo ligado a X (deficiencia  
de sulfatasa de esteroides)  
Síndrome de Lesch-Nyhan  
Deficiencia de fosfatasa ácida lisosómica  
Síndrome de Kenke de pelo ensortijado  
Aciduria ortótica  
Xerodermia pigmentosa

La técnica de la amniocentesis consiste en realizar bajo anestesia local, la introducción de una aguja de raquia calibre 21 a 22 por vía transabdominal, hasta la cavidad amniótica con técnica aséptica, se retira la guía y se eliminan las primeras gotas de líquido amniótico, con el fin de evitar contaminación, luego se aspira con una jeringa de 20 a 30 ml. de líquido amniótico. Ya obtenido el líquido, se deberá corroborar si lo que se obtuvo fué efectivamente líquido amniótico u orina, en caso de que sea hemático si es contaminación fetal o materna mediante la prueba de Kleihaver-Betke. Del 5 al 22 % de las punciones son hemáticas y entre el 1 al 10 % de las punciones son fallidas por no obtener líquido amniótico.

El líquido se coloca en tubos de ensaye y se envía al laboratorio para su procesamiento. En caso de que la punción sea fallida, se intenta una nueva sesión y si ésta no es exitosa se programa a la paciente 7 días después para una nueva punción, dependiendo de la edad gestacional y la situación de la placenta.

El cultivo se lleva a cabo colocando el líquido en medios especiales, y tratados con colcimida para romper el huso y detener el progreso de la mitosis en la metafase para, por último, a través de tinciones por técnicas de bandeó identificar adecuadamente los cromosomas en un mínimo de tres semanas (9). Se reporta que existe hasta en un 10 % de fracaso en el cultivo.

Dentro de las complicaciones del procedimiento están la punción fetal, amniotitis, pérdida de líquido amniótico, septicemia materna, insuficiencia respiratoria ideopática neonatal, anomalías ortopédicas posturales mayores en el neonato como pié varo y luxación congénita de la cadera, muerte fetal, hemorragia fetal, aborto del segundo trimestre hasta en un 3 % isoinmunización al factor Rh en un 5 %, la cual puede ser prevenida con la aplicación de gammaglobulina Anti D a dosis de 150 a 300 mcg. (22).

Por lo que respecta a las contraindicaciones de la amniocentesis, se enumeran a la amenaza de aborto, embarazo tardío, enfermedades mentales de la madre, inseguridad en la pareja obvia, alguno de los cónyuges que no está de acuerdo y el cuestionable embarazo múltiple (19).

Por último hay que recordar que de acuerdo a lo establecido internacionalmente, la certeza diagnóstica de la amniocentesis genética es de 95 a 100 % (60).

El diagnóstico prenatal modifica el riesgo probabilístico, abatiendo a cero o elevando a 100 %, lo que permite sea una nueva dimensión del consejo genético y con ello varios objetivos (17):

1. Tratamiento prenatal: Como en el caso de la acidemia metilmalónica, la cual es corregida con la administración de altas dosis de vitamina B-12.
2. Tratamiento neonatal: En específico sería la hiperplasia suprarrenal congénita,

en donde logrando el diagnóstico, al momento del nacimiento permitirá iniciar las medidas terapéuticas adecuadas.

3. **Aborto Selectivo:** Es en esta área donde el diagnóstico prenatal cobra su mayor importancia por las implicaciones médicas, legales, morales, sociales y religiosas que intervienen cuando se plantea la interrupción de la gestación. Sin pretender ignorar estas implicaciones, pero convencidos también de que una discusión sobre las mismas estaría fuera de lugar, nos hemos permitido mencionar aquellas alteraciones genéticas que plantean la posibilidad de practicar el llamado aborto selectivo o eugenésico y son: cromosopatías, Síndromes debido a la herencia monofactorial y a la ligada al cromosoma X, o -- bien, por último, aquellas malformaciones congénitas poligénicas (7, 17).

En estos casos, el aborto selectivo se propone en nombre de la Eugenesia (17) y les permite a los padres contemplar otras opciones reproductivas disponibles, como serían la decisión de no procrear hijos, adopción, inseminación artificial heteróloga, fecundación in

vitro, y transferencia de embrión.  
Cada una de ellas según el tipo de alteración genética de la que son responsables y portadores (36, 42).

"En cuanto a las penas pasadas, permitásenos lamentarlas moderadamente; en cuanto a las que pueden sobrevenir, busquemos sabiamente la manera de prevenirlas"

John Webster  
En: The Duchess of Malfi

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo abierto y transversal de las pacientes que fueron atendidas en el servicio de consulta externa de Medicina Perinatal y Genética del C.H. 20 de Noviembre, --- I.S.S.S.T.E. para Diagnóstico Prenatal Genético que se llevaron a cabo de Mayo de 1983 a Agosto de 1984.

Se excluyeron pacientes con la indicación de diagnóstico prenatal genético que, pese a ser captadas en los servicios de Medicina Perinatal y Genética, no estuvieron de acuerdo con el procedimiento.

El total de las pacientes incluidas en nuestro estudio fué de 46, cifra aceptable para nuestra población.

Se elaboró un protocolo de estudio para la recolección de datos con las siguientes variables:

1. Edad
2. Antecedentes de trastornos genéticos
3. Antecedentes Ginecoobstétricos
4. Indicaciones del estudio
5. Antecedentes de importancia durante la gestación
6. Ultrasonido: edad gestacional, cantidad de líquido amniótico, sitio de implantación placentaria y vitalidad fetal.
7. Amniocentesis: sitio de punción, sesiones, número de punciones, reposo postpunción.

9. Complicaciones postpunción: abortos
9. Líquido amniótico: volúmen, caracteres, contaminación hemática, cultivo.
10. Determinación de alfafetoproteína
11. Estudios Bioquímicos
12. Estudio Citogenético

El origen de las pacientes se contempla a través de la ruta de manejo para Diagnóstico Prenatal Genético el cual puede ser intra o extra hospitalario (Fig. 1). El segundo contacto puede ser el servicio de Genética o el servicio de Medicina Perinatal, donde se hacen los comentarios al caso, informando someramente lo que se vá a efectuar y lo que se pretende con el estudio para canalizar debidamente el caso.

Se otorga el consejo genético y se informa ampliamente del procedimiento (Amniocentesis) y se ingresa al programa, previa autorización por escrito (Consentimiento, Información y Liberación de responsabilidad Fig. 2). Posteriormente el resultado se envía a Medicina Perinatal y si es normal se maneja al recién nacido por el servicio de Pediatría con un seguimiento por 2 años. Si el resultado es francamente patológico la interrogante supone varias resoluciones. Pero de acuerdo a nuestras leyes, sólo se permite orientación a la pareja por el cuerpo médico que intervino.

El consejo genético se inició, en el primer contacto, variando desde 24 hrs. hasta 30 días previos

al procedimiento, dependiendo de las semanas de gestación, considerando como la época óptima entre la semana 15 a 17.

Participaron en el programa 5 personas y siempre fueron las mismas para llevar a cabo las distintas etapas.

Siempre se realizó el ultrasonido en su variedad de tiempo real, vaciamiento vesical y se utilizó la técnica de aguja libre, de acuerdo a lo mencionado en las generalidades del trabajo. En los casos de inserción placentaria anterior y extensa se pospuso la punción el tiempo necesario hasta conseguir las condiciones óptimas para ésta. A todas las muestras se les practicó estudio citogenético utilizando la técnica de subcultivo.

Por lo que respecta a la determinación de la alfafetoproteína en líquido amniótico, se utilizó la técnica de radioinmunoanálisis.

RUTA DE L.PACIENTE PARA DIAGNOSTICO  
PRENATAL GENETICO

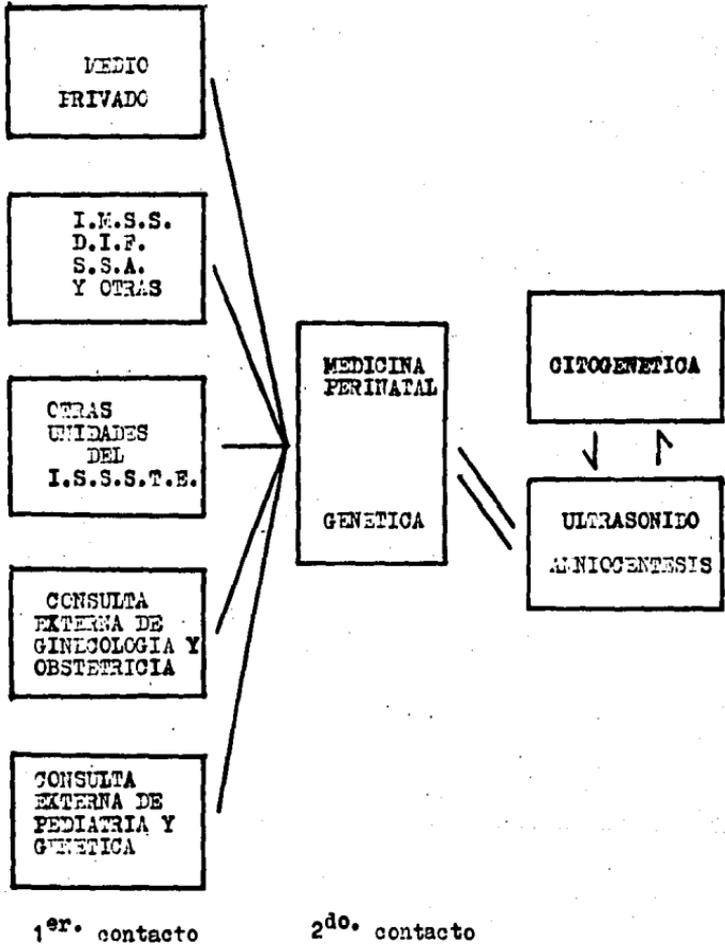


FIGURA 1

CONSENTIMIENTO, INFORMACION Y  
LIBERACION DE RESPONSABILIDAD

A QUIEN CORRESPONDA:

Los abajo firmantes hemos solicitado de los Doctores del Servicio de Medicina Perinatal del C.H. 20 de Noviembre, I.S.S.S.T.E., que intenten efectuar un análisis cromosómico, una investigación de alteraciones innatas del metabolismo o ambas cosas a nuestro futuro hijo. Nos percatamos de que las células requeridas para efectuar dicho análisis se obtienen del líquido amniótico, por medio de un procedimiento de amniocentesis transabdominal que requiere que se penetren las paredes abdominal y uterina de la madre por medio de una aguja hipodérmica. Además se determinarán las concentraciones de alfafetoproteína con objeto de investigar defectos del tubo neural.

Explicado y comprendido los siguiente párrafos aceptamos:

1. Que aunque la amniocentesis transabdominal es una técnica de utilidad comprobada que se ha usado ampliamente, se considera extraordinariamente pequeño el peligro de la misma para la madre o para el feto, no se pueden garantizar que el procedimiento no produzca lesión a cualquiera de ellos, o que no inicie trabajo de aborto, lo que posiblemente daría por resultado aborto espontáneo.

2. Que puede fracasar cualquier intento para obtener líquido amniótico por medio de la amniocentesis transabdominal.

3. Que cualquier intento para obtener una muestra de cultivo tisular viable de las células del líquido amniótico puede fracasar, o que los preparados cromosómicos, las investigaciones cromosómicas o ambas cosas pueden ser de mala calidad e inestables para dar un diagnóstico certero.

4. Que aunque se considera extraordinariamente pequeña la posibilidad de interpretar erróneamente los cariotipos cromosómicos, la investigación cromosómica o ambas cosas, pueden garantizar un diagnóstico completo y correcto del estado del feto basándose en los cariotipos, en la investigación de estos o en ambas cosas.

5. Que el cariotipo cromosómico normal, el valor normal de la alfafetoproteína o el análisis bioquímico particular normal no garantizan que el niño nacerá sin defectos del nacimiento o retraso mental, y otros trastornos genéticos.

6. Que en aquellos casos de falla en los procedimientos serán necesarios su repetición previo acuerdo y revaloración del caso.

Al reconocer plenamente la posibilidad de estos peligros y limitaciones de las técnicas e interpretaciones del análisis cromosómico, de la investigación cromosómica o ambas cosas de nuestro futuro hijo, hemos decidido que se intente el análisis y, en consecuencia, lo solicitamos.

Por lo tanto, liberamos a los Doctores del servicio de Medicina Perinatal y al laboratorio de citogenética del C.H. 20 de Noviembre de cualquier responsabilidad a causa de lesión, ya sea física o mental, que pudiera ser sufrida por nosotros o por nuestro futuro hijo, como resultado de los factores y peligros de las técnicas y las valoraciones que se requieran para este diagnóstico, según se ha mencionado aquí, y por lo tanto, asumimos todos los riesgos inherentes al procedimiento.

FIRMA \_\_\_\_\_

TESTIGO \_\_\_\_\_

FIRMA \_\_\_\_\_

TESTIGO \_\_\_\_\_

## R E S U L T A D O S

### ANTECEDENTES OBSTETRICOS

GESTACION	No.	N=46 (100%)
I	8	17.4 %
II - IV	29	63.1 %
V - X	7	15.1 %
X - XVII	2	4.4 %
	46	100 %

CUADRO 1

### ANTECEDENTES OBSTETRICOS

PARIDAD	No.	ABORTOS	No.	CESAREAS	No.
I	8	I	7	I	7
II - IV	16	II	3	II	2
V - X	4	III	3	III	2
X - XIII	1	IV	1	IV	0

CUADRO 2

El rango de gestaciones varió de 1 a 17, con una frecuencia mayor de 2 a 4, correspondiendo a un --

63.1 % seguido del grupo de las primigestas con un 17.4 %. En relación a la paridad, el grupo mayoritario corresponde al de 2 a 4 partos. Respecto a los abortos y cesáreas, predominó el antecedente de 1. Nuestra paciente con el mayor número de gestaciones, partos y abortos fué de 17, 13 y 3 respectivamente para cada evento.

#### INDICACIONES

##### UNICAS

- A) Aberraciones Cromosómicas (G) (10)
- B) Defectos de Cierre de Tubo Neural (D) (1)
- C) Malformaciones Congénitas (C) (6)
- D) Errores Congénitos del Metabolismo (M) (1)
- E) Edad (E) (22)
- F) Agente tetratógeno (T) (1)
- G) Abortos Previos (A) (1)

##### MIXTAS

- A) Malformaciones Congénitas y Aberraciones Cromosómicas (C-G) (2)
- B) Malformaciones Congénitas y Defectos de Cierre de tubo neural (C-D) (1)
- C) Aberraciones Cromosómicas y Defectos de Cierre de tubo neural (G-D) (1)

#### CUADRO 3

Las indicaciones para el estudio fueron agrupadas en pacientes con antecedentes únicos y mixtos. Corresponde a un 91.3 % al grupo de las únicas y con la

siguiente distribución: casi un 50 % (47.9%) a la edad, un 21.6 % para las aberraciones cromosómicas, un 13 % para malformaciones congénitas múltiples en productos previos, y un 8.8 % para el resto, como los errores congénitos del metabolismo, agentes teratógenos, defectos del cierre del tubo neural, abortos previos, en un 2.2 % para cada uno de ellos. De las mixtas corresponden a un 8.7 %, con un 4.3 % a las malformaciones congénitas y aberraciones cromosómicas y un 2.2 % para malformaciones congénitas y defectos de cierre de tubo -- neural así como aberraciones cromosómicas y defectos de cierre de tubo neural.

DISTRIBUCION DE LAS INDICACIONES

EDAD PACIENTE	PCR EMD	PCR MISCELÁNEAS	No.	%
← 30 (+)		G C G G G-G G	6	13.1
		(14)		(30.5)
31-35		K C G G C-G T C-D A	8	17.4
36-39	14 (E)	G G-D C G D G C C	22	47.9
		(10)		(69.5)
40-48	8 (E)	G G	2	21.6
	22 (47.9%)	24 (52.1%)	46	100

(+) 1 PACIENTE RECIBIÓ TRATAMIENTO VIRAL

Se formaron cuatro grupos, correspondiendo al de 36 a 39 años el mayoritario con 47.9 %, seguidos por el de 40 a 48 años con un 21.6 %, de 31 a 35 años con un 17.4 % y, por último, el de 24 a 29 años con un 13.1 %.

En este mismo cuadro se aprecia que el 47.9 % de las indicaciones corresponden a la edad y el restante 52.1 % a diversos antecedentes con un rango de edad de 24 a 48 años. Agrupando desde los 24 a 35 y de los 36 a 48 años nos da un 30.5 % y un 69.5 % respectivamente.

Cabe hacer mención que el único caso de errores congénitos del metabolismo corresponde a una pareja que son portadores y que habían engendrado a 3 hijos -- con gangliosidosis generalizada GM-I, en donde se determinó la beta-galactosidasa en células amnióticas en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México; siendo catalogado por el resultado bioquímico y el resultado del cariotipo -- de 46 XX como una portadora sana, dicho estudio fue -- confirmado al mes de nacida.

Además tenemos incluido en este cuadro un caso de una paciente de 26 años, que durante el primer trimestre de la gestación cursó con un proceso viral no especificado que motivó se le practicase estudio ultrasonográfico, el cual reveló múltiples malformaciones.

EDAD GESTACIONAL, INSERCIÓN PLACENTARIA (U.S.),  
SITIO DE FUNCIONES

EDAD GESTACIONAL	No.	INSERCIÓN PLACENTARIA					SITIO DE FUNCIONES					
		ANT	POST	ANT	POST	PCNDO	P	PF	P	VS	EP	
				LAT	LAT							
CLINICA U.S.												
◀ 14	14	4	2	2				1	1	2		
15	15	8	4	2	2			6	1	1		
16	16	9	1	4	2	2		5	2	1	1	
17	17	8	1	5	2			3	2	2	1	
18	18	4	3			1		2		1		1
19	19	10	5	2	2		1	4	2	3		1
▶ 30	30	8	3	1	3		1	5	2	1		
		51	19	16	11	3	2	26	10	11	2	2

SITIO DE = F --- SUPRANUBICA P --- PCNDO  
 FUNCIONES PF --- MARGEN PERALES VS --- VARIOS SITIOS  
 EP --- MARGEN DE PLACENTA

CUADRO 5

El rango de edad gestacional para la amniocentesis varió de la semana 13 a 30, con un 76.5 % entre la semana 15 a 19, un 15.6 % entre la semana 20 a 30 y un 7.9 % entre la semana 13 a 14. Corresponde a las semanas 19 y 16 las cifras mayores siendo casi un 20 % --

(19.6 %) y 17.6 % respectivamente.

Hubo tres casos en los que la edad gestacional por clínica y por ultrasonido no correspondían, en dos era mayor por amenorrea pero por ultrasonido era menor y en uno era menor por amenorrea y mayor por ultrasonido.

En lo referente a la inserción placentaria se encontró con mayor frecuencia para placentas en la cara anterior con un 37.3 %, seguida en un 31.4 % para las posteriores, 21.6 % para las anterolaterales, 5.8 % en las posterolaterales y un 3.9 % para las fúndicas.

En relación al sitio de punción el predominante fué el suprapúbico en 51.1 %, seguido en un 21.5 % las fúndicas, 19.6 % a nivel de las partes fetales, y la menor proporción corresponde a las efectuadas en los bordes de la inserción placentaria y varios sitios en un 3.9 % respectivamente. En una de las punciones efectuadas cerca de la inserción placentaria la paciente abortó en forma espontánea.

SESIONES, INTENTOS, PUNCIÓNES

No. DE SESIONES	INTENTOS Y			TOTAL DE PUNCIÓNES	PROMEDIO	
	No. DE PUNCIÓNES					
51	1	2	3	83	POR SESION	
	24	15	7		1.63	
	No. DE PUNCIÓNES					PCR PACIENTE
	24	30	29		1.80	

Se programaron 51 sesiones con uno o varios intentos, se tuvo éxito en la primera punción en 24 - casos, en 15 casos fueron necesarias dos punciones y en 7 casos se intentó en tres o más veces, totalizando 83 punciones, con un promedio de 1.63 punción por sesión y 1.80 por paciente.

CARACTERES DE LIQUIDO AMNIOTICO

VOLUMEN EXTRAIDO (ml.)	CARACTERES MACROSCOPICO	CONTAMINACION SANGUINEA			NO SE OBTUVO
		LEVE	SEVERO	NEG.	
≤20 = 9	CLARO = 11				
21 a = 40	AMARILLENTO = 35	18	2	63	13
40	SANGRE COAGULADO = 1	21.7	2.4	75.9	15.7
≥41 = 2	MECONIAL = 1	%	%	%	%

51 = 100%

48 = 100%

83 = 100%

CUADRO 7

El volumen de líquido amniótico obtenido varió de 0 a 80 ml. . Habiendo ocurrido respectivamente en un solo caso para ambas cifras, la correspondiente a 0 ml. pese a diez punciones en dos sesiones practicales y en el caso de 80 ml. por corresponder a un polihidramnios. En el 75.5 % de las punciones se obtuvo entre 21

a 40 ml., con predominio de un 33.3 % para 30 ml., seguido de un 27.4 % para 35 ml.. Con un 17.6 % para 20 o menos ml. y un 3.9 % para 41 o más ml..

Se detectaron cuatro tintes diferentes de líquido amniótico, en el que predominó el amarillento con un 73 % seguido del claro (agua de roca) en un 23 % y en sólo un caso sanguinolento y otro meconial correspondiendo a un 2 % para cada uno.

La contaminación con sangre se determinó a simple vista en la jeringa, tomándose como leve aquella que no alcanzó a tefir la muestra siendo un 21.7 % de las punciones, severa en dos casos que corresponde a un 2.4 %, en uno se apreciaba un ligero tinte rosado y en el otro francamente rojo, siendo un total de 24.1 %. Sin contaminación se encontró un 75.9 %. Siempre que se presentó la contaminación se practicó otra punción para evitarla. En 13 punciones, o sea 15.7 % no se obtuvo líquido amniótico y en el restante 84.3 % se obtuvo con las variantes antes mencionadas.

REPETICION DEL ESTUDIO 46 = 100%

FOR FALLA TECNICA DEL CULTIVO	FOR NO OBTENER MATERIAL	INTERVALO EN SEMAFAS	No.
4	1	13 a 19 = 6	1
		15 a 19 = 4	1
		16 a 17 = 1	1
		17 a 25 = 8	1
		19 a 25 = 6	1
4 = 8.7 %	1 = 2.2 %		5 10.9%

Se practicó en 5 casos la repetición del estudio, en 4 (8.7 %) por falla en la técnica del cultivo, 1 (2.2 %) por no aspirar líquido amniótico, siendo un total de 10.9 %. El intervalo en semanas entre una y otra sesión fué de 1 a 8 semanas.

MANEJO DE LA PACIENTE

REPOSO EN HORAS		INTERURCIÓN DEL EMBARAZO	
INMEDIATO HOSPITAL	TOTAL DOMICILIO	ESPONTANEA	QUIRURGICA
2 = 15	60 HRS.	1 L.U.I.C. (2.17 %)	2 (*) (4.34 %)
3 = 27			
4 = 7			
5 = 2 (+)			

(+) = 20 HRS.      (\*) = TRISOMIA 21  
MÚLTIPLES MALFORMACIONES

CUADRO 9

Se proporcionó reposo absoluto a las pacientes postamniocentesis en el hospital con un promedio de 3 Hrs. un mínimo de 2 Hrs. y un máximo de 20 Hrs., esta última en un sólo caso, por haberse detectado contractilidad uterina postpunción. Posteriormente las pacientes permanecieron en su domicilio en reposo por un período de 60 horas.

En un solo caso, o sea, un 2.17% se presentó interrupción espontánea de la gestación (aborto) que ameritó legrado uterino instrumental complementario. En dos casos, o sea, un 4.34% hubo interrupción quirúrgica, uno por haberse encontrado una Trisomía del par 21 (Síndrome de Down por trisomía regular) diagnóstico que fué confirmado en sangre del cordón umbilical; el otro correspondía al producto que por ultrasonido se detectó múltiples malformaciones congénitas y líquido neonial durante la amniocentesis. Ambas interrupciones (abortos selectivos) fueron realizados en forma extrahospitalaria por un médico no identificado y por decisión de la pareja.

ALFAFETOPROTEINA REPORTADO

MOG/LI	1-10	11-20	21-30	31-40	TOTAL
No.	16	6	2	2	26
%	61.6	23	7.7	7.7	100

NORMAL=HASTA 30 MOG/LI

ALFAFETOPROTEINA NO REPORTADO

46 = 100 %	No.	%
PCR NO CONFEAR CON LA TECNICA	12	26.4
FALLA EN LA TECNICA	4	8.6
NO OBTENCION DE LIQ. AMNIOTICO	2	4.4
GESTACION GEMELAR	1	2.2
GESTACION (+) ANOMALA	1	2.2
TOTAL	20	44

(+) CONTRA INAJION SANGUINICA  
PREVIA

CUADRO 11

De los 46 casos en los que se practicó amniocentesis, 26 se reportaron, correspondiendo a un 61.6 % con niveles de 1 a 10 mcg./ml., 23 % entre 11 a 20 mcg./ml. y 7.7 % tanto para niveles de 21 a 30 como de 31 a 40 mcg./ml., considerando la cifra normal hasta 30 mcg./ml. (J.E. 20 de Noviembre). En relación a los 2 estudios contemplados por arriba del rango de la normalidad, ambos productos no han nacido y pese a un seguimiento minucioso ultrasonográfico no se le ha detectado malformación congénita alguna.

De los 20 casos en los que no se reportó resultado fué por varias razones; siendo un 26.4 % por no tener aún la técnica montada para determinar esta proteína en líquido amniótico y fueron los primeros 12 casos, un 8.6 % o sea 4 casos por falla en la técnica, un 4.4 % o sea 2 casos por no obtener líquido amniótico y un 2.2 % o sea 1 caso para una gestación gemelar y otra avanzada secundaria a una contaminación sanguínea respectivamente. Los estudios reportados se determinaron con la técnica de radioinmunoanálisis.

ESTUDIO MITOGENETICO REPORTADO

		MASCULINO 46 XY		FEMENINO 46 XX	
No.		17 (43.6%)		22 (56.4%)	
		N	P	N	P
No.		0	1 (+) 2.6%	0	0

N= NORMAL  
P= PATOLOGICO

(+)= TRISOMIA 21

39 = 100 %

ESTUDIO CITOGENETICO NO RECORRADO

NO SE OBTUVO LIQ. AMNIOTICO	GESTACION AVANZADA	GESTACION GEMELAR	NO ACEPTO NUEVA PUNCIÓN
1 (2.17%)	1 (*) (2.17%)	1 (2.17%)	4 (*) (8.69%)

(\*) FALLA DE CULTIVO

46 = 100 %

CUADRO 10

Se obtuvieron 39 estudios citogenéticos de 46 estudios solicitados, 38 mostraron un cariotipo normal, 17 (43.6 %) de los cuales fueron 46 XY y 22 (56.4 %) 46 XX. Con alteración se encontró un producto (2.6 %) de sexo masculino con trisomía del par 21 (Síndrome de Down por trisomía regular). Dentro del grupo del sexo femenino se encontró el producto engendrado por los padres portadores de la gangliosidosis generalizada GN-I y que bioquímicamente fué normal. En el grupo del sexo masculino se encontró un producto aún no nacido, que la indicación del estudio era un producto previo con distrofia muscular de Duchenne. Los restantes 7 estudios citogenéticos no reportados corresponden a; 4 casos en los que la paciente no aceptó repetir la punción y 3 casos que correspondieron; a 1 gestación gemelar, 1 embarazo de edad avanzada y a otro en que no se obtuvo líquido amniótico.

## COMENTARIOS

### ANTECEDENTES OBSTETRICOS

Los antecedentes obstétricos de las pacientes incorporadas a un programa de diagnóstico prenatal genético aportan diferentes enfoques. A este respecto las cifras encontradas en este estudio nos reflejan que en este grupo de pacientes, existe un nivel alto de información médica que se manifiesta a través de la inquietud de encontrar los métodos más avanzados hoy en día para conocer si son portadoras de una gestación con un producto afectado o no. (Cuadro 1 y 2).

### INDICACIONES

Las indicaciones para la amniocentesis genética son de diversas índoles, las encontradas en este estudio son las mismas como las que se han reportado en la literatura, siempre y cuando que consideremos - al grupo de las indicaciones mixtas y algunas de las indicaciones únicas como lo reportado por Nadler (40) y Simoni y cols. (49) como indicaciones misceláneas.

Por lo que respecta a las cifras encontradas en relación a la indicación por edad, estas son menores a las reportadas por otros autores como Young y Bols. (61) en un 77.7 %, Allanson y Bols. (3) en un 63.3 %, y Simoni y Bols. (49) con un 58.2 %. En el resto de las indicaciones las cifras son similares a las reportadas por Simoni y Bols. (49). (Cuadro 3 y 4).

### EDAD GESTACIONAL Y AMNIOCENTESIS

La época del embarazo en la que se realiza la amniocentesis genética como ya quedó asentado, en general, varía de las 15 a 18 semanas de gestación - considerando que la cantidad de líquido amniótico presente en ese momento es el idóneo.

La cifra mayor encontrada en este estudio se apega a lo referido por otros autores. (3, 8, 19, 21, 23, 45, 49, 51, 57, 60, 62). (Cuadro 5).

### INSERCIÓN PLACENTARIA

La inserción placentaria es una variable con una trascendencia muy importante en todo estudio de amniocentesis genética. Esta variable no fué analizada en otros estudios tanto de E.U.A., Canadá y Europa. Por lo que consideramos oportuno en este estudio incluirlo por la relación que existe entre las punciones - sanguinolentas y las inserciones anteriores, por las dificultades técnicas que se presentan al momento del procedimiento. (Cuadro 5).

### SITIO DE PUNCIÓNES

El sitio de la inserción placentaria, detectado a través de la ultrasonografía es vital, necesario y trascendental para determinar el sitio de la punción durante la amniocentesis.

De las cifras encontradas en relación al sitio de punción estas son similares a las reportadas por -- Young y Jols (60) en un 68 %, Squire y Jols. (51) en un 51 % para las punciones suprapúbicas. (Cuadro 5).

### SIGNOS, TIEMPOS Y NÚMERO DE MANIOBRAS

Es evidente que las cifras encontradas no son las esperadas, pero sí nos reflejan la capacidad del personal que interviene en el programa tanto en la práctica del ultrasonido para la localización placentaria como de la amniocentesis. Por lo que podemos -- inferir que esta capacidad es aceptable. (Cuadro 6).

### VOLUMEN DE LIQUIDO AMNIOTICO

El conocer con exactitud la edad gestacional y la cantidad de líquido amniótico presente por el ultrasonido, son elementos básicos para la obtención del líquido amniótico. Las cantidades de líquido amniótico obtenidas en este estudio son superiores a las reportadas en el primer programa sistemático de diagnóstico prenatal realizado en México (6 a 30 ml.; con un promedio de 13.4 ml.) (57), pero acorde con los obtenidos por otros autores (20 a 30 ml.) (16, 19, 56, 60, 61). (Cuadro 7).

### CARACTERES MACROSCOPICOS DEL LIQUIDO AMNIOTICO

Es evidente que las diferentes tonalidades del líquido amniótico obtenido corresponden por un lado a las condiciones feto-placentarias existentes en ese momento de la gestación y a la contaminación sanguínea durante la amniocentesis (Cuadro 7).

### CONTAMINACION SANGUINEA

La contaminación sanguínea es un accidente frecuente al efectuar la amniocentesis. Hoy en día, como ya lo asentamos, oscila entre el 5 al 22 % (56, 60), en este

estudio se encontró una cifra ligeramente mayor (24.1 %). Por lo que respecta a la incapacidad para aspirar el líquido amniótico durante la amniocentesis como ya también se asentó en las generalidades, es del 1 al 10 % (16), - en el estudio fué ligeramente mayor (15.7 %). Lo cual habla que aún no se tiene suficiente experiencia. (Cuadro 7).

#### REPETICION DEL ESTUDIO

El hecho de repetir una punción en una paciente que forma parte de un programa de diagnóstico prenatal genético, está sujeto a diferentes factores, siendo uno de ellos la falla en la técnica de cultivo celular. En relación a las cifras encontradas por repetición del estudio el correspondiente a este rubro de falla en la técnica de cultivo está dentro de las reportadas dentro de la literatura (10 %) (16). (Cuadro 8).

#### LANDJO DE LA PACIENTE

Há sido siempre motivo de una gran preocupación, las complicaciones que resulten de la realización de la amniocentesis genética, tal parece que hasta el momento sólo se há presentado una de ellas (aborto espontáneo) con una incidencia de 2.17 % en este estudio, cifra que es inferior a lo asentado anteriormente del 3 % (56) y otros reportes como el de Squire y cols. (51) de 3.7 %, así como ligeramente superior al de Young y cols. (60) de 1.5 %. (Cuadro 9).

#### ALFAFETOPROTEINA

Es pertinente mencionar que este es el segundo programa sistemático de diagnóstico prenatal genético en México y que a su inicio no se contaba con la tecnología para la determinación de la alfafetoproteína en líquido

amniótico y que ante la insistencia de las parejas solicitantes no se pudo postergar el estudio con el fin de determinar esta glucoproteína, razón por la cual en las primeras 12 amniocentesis no se determinó. Por lo que respecta a los estudios no reportados por falla en la técnica, nos demuestran la insuficiente experiencia en el manejo de la misma. (Cuadro 10 y 11).

#### ESTUDIO CITOGÉNÉTICO

La amniocentesis genética es uno de los métodos de diagnóstico prenatal, hoy en día catalogados como uno de los progresos más estimulantes en Medicina, ya que permite conocer con certeza si la paciente es portadora de una gestación con producto afectado.

Infelizmente en este trabajo hubo resultados de estudios citogenéticos patológicos. La cifra encontrada de estos estudios es de 2.6 % y corresponde al reportado por autores tales como Simoni y Cols. (49) de 2.5 %, al de Allanson y Cols. (3) de 2.8 %, no siendo así a lo encontrado en otros estudios como el de Young y Cols. (61) de 1.8 % y al de Squire y Cols. (51) de 1.3 %.

Estamos en espera de la resolución obstétrica de un porcentaje bajo de pacientes que se encuentran todavía embarazadas y que por tal razón ignoramos el resultado del fenotipo de esos productos. Por otro lado, informamos que los hijos del restante grupo de pacientes - han presentado un fenotipo normal correspondiente al del cariotipo ya antes practicado.

El diagnóstico citogenético obtenido fué de 74.8 %, cifra bastante inferior a lo ya establecido internacionalmente de 95 a 100 % (60), por lo que podemos inferir que existen insuficiente experiencia en la obtención de líquido amniótico y sobre todo en la técnica del cultivo celular. (Cuadro 12 y 13)

## CONCLUSIONES

1. Este trabajo presenta los resultados preliminares del segundo programa sistemático de diagnóstico prenatal de los defectos genéticos en México.
2. Fue imposible determinar la frecuencia absoluta de las anomalías congénitas, encontrándose una frecuencia relativa de 5.1 %, misma que es ligeramente superior en comparación con lo publicado en la literatura.
3. El 91.3 % correspondió a indicaciones únicas, - prevaleciendo la edad materna avanzada (mayor de 36 años) en un 47.9 %, seguido del 21.6 % para las aberraciones cromosómicas y un 8.7 % para las indicaciones mixtas con predominio de las malformaciones congénitas y aberraciones congénitas en un 4.3 %.
4. Se apreció la eficiencia que existe en la ruta de manejo para el diagnóstico prenatal y su utilidad; al prevenir en forma importante el aborto en aquellas pacientes que de primera intención acudían solicitando una interrupción de la gestación, influenciadas por el riesgo probabilístico y que posterior a su estudio con resultado normal se evitó.
5. Se utilizaron tres métodos para el diagnóstico prenatal de los defectos genéticos; la amniocentesis, la determinación de alfafetoproteína en líquido amniótico y el ultrasonido.

6. Se encontró un 2.17 % de complicaciones para la amniocentesis correspondiendo a un aborto espontáneo y un 8.6 % por concepto de alfafetoproteína no reportada por falla en la técnica.
7. Se detectó en un 17.4 % falla en la técnica de cultivo, atribuible a la deficiente calidad de los subcultivos utilizados.
8. Fue posible determinar en un caso por ser el único indicado el estudio bioquímico siendo este normal, gracias a la colaboración del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la U.N.A.M.; un 74.8 % para los estudios citogenéticos y en tan sólo el 43.4 % la alfafetoproteína.
9. Como medidas terapéuticas se practicaron dos legrados uterinos fuera de la institución y por un médico no identificado ante la evidencia de dos productos afectados. No se llevó a cabo ninguna medida conservadora.
10. En el momento actual no se ha iniciado la sensibilización para la legislación del aborto eugenésico, pero se informa que los resultados preliminares de este segundo programa sistemático de diagnóstico prenatal de defectos genéticos, está en poder de las autoridades de la institución. Este trabajo es una aportación que podrá constituir un elemento más de consulta, análisis y de estudio para las autoridades competentes, tales como las cámaras de diputados y senadores, los gobernadores y legis-

laturas de las entidades federativas y el presidente de la República encargadas de promover las iniciativas de ley y legislar en su caso, sobre la materia.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Adinolfi A., Adinolfi M., Lessof M.: Alpha-feto-protein during development and indisease. A.J. MED. GENET 12, 138, 1975.
- 2.- Alter B.P., Modell C. B., Fairweather D., Hobbins J.C., Mahoney M.J., Frigoletto P. d., Sherman A. S., Nathan D. G.: Prenatal Diagnosis of hemoglobinopathies: A review of 15 cases. N. Engl. J. Med. 295, 1437, 1976.
- 3.- Allanson J. E., Mc Gillivray B. G., Hall J. G., Shaw D., Kalousek D. K.: Cytogenetic findings in over 2000 amniocentesis. Can. Med. Assoc. J., 129, 846, 1983.
4. Bauld R., Sutherland G. R., Eain D.: Chromosome studies in investigations of stillbirths and neonatal deaths. Archives of disease in childhood. 49, 722, 1974.
- 5.- Campbell S. : Early prenatal diagnosis of neural tube defects by ultrasound. Clin. Obstet-Gynecol. 20, 351, 1977.
- 6.- Carr D. H.: Chromosome studies in abortuses and stillborn infants. Lancet, 603, 1963.
- 7.- Chervenak P. A., Farley M. A., Walters L., Hobbins J. C., Mahoney M.J.: When is termination of pregnancy during the third trimester morally justifiable?. N. Engl. J. Med., 310, 501, 1984.
- 8.- CON ENSO DE LA OPINIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO PRENATAL EN LA UNIVERSIDAD DE WASHINGTON, en Seattle, E.U.A., 1974.
- 9.- De Solar J., Uchida I. A.: Identification of chromosomal abnormalities by quinacrine-staining technique in patients with normal karyotypes by conventional analysis. J. Pediatrics. 84, 534, 1974.

- 10.- Devore G. R., Mahoney J. M., Hobbins J. J.: Fetoscopia: Actualización. Simposio sobre actualización sobre Obstetricia Operatoria. Clinicas Obst. y Ginec. Ed. Interamericana Vol. 2, 485, 1980.
- 11.- Elias S., Gerbie A. B., Simpson J. L., Nadler H. L., Sabbacha P. E., Shkolnick A.: Genetic amniocentesis in twin gestations. Am. J. Obstet. Gynecol. 138, 169, 1980.
- 12.- Elias S. I., Mazur M., Simpson J. G.: Prenatal diagnosis of congenital Ichthyosis. Am. J. Hum. Genet. 1979.
- 13.- Firshein S. I., Hoyer I. W., Muir W. A., Berkatz I. R., Mahoney M. J., Lazarovich J., Forget B. G., Hobbins J. G., Glyne L. P., Fitlick P. A.: Prenatal diagnosis of classic hemophilia. N. Eng. J. Med. 300, 938, 1979.
- 14.- Garoff L., Seppala M.: A.F.P. and H.P.L. levels in maternal serum in multiple pregnancies. Br. J. Obst. Gynaecol. 80, 695, 1973.
- 15.- Gerbie A. B.: Simposio sobre Diagnóstico Prenatal de los defectos genéticos; temas actuales de Ginecología y Obstetricia; Ed. Interamericana. Vol. 1, 1, 1980.
- 16.- Gerbie A. B., Elias S.: Amniocentesis for antenatal diagnosis of genetic defects. Clin. Obstet-Gynaecol. 7, 5, 1980.
- 17.- Gonzalez R. M.: El diagnóstico prenatal; Métodos de exploración del estado fetal. Memorias. ANGO., 69, Nov. 1982.
- 18.- Kenneth R. G.: Ultrasonido en obstetricia; Alto riesgo en Obstetricia; Clínicas Obst. y Ginec. Ed. Interamericana, Vol. 2, 331, 1978.

- 19.- Guzman T. R.: Diagnóstico Prenatal en las anomalías fetales. Tecnología en el Diagnóstico Perinatal. Memorias. AMGO. 212, Marzo 1984.
- 20.- Hay D. M., Forrester P. I., Hancock R. L., Lorchneider F. L.: Maternal serum alpha-fetoprotein in normal pregnancy. Br. J. Obstet. Gynaecol. 83, 534, 1976.
- 21.- Hay D. M., Forrester P. I., Hancock R. I., Lorchneider F. L.: Maternal serum alpha-fetoprotein Lancet. 2, 1088, 1972.
- 22.- Henry G., Wexler P., Robinson A.: Rh immunoglobulin after amniocentesis for genetic diagnosis. Obstet. and Gynecol. 48, 557, 1976.
- 23.- Henry G., Robinson A.: Diagnóstico genético prenatal. Clinicas Obst. y Ginecol. Ed. Interamericana. Vol. 2. 349, 1976.
- 24.- Hobbins J. C., Mahoney M. J.: Fetoscopy and fetal blood sampling. The present state of the method. Clin. Obstet. Gynecol. 19, 341, 1976.
- 25.- Hobbins J. C., Mahoney M. j., Berkowitz R. L., Grannum F., Silverman R.: Use of ultrasound in diagnostic congenital anomalies. Am. J. Obst. and Gynecol. 135, 331, 1979.
- 26.- Hoyler I. W., Lindsten J., Blomback M., Hagenfeldt L., Jordesius E., Stromberg F., Gustavil B.: Prenatal evaluations of fetuses at risk for severe Von Willebrands disease. Lancet, 2, 191, 1979.
- 27.- Kan W. K., Golbus M. S., Treccartin R.: Prenatal diagnosis of sickle cell anemia. N. Engl. J. - Med., 294, 1039, 1976.

- 28.- Karp L. B., Fialkow P. J., Hoehn H. W., Scott J. R.: Prenatal diagnosis of genetics diseases. - *Medicine*. 1, 5, 1974.
- 29.- Lisker R., Armendares S.: Principales formas de herencia. *La Genética y Usted*. Ed. Siglo XXI. 33, 1982.
- 30.- Macri J. N., Weiss R. R.: Prenatal Serum alpha-fetoprotein screening for neural tube defects., *Obstet.-Gynecol.* 59, 633, 1982.
- 31.- Macri J. N., Weiss R. R., Starkovsky N. A., Elligers K. W., Berger D. B.: Maternal serum alpha-fetoprotein and prospective screening. *Lancet*, 2, 719, 1975.
- 32.- Mahoney K. J., Haseltine F. E., Hobbins J. C., - Banker B. J., Caskey C. T., Mitchel S. G.: Prenatal diagnosis of duckenness muscular dystrophy. *N. Engl. J. Med.* 297, 968, 1977.
- 33.- Marcushamer M. B.: Amniocentesis; Métodos de exploración del estado fetal. *Memorias ANGO*. 205, Nov., 1982.
- 34.- Maternal Serum Alpha-fetoprotein: Measurement in antenatal screening for U. K. . Collaborative study on alpha-fetoprotein in relations to neural tube defects. *Lancet* 2, 1323, 1977.
- 35.- Matsunaga E., Tonomura A., Oishi T., Kikuchi: Reexamination of paternal age effect in Down's Syndrome. *Hum. Genet.* 40, 259, 1978.
- 36.- Mattes J. P., Le Marec B.: Genetic aspect of artificial insemination s by donor; Indications: surveillance and results. *Clin. Genet.* 23, 132, 1983.

- 37.- McIntosh R., Merrit K. K., Richards M. R., Samuelson H., Bellows M. T.: The incidence of congenital malformations; A study of 5964 pregnancies. *Pediatrics*. 14, 505, 1954.
- 38.- Mibashan R. S., Rodeck C. E., Tumpston J. E., -- Edwards R. J., Singer J. D., White J. M., Campbell S.: Plasma assay of fetal factors VIII C and IX for prenatal diagnosis of hemophilia. *Lancet* 1, 1309, 1979.
- 39.- Eikkelsen M.: Downs syndrome; Current stage of cytogenetics research. *Human genetic* 12, 1, 1971.
- 40.- Nadler H. L.: Indications for amniocentesis in the early prenatal detection for genetic disorders. En Bergsma, Motusky, Jackson y Sitter (ed.) *Symposium on intrauterine diagnosis. Birth Defects Original Article Series*. 7, 5, 1971.
- 41.- Newburger P. E., Cohen H. J., Rotchild S. B., Hobbins J. C., Malawista S. E., Mahoney M. J.: Prenatal diagnosis of chronic granulomatous disease. *N. Engl. J. Med.* 300, 178, 1979.
- 42.- Norman C. N.: Trastornos genéticos. *Clin. Temas Actuales Ginec. y Obst.* Ed. Interamericana. Vol. 2, 3, 1982.
- 43.- Crkin S. H., Alter B. P., Altay J., Mahoney M. J., Lazarus H., Hobbins J. C., Nathan D. G.: Application of endonuclease mapping to the analysis and prenatal diagnosis of thalassemias by globin-gen deletion. *N. Engl. J. Med.* 299, 166, -- 1978.
- 44.- Queenan J. T.: Fetal therapeutics: present status and future prospects. *Clin. Obstet.-Gynecol.* 26, 407, 1983.

- 45.- Queenlan J. T., Thompson W., Whitfield G. R., Shah S. I.: Amniotic fluid volumes in normal pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 114, 34, 1972.
- 46.- Read A. P., Fennell S. J., Donnai D., Harris R.: Amniotic fluid acetylcholinesterase; a retrospective study of the qualitative method. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 89, 111, 1981.
- 47.- Rodeck C. H., Eady R., Gosden C. M.: Prenatal diagnosis of epidermolysis bulosa letalis. *Lancet.* 1, 949, 1980.
- 48.- Salamanca G. F.: Métodos diagnósticos para el asesoramiento genético en perinatología. VIII Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia. *AMGO*, 113, 1982.
- 49.- Simoni G., et al: Cytogenetic findings in 4952 prenatal diagnosis. An Italian collaborative study. *Hum. Genet.* 60, 63, 1982.
- 50.- Schmidt W., Kubli F.: Early diagnosis of severe congenital malformations by ultrasonography. *J. Perinat. Med.* 10, 233, 1982.
- 51.- Squire J. A., Hauth L., Ridder M. A., Sutton S., Timberlake G.: Prenatal diagnosis and outcome of pregnancy in 2036 women investigated by amniocentesis. *Hum. Genet.* 61, 215, 1982.
- 52.- Schwartz D. B., Zweibel W. J., Donovan D., Arbogast R. L.: Fetoscopic visualization in second trimester pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 145, 51, 1983.
- 53.- Shanker L., Anderson G.: Real time ultrasound in Obstetrics. *Annu. Obstet. Gynecol.* II, III, 1982.

- 54.- Shor F. V.: Estudio ultrasónico de la primera mitad del embarazo; Avances en Ginecología y Obstetricia. Memorias. AMGO. 47, 1983.
- 55.- Sutherland G. R., Gardiner A. J., Carter R. F.: Familial pericentric inversion of chromosome 19, inv (19) (p13q13) with a note on genetic counseling of pericentric inversion carriers. Clin. Genet. 10, 54, 1976.
- 56.- Verp M. S., Gerbie A. B.: Amniocentesis para el diagnóstico prenatal. Simposio sobre Diagnóstico Prenatal de los trastornos genéticos. Clin. Obstet. y Ginec. Ed. Interamericana. Vol. 4, 1019, 1981.
- 57.- Velazquez A., Lowenberg E., Del Vecchio N., Carnevale A., Niño de Rivera O., Castillo J.: Diagnóstico prenatal de enfermedades genéticas; Resultados preliminares. Ginec. Obstet. Méx.; Vol. 44, 265, 1978.
- 58.- Weiss R. R., Macri J. N., Elligers K. W., Prindler, Mc. Intire K. R., Waldman T. A.: Amniotic fluid alpha-fetoprotein as a marker in prenatal diagnosis of neural tube defects. Obst. Gynecol. 47, 148, 1975.
- 59.- Weiss R. R., Macri J. N., Elligers K. W.: Origin of amniotic fluid alpha-fetoprotein in normal and defective pregnancies. Obstet. Gynecol. 47, 679, 1976.
- 60.- Young H. B., Matson M. R., Jones C. W.: Amniocentesis for antenatal diagnosis. Review of problems and outcomes in a large series. Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 125, 495, 1976.

- 61.- Young S. R., Wade R. T., Watt G. M., Hixson E. T., Dennis E. J.: The results of one thousand consecutive prenatal diagnosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147, 181, 1983.
- 62.- Zavala G.: Carga genética y diagnóstico prenatal. *Genética Humana; Simposio Syntex.* 42, 1976.