



11217 de

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO.  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL DE MEXICO  
ASOCIACION GINECO-OBSTETRICA S.A. DE C.V.**

**RECURSOS PARA EL DIAGNOSTICO PRENATAL.**

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:  
**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**  
PRESENTA:  
**DR. MARIO MONDRAGON ROBLES.**

26/11/98

MEXICO, D.F. 1998.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

**HOSPITAL DE MEXICO.  
ASOCIACION GINECO-OBSTETRICA, S.A. DE C.V.**

**Jefatura de Enseñanza e Investigación**

CURSO DE  
ESPECIALIZACION: GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PROFESOR TITULAR: DR. EDUARDO ONTIVEROS CERDA.

ALUMNO: DR. MARIO MONDRAGON ROBLES.

TITULO DE TESIS: RECURSOS PARA EL DIAGNOSTICO  
PRENATAL.

JEFE DE ENSEÑANZA: DR. JOSE ANTONIO AGUILAR GUERRERO.

TUTOR DE TESIS:: DR. JOSE ANTONIO AGUILAR GUERRERO.

## **GRACIAS A :**

**A mis padres por darme el ser y  
guiarme en el camino de la superación.**

**A mis maestros por ser  
un ejemplo a seguir.**

**A Samira por su gran  
amor y su apoyo  
incondicional.**

“ ¿ ACASO ES VERDAD QUE SE VIVE EN LA TIERRA ?  
¿ ACASO PARA SIEMPRE EN LA TIERRA ? ¡ SOLO UN  
BREVE INSTANTE !  
HASTA LAS PIEDRAS FINAS SE RESQUEBRAJAN,  
HASTA EL ORO SE DESTROZA,  
HASTA LAS PLUMAS PRECIOSAS SE DESGARRAN ¡  
¿ ACASO PARA SIEMPRE EN LA TIERRA ?  
¡ SOLO UN BREVE INSTANTE AQUI !

CANTOS DE HUEXOTZINCO.  
MS. B.N.M.

# INDICE

Introducción.....	1
Antecedentes históricos.....	4
Ultrasonido .....	10
Malformaciones embrionarias .....	10
Malformaciones fetales y	
Marcadores ultrasonográficos .....	11
Técnica .....	15
Ultrasonido tridimensional .....	16
Radiología .....	18
Amniografía .....	18
Fetoscopía .....	19
Embrioscopia .....	21
Cordocentesis .....	22
Cardiocentesis .....	24
Amniocentesis .....	25
Obtención de muestra por amniocentesis .....	27
Biopsia de vellosidades coriales .....	29
Obtención de muestra de vellosidades coriales .....	30
Alfa fetoproteína (AFP) .....	33
Acetil colinesterasa (AChE) .....	40
Hormona Gonadotropina Coriónica ( hGC).....	42.
Estrógenos .....	44
Diagnóstico con DNA .....	49
Criterios de selección para el diagnóstico prenatal .....	53
Métodos de diagnóstico prenatal .....	54
Conclusión .....	56
Apéndice .....	58
Bibliografía .....	61

## INTRODUCCION

Andres Vesalius, tiene el crédito de haber descrito por primera vez en *De Humani Corporis Fabrica* en 1543, la anatomía de la unidad feto placentaria en diferentes mamíferos, lo que marco el inicio de la observación científica(1). Sin embargo, el concepto de que el feto puede ser un paciente, un individuo cuyos padecimientos pueden ser vistos científicamente y tratados médicamente, es realmente nuevo.

La evaluación del bienestar del feto con diferentes métodos como la ecocardiografía, la ultrasonografía, etc., representan distintos aspectos de la obstetricia, genética y la perinatología que tienen como objetivo reducir al mínimo los riesgos del nacimiento.

La mejor comprensión de entidades como el retardo en el crecimiento, trabajo de parto pretérmino, sufrimiento fetal, síndrome de membrana hialina entre otros, ha contribuido a la disminución de la morbilidad perinatal haciéndose más evidentes otros padecimientos como son los defectos del nacimiento.

Las malformaciones congénitas constituyen una causa común de enfermedad, desestabilización crónica, y muerte en la infancia. Diversos estudios poblacionales(2), indican que la frecuencia de malformaciones congénitas se presentan del 1 al 3 %. Esta incidencia se incrementa en un 7 a 8 % adicional si se consideran malformaciones menores que se pueden encontrar en los recién nacidos.

Moawad H.A. (3) ha señalado como causa principal de muerte perinatal a las malformaciones congénitas y en segundo lugar el bajo peso al nacimiento. En México, Lowember en 1980(4), encontró que las malformaciones son la sexta causa de muerte fetal y/o neonatal. Ceron, en 1991(5) las señaló como la cuarta causa, mientras que en el INper (1998) constituyó la tercera causa(6).

La etiología de la mayoría de las malformaciones congénitas es multifactorial, por lo tanto, son consecuencia de la acción de factores genéticos y ambientales. Se estima que el 25% de las malformaciones humanas pueden atribuirse a factores genéticos, 3% a factores ambientales como infección, radiación ó administración de fármacos y en un 72% restante se desconoce su causa(2). En México se ha llevado un Registro de Vigilancia de Malformaciones Congénitas

Externas (RYVMCE), definiéndose a estas como toda alteración morfológica externa, clínicamente diagnosticable con un grado de certeza aceptable hasta los tres primeros días de vida del recién nacido vivo, prematuro ó de término(7). En la actualidad se acepta en la población general un riesgo del 2 al 4%, de que un embarazo culmine en un recién nacido con defecto visible al nacimiento. En productos vivos o mortinatos, las alteraciones del tubo neural ocupan siempre el primer lugar, le siguen los defectos cardiovasculares, y en tercer lugar las alteraciones gastrointestinales(2,8).

Uno de los avances importantes en la medicina ha sido el diagnóstico prenatal de la patología fetal, lo cual ha permitido que parejas con un elevado riesgo de procrear un hijo afectado tengan la opción de prevenir el nacimiento de niños con malformaciones congénitas, cromosómicas ó bioquímicas.

El diagnóstico prenatal comprende dos grandes categorías; en una se estudia a grupos poblacionales con riesgo de portar alguna patología genética, como es el síndrome de Tay-Shach en asquenasis, la B-talasemia en poblaciones del mediterráneo, de A-talasemias en chinos y asiáticos del sureste, y de anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías en la raza negra. La otra categoría en el diagnóstico prenatal engloba a la población general, en la que el objetivo es la detección de cualquier posible patología fetal mediante métodos no invasivos y seguros como la ultrasonografía (USG), que permite el diagnóstico de anomalías fetales mayores, hasta en un 80% en el segundo trimestre del embarazo(9).

Con el fin de detectar el nacimiento de niños con malformaciones se han aplicado técnicas para valoración visual como la USG, la fetoscopia y la tomografía axial computarizada; y otras que requieren de la toma de muestras como la amniocentesis, cordocentesis y biopsia de vellosidades coriales (BVC).

En el intento por desarrollar técnicas menos costosas aplicables no solo a poblaciones en riesgo, se han efectuado determinaciones bioquímicas en suero materno encontrándose inicialmente una asociación entre el incremento de la alfafetoproteína (AFP) y defectos del tubo neural(10). Este análisis es único ya que tanto su incremento como su disminución se correlacionan con un riesgo elevado de patología fetal, por lo que se ha calificado como "indicador ó marcador". Así su elevación señala problemas del tubo neural, con una certeza del 70 al 100%. Por otra parte los valores bajos interpretados en conjunción



con la edad materna identifican embarazos con riesgo de ser portadores de alguna cromosomopatía como lo es la trisomía 21, con certeza de un 20%(11). Diversas investigaciones han señalado que la conjunción de la edad materna con varios indicadores séricos maternos como son la AFP, Hormona gonadotropina corionica (hGC), y el Estradiol No Conjugado (E3), permiten detectar hasta en un 67% a fetos con síndrome de Down(11).

De las malformaciones congénitas el 14% son secundarias a alteraciones cromosómicas. Aproximadamente el 0.6% de los recién nacidos son portadores de una cromosomopatía, pero dos tercios de ellos no tienen ninguna anomalía detectable al examen físico, como sucede básicamente en el grupo de alteraciones de los cromosomas sexuales(12).

Un punto de gran importancia es el hecho de que la mayoría de las malformaciones congénitas, se presentan en familias sin riesgo genético previamente reconocido. Así por ejemplo, menos del 20% de los embarazos con síndrome de Down se presentan en mujeres mayores de 35 años y en el 95% de los defectos del tubo neural ocurren en familias no afectadas previamente(1). Como parte de la vigilancia del embarazo en el grupo de pacientes con una alta probabilidad de portar un feto con alguna alteración debe efectuarse el triple marcador y la valoración ultrasonográfica antes de ofrecer pruebas de diagnóstico invasivas.

“ Dar la seguridad a los padres de procrear hijos sanos en forma selectiva, cuando el riesgo de procrear un hijo defectuoso se vuelve extraordinariamente alto, es el criterio básico del diagnóstico prenatal ”.

Milunsky, A., 1973.

## ANTECEDENTES HISTORICOS.

El diagnóstico previo al nacimiento o diagnóstico prenatal ha requerido la reunión de una serie de conocimientos enmarcados en dos grandes áreas: la genética y la ginecoobstetricia.

En la sociedad antigua había interés por el diagnóstico intrauterino a juzgar por la afirmación de Hipócrates:

“ ..... Los signos de embarazo en caso de un feto varón, son: aumento en la sensibilidad olfatoria, mayor facilidad para los movimientos, su mama derecha es de mayor tamaño, más firme, y más llena, y en particular, el pezón es turgente. Los signos que aparecen cuando ha concebido una mujer son: la palidez, aumento de la mama izquierda y especialmente del pezón.”

Su interés básico era determinar el sexo del feto, por su relación con los derechos de herencia y ascendencia. Ya en 1340 a.c., el papiro de Beról describía una prueba para diferenciar el sexo fetal: mezclen centeno y trigo en dos bolsas separadas, con la orina de la madre, y si germina el centeno nacerá una niña, y si brota el trigo, un varón.

Los escritos principales de Sorano sobre ginecología se ocuparon en cierta forma con la determinación prenatal del sexo. Supuso que si los movimientos fetales eran activos e intensos, cabría esperar el nacimiento de un varón, pero si la mujer tenía mayor tendencia a vomitar, nacería una niña.

La obra de Alberto Maya (1193-1280) **De Secrets Multerani** estableció la creencia firme que aún prevalece en nuestros días, de que los factores de la mitad derecha del cuerpo eran característicos de la presencia de un varón, en tanto que los izquierdos, de una mujer. Otra creencia establecida era que los productos concebidos en luna llena serían varones, y en luna menguante mujeres. Hasta en forma reciente los signos que pueden observarse ó auscultarse concedían relativa importancia al sexo fetal. Si el feto está colocado en una posición baja del útero, nacerá niño, y si el latido cardíaco es más lento y débil, una niña, la pérdida de pelo denota haber creado un varón(13).

A principio de nuestro siglo los investigadores empezaron a examinar los líquidos corporales de la madre con un método más científico para la determinación del sexo. El líquido amniótico se ha vuelto la fuente más adecuada y disponible de información directa. El líquido señalado ha sido fuente de interés desde hace muchos siglos, a juzgar por el análisis de Prowchownick en su monografía titulada Contribuciones a la Teoría de Líquido Amniótico y su Origen, publicada en 1877<sup>(13)</sup>. Schatz, en 1882 fue el primero en proponer la amniocentesis, pero el método no se utilizó hasta 1919, en manos de Henkel, en un caso de polihidramnios. En 1930, Menees uso la amniocentesis para inyectar medio de contraste en el saco amniótico, para evaluar al feto y localizar la placenta. Su uso para introducir una solución salina hipertónica en el saco amniótico para la terminación del embarazo se practicó en 1937. El análisis espectrofotométrico para determinar bilirrubina en líquido amniótico como control fetal adecuado en productos con inmunización Rh hizo que la amniocentesis se difundiera rápidamente en los años de 1950<sup>(13)</sup>.

Barr y Bertram, en 1949, señalaron la presencia de un marcador intranuclear específico para el sexo, que se había detectado en neuronas de gatas y de mujeres. Actualmente se sabe que la cromatina sexual (ó corpúsculo de Barr ó corpúsculo de cromatina X), es la manifestación somática del cromosoma X inactivo en las mujeres. Suele tener forma de una masa ovoide oscura en la periferia del núcleo celular y su comportamiento fue delineado por Lyon en 1962, bajo la hipótesis que lleva su nombre<sup>(14)</sup>.

En 1955 este factor de especificidad sexual, se aplico a las células del líquido amniótico, y pudo precisarse con exactitud el sexo del feto con base en la presencia o ausencia de la cromatina sexual X. Fuschs y Rilis, utilizaron la amniocentesis para precisar el sexo en la etapa prenatal en casos de enfermedades hereditarias ligadas al sexo. En 1956, Tjio y Levan<sup>(15)</sup> demostraron que la especie humana tiene 46 cromosomas. La verdadera importancia de este hallazgo, no estuvo tan solo en el hecho de haber dado una "cifra" más en medicina, sino, en que pudieron probar que los cromosomas humanos se podían contar con un método, que como se vio tres años más tarde permitiría detectar alteraciones, estableciéndose por vez primera la relación causa-efecto entre una cromosomopatía y un síndrome bien definido; la trisomía 21 ó síndrome de Down. En 1960 Patou y cols. reportaron la trisomía 13, y en este mismo año Edward y cols. establecieron la etiología de las manifestaciones clínicas de la trisomía 18<sup>(16)</sup>. Los primeros cultivos de células

de líquido amniótico se lograron satisfactoriamente realizándose análisis cromosómicos, publicados en 1965 y en 1966.

El siguiente año, Jacobson y Barter reportaron el primer diagnóstico prenatal de una anomalía cromosómica (una translocación balanceada D/D). En 1968, Veleti y Nadler, reportaron la detección in utero del síndrome de Down, con la confirmación que siguió al aborto electivo. En este mismo año, numerosas investigaciones reportaron diagnósticos prenatales de una amplia variedad de alteraciones cromosómicas y metabólicas(13).

Por su inocuidad biológica en comparación con otros estudios que no entrañan penetración corporal, esto es, rayos X e isótopos, el ultrasonido (USG) se ha constituido el método “no penetrante” básico para valorar a la embarazada. Desde 1950, se había usado el USG para medir el diámetro biparietal fetal, pero fue hasta el decenio de 1970 en que pudo contarse con equipo que permitió visualizar los tejidos blandos del feto, considerándose que en ninguna rama de la medicina clínica ha tenido tanto impacto el diagnóstico por USG como en la obstetricia. Con esta tecnología se ha podido visualizar el saco gestacional desde las cinco semanas de embarazo, y valorar el crecimiento fetal, así como detectar defectos del tubo neural y cardiopatías congénitas, entre otros(13).

Se han empleado términos como histeroscopia, endoamnioscopia, embrioscopia, y laparoamnioscopia para describir técnicas creadas para observar directamente al feto en el útero. Sin embargo, el término de fetoscopia se ha aceptado más ampliamente. Westin y cols. fueron los primeros en usar un “fetoscopio” con diámetro de 10 mm. en embarazos entre 14 y 18 semanas, después de dilatar el cuello y perforar las membranas. Observaron y fotografiaron al feto, la placenta y el cordón umbilical. Scrimgeour, fue el primero en crear una fetoscopia adecuada para aplicación diagnóstica. Introdujo un tubo fibrótico (de 2.7 mm. de diámetro) en la cavidad amniótica después de descubrir el útero por laparotomía. Hobbins y Patrick, desarrollaron un método de fetoscopia percutánea con anestesia local. Emplearon un pequeño aparato fibrótico (needlscope) creado para artroscopia, que se introdujo en la cavidad amniótica a través de un trocar de 2 mm. de diámetro. Ambos investigadores crearon independientemente una cánula lateral para introducir una aguja y obtener sangre fetal bajo visión directa(17). Entre las desventajas de esta técnica se encuentra la hemorragia, infección intrauterina y el trabajo de parto pretérmino. La fetoscopia aunada al USG permitió el desarrollo de la

cordocentesis (extracción de sangre umbilical por vía percutánea), pero sólo hasta 1983, el mejoramiento de las técnicas permitió una disminución de las pérdidas fetales de un 5% a un 0.15% . Con este margen de seguridad el empleo de esta técnica se ha difundido, permitiendo en muchas ocasiones un diagnóstico más rápido(18).

La medición de los niveles séricos y del líquido amniótico de una glucoproteína fetal que antes se relacionaba exclusivamente con el cáncer del adulto, se ha vuelto un medio importantísimo para el diagnóstico prenatal de defectos fetales y la valoración del bienestar fetal. Esta sustancia, alfafetoproteína (AFP), fue descrita inicialmente en 1956 por Bergstrand y Czar en el suero del feto. Después Latarinov, Aveloy y otros investigadores señalaron la especificidad evidente de cantidades detectables de esta proteína en el suero del adulto con carcinoma de hígado y en otros cánceres. Durante muchos años el interés principal en la investigación de esta proteína se concentró en el campo de la oncología(19).

En 1972, Brok y Sutcliffe fueron los primeros en advertir la relación entre los defectos abiertos del tubo neural y el incremento de los niveles de AFP en el líquido amniótico. Desde esa fecha nuevas experiencias han corroborado la utilidad de cuantificar la AFP en el líquido amniótico, así en 1984, Merkatz, I.R., señaló la asociación entre niveles séricos maternos bajos de AFP en un 25% en promedio en el embarazo con síndrome de Down, en comparación con la gestación sana(20).

El diagnóstico precoz ha permitido la detección de patología en los inicios del embarazo, y con ello las mujeres han tenido la opción de suprimir la gestación de una manera más inocua y menos agobiante psicológicamente.

En 1968, Mohr por medio de un endoscopio adaptado, fue el primero en extraer por vía cervical, un fragmento de corion para estudio diagnóstico. Se ha establecido que el periodo gestacional óptimo para la obtención de vellosidades coriónicas transcervical comprende de las 9 a las 12 semanas de embarazo. Debido a que en los inicios de esta técnica el 50%, de las mujeres tenían complicaciones como hemorragia, salida del líquido amniótico, y contaminaciones bacterianas y vírales, que contribuían a la pérdida fetal, permaneció rezagada temporalmente, y solo hasta 1988 cuando Smith-Jensen y Hahnemann describieron una técnica por vía transabdominal con orientación

ultrasonográfica, se pudo reducir la pérdida del embarazo, contándose actualmente con una tasa global de aborto del 3.8% al 4.5%(21).

Los progresos recientes en la ultrasonografía y el cultivo tisular han facilitado la creación de técnicas más tempranas de amniocentesis pudiéndose practicar esta antes de las 15 semanas de embarazo. La pérdida fetal con esta metodología ha variado del 2.1% al 0.2%, y las tasas de fracasos técnicos y citogenéticos, al combinar diferentes estudios poblacionales son del 2.0% y 0.3% respectivamente(22).

Las modalidades existentes para el diagnóstico prenatal antes señaladas aportan poca información sobre la estructura ó función del feto, útero ó placenta. Sin embargo, las imágenes obtenidas por Resonancia Magnética Nuclear y la Espectrofotometría, pueden aportar información de utilidad clínica sobre dichos parámetros in vivo. Como resultado las dos técnicas pueden ampliar nuestra capacidad para el diagnóstico durante todo el embarazo, pero las alteraciones orgánicas del producto que se reflejan únicamente en anomalías del tejido blando, o las malformaciones funcionales que se reflejan sólo en anomalías metabólicas, no son identificadas. En caso de malformaciones de tejidos blandos o de tipo metabólico, la resonancia magnética nuclear y la espectrofotometría tienen la posibilidad de confirmar el diagnóstico prenatal más detallado. Desafortunadamente esta tecnología hasta el momento solo se ha usado con fines de investigación, quedando limitada para la población general(23).

El desarrollo de técnicas menos invasoras para el diagnóstico prenatal ha sido el aislamiento de células fetales de la circulación materna. En fecha reciente se demostró que la relación de células fetales:maternas es casi 1/100-9 en la sangre periférica materna y que las mejores células blanco para aislamiento son los eritrocitos fetales nucleados. Su validez, confiabilidad y control se encuentran en investigación(24).

El diagnóstico prenatal a nivel molecular, mediante el análisis del DNA, junto con el desarrollo de "El Proyecto del Genoma Humano", constituyen áreas a la vanguardia del diagnóstico prenatal. Actualmente se pueden usar las pruebas con base en el DNA desde las 10 semanas de embarazo, porque permite el diagnóstico temprano de tejidos indiferenciados como las células del trofoblasto. Tanto la hidrocefalia ligada al cromosoma X, como el síndrome de Weiskott Aldrich, son los ejemplos de trastornos en los que los estudios

prenatales como la determinación del sexo, el USG y la cordocentesis, no pueden ser sustituidos por los análisis de genética molecular. En este caso, parece útil un mapeo de enlace más completo y análisis de secuencias de DNA como se esta realizando en el gran “Proyecto del Genoma Humano”, que se inició en 1990, estructurado a 15 años y en el que participan varias naciones. La información que se obtenga con dicho mapeo, tendrá un impacto en el desarrollo de tratamientos novedosos(25).

## ULTRASONIDO.

Donald y cols, en 1958 introdujeron la ultrasonografía a la ginecología y obstetricia, y desde entonces se ha convertido en el procedimiento de elección para el diagnóstico de malformaciones en etapa prenatal, sustituyendo a los estudios radiológicos con y sin medio de contraste, por ser estos últimos potencialmente carcinogénicos y porque las estructuras óseas fetales no tienen suficiente densidad antes de las 16 semanas de gestación como para permitir una adecuada observación radiológica. El uso de la USG ha permitido detectar hasta el 80% de las malformaciones congénitas (9). Los estudios prospectivos no han mostrado efectos biológicos en las embarazadas, ni en los productos 7 a 12 años después de haber sido expuestos a USG in utero (26).

Debido a que del 1 al 3% de los recién nacidos tienen una anomalía mayor que llega a condicionar del 20 al 30% de las muertes perinatales, la detección de anomalías puede alterar drásticamente el manejo obstétrico (27).

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia y el Instituto Americano de Ultrasonido en Medicina, han recomendado que una valoración anatómica fetal en busca de malformaciones debe practicarse en cualquier ultrasonido obstétrico (28).

### **Malformaciones Embrionarias.**

El saco gestacional puede visualizarse desde las cinco semanas después del último periodo menstrual. El momento ideal para estudiar al embrión en cuanto a anomalías congénitas, sería durante el primer trimestre del embarazo. Desafortunadamente, no es posible lo anterior, porque los defectos estructurales no tienen tamaño suficiente como para ser detectados por USG.

El USG se ha empleado con buenos resultados para definir un embarazo intrauterino o extrauterino. El embrión puede visualizarse por USG durante el primer trimestre y, por esta razón esta técnica puede utilizarse para estimar si un huevo es normal ó se encuentra muerto y retenido, esto último debe sospecharse si por la novena o décima semana de la gestación no aparece el embrión dentro del saco gestacional.



Se han establecido criterios en cuanto a malformaciones embrionarias que permiten predecir que el aborto ocurrirá en el 75 al 80% de los casos. Un saco gestacional “anormal” suele tener forma de “C”, es fragmentado, no está redondo, o tiene paredes delgadas. Si en los exámenes sucesivos se aprecia falta del saco, si su tamaño es menor a lo esperado o se observa defectuoso, hay que considerar fuertemente la posibilidad de una anomalía del embrión ( 8 ).

### **Malformaciones Fetales y Marcadores Ultrasonograficos.**

Las de malformaciones pueden ocurrir en diferentes órganos y sistemas dentro de los cuales los más afectados son en orden descendente: sistema nervioso central, cardiovascular, gastrointestinal y genitourinario( 29 ). Los defectos del tubo neural constituyen un grupo diverso que incluye anomalías relativamente comunes como anencefalia, meningocele, mielocelo e hidrocefalia, y con menor frecuencia siringomielocelo, la iniencefalia y el encefalocelo. La frecuencia más alta se ha detectado en Inglaterra e Irlanda, presentándose en 7.2 de cada 1000 productos ( 30 ).

Si la madre procreó ya un pequeño con espina bífida o anencefalia, la posibilidad de que otro hijo sea afectado es de una en veinte. Si la madre ha tenido dos embarazos anormales de este tipo, la posibilidad aumenta en una proporción de 1:10 (31).

Es claro que la seguridad del USG en el diagnóstico de anomalías fetales depende del tipo de anomalías y del órgano afectado. En un estudio prospectivo realizado por Constantine y McCormack (31), se analizaron 16,072 embarazadas encontrándose que 381 fetos tuvieron anomalías, de los cuales 154 fueron detectados por USG, con una sensibilidad del 40.4% y una especificidad del 99.9%. Las sensibilidades más altas fueron por las anomalías del cuello (86%) seguidas por anomalías del sistema nervioso central (79%), y el tracto urogenital (67%). Las sensibilidades más bajas fueron para las anomalías faciales (20%), y las cardíacas (24%).

Cuando se busca la sensibilidad ultrasonográfica en la predicción de malformaciones menores que llegan al límite de las variantes anatómicas, tales como grados menores de dilatación pélvica renal, pueden incrementar la

sensibilidad aparente. Así el análisis por USG de 8,523 embarazos de 19 semanas, mostró 166 anomalías de las cuales 140 fueron detectadas por USG, con una sensibilidad del 85%, y una especificidad del 99.9%. De las 166 malformaciones 105 fueron del sistema renal ( 32 ).

En un estudio de 2,086 fetos en los que se realizó cariotipo prenatal posterior al examen ultrasonográfico, por haberse encontrado malformaciones fetales, retardo en el crecimiento, ó ambos, se encontraron anomalías cromosómicas en 301 (14%) ( 33 ).

La exploración ecosonográfica de la anatomía fetal es de gran utilidad en el proceso de selección de grupos de riesgo. Esto se debe a que la mayoría de los fetos con alteraciones cromosómicas presentan defectos morfológicos internos o externos identificables por USG, denominados marcadores ultrasonográficos de cromosopatías, como puede ser “el signo de plátano” (por el cerebelo distorsionado) al valorar la fosa posterior, el “signo del limón” (huesos frontales cóncavos) al valorar la fosa anterior, para los defectos del tubo neural (34).

En México, al estudiar diferentes poblaciones en riesgo de portar productos con alteraciones cromosómicas, Rivera y cols. ( 35 ), demostraron que la incidencia fue del 49% cuando había marcadores ultrasonográficos fetales. En el grupo de edad materna avanzada, la incidencia fue del 25%, en el de padres portadores de anomalías cromosómicas fue del 15%, cuando había el antecedente de un hijo previo afectado, fue del 5%, lo mismo que cuando hubo niveles de AFP anormales (Tabla I).

Poblacion de riesgo	No.	Alteraciones cromosómicas	
		No	%
Edad materna avanzada	249	15	25.4
Marcadores ultrasonográficos fetales	95	29	49.2
Hijo previo con cromosopatía	58	3	5.1
Alfafetoproteína anormal	29	3	5.1
Padres portadores de anomalías cromosómicas	20	9	15.2
Total	451	59	100

Tabla I. Contribución de los marcadores ultrasonográficos al diagnóstico de cromosopatía. Tomada de: Rivera, M.J.E. (35)

En este estudio se consideraron 25 tipos de marcadores ultrasonográficos, los cuales pueden encontrarse de manera única o en combinación. La asociación de estos con las cromosomopatías detectadas se muestran en la Tabla II.

Marcador ecográfico	No.	Único	Asociado	Incidencia en cromosomopatías						
				Total n.	(%)	T21	T18	T13	45XO	Otras*
Oligohidramnios	22	1	21	5/22	(22)	1	2	-	2	-
Hidrops	19	9	10	6/10	(31)	2	1	-	3	-
Alteraciones Renales	18	3	15	7/18	(39)	-	6	1	-	-
Polihidramnios	18	2	16	3/18	(17)	-	3	-	-	-
R.C.I.U.	14	0	14	6/14	(43)	1	5	-	-	-
Onfalocele	14	4	10	3/14	(21)	-	2	1	-	-
Alteraciones de Extremidades	14	11	3	3/14	(21)	-	3	-	-	-
Fosa Posterior Amplia	13	0	13	9/13	(69)	-	6	1	1	-
Cardiopatía	12	0	12	8/12	(67)	-	7	1	-	-
Higroma Quístico	12	4	8	8/12	(67)	1	1	-	6	-
Hendiduras Faciales	11	0	11	3/11	(27)	-	-	2	-	1
Defectos de Tubo, Neural	11	3	8	1/11	(9)	-	-	-	-	1
Holoprosencefalia	10	2	8	3/10	(30)	-	1	2	-	-
Ventriculomegalia	10	1	9	1/10	(10)	-	-	-	-	1
Alteraciones Oculares	6	0	6	2/6	(33)	-	1	1	-	-
Alteraciones Nasales	4	0	4	3/4	(75)	-	2	1	-	-
Atresia Duodenal	3	2	1	3/3	(100)	1	-	-	1	1
Microcefalia	2	0	2	2/2	(100)	-	1	1	-	-
Micrognatia	2	0	2	1/2	(50)	-	1	-	-	-
Galrosquisis	2	0	2	0/2	(0)	-	-	-	-	-
Hernia Diafragmática	2	0	2	0/2	(0)	-	-	-	-	-
Edema Nucal	2	0	2	0/2	(0)	-	1	-	-	-
Agnesia del Cuerpo Caloso	1	0	1	1/1	(100)	-	-	-	-	1
Quiste de Plexos Coroideos	1	1	0	1/1	(100)	1	-	-	-	-
Arteria Umbilical única	1	0	1	1/1	(100)	-	1	-	-	-
Total	224	43(19%)	181(81%)	80/224	(36)	8 (9%)	43 (54%)	11 (14%)	13 (16%)	6 (7%)

\* 1) 92 XXYY. 2) 45XO68% 46XY32%. 3) 46XXinv(9) (p12,q13) 4) 46XYinv (9) (p12,q13).

Tabla II  
Asociación de los distintos marcadores ultrasonográficos con cromosomopatía  
Tomada de: Rivera, M.J.E. (35)

Existe controversia en cuanto al posible significado de defectos aislados, tales como la presencia de: plexos coroides quísticos, pielectacia (presente en el 18% de los fetos con síndrome de Down), cisterna magna de 10mm. o más, de las 16 a las 38 semanas de gestación (presente en el 55% de los fetos con anomalías cromosómicas), la relación en distancia frontotalámica-diámetro biparietal, de las 16 a 21 semanas de gestación, es significativamente menor (0.84 ó menos) en los fetos con síndrome de Down. Un intestino ecogénico, presente en el 7% de los fetos con síndrome de Down en el segundo trimestre.

La presencia de una área translúcida a nivel nucal (de 3 a 8 mm. de grosor) en el primer trimestre, se ha asociado en un 35% con defectos cromosómicos. Esta última característica parece ser el marcador más efectivo de detección para las trisomías principales (36). Desde que Benacemaf y cols, en 1985, señalaron que el grosor del pliegue nucal podía ser considerado como un marcador ultrasonográfico para la trisomía 21, se han realizado estudios prospectivos. En el segundo trimestre este marcador predijo en un 43% a fetos con trisomía 21, con una tasa de falsos positivos de solo el 0.1%. En el primer trimestre, identificó el 86% de los casos con trisomía 21, con una tasa de falsos positivos del 4.5% (37).

Un estudio de 42,000 mujeres embarazadas, estudiadas por USG mostró que el grosor nucal combinado con la edad materna permitió la detección del 75% de los fetos con trisomía 21, con una tasa de falsos positivos del 14%. La edad de 11 a 18 semanas de gestación parece ser la óptima (37).

Las anomalías no morfológicas como las alteraciones en el volumen del líquido amniótico y el retardo en el crecimiento intrauterino, se consideran como marcadores únicamente cuando se presentan acompañados de defectos anatómicos. Un tipo de marcador ultrasonográfico puede ser característico de una cromosopatía en particular, como la cardiopatía en la trisomía 18, los defectos faciales en la trisomía 13, y el higroma quístico en la monosomía del cromosoma X (34).

La combinación de varios criterios (edad materna, historia familiar, triple marcador bioquímico en suero materno, USG fetal) permiten ubicar la población con mayores probabilidades de alteración cromosómica (38).

## **Técnica.**

El empleo del ultrasonido constituye un recurso invaluable por sus múltiples ventajas en la valoración de: **a)** gestaciones múltiples, **b)** documentación de vitalidad fetal, **c)** estimación de edad gestacional, **d)** localización del sitio de inserción placentaria, **e)** determinación de posición fetal, **f)** selección de una área óptima para la toma del líquido amniótico, **g)** detección de malformaciones fetales ó embarazos molares y **h)** detección de anomalías uterinas y/ó anexiales. Con respecto a la localización placentaria es necesario enfatizar que la placenta anterior no es una contraindicación para la amniocentesis.

Cuando la ultrasonografía fue introducida, esta se realizaba horas ó días antes de la amniocentesis. Actualmente el consenso general es su realización inmediatamente antes de la amniocentesis sin que la paciente se mueva ó durante la realización de ésta, lo que incrementa la seguridad de la toma del líquido amniótico, de un 76% (sin USG) a un 6%. Además de disminuir el número de intentos y con ello las complicaciones, la probabilidad de punción al producto es menor. Muchos investigadores han reportado una disminución en la frecuencia de muestras contaminadas con sangre después de la introducción del USG, por lo que en la actualidad todas las amniocentesis genéticas deben ser precedidas en forma inmediata por una valoración ultrasonográfica ó mejor aún, puede practicarse un monitoreo continuo con USG para visualizar la punta de la aguja, en especial en procedimientos difíciles como embarazos múltiples, leiomiomas uterinos u obesidad.

La realización del USG en la embarazada, puede practicarse por vía transvaginal ó abdominal, en el primer caso no se requiere ninguna preparación, mientras que en el segundo caso el único requisito es que la embarazada llene la vejiga. Este órgano actúa como un medio excelente de transmisión del haz ultrasonográfico y desplaza las asas intestinales fuera de la pelvis y su contenido. Sin embargo, la distensión vesical tiene varios inconvenientes; es incomodo para la paciente, aumenta la distancia entre la piel y los órganos ginecológicos, obliga a utilizar cristales transductores de baja frecuencia (menor de 5 Mhz; generalmente de 3 a 5 Mhz), y como consecuencia, el haz sónico que emiten estos cristales tienen poca resolución axial y lateral (8). El USG, se practica con la mujer en decúbito supino. En la zona inferior del abdomen se aplica un gel hidrosoluble que actúa como agente acoplador entre el transductor y la superficie de la piel.

Se obtienen imágenes al mover en sentido longitudinal el transductor en la línea media desde la sínfisis del pubis hacia el fondo del útero. En forma semejante se hacen tomas transversales desde el punto por arriba de la sínfisis del pubis en sentido progresivo en dirección superior (30).

La sonda endovaginal resuelve varios de estos problemas y no requiere del llenado vesical, lo cual hace el examen más confortable para la paciente; por otro lado, al colocar el cristal a nivel del fondo del saco vaginal, disminuye la distancia que le separa del útero u ovarios, y hace factible el empleo de transductores de más alta frecuencia (de 6.5, 7.5 y hasta 10 Mhz), con los cuales mejora notablemente la resolución axial y lateral del haz ultrasónico (8).

Las indudables ventajas técnicas de este instrumento traen aparejadas algunas limitaciones; la orientación es difícil ya que se pierde la referencia de la vejiga y se puede confundir si una estructura se encuentra a la derecha o a la izquierda, o si es anterior o posterior; el campo visual es pequeño (típicamente 5 cm. con 7 Mhz, 7 cm. con 6.5 Mhz y de 12 cm. con 5 Mhz), el cérvix es difícil de ver, en especial con las sondas de campo fijo; hay mayor dificultad para examinar el útero cuando se encuentra en anteflexión extrema (8).

### **Ultrasonografía Tridimensional.**

El estudio ultrasonográfico por modo B convencional o bidimensional (2,D), se ha utilizado sistemáticamente para la valoración del crecimiento y desarrollo fetal durante más de 20 años, permitiendo además diagnosticar muchas malformaciones fetales. La introducción de la ultrasonografía tridimensional (USG 3-D) ofrece la posibilidad de una valoración más precisa lo que aunado a su inocuidad, simplicidad de aplicación y bajo costo (a diferencia de la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear), la convierte en una técnica prometedora, que al momento se encuentra en una etapa de transición. Se han señalado como ventajas:

- Obtención de imágenes adicionales específicamente de superficie, de cortes transversales y volumétricos, en tres planos en forma simultánea, ofrece la posibilidad de una valoración más precisa de estructuras anatómicas.
- Disminución del tiempo de rastreo.
- La imagen obtenida, similar a una fotografía o radiografía permite a los padres una mejor comprensión de la anatomía de su hijo.

- Disminuye la probabilidad de error, al sustituir el proceso de ensamblado de planos bidimensionales en la mente del ultrasonografista, haciéndose más aparente en presencia de anatomía compleja.
- Puede contar con mapeo de flujo en color Doppler para permitir el estudio del sistema cardiovascular.
- Capacidad de almacenar imágenes que pueden revisarse y reconstruirse en fecha posterior.

Las limitaciones en esta técnica son similares a las del rastreo convencional; es difícil obtener imágenes si la madre es obesa, cuando hay oligohidramnios o cuando el feto está en una posición inadecuada. Pero un problema específico de la USG 3-D, son los artefactos de movimiento, en particular de órganos que tienen actividad inherente, como el corazón. Se pueden observar protuberancias anormales con distribución difusa además puede exagerar la interferencia de dispersión, lo que da por resultado contornos irregulares.

En obstetricia las aplicaciones clínicas del USG 3-D permite reconstrucciones transparentes y superficiales que dan imágenes plásticas espectaculares, que son útiles para definir malformaciones anatómicas fetales, con lo que mejora la visualización de zonas sospechosas.

El uso conjunto de ambas técnicas facilitan la localización inicial de la región anatómica de interés con el modo 2-D, y posteriormente la delineación de anomalías cambiando al modo 3-D. Además de que cada plano puede observarse separadamente y después combinarse con las otras proyecciones para buscar la región de interés dentro del volumen rastreado ( 39,40 ).

## RADIOLOGIA.

Muchas de las condiciones fetales que en el pasado podían detectarse con dificultad por los rayos X, ahora pueden definirse mucho mejor con el uso de USG, sin embargo, después de un diagnóstico hecho por la USG, especialmente de un padecimiento esquelético, siempre es deseable una radiografía confirmatoria para precisar el diagnóstico. De esta forma los rayos X tienen la ventaja diagnóstica para muchas de las displasias esqueléticas. La principal limitante para el diagnóstico temprano es la poca visualización del esqueleto fetal antes de la semana 20 de gestación (41).

### **Amniografía.**

Con esta técnica se logra una mejor visualización fetal, al inyectar un medio de contraste hidrosoluble en la cavidad amniótica, y la toma de placas radiográficas en diferentes proyecciones. Este procedimiento es importante para el diagnóstico de alteraciones esqueléticas características y severas como el síndrome de ausencia de radio-trombocitopenia o la acondrogénesis que se pueden detectar a partir de las 20 semanas de gestación con este método. Sin embargo, no hay mucha experiencia y el procedimiento ha sido poco usado debido a las dificultades de visualización y a los falsos negativos que constituyen factores limitantes.

La ingestión fetal del medio de contraste y la concentración en el tracto intestinal son importantes para el diagnóstico de atresia intestinal u obstrucción (42).

La delimitación de tejidos blandos que se logra con la amniografía permite el diagnóstico de grandes masas de este tejido y la visualización ósea de la orientación de estructuras esqueléticas fetales. El onfalocele, el teratoma sacro, el encefalocele, y el mielomeningocele son potencialmente diagnosticables con este método.

En México Karchmer, Aguilar y cols, en 1967(43), utilizaron la amniografía en pacientes con embarazos a término, como método de diagnóstico de hipoxia fetal crónica al demostrar la disminución en grados variables del tránsito intestinal en fetos de madres toxémicas, diabéticas o portadoras de malformaciones, en comparación a la uniformidad confirmada en fetos normales.

La potencialidad de un buen diagnóstico esta limitada por la habilidad del radiólogo para visualizar lesiones o como en el caso de espina bífida abierta con meningocele de superficie plana al mismo nivel del dorso fetal.



## FETOSCOPIA

Se han empleados término como histeroscopia, endoamnioscopia y laparoscopia para describir técnicas creadas para observar directamente al feto en útero. Sin embargo, es mejor el término fetoscopia (del latín fetus y del griego skopein, ver). Todo instrumento usado exclusivamente para éste fin es llamado, fetoscopio (44).

Westin en 1957, fue el primero en usar un fetoscopio al introducir un "histeroscopio" con diámetro de 10 mm. en el útero, entre las 14 y 18 semanas de gestación, después de dilatar el cuello y perforar las membranas. Observó y fotografió el feto, la placenta y el cordón umbilical.

En 1972, fue descrito un método para obtener biopsias de piel del feto humano. Mediante laparoscopia introdujo en la cavidad amniótica un cistoscopio pediátrico modificado de 6 mm. de diámetro, y colocó en el útero una sutura en "bolsa de tabaco" para evitar la pérdida de líquido amniótico. Scrimgeour en 1973, fue el primero en crear una técnica de fetoscopia adecuada para aplicación diagnóstica, después de descubrir el útero, introdujo un tubo fibrótico de 2.7 mm (45).

Hobbins y cols en 1974, y Patric y cols en 1976, describieron un método percutáneo con anestesia local. Emplearon el needlescope, un aparato fibrótico creado para artroscopia, un trocar de 2 mm. de diámetro, que posee una cánula lateral para introducir una aguja, y obtener sangre fetal bajo visión directa (44).

La experiencia de diferentes estudios indica que la localización de las partes fetales y los genitales son los más problemáticos (44).

En ausencia de hemorragia intramniótica abundante puede apreciarse con gran claridad las estructuras del feto. El campo visual muy limitado, aunado a los movimientos fetales hacen que desafortunadamente muy pocas veces sea posible tener la seguridad de que se ha observado todo el feto, lo cual es especialmente importante, si se intenta excluir un defecto pequeño de la línea media raquídea. La determinación de AFP ha eliminado la indicación potencial más común para la observación directa, que era el diagnóstico de defectos del tubo neural. Sin embargo, aún resulta útil para diagnosticar mejor algunos otros defectos como el síndrome Laurence-Moon-Biedl, la artrogriposis múltiple congénita y anomalías de dedos y miembros (42).

Se ha demostrado que los instrumentos con diámetro mayor de 2 a 3 mm. ocasionan un mayor número de complicaciones, así una diferencia de 2 a 3 mm. puede ser muy importante.

La experiencia de investigaciones en mujeres y monas, señalan que la fotoscopia se acompaña de peligros importantes para el feto, desde el traumatismo directo, hemorragia básicamente por perforación de la placenta, derrame del líquido amniótico, infección intrauterina, y trabajo de parto pretérmino. Se ha reportado cifras que varían del 4 al 8% de pérdidas fetales, y la inserción de dos agujas incrementan el riesgo hasta en un 14.3% (44,45).

Con el propósito de disminuir las complicaciones, se han hecho varias recomendaciones como son: el uso de agujas con diámetro menor de 3 mm., la anestesia general que tiene como ventaja disminuir los movimientos fetales durante el procedimiento, el uso de suturas en "bolsa de tabaco" alrededor del sitio de introducción del fetoscopio, la incisión directa en la pared uterina antes de introducir el instrumento, la introducción en el fondo uterino para disminuir la necesidad de maniobras excesivas, que por ser un punto de entrada lejos del cuello disminuye la pérdida de líquido amniótico y aminora el peligro de infección ascendente y finalmente, la localización de estructuras fetales y placenta mediante la USG (46) .

En la actualidad su uso clínico se considera solo para diagnosticar trastornos fetales que no puedan ser valorados por otros métodos y en los que se requiera: obtención de sangre fetal, transfusión intravascular de sangre o productos sanguíneos, toma de biopsia de piel, hígado y tumores fetales, así como valoración de anomalías externas (43,45)

## EMBRIOSCOPIA.

Mientras que la fetoscopia comprende el estudio visual del feto durante el segundo y tercer trimestre, la embrioscopia se refiere a su estudio en el primer trimestre del embarazo y desde la tercera semana de concepción, vía transcervical o transabdominal. Con este procedimiento la fibra endoscópica llega solo a la cavidad extracelómica (cavidad coriónica) sin alterar el amnios. La vía transabdominal es una alternativa desarrollada con el propósito de que los riesgos de infección y rotura intraamniótica de la membrana sean mínimos. Ambas técnicas se realizan bajo guía ultrasonográfica.

Una revisión completa del embrión comprende la visualización de la cabeza, cara, paredes dorsal y ventral, extremidades, cordón umbilical y saco vitelino. La duración total del procedimiento es de 10 minutos y la tasa de buenos resultados para la visualización del embrión de 95% (45).

Las aplicaciones potenciales permiten: un diagnóstico prenatal de anomalías estructurales, confirmación de un diagnóstico ultrasonográfico temprano, obtención temprana de muestras de sangre y tejido placentarios.

El acceso al embrión para tratamiento y estudio de la biología del desarrollo embrionario se encuentran actualmente en investigación.

El concepto de terapia génica, la cual considera factible el uso de una vía intravenosa para la transferencia de material génico, convertiría a la embrioscopia en una técnica invaluable (45).

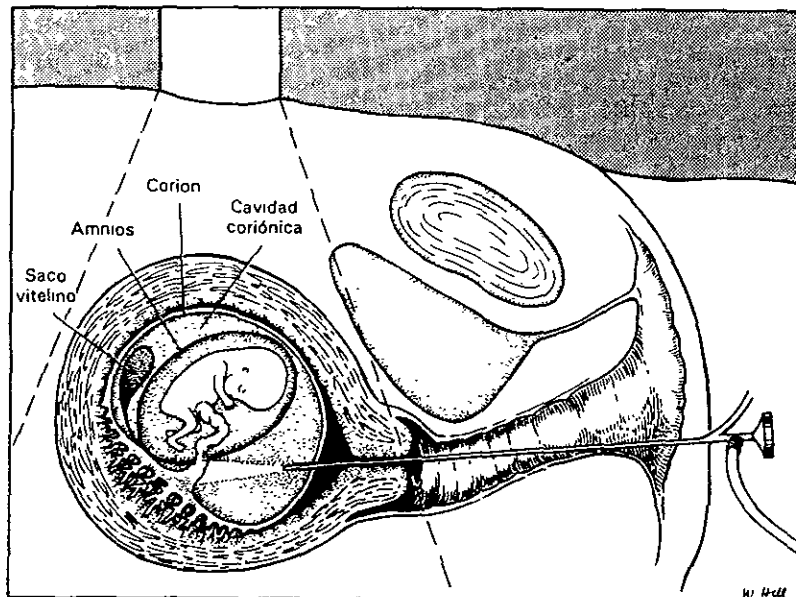


Figura 1 . Embrioscopia transcervical  
Tomada de : Reece, E.A.. (45)

## CORDOCENTESIS

El estudio de sangre fetal es parte del diagnóstico prenatal. La muestra puede obtenerse en el segundo y tercer trimestre del embarazo, mediante punción placentaria, del cordón umbilical (cordocentesis) o directamente del feto, tomándola de la vena intrahepática o del corazón (cardiocentesis).

Desde su descripción por Daffos en 1983, la cordocentesis se ha usado como un método efectivo para el diagnóstico prenatal, con una tasa aceptable de pérdida fetal de aproximadamente el 1%, en fetos con hallazgos ultrasonográficos normales (47). Cuando la muestra se obtiene con el auxilio de un fetoscopio se requiere de hospitalización y la tasa de pérdida fetal es del 2 al 5%. Las muestras obtenidas por aspiración placentaria, están generalmente contaminadas por sangre materna y la pérdida del embarazo excede al 5%; si el feto es portador de anomalías estructurales la tasa de pérdida es del 7%, y se incrementa hasta un 25% en fetos con hidrops no inmune (47).

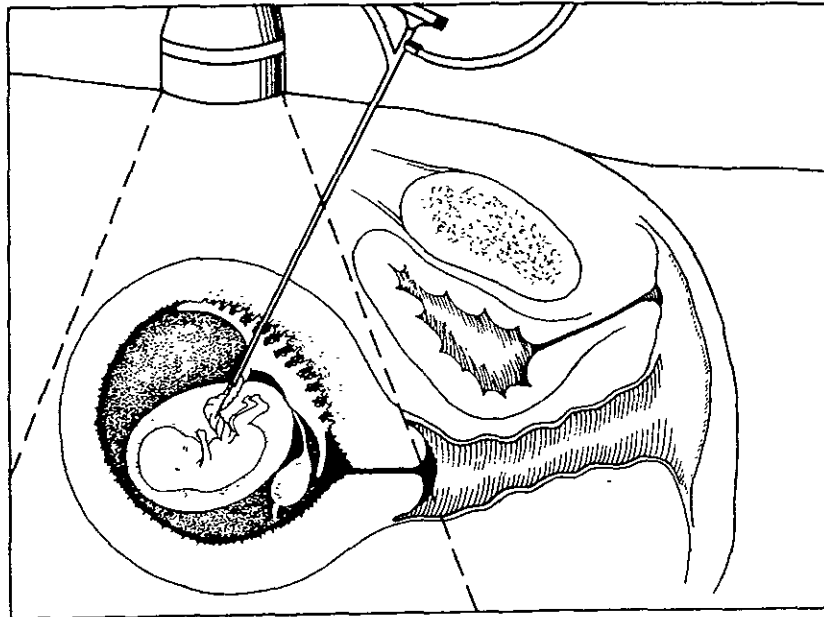


Figura II  
Cordocentesis.

Tomada de : Reece, E.A. (45)

La cordocentesis no siempre es accesible, por ejemplo cuando la paciente es obesa o cuando la inserción del cordón es técnicamente imposible. En ocasiones es necesario vaciar o llenar la vejiga para realizar maniobras externas para desplazar al feto cuando este impide el acceso al cordón. La inserción del cordón en la placenta es el sitio más indicado para la punción, cuando no se pueda realizar, es posible, aunque más difícil, puncionar una asa en su inserción abdominal, dirigiendo la aguja hacia la pared uterina. La duración del procedimiento es de menos de 5 minutos en el 70% de los casos y menos de 10 minutos en el 90% de los casos (48).

El muestreo de sangre fetal no está limitado al diagnóstico de desórdenes congénitos raros como la hemofilia, hemoglobinopatías, se usa también para el diagnóstico de patología fetal adquirida como infecciones, desórdenes inmunológicos y permite además el estudio de parámetros biológicos y de la fisiología fetal durante el embarazo.

La principal indicación para la terapia intravenosa es la transfusión en útero de eritocitos para la anemia hemolítica en aloinmunización Rh; y de plaquetas para trombocitopenia fetal para evitar accidentes hemorrágicos intraparto. La transfusión intravascular está reemplazando progresivamente a la transfusión intraperitoneal. Esta vía permite un acceso directo a medicamentos como la digoxina cuando hay arritmias cardíacas fetales, y curare para inmovilizar al feto antes de realizar transfusión o para la toma de imágenes por resonancia magnética (49,50).

## CARDIOCENTESIS.

Cuando la cordocentesis no es posible y en especial cuando hay un riesgo de tener un feto con un desorden genético devastador (como la beta talasemia con un riesgo del 25%), el uso de la punción cardiaca (cardiocentesis) puede ser apropiada. La poca experiencia en esta metodología no ha permitido establecer la tasa de pérdida fetal, estimándose aproximadamente un 6.5% . Debido a que la tasa de pérdida fetal en la cordocentesis es del 0.5% al 1.5%, se ofrece este procedimiento en forma inicial, debiendo tenerse en cuenta que si se efectúan dos punciones para una cardiocentesis adecuada, o si la cardiocentesis es seguida de una cordocentesis fallida, las tasas de pérdida fetal son tan altas como del 14.3%, y del 15.4% respectivamente (51).

La cardiocentesis puede realizarse como un procedimiento externo, sin sedación. Bajo guía ultrasonográfica continua se visualizan las cuatro cámaras cardíacas, se suele elegir al ventrículo derecho por estar más cerca a la pared anterior del pecho. Una muestra de 1ml. de sangre fetal es suficiente para el diagnóstico prenatal. Todas las pacientes son evaluadas por USG durante e inmediatamente después del procedimiento y 3 horas después para vigilar la presencia de hemorragia en el sitio de punción, bradicardia fetal (que constituye la principal complicación en un 9%), asistolia y hemopericardio. La valoración ultrasonográfica de todas las pacientes se repite 10 días después del procedimiento. Se administra en forma profiláctica antibióticos y beta miméticos. El seguimiento neonatal incluyendo electrocardiograma y ecocardiograma a todos los niños sobrevivientes hasta los 2 años de vida han resultado normales (51).

## AMNIOCENTESIS.

La amniocentesis y la biopsia de vellosidades coriónicas constituyen las técnicas invasivas más comúnmente empleadas para el diagnóstico prenatal.

La edad gestacional a la que es más conveniente realizar la amniocentesis con fines de diagnóstico prenatal ha sido motivo de controversia, lo mismo que la cantidad de líquido amniótico que debe de extraerse para los estudios por realizar.

En la amniocentesis practicada tempranamente se ha cuestionado si se obtiene suficiente líquido amniótico y células viables provenientes principalmente de la piel del feto para la realización del cariotipo. Se ha observado que mientras el número total de células de las 16 a las 18 semanas de gestación es significativamente más grande que en embarazos de 10 a 13 semanas, el número de células viables es equivalente en ambas edades. El incremento celular de las 16 a las 18 semanas de gestación obedece a la presencia de células exfoliativas del tracto genitourinario, la mayoría de las cuales no son viables (52). Además, debido a que los niveles de AFP cambian de las 8 a las 11 semanas de gestación y tanto el volumen del líquido amniótico como el tamaño de la cavidad amniótica son pequeños, no es útil practicar la amniocentesis antes de las 11 semanas (53).

Por lo que respecta a la cantidad del líquido amniótico que debe ser extraído, para disminuir la posibilidad de complicación, se ha señalado arbitrariamente la cantidad de 1 ml. por semana de gestación (54).

Se conoce como amniocentesis de rutina a la extracción del líquido amniótico a partir de las 15 semanas de gestación, y amniocentesis temprana a la realizada de las 12 a las 14 semanas (55,56).

Para fines prácticos se puede concluir que es conveniente realizarla entre las 15 y 16 semanas de gestación, momento en el que el útero es accesible por vía abdominal y contiene líquido amniótico suficiente (200 a 250 cc.) para permitir que se aspiren 20 cc. de manera segura. Además la proporción de células viables en relación con las no viables, suele ser mayor. Después de este lapso la proporción disminuye. La técnica en esta edad gestacional no solo permite al laboratorio el tiempo suficiente para cultivar células, sino también puede incrementar la posibilidad de que el cultivo brinde los resultados satisfactorios (13).

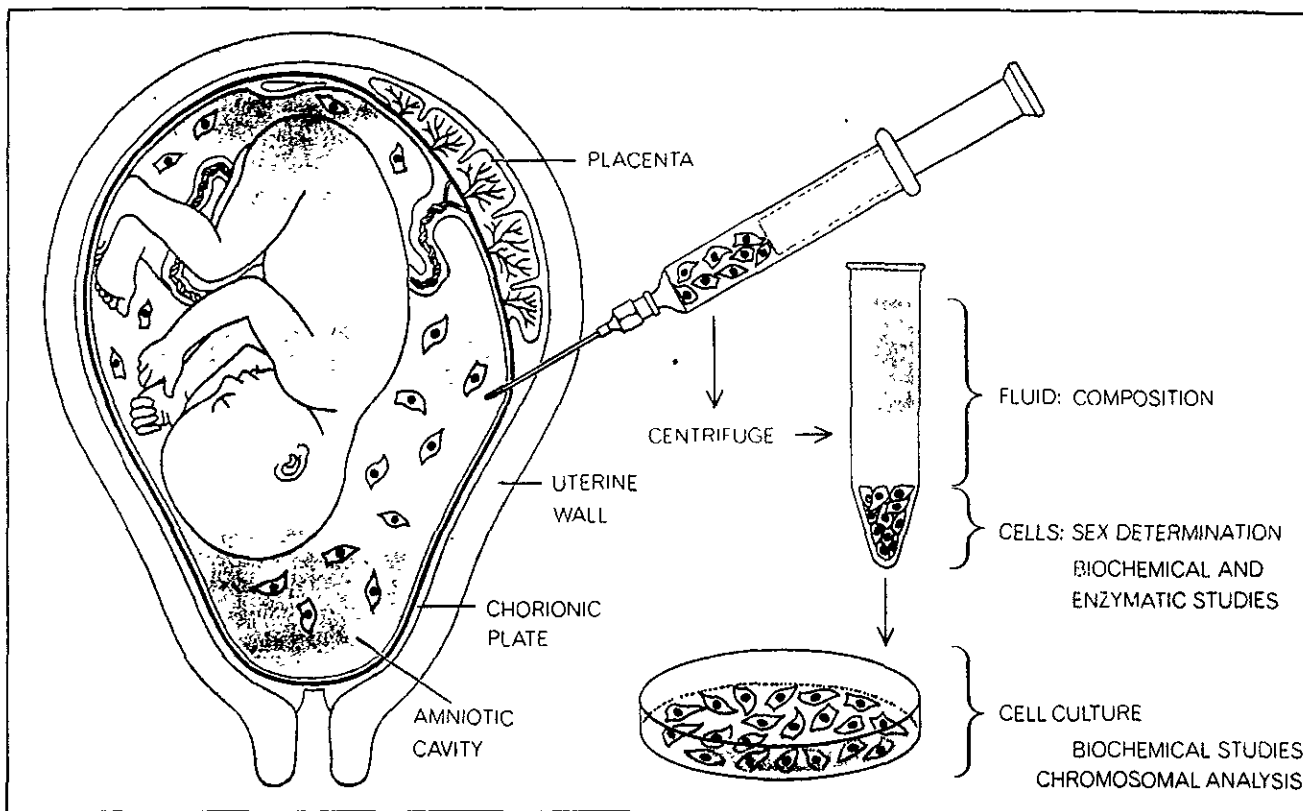


Figura 3. Utilidad de la amniocentesis como procedimiento de diagnóstico prenatal. Tomada de Friedmann T. (57).

La amniocentesis es un procedimiento que no está exento de riesgos lo cual ha sido ampliamente demostrado en diferentes estudios. Hanson F.W. y cols.(55) demostraron en 936 embarazadas de 12 semanas de gestación una pérdida fetal del 1.3%, ligeramente mayor en comparación a la amniocentesis de rutina (0.4%). En otro estudio realizado por Assel B.G. y cols (58), en el que se practicó amniocentesis en 300 embarazadas de 13 a 14 semanas, se encontró una tasa de pérdida espontánea del 1.8% (54 ), superior a la observada en amniocentesis de rutina. Sin embargo como se ha señalado, una parte de esta diferencia puede ser atribuible a la pérdida natural más alta en embarazos más tempranos en comparación a los de edad mayor. Esta observación se ve apoyada cuando se estudian grupos con embarazos menores, así en un grupo de 407 mujeres con 11 a 14 semanas de gestación, la tasa de pérdida fue del 3.8% (58).



Las pérdidas fetales consecutivas a la realización de la amniocentesis de las 15 a las 18 semanas varían del 0.3 al 2.8%. La tasa total incluyendo la terminación electiva, aborto espontáneo y muerte perinatal es del 6% (58).

La amniocentesis conlleva peligros para la madre y el feto. Entre los peligros potenciales para la madre se incluyen hemorragias secundarias a la perforación de vasos del útero u otros vasos intraabdominales, punción del intestino o la vejiga, infección o inmunización al factor Rh (59) . Los riesgos para el feto incluyen hemorragias, lesiones inducidas en forma indirecta por la extracción de líquido amniótico y muerte fetal, estas complicaciones se estiman en un 2% (60).

Las complicaciones dentro de las primeras semanas del procedimiento son más comunes en la amniocentesis temprana (4%) en comparación a la de rutina (1.2%). La edad gestacional al nacimiento, la vía de nacimiento, el peso al nacer y la calificación de apgar a los 5 minutos, no han mostrado diferencias cuando se realizó la amniocentesis temprana y la de rutina (54).

La confirmación de anomalías fetales después de las 18 semanas de gestación complica la decisión de interrumpir electivamente el embarazo por las dificultades técnicas que presenta el procedimiento y por el trauma psicológico que afecta a la madre al tener que sufrir la pérdida de un feto cuyos movimientos ya son perceptibles.

### **Obtención de Muestra por Amniocentesis.**

La obtención del líquido amniótico se realiza bajo guía ultrasonográfica, se practica punción transabdominal con aguja para raquia desechable de calibre No. 20-22. Con una jeringa se extrae líquido amniótico y los primeros 3 ml. se desechan para disminuir el riesgo de contaminación de células maternas. Posteriormente con otra jeringa se extraen de 10 a 20 ml. más, que son utilizados para el estudio. En caso de punción fallida, se efectúan hasta tres intentos en esa sesión y de no ser posible obtener el líquido amniótico, se cita a la paciente 5 a 7 días después. El procedimiento se puede repetir un máximo de tres sesiones (57).

A las pacientes con factor Rh negativo no inmunizadas, se les aplica de 150 a 300 mcg. de inmunoglobulina humana anti D (Rhogam) por vía intramuscular, inmediatamente después de la punción.

Al terminar la punción, se practica una valoración ultrasonográfica y se envía a la paciente a su domicilio, con reposo relativo de 24 horas (57,60).

La amniocentesis es generalmente satisfactoria en el 95%, en forma similar la frecuencia de éxito del cultivo es de más del 95%, aunque hay una gran variación en la tasa de crecimiento debido a la variación en el número de células viables y los tipos de células obtenidas. El análisis citogénético se completa generalmente dentro de la primera a tercera semana del procesamiento (12).

La infección del contenido uterino consecutivo a la amniocentesis, es una posibilidad constante, que puede llevar al aborto. El líquido amniótico en este momento todavía carece de la actividad antimicrobiana que tiene en etapas posteriores. Durante las primeras 20 semanas de gestación puede ocurrir el aborto espontáneo en cualquier momento y por ello es razonable esperar que pueda ocurrir en un momento muy próximo a la amniocentesis como para sugerir una relación-causa-efecto. Diversos estudios han señalado que la amniocentesis diagnóstica en esta etapa incrementa la pérdida fetal en 0.5 a 1.5% en promedio (12,56).

El procedimiento para la obtención de la muestra, el tiempo de diagnóstico la frecuencia de complicaciones para la pérdida del embarazo son completamente similares entre la amniocentesis temprana y de rutina.

## BIOPSIA DE VELLOSIDADES CORIALES

Los estudios comparativos recientemente realizados sobre biopsia de vellosidades coriales (BVC) y amniocentesis, han confirmado que la BVC es una técnica segura y eficaz para estudios de diagnóstico prenatal en el primer trimestre del embarazo. La siguiente tabla muestra las tasas de pérdidas de embarazo en BVC y amniocentecis en tres grandes estudios. Tabla III.

Autor	Estudio n		Tasa de perdida total		Tasa de perdida extra de BV, %
	BVC	AC	BVC	AC	
Rhoads, G.J.	2235	651	7.2	5.7	
Grupo colaborativo Canadiense,					
BVC-AC	1191	1200	7.6	7.1	0.5
Investigación	1609	1592	13.6	9.0	4.6

Tabla III. Tasas de perdida del embarazo en BVC y amniocentesis( AC) en tres estudios poblacionales. Tomada de Stone, J.L. (52)

El curso del embarazo se conoció en el 98% de la población. El sangrado transvaginal o manchado se presento en el 26.6% de las pacientes que se sometieron a BVC en comparación al 4.9% de las pacientes en que se practicó amniocentesis. Las tasas de pérdida de embarazo fue del 7.6% en el grupo de BVC, y del 7.1% en el grupo de amniocentecis. La diferencia del 0.6% no es estadísticamente significativo. La siguiente tabla muestra la sensibilidad, especificidad, seguridad, valor predictivo positivo y negativo para los dos grupos. Tabla IV.

	BVC %	AMNIOCENTESIS %
Sensibilidad	87.5	100
Especificidad	97.7	99.8
Seguridad	97.7	99.8
Valor predictivo positivo	52.5	90.9
Valor predictivo negativo	99.6	100

Tabla IV. Tomada de Stone, J.L. (52)

Los resultados sugieren que tanto la BVC y la amniocentesis tienen un alto grado de seguridad (97.5% y 99.8% respectivamente). Las diferencias entre la BVC y la amniocentesis muy probablemente reflejan una incidencia mucho mayor de contaminación de células maternas y mosaico placentario en las muestras de BVC. El grupo de investigación médica europea señala que el 17% de los procedimientos de BVC fueron descritos como “difíciles”, lo que sugiere que una menor experiencia en la toma de muestra puede contribuir a las pérdidas fetales. La comparación entre técnicas para BVC transabdominal y transcervical, no indican diferencias en las tasas de pérdidas de embarazos.

Mientras numerosos estudios señalan la seguridad de la BVC en el primer trimestre del embarazo, otros han reportado anomalías de las extremidades. La incidencia de estos defectos posteriores a la toma de BVC debe ser analizada en base a su frecuencia en la población general la cual es de entre 4.9 a 5.4 por 1000 (52).

Se han propuesto diferentes mecanismos entre la asociación de BVC y su probable relación con el surgimiento de defectos de reducción de los miembros y el síndrome de hipogénesis oromandibular, señalando que una punción amniótica accidental antes de los 66 días puede causar un síndrome de bandas amnióticas, otro señalamiento indica que el daño a los vasos de las vellosidades puede liberar péptidos vaso activos en la circulación fetal, o alternativamente, una trombosis en estos vasos podría ser la fuente de émbolos que ocluirían los vasos periféricos fetales. Además se ha propuesto que la bradicardia fetal, frecuentemente observada en la toma de BVC, puede causar hipoperfusión y daño a las extremidades de los miembros (52).

### **Obtención de Muestra de Vellosidades Coriales.**

El procedimiento de diagnóstico prenatal más tempranamente realizado es la BVC, en el cual una biopsia de vellosidades de la placenta en desarrollo es obtenida entre la octava y la onceava semana de gestación. El corión frondoso contiene vellosidades mitóticamente activas, presenta un aspecto ramificado característico, con recubrimiento sincicial externo y un centro de células citotrofoblásticas en proliferación. El primer reporte promisorio en relación al

diagnóstico prenatal mediante BVC provino del Hospital Tietungon, China. En la actualidad la técnica más empleada es la aspiración transcervical bajo guía del USG. Esta metodología consiste en insertar un catéter de plástico de 1.2 mm. de diámetro a través de la vagina y del orificio cervical, que se hace avanzar hasta el borde de la placenta a nivel del corión frondoso. Una vez que el catéter está en posición dentro de la placenta, el estilete es removido y se une al catéter una jeringa de 20 cc. conteniendo una pequeña cantidad de medio cultivo. La muestra se obtiene retirando la punta del catéter y succionando con la jeringa. Con éste procedimiento la punta logra tomar una BVC de aproximadamente 10 a 15 mg. de tejido fresco que resulta suficiente para su estudio citogenético (61).

El tejido obtenido es revisado inmediatamente para certificar la presencia de vellosidades y bajo el microscopio estereoscópico se efectúa la disección del tejido fetal con el objeto de eliminar todo aquel de origen materno.

Para el cultivo se utilizan como mínimo 5 mg. de tejido, éste se expone a la acción de tripsina y colagenasa para disociar las células (que la mayoría provienen del mesenquima extraembrionario) y posteriormente se incuba el tejido por un periodo de 5 a 6 días, pasada esta etapa se cosecha y al día siguiente se efectúa bandeado para el análisis cromosómico.( Figura 4).

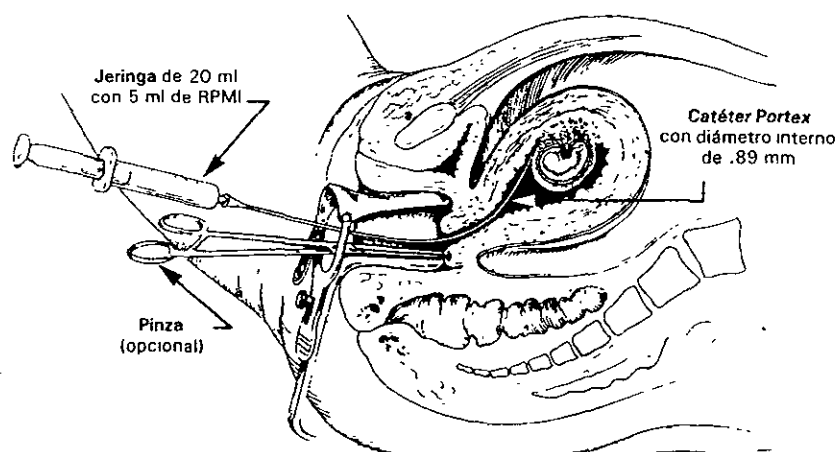


Figura 4. Biopsia por vía transcervical de vellosidades coriales  
Tomada de Wapner, R..J. (61)

Un método alternativo para el BVC es la vía transabdominal, sus ventajas son: riesgo bajo de infección y fácil acceso a las placentas fúndicas. La edad gestacional a la que se puede realizar es tan baja como la transcervical y puede ser considerada como alternativa cuando aquella esta contraindicada o cuando el material de estudio obtenido no fue adecuado. Esta técnica requiere del uso de una aguja de raquia del No. 18 o 19 que se inserta en la pared abdominal bajo guía del USG y se dirige al interior del cuerpo placentario. La muestra se obtiene también por succión con una jeringa. Con éste método se obtiene una muestra ligeramente menor y más fragmentada (61). Figura 5.

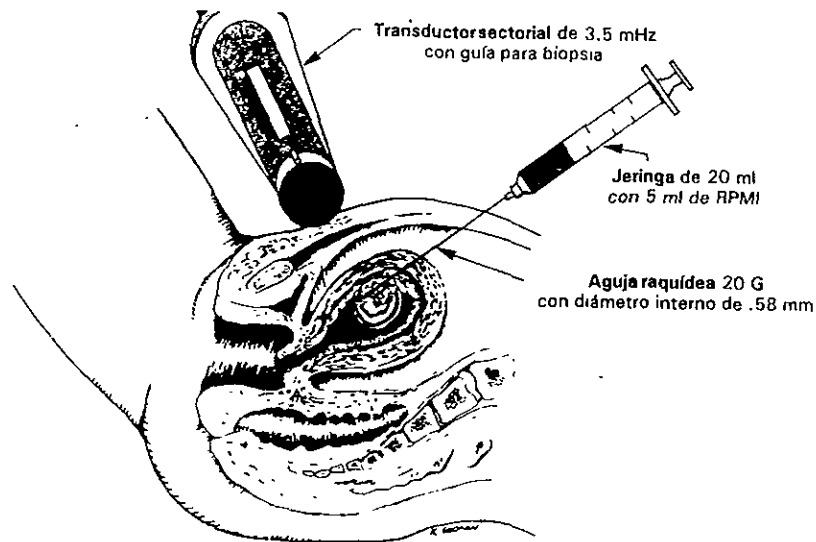


Figura 5. Biopsia de vellosidades coriales por vía abdominal.  
Tomada de Wapner, R.J. (61)

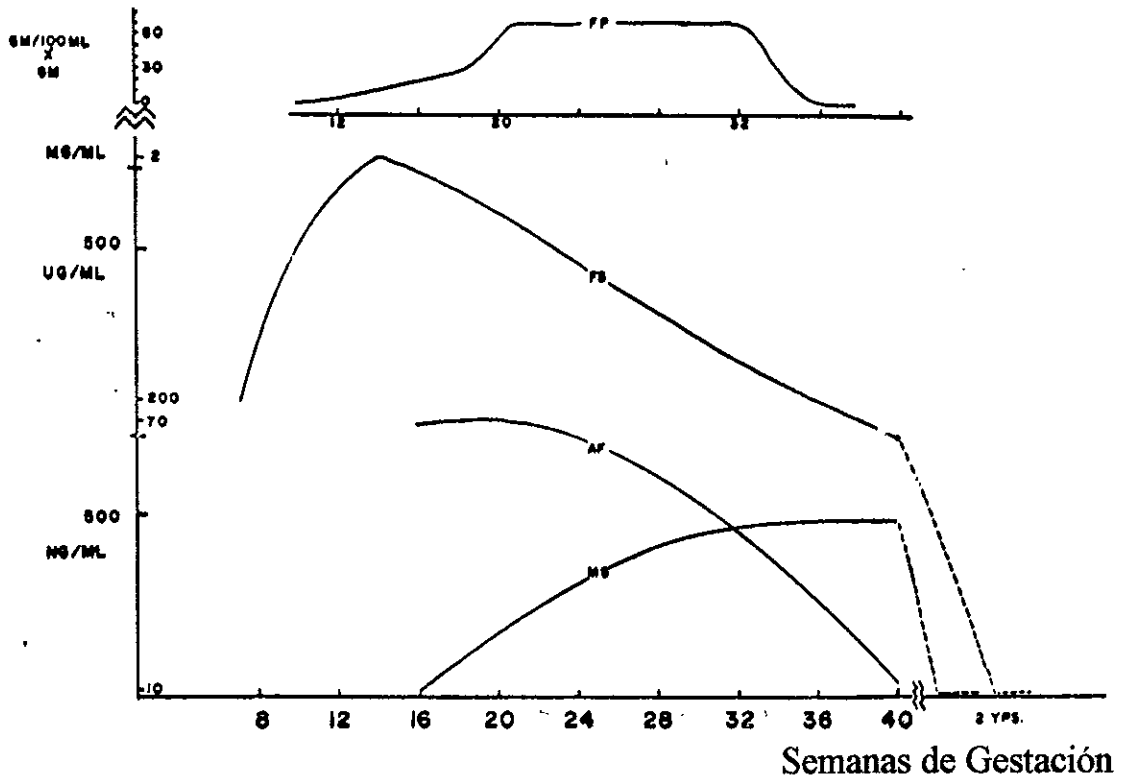
El análisis citogenético puede realizarse directamente sobre la capa citotrofoblástica que contiene muchas células con mitosis activas, pudiendo identificar cariotipos en dos o tres horas o en células cultivadas de VC, método que se prefiere.

El mosaicismo es encontrado en el 0.66% de “cultivos por largo tiempo” y en el 1.26% de “cultivos directos”, muchos de estos mosaicos no reflejan mosaicismo en el feto, por lo que habrá que realizar una amniocentesis para confirmar el diagnóstico. Las complicaciones BVC son: a) hemorragia, que es mayor con el abordaje transcervical, b) infección, al contrario de lo esperado por características ecológicas de la vagina y cervix. Esta complicación es escasa y similar a la que se presenta cuando se realiza amniocentesis, (1 al 1.8%) y finalmente c) ruptura de membranas, que es muy rara. Desafortunadamente con estas técnicas no es posible determinar AFP (62,63) .

## ALFA FETOPROTEINA

La alfa fetoproteína es una glucoproteína, que es sintetizada en el saco vitelino, de las 4 a las 8 semanas de gestación, como este degenera a las 11. 5 semanas, su producción es sustituida por el hígado y el tracto gastrointestinal fetal.

La síntesis por el hígado es la responsable del incremento en las concentraciones séricas fetales de 70 microgramos/ml. a las 6.5 semanas a 2,000 microgramos/ml. a las 9.5 semanas. Las concentraciones séricas fetales alcanzan un pico a las 14 semanas con 2,000 a 3,000 microgramos/ml. Después de la semana 14, la concentración sérica fetal cae a niveles de 13 a 86 microgramos/ml. hasta el nacimiento (64). Gráfica I.



Gráfica I. Concentraciones de AFP en suero fetal (FS), suero materno (MS), fluido amniótico (AF) y producción fetal (FP) durante el embarazo. GM=gramos, MG=miligramos, UG=microgramos, NG=nanogramos. Tomada de Cowchock, F.S. (64)

Mientras las concentraciones séricas fetales declinan, la producción hepática de AFP se incrementa hasta alcanzar un pico a las 20 semanas de gestación, para después disminuir. Esta disminución en la concentración fetal se debe al crecimiento y al volumen de líquidos fetales, más que a un decremento de la síntesis hepática de AFP. Después de la semana 32, la producción hepática disminuye en forma brusca y las concentraciones séricas fetales también bajan.

En el pico de la concentración sérica fetal de AFP, los niveles séricos maternos están ligeramente arriba de los niveles normales de las mujeres adultas no embarazadas. La concentración sérica materna más alta es de 450 ng/ml. a la semana 32, momento en que la concentración fetal es de 200,000 ng/ml, una diferencia de 40 veces. Existe un gradiente del feto a la madre, y la cantidad transferida es pequeña probablemente menos de 450 microgramos/día. Esta transferencia es debida principalmente a una permeabilidad placentaria aumentada. La AFP puede también ser transferida del feto a la madre a través del líquido amniótico. La cantidad total transferida es sólo el 6% de la concentración necesaria para mantener el nivel sérico materno en 450 ng/ml. Esto en base a que el volumen del líquido amniótico a la semana 32 es de 800 cc, con una concentración de AFP de 15 microgramos/ml. Se sabe que el 0.23% de las proteínas presentes en el líquido amniótico pasan a la madre por día (64).

La AFP en el líquido amniótico contribuye por lo menos con el 0.5% del total de proteínas, a pesar de que toda la AFP es de origen fetal. Así en un defecto del tubo neural en el que hay un incremento de 10 veces la concentración proteica total difícilmente cambia (64).

En el adulto normal, los niveles séricos de AFP son de 1/20,000 de los niveles séricos fetales al nacimiento, o menos de 10 a 23 ng/ml. (64).

Esta sustancia tiene un peso molecular de 70, 000 Daltones aproximadamente, y contiene una cantidad pequeña (4.3%) de carbohidratos. Es una proteína con una movilidad de globulina alfa en el trazo electroforético y uno de sus primeros nombres fue alfa-fetoglobulina (65).

La producción fetal de AFP prevalece sobre la albúmina hasta las 8 semanas de gestación que es cuando ambas sustancias están presentes en concentraciones similares. El decremento de los niveles de AFP, es debido al pequeño número



de células que la producen más que a una disminución en su síntesis. Al avanzar la madurez fetal, el índice de síntesis de la albúmina se incrementa de tal modo, que la proporción entre AFP: albúmina sérica fetal disminuye a menos de 1:20 después de la semana 20 de embarazo. Hasta los tres años de edad continua la síntesis a nivel muy bajo. En el adulto su síntesis alcanza concentraciones séricas normales de 10 a 23 ng/ml. con una vida media de 3 a 5 días. Solamente unas cuantas células en el hígado adulto producen AFP. Se desconoce su función biológica, pero se ha sugerido que pudiera tener una acción inmunoreguladora, y proteger al feto contra respuesta inmunológica de la madre. Lo anterior se basa en hechos como:

A) La AFP ejerce un efecto inmunosupresor al inhibir la producción de anticuerpos por parte de las células T

B) En pacientes con ataxia telangiectasia, se han reportado niveles de AFP menores a lo normal. Así se piensa que los niveles bajos pero persistentes de AFP en mujeres adultas no embarazadas pueden ser responsables de la tolerancia al embarazo (64).

Hay evidencia de que los genes que producen AFP y albúmina son sintéticos esto es, que se alternan en su expresión y uno de ambos es precursor del otro . Al parecer no se trata únicamente de un gen el que determina la AFP, sino al menos de un sistema de dos que se encuentra ubicados en el cromosoma 4 en la región q11-q22 (66).

La concentración sérica fetal declina desde un pico de 3,000,000 ng/ml. a las 14 semanas, a menos de 13,000 a 86,000 ng/ml. al término, en contraste la síntesis total de AFP alcanza su pico a la semana 20 y permanece constante de las 22 a las 32 semanas de gestación. Los niveles séricos maternos son de 18 a 125 ng/ml. en el primer trimestre, de 95 a 300 ng/ml. en el segundo trimestre, y de 100 a 550 ng/ml. para el tercer trimestre (64).

Se ha señalado **aumento** de los niveles de AFP en líquido amniótico y en suero materno en los siguientes trastornos: edad gestacional más avanzada, gestación múltiple, óbito fetal, defecto de tubo neural, defecto de la pared abdominal, nefrosis congénita, oligohidramnios, polihidramnios, anomalías placentarias, transfusión feto materna, hepatopatía o cáncer de la embarazada, obstrucciones del esófago u otra zona del intestino, síndrome de Turner, etc. El mecanismo fisiológico del incremento de AFP en defectos abiertos del tubo neural, onfalocele, teratoma u óbito fetal con maceración, probablemente sea el paso

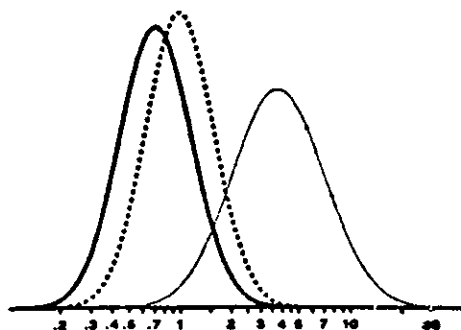
de suero fetal a la cavidad amniótica. En los casos de síndrome de Turner parece haber trasudado de linfa de un higroma cervical o suero fetal. En casos de obstrucción intestinal fetal y posiblemente en casos de hidrocefalia, la incapacidad del feto para deglutir y digerir las proteínas del líquido amniótico o provenientes del intestino pudiera ser la causa de la elevación de AFP. Las elevaciones inexplicables de AFP sérica materna (AFPSM) se ha acompañado de una mayor riesgo de aborto espontáneo, óbito, prematuridad, retardo en el crecimiento y muerte fetal (64,65,67).

La utilidad para detectar los defectos de cierre del tubo neural en forma rutinaria en la población general se realizó inicialmente en Inglaterra, país que presenta una frecuencia de 5-6 por 1000 nacidos vivos, logrando detectar por este método entre el 80-90% de estas malformaciones entre las 16-18 semanas de gestación (10). En 1984, Merkatz (20) señaló que la AFPSM disminuía en un 25% en embarazos con síndrome de Down, posteriormente se demostró su importancia al relacionarla con la edad y peso maternos (68,69,70).

Las determinaciones de AFP son efectuadas por diferentes técnicas como son: radioinmunoanálisis (RIA), la inmunoabsorbencia con participación de enzimas (ELISA), e inmunodifusión, de las cuales la primera posee mayor sensibilidad por lo que es el método ideal.

Es importante escoger un límite de “corte” que defina los valores normales, para así lograr una tasa aceptable de detección de valores altos en caso de defectos del tubo neural, o bajos en caso de productos con síndrome de Down, los resultados son reportados como múltiplos de la mediana (MOM) (71).

En la gráfica 2, se observa que es imposible escoger un nivel de AFPSM que diferencie con toda certeza a los embarazos afectados de los no afectados. Por este traslape “extenso” de las dos distribuciones, la selección de un límite de corte escogido de modo que el 5% de las mujeres de cualquier edad puedan ser sometidas a amniocentesis (en promedio 0.5 MOM), permitirá detectar 20% de los fetos con el síndrome. El 5% de los embarazos normales tiene niveles de AFPSM de 0.5 MOM ó incluso menores (71,72).



Gráfica 2. Frecuencia de cifras de AFPSM expresada en MOM para el síndrome de **Down** (línea oscura continua), embarazos con productos portadores de **espina bífida** (línea fina continua), y embarazos normales (línea punteada).

Tomada de Knight, G.J. (72)

Por tal razón, un límite de corte fijo de AFPSM debería de tener casi la misma eficacia que la sola edad de la madre para detectar al feto afectado, en términos de número de productos con síndrome de Down identificados por amniocentesis hechas. Así una mujer de 34 años con AFPSM de 0.5 MOM, tendrá un riesgo de 1/148 en el segundo trimestre, pero una de 22 años con el mismo múltiplo tendría un riesgo de 1/450 (68).

El método más común para establecer límites de corte individualizados para la detección por medio de AFPSM en mujeres de 35 años, se funda en el supuesto de que el riesgo de una persona, basado en la combinación de edad y nivel de AFPSM, debe ser igual o mayor que el de una mujer de 35 años (aproximadamente 1:270 en el segundo trimestre) (72). Tabla X, (apéndice).

Hook (73), encontró que hay una pérdida del 30% de fetos con síndrome de Down que son expulsados espontáneamente entre el segundo trimestre y el término de gestación. Asumiendo que dicha pérdida después de las 16 semanas de gestación es independiente tanto de la edad materna como de la AFPSM, el riesgo de que un feto tenga síndrome de Down al momento de la amniocentesis puede ser determinado al multiplicar el número apropiado de la tabla I\* (ver apéndice), por 0.7. Por ejemplo, para una mujer de 37 años con AFPSM de 0.6 MOM, tiene un riesgo de uno en 60 ( $100 \times 0.7 = 60$ ) de que su hijo de 16 semanas de gestación tenga síndrome de Down (72).

Un porcentaje importante (49%) de mujeres con MOM aparentemente bajos, lo son sólo porque está muy avanzada su edad gestacional calculada con base a las fechas menstruales (73), es por eso que el siguiente paso a la detección de AFPSM tanto bajo como alto, es la realización del USG. Si el USG indica que la edad gestacional basada en la FUR es significativamente diferente en más de una semana habrá necesidad de corregir la edad gestacional. Por otra parte, en mujeres cuya edad gestacional es de 14 semanas o menos después de la corrección por USG, se recomienda hacer un nuevo USG porque el momento óptimo para detectar un defecto abierto del tubo neural va de las 16 a las 18 semanas(74,75).

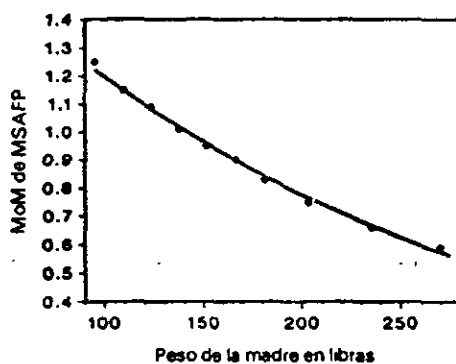
Los valores normales usados por lo común tienen un límite superior normal de 2.0 a 2.5 MOM (72). En el caso de valores superiores a lo normal, y excepto en circunstancias especiales, como edad gestacional avanzada o un nivel extraordinariamente grande de AFPSM, se recomienda repetir la prueba una semana más tarde. En promedio, 30% de todas las mujeres con un incremento inicial de AFPSM y 45% de aquellas con nivel inicial entre 2.5 y 3.0 MOM, tendrán resultados normales en la prueba. Estas mujeres tienen en conjunto, un riesgo global de uno en 30, aproximadamente de procrear un hijo anormal. El siguiente paso lo constituye el USG. La presencia de defectos abierto suele confirmarse por la medición de acetilcolinesterasa (76).

En la obtención de valores bajos de AFPSM, se recomienda no repetir la determinación, porque el nuevo resultado tiende a desplazarse (regresión) hacia la media de la población. Los límites de corte para la detección de síndrome de Down por medio de AFPSM quedan en los extremos inferiores de las distribuciones de AFPSM afectada y no afectada ( gráfica 2), y por ello, repetir la muestra generará resultados que se desplazarán en la misma dirección, es decir, hacia un valor mayor, independientemente de que el feto tenga o no el síndrome (72).

Un factor importante al estimar los MOM, es considerar el peso de la embarazada, porque las mujeres de mayor peso tienen niveles de AFPSM menores de la mediana, quizá como consecuencia del efecto diluyente de un volumen de sangre (74).

La gráfica 3, compara los MOM para diversos pesos en más de 22,000 embarazos. Una consecuencia de dicha relación, es que si se asignara el riesgo

de síndrome de Down con base a los valores de AFPSM sin hacer ajuste al peso de la mujer, se identificará a las mujeres mayor peso, y se atribuiría un mayor riesgo que a las menos pesadas (lo contrario es válido en el caso de la detección de defectos del tubo neural). Por tal motivo se debe ajustar los valores de AFPSM al peso de la madre. Un método directo para lograr dicho ajuste es obtener un factor de corrección, al ajustar una ecuación al MOM, en comparación con la distribución que aparece en la gráfica 3 (72). Dicha ecuación se señala en el apéndice.

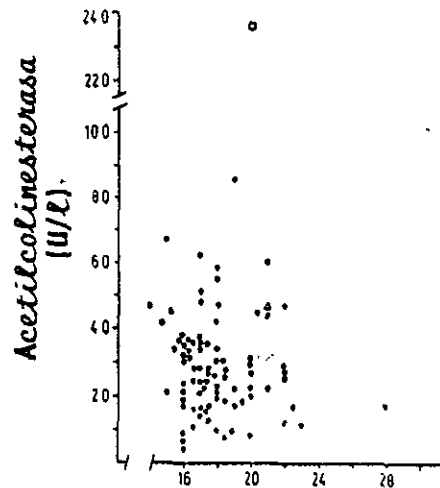


Gráfica 3. Múltiplos de la mediana con diversos pesos de la madre  
Tomada de Knight, G.J. (72)

El antecedente de diabetes en la embarazada, también modifica la AFPSM debido a que los niveles son menores. Las mujeres de raza negra siempre tienen valores de AFPSM mayores que las blancas, orientales o hispánicas (65).

## ACETILCOLINESTERASA ( AchE ).

La acetilcolinesterasa es una enzima con peso molecular de 240,000 Daltones cuya actividad ha sido detectada de las 14 a las 23 semanas de gestación y al término del embarazo, gráfica 4. El rango de actividad es de 0.2 a 8.9 U/l al principio de ésta (76).



Gráfica 4

Relación entre las concentraciones de AchE en líquido amniótico y la edad gestacional. Los valores fueron obtenidos entre las 14 a 22 y las 34 a 43 semanas de gestación, que corresponden a las fechas de amiocentesis y parto. Los valores medios fueron de 2.8 U/l respectivamente.

Tomada de Chubb, I.W. (76)

Debido a que el suero fetal y no el materno contiene AchE, se ha sugerido que esta enzima en el líquido amniótico es de origen fetal (76,77). La AchE es liberada por una variedad de células excitables. Estas incluyen células cromafines, ganglionares, nerviosas periféricas, del sistema nervioso central y células musculares. La AchE se secreta activamente en algunas células por un

mecanismo dependiente de  $Ca^{++}$  extracelular, mientras la secreción proveniente del músculo parece ser simple estrucción celular. Su liberación del tejido nervioso como de las otras fuentes puede disminuir conforme el sistema nervioso madura (78).

La AchE que es transportada en el interior de los nervios periféricos posee una actividad, de manera que el 15% de la cantidad total es móvil, de este el 10% se dirige hacia las terminales nerviosas, del que el 5% retorna a los cuerpos celulares, y el restante 85% de la enzima permanece estacionaria (78).

Aunque hay tres formas de AchE (4S, 10S y 16S), en estos tejidos, solo la forma 16S se ha encontrado que es secretada (75) a nivel de la placa motora. Un aspecto importante de la AchE es que la síntesis por células musculares requiere de la interacción de tejido neural (79).

En contraste a las terminales nerviosas del adulto, las terminales inmaduras frecuentemente contienen elementos del retículo endoplásmico que suelen fusionarse con la membrana plasmática neuronal, así las terminales nerviosas inmaduras pueden liberar más AchE en comparación de los tejidos adultos, esto explicaría las tasas altas (20%) de falsos positivos asociados a malformaciones (79).

Tanto la AchE como la AFP se encuentran en líquido amniótico pero mientras que la AchE disminuye a la mitad del embarazo, la AFP disminuye al 90%. La AchE a diferencia de la AFP proviene del sistema nervioso y casi siempre esta presente cuando hay un defecto notable y abierto del tubo neural. Invariablemente aparece en defectos de la pared del abdomen, en que los plexos nerviosos intestinales pueden estar en contacto con el líquido amniótico. La AchE, aunque proviene del tejido nervioso, es detectable en sangre del feto, y en consecuencia en el líquido amniótico, en caso de contaminación importante con sangre fetal. Sin embargo, si se excluye dicha contaminación, el incremento de AFP en líquido amniótico, junto con una prueba positiva de AchE, indica casi siempre la presencia de un defecto fetal. Por otra parte, la negatividad de la AchE, incluso con incremento de AFP en líquido amniótico, sugiere fuertemente que el feto no tiene el defecto mencionado (76,77).

## **HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA.**

La secreción de hormona gonadotropina coriónica se inicia durante la implantación, cuando el citotrofoblasto se diferencia en sincitiotrofoblasto. Aunque el RNAm de la hGC puede encontrarse en el citotrofoblasto, se cree que estas células no son el origen de esta hormona glucopeptídica, sino que únicamente poseen la capacidad de secretar hGC después de que estas se diferencian en sincitiotrofoblasto (12).

El único papel bien establecido de esta hormona, es continuar la estimulación del cuerpo lúteo del ovario para producir 17-Hidroxiprogesterona para mantenimiento del embarazo. Aunque la producción placentaria de progesterona se presenta temporalmente en la gestación, la transición de los ovarios a la autonomía placentaria ocurre entre las semanas 10-12 de gestación. Antes de esta transición, la pérdida del cuerpo luteo origina pérdida del embarazo, a menos que se administre progesterona exógena.

Las funciones propuestas para la hGC incluyen la detección inmunológica del trofoblasto y la regulación de la producción de progesterona por la placenta. La disminución de niveles de hGC antes de la décima semana de gestación anuncia pérdida del embarazo, y está asociada con aborto o embarazo ectópico. Valores mayores a los normales se han asociado a gestaciones múltiples, mola hidatiforme, coriocarcinoma y fetos con alteraciones cromosómicas (1).

La hGC es una glucoproteína, con peso molecular de aproximadamente 46,000 daltons. Tiene una subunidad alfa casi idéntica a la de la LH, FSH y TSH. La subunidad beta de la hGC es detectable en embarazos normales al cabo de seis a nueve días de la ovulación. Sus cifras aumentan repentinamente, de manera que se duplican cada 1.3 a 2 días. Se detectan cifras de 50 mUI/ml. desde la primera semana siguiente a la implantación. Es frecuente que sus concentraciones excedan de 100 mUI/ml. cuando llega el día de la primera menstruación omitida. Estos valores ostentan aumento exponencial durante los primeros 21 a 70 días que siguen al primer día del último periodo menstrual. Tras ser máximos al cabo de 70 días, disminuyen poco a poco hasta el día 120, luego del cual permanecen en 5 a 20 mUI/ml. Existe estrecho paralelismo entre las cifras urinarias y séricas de esta hormona, de manera, de manera que las pruebas de embarazo en orina son tan válidas como las séricas (80).



<b>EDAD GESTACIONAL</b>	<b>RANGO APROXIMADO DE hGC (mUI7ml)</b>
0 - 1 semanas	0 - 50
1 - 2 semanas	40 - 300
2 - 3 semanas	100 - 1,000
3 - 4 semanas	500 - 6,000
1 - 2 meses	5,000 - 200,000
2 -3 meses	10,000 - 100,000
2° trimestre	3,000 - 50,000
3° trimestre	1,000 - 50,000

Tabla V. Concentraciones séricas de hormona gonadotropina coriónica en diferentes etapas gestacionales.

Tomada de Braunstein, G.D. (76)

El rápido incremento de la hGC en el suero materno la hace ser un marcador temprano de la confirmación y monitoreo del embarazo.

Debido a que la hGC es normalmente sintetizada y secretada por células de la placenta o sus precursoras, los niveles de la hormona en mujeres normales no embarazadas son bajos o indetectables, siendo estos menores de 0.5 mUI/ml.

Los niveles séricos de hGC parecen no ser afectados por la edad materna, peso ó raza, lo que hace que tengan menor variación en comparación a la AFPSM. Además los niveles de la hGC son independientes de la AFPSM. Se ha descrito a esta hormona como un segundo marcador sérico materno asociado al síndrome de Down, y cuyos valores son de 2.0 a 2.5 veces más altos que lo normal (81,82).

## ESTROGENOS.

El concepto de feto y placenta como una unidad metabólica funcional fue introducido en 1964 por Diczfaluzy.

El papel funcional de los estrógenos durante el embarazo no está bien comprendido, se piensa que son necesarios para el mantenimiento del embarazo al condicionar relajación vascular e incrementar el flujo sanguíneo hacia el útero, lo cual incrementan la síntesis proteica del miometrio e hipertrofia del mismo. Sin embargo, las acciones específicas en el feto en crecimiento se desconocen.

Más de 20 estrógenos diferentes se han demostrado en la orina de una mujer embarazada. Todos ellos son esteroide fenólicos con un anillo aromático de 18 átomos de carbono. La configuración química de los tres estrógenos clásicos; estroma (E1), estradiol (E2), y estriol (E3), se muestran en la figura 6:

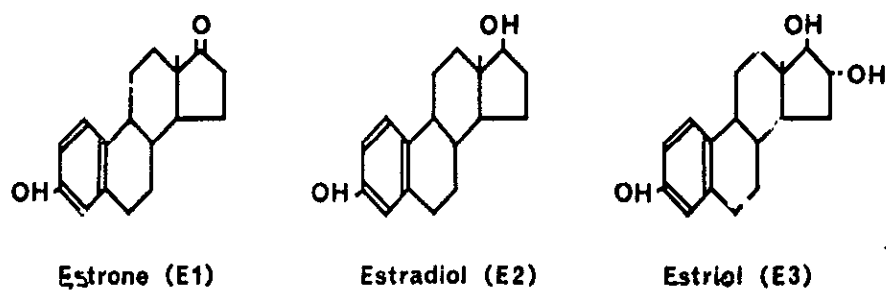


Figura 6. Estructura química de los principales estrógenos

Los cambios metabólicos para la síntesis y metabolismo de los tres principales estrógenos se indican en la figura 7.

Los estudios de perfusión placentaria realizados entre las semanas 18 y 20 de gestación, han demostrado la extensa conjugación con grupos sulfato que tiene lugar en el feto, así mismo han demostrado que la placenta carece de enzimas aromatizantes, por lo que no es capaz de convertir la pregnenolona o progesterona a estrógenos.

Como se muestra en la figura 7, el feto participa activamente en la formación de los tres estrógenos clásicos, aunque la estroma y el estradiol son sintetizados por vías completamente diferentes de la utilizada por el estradiol. La pregnenolona, la cual sirve como precursor para los tres estrógenos es transferida de la placenta al feto donde es conjugada a pregnenolona-sulfato.

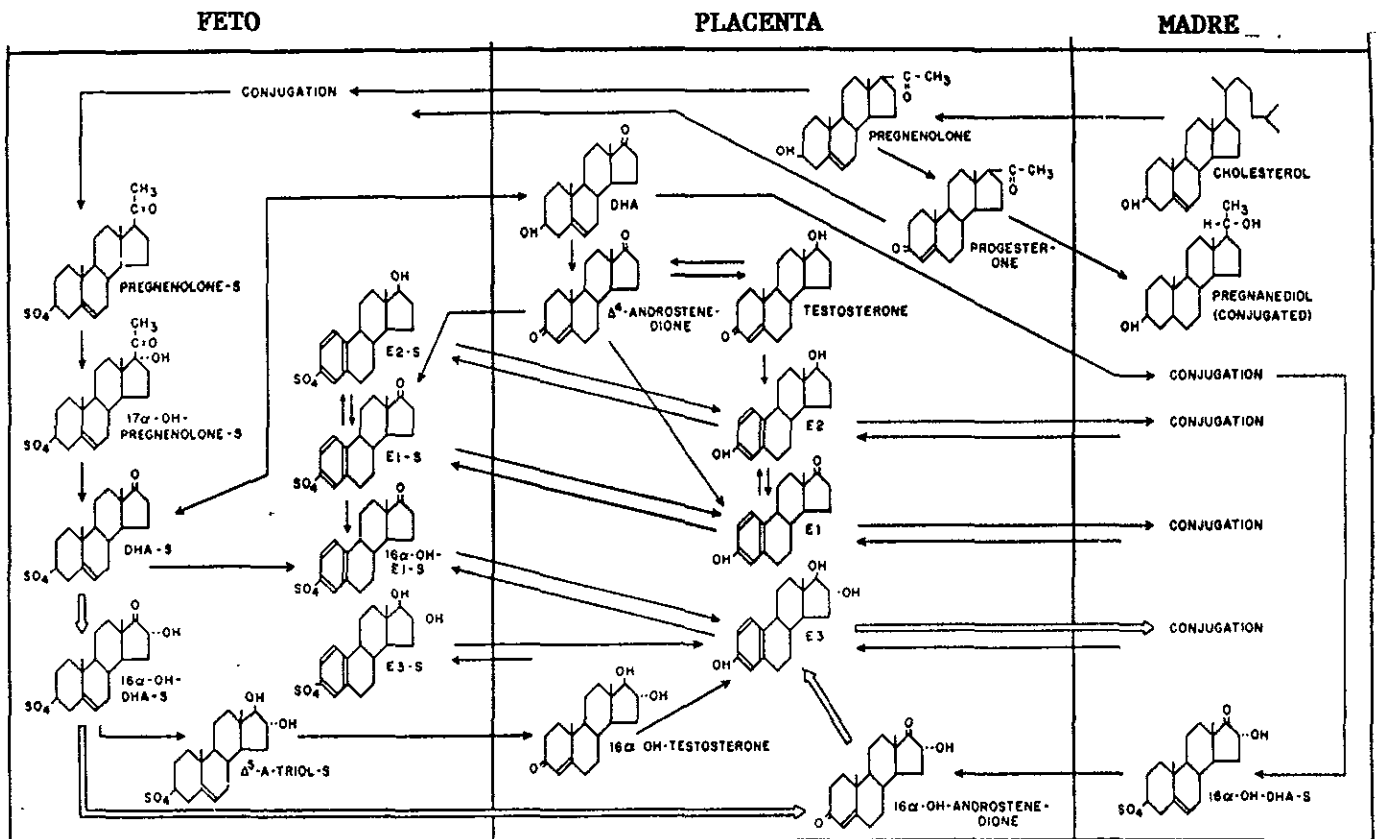


Figura 7. Metabolismo estrogénico en la unidad fetoplacentaria.

E1= estrona, E2= estradiol, E3= estriol, DHA= dehidroisoandrosterona, 16 alfa, 17 beta-triol, S=conjugacion sulfato.

Tomada de Fuchs,F. (79)

La pregnenolona convertida a 17-alfa-OH pregnenolona y después a dehidroepiandrosterona-sulfato (DHAS), se forma predominantemente en las suprarrenales fetales y es de particular interés por ser un precursor múltiple para la síntesis de estrógenos placentarios.

Por otra parte se sabe que no se forma estriol en la placenta a partir de la DHAS, lo que confirma que la enzima 16-hidroxilasa no está presente en este órgano (83).

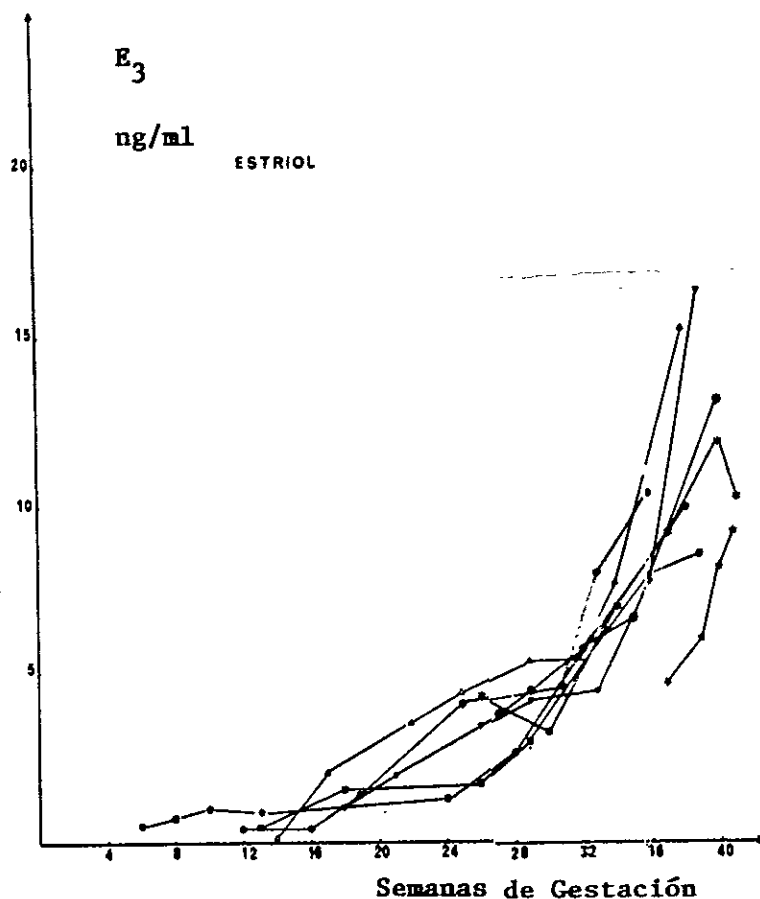
Las enzimas 17-hidroxilasas en el hígado fetal pueden estar involucradas en la protección del feto contra la exposición a estradiol. Así una eficiente 16-hidroxilación de la DHAS favorecería la formación de estradiol y haría menos DHAS libre para la conversión de estroma y estradiol.

La contribución de la DHAS materna a la totalidad de estriol es menos del 19%. El estriol libre (también conocido como estriol no conjugado) presente en el suero o plasma materno, puede cuantificarse para evaluar el estado fetoplacentario. Durante el embarazo normal el nivel de estriol sérico aumenta progresivamente, alcanzando niveles elevados hacia el final del periodo gestacional. Un nivel bajo de estriol durante todo el embarazo o una disminución repentina del mismo, observada en determinaciones seriadas, pueden estar asociadas al sufrimiento fetal (82,84,85).

La disminución de la síntesis o la secreción de AFP por parte del hígado fetal, es la causa de que disminuyan los niveles de AFPSM en el embarazo con feto con síndrome de Down (67). En base a esto se investigó la disminución del estriol sérico no conjugado, producto esteroide de la unidad fetoplacentaria que necesita de la participación del hígado fetal para su síntesis. Su estudio ha indicado una disminución significativa en embarazos con síndrome de Down en comparación con los niveles en testigos similares no afectados (80). Se ha señalado que el estriol sérico no conjugado en el suero de la embarazada con síndrome de Down en promedio disminuye en 27% en comparación con el embarazo no afectado, y constituye un mejor marcador del síndrome de Down, que la AFPSM (67).

Los valores normales del estriol libre (no conjugado) en plasma o suero materno se detallan en la gráfica V (80). Los valores mínimos mediables son de 0.66 ng/ml.

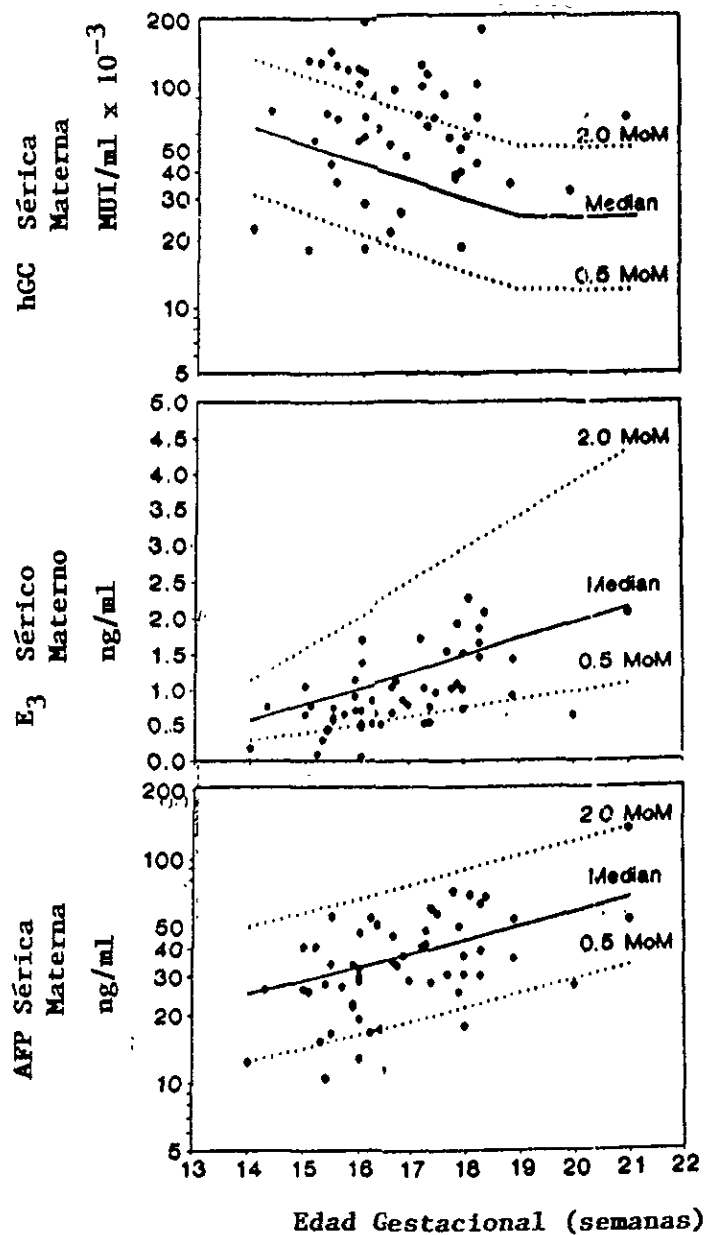
Los tres estrógenos, no siguen el mismo patrón: E1 y E2 se incrementan regularmente entre las semanas 16 y 40, mientras que E3 muestra un incremento bifásico: 1) de la semana 16 a la 30, su valor se dobla de 1.55 a 3.72 ng/ml; 2) de la semana 30 a la 40, se incrementa de 3.72 a 10.09 ng/ml, aumento de 2.7 veces (86).



Gráfica 5. Valores de estriol en mujeres con embarazos normales, en todo el embarazo  
Tomada de Cohen, M. (86 )

Parece ser que el estriol no conjugado (Ee) es probablemente la medición más conveniente del bienestar fetal, mientras que la estroma y el estradiol reflejan la función fetoplacentaria (84).

Los valores de hGC, estriol no conjugado (E3), y AFPSM en embarazos afectados con síndrome de Down se indican en la gráfica 6 (6).



Gráfica 6. Valores de hGC, E3 y AFPSM en embarazos afectados con Síndrome de Down. Cada punto de la gráfica representa un solo embarazo afectado. MOM=multiplos de la mediana. Tomada de Mac Donald, M.L (11)

## DIAGNOSTICO CON DNA.

El análisis del Acido Desoxirribonucleótico (DNA) es una **prueba directa** para detectar la presencia de una mutación en un individuo afectado. Para su identificación es preciso caracterizar al gen de la familia del paciente en estudio, antes de ofrecer una prueba prenatal directa. Si la familia no es portadora de la mutación, o el gen no se ha clonado, entonces se pueden hacer **pruebas directas** mediante análisis de enlace . (87).

### Identificación Directa.

Consiste en el análisis de la mutación en el DNA. Un gen está constituido por miles de pares de bases y la mutación puede involucrar a una o varias bases. En la Fibrosis Quística (FQ) el 70% de los casos es debida a la delección de tres pares de bases, en el restante 30% se han encontrado más de 500 mutaciones diferentes en el gen. En la acondroplasia el 98% de los casos se deben a una transición de guanina por adenina ó citocleotido número 1138 en el gen receto del factor tres de crecimiento de fibroblastos.

Hay dos esquemas para la identificación directa de anomalías moleculares:

1) análisis de endonucleasas de restricción, y 2) análisis de sondas de oligonucleotidos específicos . El análisis de endonucleasas de restricción utiliza enzimas para fragmentar el DNA. La presencia de una mutación lo hace irreconocible para la enzima de corte, pues evita su fragmentación. La modificación del tamaño de los fragmentos se identifica por técnicas como Southern blot y la autorradiografía, al compararse con el tipo de fragmentos de DNA obtenidos de los progenitores o hermanos.

También se puede identificar una mutación en forma directa mediante la técnica de hibridización que consiste en sintetizar químicamente dos hebras de DNA diferentes llamadas **sondas**. Estas se conjugan con las hebras de DNA en estudio, así se unirán solo las hebras de DNA complementario, mientras aquellas portadoras de una mutación no lo harán y se producirá un desajuste evitándose la hibridización, como sucede en padecimientos como la anemia drepanocítica.

Recientemente se ha reconocido que algunos padecimientos neurológicos como el síndrome X frágil, la distrofia miotónica y la corea de Huitington se

caracteriza por portar DNA amplificado, es decir un segmento de DNA que contienen múltiples copias de una secuencia de tres bases específicas que se transmiten como polimorfismos y cuya región circundante es inestable, lo que hace que ocurra una amplificación progresiva del número de copias de esta secuencia en generaciones subsiguientes y con ello que el padecimiento se “anticipe”, presentándose a edad más temprana en relación a los progenitores. El número de copias de una secuencia repetida puede identificarse directamente con la técnica Southern blot y la reacción de la Polimerasa en cadena (PCR).

Otros ejemplos de enfermedades diagnosticables por identificación directa son distrofia muscular de Duchenne-Becker, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Tay-Sachs, deficiencia de alfa-1-antitripsina, alfa y beta-talasemia, poliquistosis adenomatosa familiar, enfermedad de Gaucher, atrofia muscular raquídea y síndrome de Lesch-Nyhan (87).

#### Identificación Indirecta.

Permite inferir la presencia o ausencia de otro trastorno hereditario por la proximidad física a un rasgo genético medible en el cromosoma. Así la distrofia miotónica, se “**enlaza**” con un gen llamado *secretor*, que determina la presencia o ausencia de polisacáridos de grupos sanguíneos. De manera similar, la forma clásica de la hiperplasia suprarrenal congénita se relaciona con el haplotipo del locus del antígeno leucocitario humano 8HLA9 BW47; DR7. Se establece que hay enlace entre dos genes unidos, que mientras más cerca estén, mayor será la probabilidad de que se segreguen juntos durante la meiosis, y menor será la probabilidad de que haya entrecruzamiento entre ellos. De esta forma se puede rastrear una enfermedad en una familia por enlace a polimorfismos de restricción, para lo cual es necesario estudiar el DNA de la familia tanto en sus miembros afectados como en los sanos.

El análisis de enlace permite localizar los genes específicos por “**mapeo**” de marcadores cada vez más cercanos a un gen en estudio. Los ejemplos de trastornos actualmente diagnosticados por tales técnicas son la hemofilia A y B, la enfermedad poliquística renal autosómica dominante y recesiva, el síndrome de Marfan, la neurofibromatosis 1 y 2, y la enfermedad de Willebrand (87).

Desafortunadamente, los estudios familiares no siempre son informativos porque las secuencias que forman los polimorfismos de DNA pueden no ser



diferentes entre los dos cromosomas de un par o el sitio polimórfico aún muy lejos del gen en estudio. Tabla VI

Trastorno	Defecto Molecular	Indicaciones para diagnóstico por DNA	Método de estudio
Fibrosis quística	CFTR	Ambos padres portadores de una mutación conocida de CFTR	PCR para 32 mutaciones
	Mutación del gen	Un padre portador o afectado y el otro no estudiado Intestino ecógeno fetal Ausencia congénita bilateral de conductos deferentes	RFLP Búsqueda específica de una mutación desconocida
X frágil	Expansión de tripletes de pares de bases del gen FMR-1	Las embarazadas saben que son portadoras de premutación Antecedente familiar de autismo, retraso mental, retraso del desarrollo, en varones o mujeres	PCR Técnica Southern blot
Drepanocitemia	Mutación del gen de la Beta-globina	Los padres al nacer se saben portadores de la mutación HbS o HbC Un padre afectado; el otro portador o no estudiado	PCR
Hemofilia A	Mutación del gen del factor VIII	Antecedente familiar de varones afectados por hemofilia	Técnica Southern blot Análisis de enlace PCR múltiple
Incompatibilidad Rhesus D	Deleción del gen RhD	Mujer aloimmunizada RhD negativa con compañero heterocigoto RhD positivo Mujer RhD negativa con compañero heterocigoto, a la que se realiza un procedimiento invasor	

CFTR= Regulador transmembrana de la fibrosis quística; PCR= reacción en cadena de polimerasa; RFLP= polimorfismos de restricción de longitud fragmentos

Tabla VI. Diagnóstico prenatal con DNA de trastornos específicos  
Tomada de Grupta, G.K. (87)

### Identificación de Portadores.

El muestreo de heterocigotos de enfermedades genéticas se limita a poblaciones con mayor riesgo para una enfermedad.

Actualmente los métodos de DNA hacen posible buscar portadores asintomáticos de trastornos como la FQ y el retraso mental por el X frágil.

La caracterización molecular del gen de la FQ, ha originado la realización de programas de rastreo, pero la FQ está determinada por múltiples mutaciones en un gen, y sólo el 70% de los portadores son positivos para la mutación más frecuente (delta F508). Como resultado se requiere muestreo para múltiples mutaciones, y un resultado negativo, no descarta por completo la posibilidad de que la paciente sea portadora de las mutaciones más raras de la FQ.

Surgen situaciones difíciles porque no todas las mutaciones que producen una enfermedad genética particular pueden identificarse en la actualidad. Un ejemplo es la neurofibromatosis 1, en la que casi ninguna paciente afectada comparte la misma mutación del gen es muy grande. Por otra parte enfermedades con fenotipos muy disímiles están “relacionados” porque las mutaciones ocurren dentro del mismo gen, como sucede con la displasia tanatofórica y la acondroplasia.

### Fuentes del DNA para el diagnóstico prenatal.

Cada DNA individual está presente en el núcleo de todas las célula, por lo que en teoría cualquier célula nucleada es adecuada para el análisis del DNA, independientemente de que el gen en cuestión se transcriba o exprese. En la tabla VII se resumen las fuentes del DNA para el diagnóstico prenatal.

<i>Fuente</i>	<i>Edad gestacional</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Comentarios</i>
Blastómero del primero o segundo cuerpos polares Trofoectodermo	Preimplantación	Una célula o varias	Sólo se realiza en centros altamente especializados
Vellosidades coriónicas	9 a 10 semanas	10 µg de DNA	Las vellosidades aspiradas necesitan disección de decidua materna contaminante
Líquido amniótico	12 a 18 semanas	10 a 15 µg de DNA	Se requieren varias semanas en cultivo para obtener suficiente DNA para análisis
Sangre fetal	18 a 35 semanas	50 µg de DNA/ml de sangre	Los leucocitos son fuente de DNA
Células fetales en sangre materna	9 a 20 semanas	Focas células	Actualmente en fase de investigación <sup>8,29</sup>
Producto de la concepción/especimen de necropsia	—	Depende de la edad del tejido y las condiciones de almacenamiento	Se puede obtener DNA de la placenta, las membrana o segmentos fetales
Frotis de mucosa bucal	—	1 a 5 µg de DNA	Se puede obtener de los padres utilizando cepillos especiales y enviándolos a un laboratorio de referencia <sup>53</sup>

Tabla VII. Fuentes de DNA para diagnóstico prenatal.  
Tomada de Grupta, G.K. (87)

## **CRITERIOS DE SELECCION PARA EL DIAGNOSTICO PRENATAL.**

Cuando se establece el término de embarazo de alto riesgo, éste esta dado por la existencia de antecedentes de patología que constituye problemas básicos como: prematuridad, retardo en el crecimiento intrauterino, infección, asfixia y malformación congénita. Tabla VIII.

<p><b>PREGESTACIONAL:</b> Edad materna Consanguinidad Historia familiar Antecedente obstétrico previo Enfermedad materna</p> <p><b>GESTACIONAL:</b> Ultrasonido anormal Alfafetoproteína alterada Oligohidramnios o polihidramnios Infección materna Medicación</p>
---

Tabla VIII. Indicaciones para diagnóstico prenatal  
en base a factores de riesgo.  
Tomada de Pineda, J.P. (88)

La conjunción de diferentes estudios en los que se practicaron diagnóstico prenatal en 3750 embarazadas (12,60,62), señalan que las causas principales y sus porcentajes son:

1. Edad materna avanzada, usualmente después de los 35 años, en el 76% de los casos.
2. Presencia de aberraciones cromosómicas, en hijos previos, en padres o en la familia, en el 15%.
3. Enfermedades ligadas al X, en el 4.2%.

4. Otras, que comprenden al restante 4.8%, en el que se incluyen USG anormal, angustia materna, exposición durante el embarazo a drogas, infecciones o a otro ambiente dañino, consanguinidad, valores séricos maternos anormales de AFP. etc.

### METODOS DE DIAGNOSTICO PRENATAL.

El diagnóstico prenatal contempla una gama muy amplia de posibilidades tecnológicas. Los estudios pueden realizarse en el feto, en la placenta o en la madre. Tabla IX y X.

<b>Madre</b>	<b>Feto</b>	<b>Placenta</b>
Suero	Auscultación F.C.F Ecocardiografía Ultrasonido Amniocentesis Fetoscopía Cordocentesis Resonancia magnética nuclear	Biopsia de vellosidades coriales

Tabla IX. Técnicas utilizadas en el diagnóstico prenatal.  
Tomada de Pineda, J.P. (88)

4. Otras, que comprenden al restante 4.8%, en el que se incluyen USG anormal, angustia materna, exposición durante el embarazo a drogas, infecciones o a otro ambiente dañino, consanguinidad, valores séricos maternos anormales de AFP. etc.

### METODOS DE DIAGNOSTICO PRENATAL.

El diagnóstico prenatal contempla una gama muy amplia de posibilidades tecnológicas. Los estudios pueden realizarse en el feto, en la placenta o en la madre. Tabla IX y X.

Madre	Feto	Placenta
Suero	Auscultación F.C.F Ecocardiografía Ultrasonido Amniocentesis Fetoscopía Cordocentesis Resonancia magnética nuclear	Biopsia de vellosidades coriales

Tabla IX. Técnicas utilizadas en el diagnóstico prenatal.  
Tomada de Pineda, J.P. (88)

Los diferentes métodos pueden quedar enmarcados en dos categorías; los FENOTÍPICOS que analizan la anatomía fetal en búsqueda de un defecto y que son los más prometedores para el diagnóstico de tipo multifactorial, las displasias esqueléticas y los síndromes con malformaciones múltiples, para los que no se tiene causa genética clara, y los GENOTIPOS que son los que determinan el genotipo del feto, estos, requieren de células fetales para su estudio y son usados para la detección de desordenes cromosómicos y ciertas enfermedades mendelianas (89).

**VISUALIZACION FETAL:**

**- NO INVASIVAS**

Ultrasonografía

Radiografía

**- INVASIVAS**

Fetoscopía

Fetografía

Amniografía

**ESTUDIO DE TEJIDO FETAL**

Amniocentesis

Biopsia de vellosidades coriales

Fetoscopía

- Sangre fetal

- Biopsia de piel del feto

- Biopsia de hígado fetal

Cordocentesis

- Sangre fetal

Tabla X. Técnicas de diagnóstico prenatal.

Tomada de Pineda, J.P. (88)

## CONCLUSION.

La obstetricia ha tenido avances científicos significativos en este siglo. Hace algunos años, la culminación del embarazo era un misterio hasta el momento del nacimiento, sin embargo, con el avance significativo de la tecnología en la actualidad se puede tener un acceso directo e indirecto al feto, pudiéndose obtener información vital sobre su crecimiento y desarrollo. Hoy sabemos que cada individuo es portador de al menos 20 genes lesivos, que el 50% de los abortos espontáneos del primer trimestre es portador de alguna alteración cromosómica y que el 0.2% de la población porta un defecto cromosómico balanceado con implicaciones para la reproducción en etapas posteriores de la vida.

El diagnóstico prenatal se ha convertido en parte importante del asesoramiento obstétrico, que inicia con antecedentes familiares, que hace disminuir la incidencia de patología con suplementos vitamínicos como lo ha demostrado el uso de ácido fólico para la prevención de los defectos del tubo neural. Diversas técnicas han tenido gran difusión como lo es el ultrasonido, que por su inocuidad, alta sensibilidad y especificidad lo han convertido en el procedimiento más importante en el diagnóstico prenatal, además de ser una técnica de apoyo para la realización de otros procedimientos como la amniocentesis y la biopsia de vellosidades corionicas.

El descubrimiento de trastornos mutacionales desde defectos únicos, hasta los secuenciales (síndrome del X frágil), han permitido detectar a personas portadoras por análisis del DNA hasta en el 96% de los casos. Sin embargo, las técnicas de mayor difusión como lo es en primer lugar el ultrasonido y en segundo la realización de marcadores séricos maternos (AFP, hGC y estriol no conjugado) han permitido detectar alteraciones cromosómicas como el síndrome de Down hasta en un 70% (89). En la actualidad se encuentran en estudio otros marcadores como el péptido gonadotrófico urinario (UGP), también llamado fragmento central beta de la hGC, los estrógenos totales (Et) y la subunidad alfa libre de la hGC, en muestras urinarias, con lo que se han reportado inicialmente tasas de detección de alteraciones cromosómicas hasta en un 80% (90).

Aunque han surgido otras técnicas invasivas como lo son la embrioscopia, fetoscopia, cordocentesis, etc. no todas han tenido gran aceptación, ya sea por las limitantes técnicas, por la falta de experiencia, por la poca especificidad o por las tasas de pérdidas fetales secundarias al procedimiento.

La tecnología prenatal en la actualidad debe ser ofrecida no solo a los embarazos de alto riesgo, sino también a los de bajo riesgo, al practicarse el ultrasonido en forma rutinaria en las primeras semanas de desarrollo en una población en que la medida en que sea cada vez mayor, permitirá ofrecer un diagnóstico prenatal oportuno que redituará en el núcleo familiar y en la sociedad.

El diagnóstico prenatal permitirá tomar la decisión más acertada y con ello abrirse un nuevo horizonte correspondiente a la terapia fetal.

.....



## APENDICE.

### Método para medir los niveles de AFPSM con ajuste en base al peso (72).

Se adapta una ecuación a los datos de la gráfica 3 para evaluar la relación entre el MOM y el peso de la embarazada. La relación es casi lineal, pero se da un mejor ajuste de datos por medio de la función exponencial.

MOM esperado =  $10 ( 0.2658 - 0.00188 (\text{peso de la madre en libras}) )$ .

La ecuación es válida para pesos entre 90 y 280 libras. Si la mujer pesa menos de 90, se considera que pesará entre esta cifra exactamente para fines de cálculo y si pesa más de 280, se usará como límite esta cifra (280). La ecuación se emplea del siguiente modo:

1. Se calcula el MOM al dividir la cifra de AFP de la mujer, entre la mediana señalada por el laboratorio, que corresponda a la edad gestacional.
2. Se obtiene el MOM esperado para el peso de la mujer por el empleo de la ecuación anterior.
3. El MOM calculado se divide entre el MOM esperado, para que se produzca el MOM ajustado al peso.
4. El MOM ajustado al peso se utiliza para el cálculo de riesgo.

Ejemplo:

Edad gestacional = 16 semanas.

Peso de la embarazada = 175 libras.

Cifra de AFP = 15 ng/ml.

Mediana de AFP (16 semanas completas) = 33 ng/ml.

$$\text{a) MOM calculado} = \frac{\text{Cifra de AFP}}{\text{Mediana de AFP}}$$

$$= \frac{15 \text{ ng/ml}}{33 \text{ ng/ml}} = 0.45 \text{ ng/ml}$$

$$\text{b) MOM esperado} = 10 ( 0.2658 - 0.00188 (175) ) = 0.86$$

$$\text{c) MOM ajustado por peso} = \frac{\text{MOM calculado}}{\text{MOM esperado}} = 0.45 = 0.52$$

$$\text{d) MOM para interpretación} = 0.52$$

APENDICE. Tabla X

George J. Knight y cols. (72)

Cuadro de probabilidades individuales de conservar el embarazo con un feto con síndrome de Down al segundo trimestre, con base en MSAFP (múltiplos de la mediana), para edades maternas de 28 a 39 años

Edad	Todos los MoM									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
20	1230									
.3	—	—	—	—	—	240	250	270	290	300
.4	320	340	360	380	400	420	440	460	480	500
.5	320	340	360	380	400	420	440	460	480	500
.6	740	770	790	810	840	860	880	910	930	950
.7	980	1000	1030	1050	1070	1100	1120	1150	1170	1190
.8	1220	1240	1270	1290	1320	1340	1360	1390	1410	1440
.9	1460	1480	1510	1530	1560	1580	1600	1630	1650	1670
1.	1700	1740	1780	1820	1860	1900	1940	1980	2020	2060
Edad	Todos los MoM									
21	1140									
.3	—	—	—	—	—	220	240	250	270	280
.4	300	320	330	350	370	390	410	430	440	460
.5	480	500	520	540	560	580	610	630	650	670
.6	690	710	730	750	780	800	820	840	860	890
.7	910	930	950	980	1000	1020	1040	1070	1090	1110
.8	1150	1160	1180	1200	1220	1240	1270	1290	1310	1340
.9	1340	1360	1400	1420	1450	1470	1490	1510	1530	1560
1.	1540	1590	1630	1670	1710	1750	1790	1830	1870	1910
Edad	Todos los MoM									
22	1070									
.3	—	—	—	—	—	200	220	230	250	260
.4	240	250	310	330	340	360	380	400	410	430
.5	410	470	490	510	520	540	560	580	600	620
.6	610	660	690	720	740	760	780	800	820	850
.7	850	870	890	910	930	950	970	990	1010	1030
.8	1050	1080	1100	1120	1140	1160	1180	1200	1220	1240
.9	1240	1280	1300	1320	1350	1370	1390	1410	1430	1450
1.	1470	1570	1660	1750	1840	1930	2020	2110	2200	2290
Edad	Todos los MoM									
23	1000									
.3	—	—	—	—	—	192	210	220	230	250
.4	260	290	310	320	340	360	380	400	410	430
.5	420	440	460	470	490	510	530	550	570	590
.6	500	520	540	560	580	600	620	640	660	680
.7	790	810	830	850	870	890	910	930	950	970
.8	940	1010	1030	1050	1070	1090	1110	1130	1150	1170
.9	1190	1210	1220	1240	1260	1280	1300	1320	1340	1360
1.	1380	1570	1740	1920	2100	2280	2460	2640	2820	2990
Edad	Todos los MoM									
24	940									
.3	—	—	—	—	—	181	194	210	220	230
.4	250	270	290	300	320	330	350	370	380	390
.5	400	410	430	450	460	480	500	520	530	550
.6	570	590	600	620	640	660	680	690	710	730
.7	750	770	780	800	820	840	860	880	900	910
.8	930	950	970	990	1010	1030	1040	1060	1080	1100
.9	1120	1140	1150	1170	1190	1210	1230	1250	1260	1280
1.	1300	1480	1640	1810	1960	2100	2240	2400	2500	2600
Edad	Todos los MoM									
25	890									
.3	—	—	—	—	—	171	182	194	210	220
.4	230	250	260	270	290	300	320	330	340	360
.5	370	390	410	420	440	450	470	490	500	520
.6	540	550	570	580	600	620	640	650	670	690
.7	700	720	740	760	770	790	810	830	840	860
.8	880	900	910	930	950	970	980	1000	1020	1040
.9	1050	1070	1090	1100	1120	1140	1160	1170	1190	1210
1.	1220	1390	1550	1700	1840	1980	2100	2200	2300	2400

Mediciones de alfa-fetoproteína para detectar síndrome de Down

Cuadro de probabilidades individuales de conservar el embarazo con un feto con síndrome de Down al segundo trimestre, con base en MSAFP (múltiplos de la mediana), para edades maternas de 28 a 39 años

(Continuación)

Edad	Todos los MoM									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
26	840									
.3	—	—	—	—	—	162	173	185	196	210
.4	220	230	250	260	270	290	300	310	330	340
.5	360	370	380	400	410	430	450	460	480	490
.6	510	530	540	550	570	590	600	620	640	650
.7	670	680	700	720	730	750	770	780	800	820
.8	830	850	870	880	900	920	930	950	970	980
.9	1000	1020	1030	1050	1060	1080	1100	1110	1130	1140
1.	1160	1320	1470	1610	1750	1880	2000	2100	2200	2300
Edad	Todos los MoM									
27	800									
.3	—	—	—	—	—	153	164	175	186	197
.4	210	220	230	250	260	270	280	300	310	320
.5	340	350	360	380	390	410	420	440	450	470
.6	480	500	510	530	540	560	570	590	600	620
.7	630	650	660	680	700	710	730	740	760	770
.8	790	810	820	840	850	870	880	900	920	940
.9	950	960	980	990	1010	1020	1040	1050	1070	1080
1.	1100	1250	1390	1530	1660	1780	1890	2000	2100	2200
Edad	Todos los MoM									
28	760									
.3	—	—	—	—	—	145	155	166	176	187
.4	198	210	220	230	240	260	270	280	290	310
.5	320	330	350	360	370	390	400	410	430	440
.6	460	470	480	500	510	530	540	560	570	580
.7	600	610	630	640	660	670	690	700	720	730
.8	750	760	780	790	810	820	840	850	870	880
.9	900	910	930	950	970	980	1000	1010	1030	1050
1.	1040	1180	1320	1450	1570	1680	1780	1890	1990	2100
Edad	Todos los MoM									
29	720									
.3	—	—	—	—	—	138	148	158	168	178
.4	188	199	210	220	230	240	260	270	280	290
.5	300	320	330	340	350	370	380	390	410	420
.6	430	450	460	470	490	500	520	530	540	560
.7	570	590	600	610	630	640	660	670	680	700
.8	710	730	740	760	770	780	800	810	830	840
.9	850	870	880	900	910	920	940	950	960	980
1.	990	1130	1260	1380	1500	1610	1710	1800	1890	1980
Edad	Todos los MoM									
30	390									
.3	—	—	—	—	—	132	141	150	160	169
.4	179	190	200	210	220	230	240	250	270	280
.5	290	300	310	330	340	350	360	370	390	400
.6	410	430	440	450	460	480	490	500	520	530
.7	540	560	570	580	600	610	620	640	650	660
.8	680	690	710	720	730	750	760	770	790	800
.9	810	830	840	830	870	880	890	910	920	930
1.	940	1070	1200	1310	1420	1530	1630	1720	1800	1880
Edad	Todos los MoM									
31	650									
.3	—	—	—	—	—	125	135	142	151	161
.4	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260
.5	270	290	300	310	320	330	340	360	370	380
.6	390	400	420	430	440	450	470	480	490	500
.7	520	530	540	550	570	580	590	600	620	630
.8	640	660	670	680	690	710	720	730	740	760
.9	770	780	800	810	820	830	850	860	870	880
1.	900	1020	1130	1240	1350	1450	1540	1630	1710	1780

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

(Continúa en la siguiente página)

Cuadro de probabilidades individuales de conservar el embarazo con un feto con síndrome de Down al segundo trimestre, con base en MNAFP (múltiplos de la mediana), para edades maternas de 20 a 39 años (Continuación)

Edad	Todos los MoM	MoM	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
32	560	.3	148	156	164	175	182	191	200	210	220	230
		.4	240	250	260	270	280	290	300	310	320	330
		.5	340	350	360	370	380	390	400	410	420	430
		.6	430	450	460	470	480	490	500	510	520	530
		.7	520	540	550	560	570	580	590	600	610	620
		.8	620	640	650	660	670	680	690	700	710	720
		.9	720	740	750	760	770	780	790	800	810	820
		1.	820	840	850	860	870	880	890	900	910	920
Edad	Todos los MoM	MoM	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
33	450	.3	118	125	132	139	146	153	160	168	175	183
		.4	191	199	210	216	220	230	240	250	260	260
		.5	270	280	290	300	310	320	330	340	350	350
		.6	360	370	380	390	400	410	420	430	440	440
		.7	450	460	470	480	490	500	510	520	530	530
		.8	540	550	560	570	580	590	600	610	620	620
		.9	630	640	650	660	670	680	690	700	710	710
		1.	720	730	740	750	760	770	780	790	800	800
Edad	Todos los MoM	MoM	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
34	350	.3	92	97	103	108	114	119	124	129	134	139
		.4	148	155	161	167	173	179	186	192	198	204
		.5	210	220	230	240	250	260	270	280	290	290
		.6	270	280	290	300	310	320	330	340	350	350
		.7	330	340	350	360	370	380	390	400	410	410
		.8	400	410	420	430	440	450	460	470	480	480
		.9	470	480	490	500	510	520	530	540	550	550
		1.	540	550	560	570	580	590	600	610	620	620
Edad	Todos los MoM	MoM	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
35	270	.3	72	76	80	84	88	93	97	102	106	111
		.4	115	120	125	130	135	140	144	149	155	160
		.5	165	170	175	180	185	191	196	200	210	210
		.6	210	220	230	240	250	260	270	280	290	290
		.7	270	280	290	300	310	320	330	340	350	350
		.8	330	340	350	360	370	380	390	400	410	410
		.9	400	410	420	430	440	450	460	470	480	480
		1.	480	490	500	510	520	530	540	550	560	560
Edad	Todos los MoM	MoM	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
36	210	.3	56	59	62	65	69	72	75	79	82	86
		.4	90	95	97	101	105	108	112	116	120	124
		.5	128	132	136	140	144	148	152	156	160	164
		.6	168	175	177	181	185	189	193	198	200	210
		.7	210	210	220	220	230	230	240	240	250	250
		.8	260	260	270	280	280	290	300	310	320	320
		.9	330	330	340	350	350	360	370	380	390	390
		1.	400	410	420	430	440	450	460	470	480	480
Edad	Todos los MoM	MoM	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
37	165	.3	43	46	48	51	53	56	59	61	64	67
		.4	70	75	76	78	81	84	87	90	93	97
		.5	100	105	106	109	112	115	118	122	125	128
		.6	131	134	138	141	144	147	151	154	157	160
		.7	164	167	170	175	177	180	183	186	190	193
		.8	196	199	200	210	210	220	220	220	220	220
		.9	230	230	240	240	250	250	260	260	270	270
		1.	280	280	290	290	300	310	320	330	340	340

Cuadro de probabilidades individuales de conservar el embarazo con un feto con síndrome de Down al segundo trimestre, con base en MNAFP (múltiplos de la mediana), para edades maternas de 20 a 39 años (Continuación)

Edad	Todos los MoM	MoM	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
38	129	.3	34	36	37	39	41	44	46	48	50	52
		.4	54	56	59	61	63	66	68	70	73	75
		.5	72	80	82	85	87	89	92	94	97	99
		.6	102	104	107	109	112	114	117	120	122	125
		.7	127	130	132	135	137	140	142	145	147	150
		.8	152	155	157	160	162	165	167	170	172	175
		.9	177	200	220	230	270	290	300	320	340	350
Edad	Todos los MoM	MoM	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
39	100	.3	26	27	29	30	32	34	35	37	39	40
		.4	42	44	45	47	49	51	52	54	56	58
		.5	61	62	64	65	67	69	71	73	75	77
		.6	79	81	83	85	87	88	90	92	94	96
		.7	98	100	102	104	106	108	110	112	114	116
		.8	118	120	122	123	125	127	129	131	133	135
		.9	137	155	173	190	210	220	240	250	260	270

Clave: MoM = múltiplos de la mediana

Las probabilidades específicas para cada edad de la madre se representan en la cifra de la columna "todos los MoM". Para calcular el riesgo de una mujer particular, en primer lugar compare su edad y después localice el primer dígito de MoM en la columna de la izquierda, e iguala el segundo dígito con la hiler superior. Por ejemplo, una mujer de 20 años de edad con MoM 0.45 tiene probabilidades de 1.420 de conservar hasta el segundo trimestre al feto con síndrome de Down. Ello se compara con el riesgo específico de la edad en todas las mujeres de 20 años, que es de 1.230.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Drugan, A., O'Brueh, H.E., Gabino, R.S., Evans, M.T., : Prenatal Bioch Screen. *Reprod. Med.* 1992;37:403-408.
2. Cortés, Chr., Marin, R.R., Aguilar, N.S.: Epidemiología De Las Malformaciones Congénitas Externas. *Ginec. Obstet. Méx.* 1986; 54: 265-268.
3. Moaward,A.H.: A model for prospective analysis of prenatal death in prenatal group. *Am J Gynecol.* 1990;162:15-22.
4. Lowember, F.E.: Anomalías Congénitas. Punto de vista obstétrico. El aborto un enfoque multidisciplinario. UNAM. 1980.
5. Ceron, M.P: Causas de Muerte Prenatal en Instituciones de la Ciudad de México. *Bol. Med. Hosp. Inf. Méx.*, 1991; 48: 11.
6. Viterra V.C. Mortalidad perinatal. Tesis. Instituto Nacional de Perinatología. México. pp 57. 1991.
7. Mutchinich, O: Frecuencia e Impacto de las Malformaciones Congénitas Externas en México; Estructura Genética de la Población Mexicana. Lisker R. Ed. Salvat México, 1981.
8. Reyes,C.J.: Ultrasonografía en obstetricia. Ed. Interamericana, Primera edición, México,1992.
9. Garcia,R.F.,Hicks,G.J.:Diagnóstico prenatal por ultrasonografía. Estudio aleatorio de 3,000 pacientes. *Ginec Obst. Méx.* 1991; 59:323-7.
10. Drugan,A.J. Genetic conseling. *Clin Consult Obst Gynecol.* 1990;2:225.
11. MacDonald,M.L.,Wagner,R.M.,Slotnick,R.N.,Sensitivity and specificity of screening for Down syndrome with Alpha-Fetoprotein,hGC, uncojugated estriol, and maternal age. *Obst Gynecol.* 1991;77:63.
12. Avroy, A., Fanaroff, Martín, R.J.: Neonatal-Perinatal Medicine. Vol. 1. Disease of the Fetus and Infant. Ed. Mosby Year Book. Fifth Edition, USA. 1992.
13. Goodner,D.M. Diagnóstico genético prenatal. Perspectiva histórica. *Clin Obst Gynecol.* 1976:837-40.
14. Thompson,J.S. Genética médica. Ed. Salvat, Segunda edición. España. 1981.
15. Tjio,H.J. The cromosome number of man. *Hereditas.* 1956;42:1-6.
16. Lawler,S.D. Cromosomes studies in man; past achievements and recent advances. *J Clin Pathol* 1976;29:569-82.
17. Patric,J. Utilidad de la fetoscopia en el diagnóstico prenatal . *Clin Obst Ginecol* 1976:891-904.
18. Weiner,C.P. Importancia de la cordocentesis en el diagnóstico fetal. *Clin.Obst.Ginecol.* 1988, 2:275-82.
19. Avelov,G.: Alpha-Fetoprotein in oncogenesis and its association with malignat tumores. *Cancer Res.*1971;14:295-8.
20. Merkatz,I.R.:Association betwen low MSAFP and fetal chromosome abnormalities. *Am J Obst Gynecol* 1984;148:886-91.
21. Waper,R.J.: Biopsia de vellosidades croiónicas . *Clin. Obst. Ginecol.*;1988;2:317-33.
22. Jhonson, D.: Amniocentesis con fines genéticos a las 14 semanas o menos de gestación. *Clin. Obst. Ginecol.*1988;2:335-42.
23. Matisom R,D,: Resonancia magnética nuclear en el diagnóstico prenatal. *Clin. Obst. Ginecol.* 1988;2:343-51.
24. Holzgrewe,W.:Aplicaciones inmediatas y a largo plazo de la tecnología. *Clin. Obst. Ginecol.*1993;3:455-63.
25. Rossiter,B.J.:El proyecto del geneoma humano. *Clin. Obst. Ginecol.*1993;3:446-53.
26. Gomez,K.J.: Ultrasound screenig for fetal structural anomalies . *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1993;5:204-210.
27. Hegge,F.N.: An evaluation of the time of discovery of fetal malformation by an indication-based system for ordering obstetric ultrasound. *Obstet.Gynecol.* 1989;74:21-4.
28. Tecnical Bulletin No.16. American College of Obstetrics and Gynecology,1988.
29. Lawrence,D.P.: Role of amniocentesis in ultrasound-Detect fetal malformations. *Obstet. Gynecol.* 1986;68:153-5.
30. Patel,J.: Dianóstico genético prenatal y ultrasonografía. *Clin. Obst.* 1876
31. Constantine,G.,McCormack,J.: Comparative audit of booking and mid-trimester ultrasound scans in the prenatal diagnosis of congenital anomalies.*Prenat.Diagn.* 1991;11:905-914.

32. Luck, C.A.: Value of routine ultrasound scanning at 19 week. A four year study of 8,849 deliveries. *Brit. Med. J.* 1992;304:1474-8.
33. Williams, R.A.: Abnormal pregnancy sonogram selective indication for fetal karyotype. *Obstet. Gynecol.* 1987;69:15.
34. Nicolaides, K.H.: Rapid karyotyping in non-lethal fetal malformations. *Lancet.* 1986, 1:284
35. Rivera, M.E.: Utilidad de los marcadores ultrasonográficos de cromosopatías. *Clin. Obst. Méx.* 1997; 65:394.
36. Borrel, A.: Neonatal evolution of nuchal thickness in trisomy-21 fetus. *Obst. Ginecol.* 1998, 91:78-81.
37. Nicolaides, K.H., Azar, G., Byrner, D.: Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Brit. Med. J.* 1992;304:867-9.
38. Dru, E.C.: Ultrasound detection of genetic anomalies. *J. Reprod. Med.* 1992;37:419-25.
39. Kou Hong-Chang y cols: The primary application of three-dimensional ultrasonography in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:880-6.
40. Chan L. y cols: Diagnóstico de malformaciones congénitas mediante ultrasonografía bidimensional y tridimensional. *Clin. Obst Ginecol.*, 1977;1:45-63
41. Grether, G.P.: Diagnóstico prenatal. *Temas selectos en reproducción humana.* Instituto Nacional de Perinatología. 1ra. Edición. Méx. 1989
42. Behrmans: *Neonatal-perinatal medicine. Disease of fetus and infant.* The C.V. Mosby Company. Third Edition. USA. 1983
43. Karchmer, K., Aguilar, G.J.A., y cols: La amniografía como método de estudio de la motilidad gastrointestinal del feto humano in utero, su relación con el sufrimiento fetal crónico. *Gin Obst Méx.* 1967;22:303-17.
44. Patrick, J.: Utilidad de la fetoscopia en el diagnóstico prenatal. *Clin Obst. Ginecol.* 1976;891-904.
45. Reece, E.A.: Embrioscopia: A closer look at first-trimester diagnosis and treatment. *Am J Obst Gynecol.* 1992. 166:775-80.
46. Daffos F, et al. a New procedure for fetal blood sampling. Preliminary results of 53 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983;146:985
47. Bell, J.G. et. al Cordocentesis. *Curr Opin Obst. Gynecol.* 1993; 218-224
48. Harrison, M.R et. al. The unborn patient prenatal diagnosis and treatment. Second edition, 1991. U.S.A.
49. Weiner, C.P. y cols: Risks factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusión. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;165:1020-5.
50. Weiner, C.P. y cols. Importancia en la cordocentesis en el diagnóstico fetal. *Clin. Ginecol y Obst.* 1997, 1, 101-110
51. Antsaklis, A.I.: Cardiocentesis: An alternative method of fetal blood sampling for prenatal diagnosis of hemoglobinopathies. *Obst Gynecol.* 1992;79,630-3.
52. Stone, J.L.: Amniocentesis and chorionic villus sampling. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1993;5:211-7.
53. Lorrin, L.H., Linkins, S.E.: Alpha-fetoprotein. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976;124:533-54.
54. Penso, C.A.: Early amniocentesis: report of 407 cases with neonatal follow-up. *Obstet. Gynecol.* 1990;76:1032-6.
55. Hanson, F.W.: Early amniocentesis. Outcome, risks and technical problems at less than 12.8 weeks. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992;166:1707-1711.
56. Henry, G.P.: Early amniocentesis. *J Rep Med.* 1992;37:396-402.
57. Friedmann T.: Prenatal diagnosis of genetic disease. *Scientific American.* 1971;225,34-42.
58. Assel, B.G.: Single-operator comparison of early and mid-second trimester amniocentesis. *Obstet. Gynecol.* 1990;76:1032-6.
59. Leigh, S.J.: Diagnóstico prenatal de trastornos citogenéticos. *Clin Obst Ginecol.* 1976:841-51.
60. Grether, P.: Diagnóstico prenatal de 350 amniocentesis. *Ginec. Obst. Méx.* 1991;59:317-22.
61. Wapner, R.J., Jackson, L.: Biopsia de vellosidades coriónicas. *Clin. Obstet Ginecol.* 1988;2:317-59.
62. Hernandez, V.M.; Diagnóstico prenatal por medio de vellosidades corionicas. *Ginec. Obst. Méx.* 1991;59:211-24.
63. Rhoad, G., Jackson, L.G.: The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N. Engl. J. Med.* 1989;320:609-17.
64. Cowchock, F.S.: Empleo de la Alfa-Fetoproteína en el diagnóstico prenatal. *Clin. Obst. Ginecol.* 1976, 869-81.

65. Burton, K.B.: Incremento de alfa-fetoproteína en suero materno (MSAFP). Interpretación de datos y vigilancia clínica. *Clin. Obst. Ginecol.* 1988;2:283-93.
66. Beattie, W.G.: Structure and evolution of human alpha-fetoprotein induced from partial sequence of cloned cDNA. *Gene.* 1982;20:415-22.
67. Brock, D.H., Sutcliffe, R.G.: Alpha fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet.* 1972;2:197.
68. Douglas, W.H., Crandal, B.F.: Combining maternal age and serum alpha-fetoprotein to predict the risk of Down syndrome. *Obstet. Gynecol.* 1986;68:177-80.
69. Hershey, D.W. y cols: Combining maternal age and serum alpha-fetoprotein to predict the risk of Down syndrome. *Obstet. Gynecol.* 1986;68:177-80.
70. Crandal, B.F. y cols: Alpha-fetoprotein concentrations in maternal serum relation to race and body weight. *Clin Chem.* 1983;29:531.
71. Cuckle, H.S. y cols: Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down's syndrome. *Lancet.* 1984;1:926.
72. Knight, G.J. y cols: Empleo de las mediciones de alfa-fetoproteína sérica de la embarazada para detectar síndrome de Down. *Clin Obst. Ginecol.* 1988;2:295-315.
73. Hook, E.B. y cols: Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and live-born infant. *JAMA.* 1983;249:2034.
74. Simposn, J.L.: Low maternal serum alpha-fetoprotein and perinatal outcome. *Am J Obst. Gynecol.* 1987, 156:852-62.
75. Carreras De La P., Silva, M.J.: Propuesta de valores normales de alfa fetoproteína (AFP) en suero normal para la detección de defectos en el cierre del tubo neural (DCTN) y síndrome de Down (SD). Estudio preliminar. *Ginec. Obstet. Méx.* 1991;59:261-4.
76. Chubb, I.W. y cols: Acetylcholinesterase in human amniotic fluid: An index of fetal neural development. *Lancet.* 1979;1:688-90.
77. Drugan, A. y cols: Amniotic fluid alpha-fetoprotein and acetylcholinesterase in early genetic amniocentesis. *Obstet. Gynecol.* 1988;72:35-8.
78. Skau, K.A. y cols: Release of acetylcholinesterase from rat hemidiaaphragm preparations stimulate through the phrenic nerve. *Nature.* 1978;275:224-6.
79. Koenig, J. y col: Neural induction of the 16S acetylcholinesterase in muscle cell cultures. *Nature.* 1978;271:75-77.
80. Braunstein, G.D. y cols: Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy. *Am J Obstet. Gynecol.* 1976;126:678-81.
81. Ayala, A. y cols.: Subunidad alfa de coigonadotropina (alfa-hGC) en el embarazo normal. *Ginec. Obstet. Méx.* 1988;56:1-4.
82. Burton, B. y cols.: A prospective trial of prenatal screening for Down syndrome by mean maternal serum, alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol. *Am J Obstet. Gynecol.* 1993;169:526-30.
83. Fuchs, F. y cols: Endocrinology of pregnancy. Harper and row, publisher. New York, U.S.A, first ed., 1971, 32-65
84. Marthur, R.S. y cols: Application of plasma estriol estimations in the management of high-risk pregnancies. *Am J Obstet. Gynecol.* 1973;117:210-9.
85. Marthur, R.S. y cols: Application of plasma estriol estimations in the management of high-risk pregnancies. *Am J Obstet. Gynecol.* 1973;117:210-9.
86. Cohen, M. y cols: A radioimmunoassay for plasma unconjugated estrogens in normal pregnancy. *Am J Obstet. Gynecol.* 1974;118:200-9.
87. Gupta, G.K. y cols: Diagnóstico con DNA y el obstetra en ejercicio. *Clin. Ginec. Obst.* 1997;1:111-28.
88. Pineda, J.P.: Criterios de selección. Temas actuales de ginecología y Obstetricia. Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia. A.C. México. 1991, 69-75.
89. Hecher, K., Snidjers, R., Nicolaidis, K.: Screening for fetal chromosomal abnormalities by maternal serum biochemistry and ultrasound examination of fetal morphology. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1993;5:170-78.
90. Ross, H.L.: Estudio sérico materno para detectar trastornos genéticos fetales. *Clin. Ginecol. Obst.* 1971, 1:31-43.