
Diagnóstico prenatal I: Programa de diagnóstico prenatal de la Unidad de Genética Médica de La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Minolfa Prieto-Carrasquero¹, Antonio Molero², Noe Carrasquero³, Vinicio Paz⁴, Sandra González¹, Lennie Pineda-Del Villar¹, Alonso Del Villar⁵, Alicia Rojas-Atencio¹, Maribel Quintero¹, Walevska Fulcado¹, Rene Mena⁶ y Alissandra Morales-Machin¹.

¹Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, ²Unidad de Ultrasonido, Policlínica Maracaibo, ³Fundación Venezolana de Neurocardiología, Hospital Universitario de Maracaibo, ⁴Laboratorio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico de Maracaibo, ⁵Departamento de Computación, Facultad de Agronomía, Universidad del Zulia y ⁶Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

Palabras clave: diagnóstico prenatal, factores riesgo genético.

Resumen. La Unidad de Genética Médica de la Universidad del Zulia (UGM-LUZ) cuenta con un Programa de Diagnóstico Prenatal (PDxPN) a través del cual se identifican los Factores de Riesgo Genéticos (FRG) en las parejas que asisten a la consulta de Genética Prenatal, se aplican diferentes procedimientos de diagnóstico prenatal (DxPN) y se ofrece asesoramiento genético adecuado. El objetivo de este trabajo es mostrar los resultados preliminares obtenidos en el lapso comprendido entre enero 93 y diciembre 96 y estimular a grupos afines a desarrollar programas similares. La muestra analizada fue de 321 gestantes a quienes se les determinó los FRG, tomando en cuenta el motivo de consulta y/o los antecedentes de la historia clínica genética. Los FRG fueron: Edad materna avanzada (EMA), hijo previo con anormalidad cromosómica (HAC), antecedente de malformaciones congénitas (AMC), antecedente de defectos de cierre del tubo neural (ADTN), antecedente de cardiopatía congénita (ACC), alguno de los padres portador de anormalidad cromosómica (PAC), aborto habitual (AH), anormalidad ecográfica fetal (AEF), niveles anormales de alfafetoproteína sérica materna (AFPSM), OTROS: exposición a agentes potencialmente teratogénicos, antecedente de enfermedades mendelianas, enfermedades sistémicas maternas y ansiedad materna o en su pareja. De acuerdo a los FRG se diseñó el plan de DxPN, el cual contempló: Ecografía fetal (EF), ecocardiografía fetal (EcF), amniocentésis (ACT), cordocentésis (CCT) y/o determinación de niveles de

AFPSM. El 70% de las gestantes presentó sólo un FRG, el 58,4% consultó en el 2do. trimestre de la gestación y la EMA fue el FRG más frecuente (40,3%) seguido de HAC, AEF, AMC, ACC, AH, ADTN, PAC, y de OTROS. Los procedimientos de DxPN fueron específicos y permitieron valorar el estado de salud del producto y el diagnóstico de los anormales. La identificación de los FRG permitió ofrecer un plan de DxPN que dió respuesta a las necesidades de las parejas y demostró la utilidad de la aplicación de un Programa de DxPN integral y multidisciplinario dirigido a toda gestante con el fin de identificar las de alto riesgo genético.

Prenatal diagnosis I: prenatal diagnosis program at the Medical Genetic Unit, University of Zulia, Maracaibo-Venezuela.

Invest Clín 1998; 39(2): 97- 116.

Key words: Prenatal diagnosis, genetic risk factors.

Abstract. The Prenatal Diagnosis Program of the Medical Genetic Unit of University of Zulia has the following objectives: Identification of Genetic Risk Factors (GRF) in those couples who attend to the Prenatal Genetic Clinic, application of different prenatal diagnostic procedures (PDP), and providing adequate genetic counseling. The goal of this paper is to show preliminary results obtained between January 1993 and December 1996. Three hundred and twenty one pregnant women were analyzed by determining the GRF and taking into account the genetic clinical history. The GRF analyzed were: Advanced maternal age (AMA), congenital malformations history (CMH), previous child with chromosomic anomalies (PCCA), defects of neural tube history (DNTH), congenital heart disease history (CHDH), any parent carrier of chromosomic anomaly (PCA), habitual abortion (HA), abnormal fetal echography (AFE), altered maternal serum levels of alpha-feto-protein (AMSAFP) and OTHERS: exposure to teratogenic agents, history of mendelian diseases, maternal systemic diseases and anxiety in the mother or in her partner. The PDP was designed according to the GRF, which included fetal echography (FE), fetal echocardiography (FEc), amniocentesis (AMN), chordocentesis (CCT) and AMSAFP. Results showed that 58.4% of the expectant mothers asked for counseling during the 2nd trimester, 70% of the total showed only one GRF, and AMA was the most frequent GRF found (40.3%), followed by PCCA, AFE, CHDH, HA, DNTH, PCA, and OTHERS in that order. The specific PDP applied to the identified GRF allowed a health evaluation of the fetus. The GRF identification gave the opportunity of establishing a Prenatal Diagnostic Program producing a response to the couple's needs and showed the utility of an integral and multidisciplinary management directed to any expecting mother in order to identify any high GRF.

Recibido: 28-4-97. Aceptado: 3-6-98.

INTRODUCCIÓN

Cualquier recién nacido vivo o muerto, tiene una probabilidad de 30-60 x 1.000, de presentar al nacimiento algún tipo de defecto congénito (1,2,3). Muchos de estos defectos son susceptibles de ser diagnosticados durante la vida intrauterina (2,4). El Diagnóstico Prenatal (DxPN) ha facilitado, en primer lugar, la investigación de la etiología de numerosas entidades con herencia mendeliana o multifactorial; y en segundo lugar, que el genetista se proyecte en la comunidad, a través de la ejecución de programas de detección colectiva de condiciones patológicas mucho más frecuentes, como son los defectos congénitos debido a anomalías cromosómicas y las alteraciones dismorfológicas. Mediante la instrumentación de programas de detección antenatal de trastornos congénitos hereditarios y/o parcialmente hereditarios se pueden determinar los factores de riesgo genético (FRG) de un grupo poblacional, ofrecer la oportunidad del diagnóstico precoz intrauterino, y por último, pero no menos importante, proporcionarle a la pareja la posibilidad de disminuir la carga de ansiedad muchas veces innecesaria durante el embarazo (2,4,5). El DxPN de la mayoría de los trastornos congénitos hereditarios y/o parcialmente hereditarios puede resultar costoso si se toman en cuenta los requerimientos de infraestructura, equipos y personal capacitado. En Venezuela, exis-

ten reportes de casos o enfoques aislados en el área (6,7,8,9,10); sin embargo no existen Programas de DxPN, aplicados a la población con FRG conocidos previamente. En la Unidad de Genética Médica de la Universidad del Zulia (UGM-LUZ) desde enero de 1.993, se desarrolla un Programa de DxPN que persigue fundamentalmente: 1) Identificar los FRG de la población consultante; 2) El DxPN de defectos congénitos mediante técnicas no invasivas de invasivas diferentes defectos congénitos hereditarios o no; y 3) Permitir la oportunidad de conocer el verdadero estado de salud de la descendencia de cada una de las parejas que allí consultan. Este programa permite el diagnóstico citogenético de cromosomopatías mediante el análisis de vellosidades coriales, líquido amniótico y/o sangre fetal; la identificación ecográfica de defectos dismorfológicos a partir de las 12 semanas de gestación mediante la realización seriada del estudio ecográfico fetal de alta resolución; la detección de cardiopatías congénitas estructurales y/o funcionales en el feto a partir de las 16sg a través de la ecocardiografía fetal de alta resolución; y la dosificación de marcadores séricos maternos de cromosomopatías, tales como la alfafetoproteína sérica materna (AFPSM). El objetivo de este trabajo es presentar los resultados preliminares de este programa y estimular a grupos afines a desarrollar programas similares al nuestro.

MATERIALES Y MÉTODO

Entre enero 93 y diciembre de 96, en la Consulta de Genética Prenatal de la UGM-LUZ fueron atendidas 321 gestantes y/o parejas gestantes, a quienes se les elaboró una Historia Clínica Genética con datos de identificación de la gestante y su pareja, historia obstétrica pasada y del embarazo actual, antecedentes familiares y la construcción de una genealogía con al menos 3 generaciones. (Fig. 1).

Se incluyeron factores de riesgo genético (FRG) conocidos tales como: Edad materna avanzada (EMA), hijo previo con anormalidad cromosómica (HAC), hijo previo con malformación congénita (HMC), historia positiva de defecto de cierre del tubo neural (ADTN), alguno de los padres portador de anormalidad cromosómica (PAC), historia positiva de cardiopatía congénita (ACC), aborto habitual u otras fallas reproductivas (AH), anormalidad ecográfica fetal (AEF), alteración de la alfa-fetoproteína sérica materna (AFPSM), y (OTROS) donde se incluyeron exposición a agentes potencialmente teratogénicos, enfermedades sistémicas maternas (diabetes mellitus, distiroidismos, colagenopatías) y ansiedad en la pareja.

De acuerdo al o los antecedentes referidos por la paciente/pareja y al o los FRG identificado(s), se diseñó el plan de DxPN. Los procedimientos de DxPN se programaron de acuerdo a las indicaciones de estas técnicas y a la edad gestacional de la gestante. (Fig. 2).

Ecografía fetal

Todos los estudios fueron realizados por un especialista ginecobs-tetra-ecografista, quien utilizó un ecógrafo de alta resolución, marca Hitachi, modelo A-505, con transductores lineales de 3.5 y 5 MHz. Fueron indicados 3 ecogramas fetales seriados a todas las gestantes, el primero entre las 10-14 sg por vía transvaginal; el segundo entre las 18-22 sg, y el tercero entre las 26-30 sg, ambos por vía transabdominal. Se tomaron las siguientes medidas antropométricas fetales: Diámetro biparietal (DBP), circunferencia cefálica (CC), circunferencia abdominal (CA), longitud del fémur (LF), longitud del húmero (LH), longitud de la tibia (LT), índice cefálico (IC), relación DBP/LF, diámetro occipito frontal (DOF), peso fetal aproximado (PFA), además de la cantidad del líquido amniótico, ubicación y características de maduración de la placenta. La evaluación de las medidas antropométricas fetales se realizó en base a tablas de referencia para los percentiles 3, 50 y 97, establecidas por este Centro.

Ecocardiografía fetal

El ecocardiograma fetal fue realizado entre las 16-40 sg a toda gestante con riesgo incrementado para defectos cardíacos congénitos en su descendencia, por un especialista cardiólogo infantil-ecocardiografista fetal. Se utilizaron un ecocardiógrafo marca Siemens, modelo Sono-line CF y un ATL (Advanced Technology Laboratories), modelo Ultramark 9 HDI, con transductores sectoriales

UNIVERSIDAD DEL ZULIA FACULTAD DE MEDICINA UNIDAD DE GENETICA MEDICA	Fecha de Consulta: _____ Historia Clínica No.: _____ Medico Referente: _____ Lugar de trabajo: _____
--	---

I. DATOS DE IDENTIFICACION DE LA PAREJA:

B1: _____ EDAD: _____ años
Nombre - Apellidos Paterno y Materno

Lugar y Fecha de Nacimiento: _____
País Estado Dto./Municipio Día Mes Año

C1: _____ EDAD: _____ años
Nombre - Apellidos Paterno y Materno

Lugar y Fecha de Nacimiento: _____
País Estado Dto./Municipio Día Mes Año

Dirección Completa: _____
Teléfono: _____

II. ANTECEDENTES:

a.) Preconcepcionales: Menarca: _____ Ciclos: _____
Gestas: _____ Paras: _____ Abortos: _____
Cesáreas: _____ Mortinatos: _____ Especificar: _____

b.) Patológicos Personales: B1: _____
C1: _____

c.) Patológicos Familiares: _____

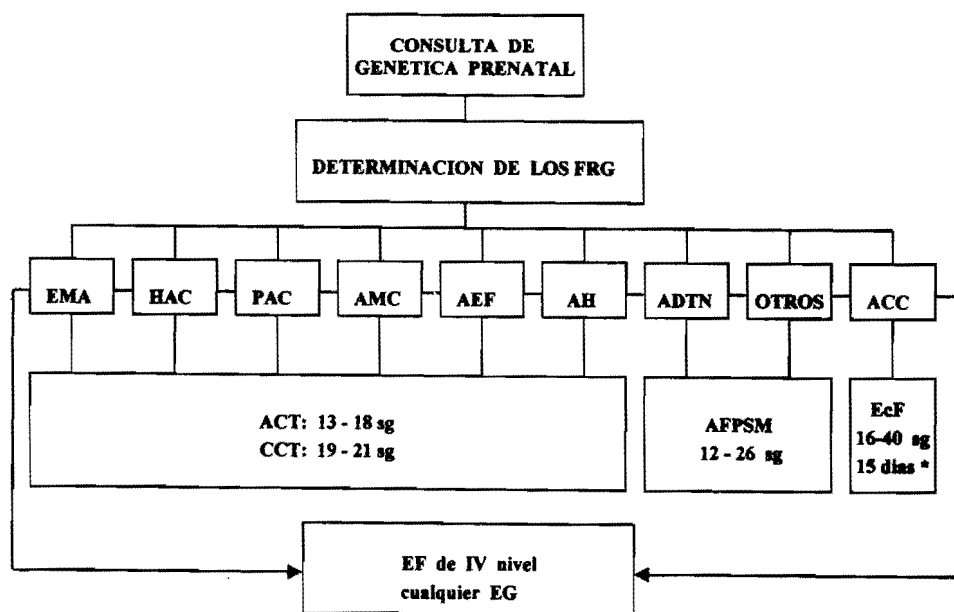
III. DATOS EMBARAZO ACTUAL:

FUM: _____ EG (FUM): _____ EG (ECO): _____ Teratógenos: Biológicos: _____
Físicos: _____ Químicos: _____ Especificar: _____
FPP: _____ Evolución hasta el momento: _____

IV. GENEALOGIA: (3 generaciones)

B1: integrante masculino de la pareja. C1: integrante femenino de la pareja
FUM: fecha última menstruación. EG: edad gestacional. ECO: ecografía.
FPP: fecha probable de parto

Fig. 1. Modelo de historia clínica utilizada en el Programa Diagnóstico Prenatal de la UGM-LUZ.



FRG: factores de riesgo genético; EMA: edad materna avanzada; HAC: hijo previo con anomalía cromosómica; PAC: alguno de los padres con anomalía cromosómica; AMC: antecedente malformación congénita; AEF: anormalidad ecográfica fetal; AH: aborto habitual; ADTN: antecedente defecto de cierre tubo neural; ACC: antecedente cardiopatía congénita; OTROS: exposición a teratógenos, ansiedad; ACT: amniocentésis; CCT: cordocentésis; AFPSM: alfafetoproteína sérica materna; EcF: ecocardiografía fetal; EF: ecografía fetal; sg: semanas de gestación. (*): vida post natal

Fig. 2. Flujograma representativo del manejo de las parejas en el Programa Diagnóstico Prenatal de la UGM-LUZ.

de 3.5 y 5 MHz y línea de 3.5 MHz. Se efectuaron, al menos 2 evaluaciones durante la gestación o tantas veces como fue necesario de acuerdo a la evolución del caso, y un control 15 a 30 días después del nacimiento del producto para verificar cierre del conducto arterioso y del forámen oval y descartar posibles falsos negativos durante la vida intrauterina, tales como la coartación de aorta y los drenajes venosos pulmonares anómalos.

Amniocentesis y cordocentesis

A toda paciente con riesgo incrementado para anomalías cromosómicas en su descendencia, se le ofreció la opción de la amniocentésis si consultó antes de las 18 sg; o cordocentésis si consultó entre las 19-23 sg. A cada una de ellas se les informó acerca de las alcances y limitaciones del diagnóstico citogenético prenatal, así como también de los riesgos de complicaciones maternas y fetales a consecuencia del

procedimiento (amniocentésis o cordocentésis). Estos procedimientos invasivos de DxPN fueron realizados por un ginecobstetra bajo la guía de un estudio ecográfico, previa evidencia de la vitalidad fetal, edad gestacional, posición del feto y de la placenta y lugar óptimo de punción. Luego se evaluaron por ecografía el estado de integridad del feto, del cordón umbilical y de la placenta. Para la amniocentésis se utilizó aguja raquídea calibre 20 ó 22 x 3 1/2". En cada caso fueron extraídos 1cc de líquido amniótico por semana gestacional. En el caso de que el procedimiento practicado fue la cordocentésis, se extrajeron 2cc de sangre fetal heparinizada del cordón umbilical a 2 cms del sitio de su inserción placentaria. En este caso, a la gestante también se le extrajeron 2 cc de sangre periférica heparinizada, a fin de determinar y comparar el volumen corpuscular medio (VCM) con la muestra fetal. Un VCM igual o mayor a 100 fl fue considerado comprobatorio de sangre de origen fetal.

Las muestra fetales fueron cultivadas y procesadas mediante técnicas de obtención cromosómica convencional y de coloración con Tripsina-Giemsa. Se analizaron 20 metafases por caso con fotomicroscopio de luz, fotografiándose 2 a 3 por paciente, con las cuales se construyó el cariotipo.

Alfafetoproteína serica materna (AFPSM)

Su determinación se realizó mediante técnica de radioinmunoen-

sayo utilizando estuches marca Amersham. Los valores absolutos del laboratorio fueron obtenidos en ng/dL y se correlacionaron con los múltiplos de la mediana (M.O.M.) establecidos previamente entre las 12-27 semanas de embarazo.

RESULTADOS

En el periodo analizado fueron atendidas 321 gestantes, con edades comprendidas entre 15 y 47 años. La edad materna promedio fue de 31,9 años con una DS de 7,27. Al momento de la primera consulta, el 40,3%(129/321) estuvo constituido por gestantes de 35 y más años de edad y el 59,7% por mujeres menores de esta edad. El 31,2% de las gestantes consultaron en el transcurso del primer trimestre del embarazo, el 58,4% en el segundo y el 10,4% en el tercero (Tabla I).

La Tabla II muestra que en el 95,5% (306/321) de las pacientes se encontró algún tipo de FRG, refiriendo el 70% de ellas sólo uno de ellos, el 25,8% dos o más y en el 4.1% no se encontró ningún FRG.

En la Fig. 3, se puede observar que la edad materna avanzada (EMA) fue el FRG más frecuente 40,3% (129), seguida sucesivamente por: hijo previo con anomalía cromosómica (HAC): 10,4% (33), anomalía ecográfica fetal (AEF): 9,0% (28), hijo previo con malformaciones congénitas (AMC): 6,8% (21), historia positiva en familiar de 1er. orden con cardiopatía congénita (ACC): 6,8% (21), pareja con antecedentes de aborto habitual (AH):

TABLA I
DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD MATERNA Y GESTACIONAL DE 321
PAREJAS DEL PROGRAMA DE DIAGNÓSTICO PRENATAL DE LA UGM-LUZ

Edaad Materna Años	1er. Trim. (<12 sg)		2do. Trim. (12-24 sg)		3er. Trim. (>24 sg)		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 35	67	(20.81)	102	(31.67)	23	(7.24)	192	(59.7)
35 ó más	33	(10.41)	86	(26.70)	10	(3.17)	129	(40.3)
Total	100	(31.22)	188	(58.37)	33	(10.41)	321	(100)

F de I: UGM - LUZ

sg: Semanas de Gestación; Trim: Trimestre

TABLA II
FACTORES DE RIESGO GENÉTICO EN 321 PAREJAS DEL
PROGRAMA DE DIAGNÓSTICO PRENATAL EN LA UGM-LUZ

No. FRG	No. Casos	%
Ninguno	13	4.1
1	225	70.1
2	74	23.1
3 ó más	9	2.7
Total	321	100.0

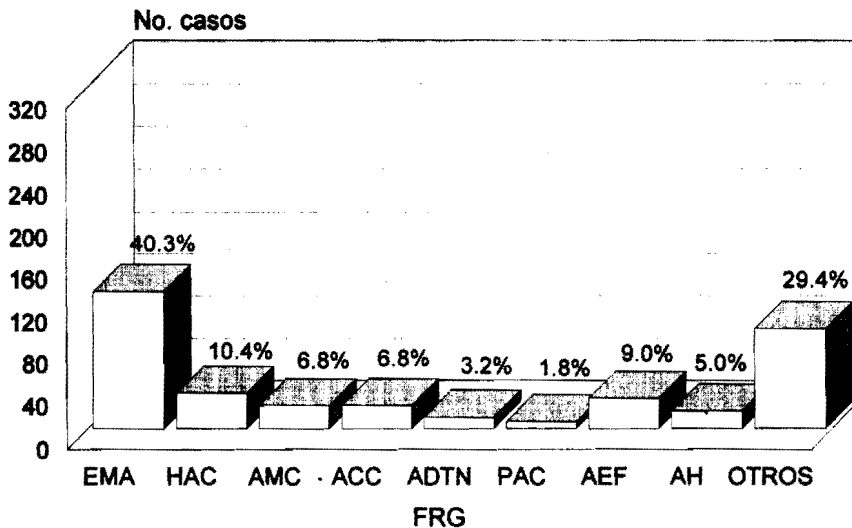
F de I: UGM - LUZ

FRG: Factores de riesgo Genético.

5,0%(16), antecedente familiar de defecto de cierre del tubo neural (ADTN): 3,2% (10), alguno de los padres portador de anomalía cromosómica (PAC): 1,8% (6), y OTROS: 29,4% (94), donde se incluyeron todas aquellas parejas que refirieron antecedentes tales como: ocurrencia de enfermedades mendelianas: (2 por Hemofilia A y 1 por Distrofia Muscular de Duchenne), exposición a agentes potencialmente teratógenos físicos (radiaciones: 19), químicos (medicamentos: 23 y drogas: 1) y biológicos (virus de rubeola: 10, de

varicela: 5), enfermedades sistémicas maternas (diabetes mellitus: 1, hipotiroidismo: 2) y ansiedad en los padres: 30.

Los procedimientos de DxPN utilizados y sus resultados son mostrados en la Tabla III. Aunque la Ecografía Fetal (EF) fue sugerida en el 100% de los casos, sólo se realizó en 312, ya que 9 pacientes sólo asistieron a la primera consulta y no se realizaron ninguno de los procedimientos de DxPN sugeridos; sin embargo esta fue la técnica más utilizada, resultando anormal en el



EMA: edad materna avanzada; HAC: hijo previo anomalía cromosómica; AMC: antecedente malformación congénita; ACC: antecedente cardiopatía congénita; ADTN: antecedente defecto tubo neural; PAC: anomalía cromosómica parental; AEF: anomalía ecográfica fetal; AH: aborto habitual; OTROS: teratógenos, enfermedades maternas, enfermedades mendelianas, ansiedad. FRG: factores de riesgo genético.

Fig. 3. Frecuencia (%) de los factores de riesgo genético en 321 pacientes del Programa Diagnóstico Prenatal de la UGM-LUZ.

5,29% (17), seguida de la Amniocentésis (ACT) en 249 casos con resultados anormales en 2.40% (6); la Ecocardiografía Fetal (ECF) en 57 casos con resultados adversos en 3,5% (2), los niveles de AFPSM en 33 casos con anomalía en el 9,09% (3) y la Cordocentésis (CCT) en 21 casos, donde se reportaron 2 cariotipos anormales (9,52%), los cuales fueron confirmatorios de 2 de los cariotipos anormales hallados en líquido amniótico.

Cabe mencionarse que en el 0,74% (2/270) procedimientos invasivos practicados se presentaron complicaciones inmediatas que pu-

dieran haber sido atribuidas al procedimiento por presentarse entre los 8 días consecutivos a la práctica del procedimiento (sangramiento vaginal, contracciones uterinas dolorosas y/o aborto).

Los resultados citogenéticos fueron entregados en consulta de asesoramiento genético a cada paciente y/o pareja entre 10-18 días (promedio 12,3) para las muestras de líquido amniótico, y entre 3-7 días (promedio 5,2) para las muestras de sangre fetal. En el 2,8% (7/249) de las muestras de líquido amniótico no se obtuvo cariotipo, debido a contaminación micótica o

TABLA III
RESULTADOS ANORMALES Y CONDICIONES PATOLÓGICAS SEGÚN
EL PROCEDIMIENTO DE DIAGNÓSTICO PRENATAL UTILIZADO

Tipo de Procedimiento	Resultado Anormales / No. casos (%)	Condición Diagnosticada	
EF	17/312 (5.29)	Hidrops Fetal No Inmune	4
		Hidrocef./Ventric	4
		Higroma Quístico	3
		Def. Cierre Tubo Neural	2
		Displas. Esqueléticas	2
		Megavej./Obst. Val. Post.	1
		Gastrosquisis	1
ACT	6/249 (2.40)	47,XX, +21	1
		45,X	1
		46,XX, 21 q-	1
		47,XX o XY, +13	2
		47,XX, +18	1
CCT	2** /21 (9.52)	45,X	1
		46,XX, 21q-	1
EcF	2/57 (3.5)	APSI	1
		HVI	1
AFPSM	3/33 (9.09)	Higroma Quístico	1
		45,X	1
		Madre Rh-	1

F de I: UGM-LUZ

EF: Ecografía fetal; ACT: amniocentesis; CCT: cordocentesis; EcF: ecocardiografía fetal; AFPSM: alfafetoproteína sérica materna; APSI: atresia pulmonar con septum intacto. HVI: Hipoplasia del ventrículo izquierdo.

* No asociada a espina bífida. ** corroborando resultados citogenéticos obtenidos en 1161quido amniótico.

bacteriana de las muestras o a fallas técnicas del cultivo. Sólo en el 1,48% (4/270) de los casos fue posible repetir el procedimiento para la toma de muestra fetal debido a la falta de obtención de resultados citogenéticos.

El DxPN en las distintas modalidades se correlacionó con el resultado post natal o post mortem en el 79,31% (533/672) de los casos. La correlación fue establecida a través

del examen clínico post natal, estudios anatomopatológicos, estudios de radioimagen post natales, estudios citogenéticos en sangre periférica/piel y/o entrevista telefónica; según hubiese sido el caso. En el resto fue imposible conocer el resultado del producto de la concepción después del nacimiento debido a falta de comunicación con los padres (cambio de dirección de habitación, falta de respuesta telefónica y/o ina-

sistencia a consulta de control post natal).

Las pacientes atendidas en su mayoría eran procedentes del estado Zulia 206 (64,2%); y el resto fueron referidas de los estados Trujillo (52/16,2%), Falcón (49/15,3%), Táchira (9/2,8%) y Bolívar (5/1,5%). Los centros privados de atención médica fueron los que más refirieron pacientes a esta consulta 203/321 (63,2%) en relación a los públicos representados por el 36,4% restante.

DISCUSIÓN

La importancia de conocer el tipo y número de FRG presentes en nuestra población, permite orientar adecuadamente los Programas de DxPN y conocer acerca del verdadero estado de salud del producto de la concepción desde la vida intrauterina. La presencia de un mayor número de FRG es sugestivo de una mayor probabilidad de afectación del producto. Esto pudo evidenciarse en aquellas parejas con 2 o más FRG, ya que aún siendo este el grupo minoritario (25,8%), fue en él, donde se presentaron 4 de las 6 aneuploidias diagnosticadas prenatalmente.

Otro aspecto a destacar, es que la mayoría de las pacientes (58,1%) que solicitaron asesoramiento genético prenatal, lo hicieron durante el 2do. trimestre de la gestación, lo cual no permitió planificar algunos de los procedimientos diagnósticos, tales como la determinación de AFPSM y la ecografía fetal transvaginal, a partir de los cuales se pudiera

reorientar el manejo en algunas pacientes (11,12). Sin embargo, en el grupo de madres menores de 35 años de edad, pudo observarse una tendencia a consultar más tempranamente, esto es sugerente de la conciencia que este grupo tiene de sus riesgos, al reconocer la necesidad de asesoramiento genético prenatal y de las opciones diagnósticas disponibles en la actualidad. Esta tendencia es compartida por otros grupos poblacionales, y al parecer se ve influenciada por el nivel instruccional de las pacientes y las opciones reproductivas que cada pareja reconoce que tiene en un momento determinado. (13).

En cuanto a los FRG analizados en este trabajo:

Edad materna avanzada

La edad materna avanzada fue el FRG más frecuente en la muestra analizada, en donde el 40.3% de las gestantes tenían 35 ó más años de edad, lo cual no difiere de lo publicado en otras series.(14,15). Esta es la indicación más frecuente de DxPN citogenético en la mayoría de los países; ya que la misma se ha asociado con anomalías cromosómicas por no disyunción, especialmente la trisomía 21, seguida de las trisomías 18, 13; entre los autosomas; y dentro de las anomalías de los cromosomas sexuales, las aneuploidías 47,XXY y 47,XXX (1,16). Aunque se cree que esta asociación es debida a defectos en la segregación cromosómica, hasta ahora no existen suficientes datos que expliquen tal asociación (17,18,19). Han

sido postuladas varias hipótesis para explicar el efecto de la edad materna avanzada en los trastornos de no disyunción cromosómica. Sin embargo, ninguna de estas hipótesis ha sido totalmente comprobada. (17,18,20,21, 22,23,24).

Ha sido observado en varias poblaciones, una tendencia a disminuir la edad materna promedio (35 años) relacionada con la frecuencia incrementada de aneuploidías. (14, 25,26); y en Venezuela, se han obtenido resultados similares (15). Esta tendencia tiene consecuencias importantes en el asesoramiento genético y para el diagnóstico prenatal, ya que el personal médico involucrado en esta responsabilidad debe proponer a las gestantes, pruebas de pesquisaje, a edades cada vez más precoces, que permitan la selección de mujeres con riesgo de tener hijos con alguna AC. En este trabajo, no pudo establecerse la edad materna a la cual comienza a presentarse el riesgo de tener un hijo con AC, fundamentalmente por el pequeño número de AC diagnosticadas. Sin embargo, 4 de las 6 aneuploidías diagnosticadas prenatalmente fueron en gestantes mayores de 35 años.

Hijo previo con anomalía cromosómica

En ninguna de las gestantes que consultaron por tal motivo (33/10.4%), se registró recurrencia de AC. Sin embargo, es importante mencionar que para el asesoramiento genético de estas parejas debe tomarse en cuenta que el antecedente

de un hijo previo con alguna aneuploidía por trisomía libre, incrementa el riesgo de recurrencia en aproximadamente 1-2%, independientemente de la edad materna para la próxima gestación (2). En estas parejas es en quienes resulta más palpable la carga de ansiedad presente en los padres que ya han tenido un hijo afectado, ya que bajo ninguna circunstancia quieren volver a pasar el trauma de un hijo con este tipo de problemas.

Anormalidades en la ecografía y en la biometría fetal - marcadores ecográficos de cromosomopatías

En 4 de las 6 aneuploidías diagnosticadas prenatalmente hubo características dismorfológicas o alteraciones biométricas fetales, como para sospechar la existencia de AC en el producto. Mas aún, el tipo de hallazgo ecográfico fetal orientó fuertemente el diagnóstico presuntivo; como fue la presencia de higroma quístico cervical, hipoplasia de corazón izquierdo y mediciones ligeramente por debajo del percentil 3 de las variables LF, LH y PFA, en el caso de la mosomía del X; el retardo del crecimiento intruterino, onfalocele, hipoplasia renal bilateral y oligohidramnios en la trisomía 18; la presencia de probosis, microcefalia y polidactilia en uno de los fetos con trisomía 13; y de microcefalia, polidactilia y anomalías renales en el otro feto con trisomía 13. Por ello, es necesario enfatizar que, tanto la morfología como las medidas antropométricas fetales y las relaciones que pueden establecerse entre ellas,

deben ser consideradas para la evaluación de los productos de las gestantes con riesgo genético de AC en la descendencia.

Ha sido reportado que los fetos con SD, tienen diferencias significativas entre las relaciones del diámetro biparietal/longitud del fémur (DBP/LF) y entre la circunferencia abdominal y longitud del fémur (CA/LF) (27); sin embargo, en este trabajo, el feto con diagnóstico de SD, no presentó alteraciones en ninguna de las medidas antropométricas analizadas.

Por otro lado, la disminución de LF y de LH, ha sido reportada en el 50% de los fetos con SD; así mismo la relación entre la LH calculada/LH esperada, es considerada anormal si es menor o igual a 0.89 para unos autores y de 0.90 para otros (28, 29, 30, 31). No obstante, para la monosomía del X, este comportamiento biométrico no ha sido considerado un marcador ecográfico prenatal, aunque la talla baja en este trastorno, está a menudo presente desde el nacimiento (32). En el feto con monosomía X, la LH calculada/LH esperada fue de 1.12.

El higroma quístico, también es un marcador ecográfico a considerar en las trisomías 21, 18, 13, triploidías, en el Síndrome de Turner y en enfermedades monogénicas como en los Síndromes de Noonan y de Roberts.(4,33,34) No obstante, el mismo puede desaparecer durante la vida intrauterina debido a la recanalización espontánea, aunque tardía, del sistema linfático yugular (35,36), no sucediendo lo mismo con el linfe-

dema de manos y pies, el cual se mantiene incluso hasta los primeros meses de vida post natal.

El retardo del crecimiento intrauterino tipo I, debe diferenciarse del secundario a insuficiencia placentaria (tipo II) ya que el primero puede asociarse a cariotipos fetales anormales en un 30% de los casos(37), tal como pudo observarse en el feto con Trisomía 18. La evaluación del crecimiento fetal intrauterino puede realizarse a través del peso fetal, sobre todo si el mismo es determinado en forma seriada (38); o puede ser establecido a través del cálculo de la relación CC/CA (39,40).

Antecedente de malformaciones congénitas

La ocurrencia de un feto polimalformado puede ser debida a la existencia de una cromosomopatía; sin embargo, muchas de las alteraciones dismorfológicas obedecen a un patrón de herencia multifactorial o son de origen esporádico. Está realmente justificado ante la historia positiva de descendencia malformada previa, con o sin estudio anatomopatológico, sugerir a la pareja considerar la posibilidad del seguimiento ecográfico fetal y el diagnóstico citogenético prenatal en embarazos subsiguientes(2). En este trabajo, en sólo uno de los casos que consultó por tal motivo, se encontró un cariotipo fetal anormal (47,XX,+21). Se trató de una mujer de 42 años de edad, Gesta IV, Para II, Aborto I, con antecedente de un mortinato previo malformado con higroma quístico. No obstante, en este

caso particular, la presencia de un cromosoma 21 extra en el feto estudiado, pudo ser consecuencia de defectos en la disyunción cromosómica durante la división meiótica por efecto de la edad materna avanzada.

Alguno de los padres portador de anomalía cromosómica

Está claramente confirmado que los padres portadores de traslocaciones pueden producir gametos cromosómicamente desbalanceados y en consecuencia defectos en la descendencia. En el caso de las traslocaciones Robertsonianas, el riesgo teórico esperado es de 33% para cada complemento cromosómico. Sin embargo, este riesgo es diferente de acuerdo al sexo del padre portador. Si es la madre la portadora, el riesgo de recurrencia es alrededor de 10-16%, mientras que si es el padre, el riesgo es tan bajo como de 5% (2). De cualquier modo, la carga de ansiedad de alguno de los padres al saberse portador de una anomalía cromosómica y el riesgo que ello le confiere a su descendencia, les justifica en gran medida tomar la opción del diagnóstico citogenético prenatal. En este trabajo, en ningún caso de los padres que consultaron por tal motivo (3 gestantes con mosaicismo Turner con muy bajo porcentaje de células monosómicas para el X, y una gestante portadora balanceada de una traslocación (10;13), se encontró alterado el componente citogenético del producto, lo cual disminuyó la ansiedad y permitió a la pareja continuar con el embarazo.

Antecedentes de defectos de cierre del tubo neural

Los defectos de cierre del tubo neural son trastornos de etiología multifactorial cuya recurrencia esta influenciada por el sexo, el número de individuos afectados y la severidad del defecto. (41). En nuestro medio se ha reportado una tasa de 1.13 x 1000 y de 0.80 x 1000, para espina bífida y anencefalia, respectivamente (42). En ninguna de las parejas que consultaron por este motivo, se presentó un nuevo caso en la descendencia estudiada. La vigilancia prenatal estuvo dada por la determinación de los niveles de AFPMS a partir de las 12 semanas de gestación y el seguimiento ecográfico fetal con la finalidad de explorar la integridad del polo cefálico, del raquis y la cantidad de líquido amniótico. El asesoramiento genético de estas parejas estuvo dirigido hacia la posibilidad de mantener la vigilancia ya referida en los embarazos sucesivos y la indicación de la ingestión de ácido fólico a una dosis de 4mgs. diarios, durante el periodo periconcepcional.(43).

Antecedente de cardiopatía congénita

Las cardiopatías congénitas (CC) constituyen un grupo frecuente de defectos congénitos al nacimiento y se les ha señalado una frecuencia de 8 x 1000 nacidos vivos (44). En el 90% de los casos, las CC ocurren en forma aislada, no asociadas a ningún cuadro sindromático particular, influyendo para su aparición tanto factores ambientales como genéti-

cos, por lo que se asume un patrón de herencia multifactorial (45,46). La recurrencia está relacionada con el mecanismo embriopatológico implicado en su etiología y por tanto este debe ser un factor a tomar en cuenta en el asesoramiento genético de las parejas con riesgo (47).

En ninguno de los fetos que presentaron CC en esta serie (2/57, 3.5%), hubo antecedentes familiares de este tipo de patología; es por ello que algunos autores defienden la posibilidad del estudio ecocardiográfico prenatal en forma rutinaria (48), ya que la participación de algunos agentes ambientales muchas veces pasa desapercibida durante las primeras semanas del embarazo.

La ecocardiografía fetal es una herramienta útil para el diagnóstico prenatal de las CC. En este trabajo, en ninguno de los estudios ecocardiográficos realizados en vida postnatal se encontró alguna CC no diagnosticada previamente.

Aborto habitual

Aproximadamente el 90% de los abortos espontáneos, ocurren durante el 1er. trimestre de la gestación (49), y la ocurrencia de éstos ha sido asociada con una frecuencia de 50% de AC en el material de productos de la concepción abortados (50,51). En contraste con esto, dentro de la etiología global del aborto espontáneo, ha sido considerado que las causas genéticas son menos frecuentes que las anatómicas, hormonales e inmunológicas (52,53,54).

Con el antecedente de aborto habitual consultaron 11 parejas, en

4 de las cuales la historia clínica no fue contribuyente para los factores etiológicos, en 2 un agente infeccioso fue el único dato positivo determinado (citomegalovirus), 2 tenían antecedentes de huevo anembrionado recurrente de causa no determinada, en 2 ya habían sido identificadas AC en la madre, en una traslocación (10;13) y la otra, un mosaicismismo Turner con bajo porcentaje de células monosómicas para el cromosoma X y una pareja por la ocurrencia de 3 mortinatos sucesivos, sin malformaciones aparentes.

En todos los casos se indicó EF y AFPSM, y los resultados fueron normales. La indicación de los procedimientos invasivos de DxPN, tales como la biopsia de vello corial y amniocentesis, es discutida por algunos autores, quienes sólo justifican el estudio citogenético prenatal en caso de que se determine el estado de portador de AC en algunos de los padres, ya que estos procedimientos pudieran propiciar la pérdida de la gestación (55). El estudio citogenético sólo se practicó en aquellas parejas donde alguno de los integrantes era portador de AC, en 2 pacientes que además tenían EMA y en la pareja que consultó por mortinatos recurrentes. En todos los casos los resultados fueron normales.

Los tres FRG más frecuentes en las parejas que solicitaron asesoramiento genético prenatal en nuestro Centro fueron la EMA, HAC y AEF. Los procedimientos de DxPN fueron específicos y fundamentados en el conocimiento previo de los FRG de la muestra analizada. Este

programa de atención permitió conocer el estado de salud del producto de la concepción y el diagnóstico de entidades patológicas. La mayoría de la población atendida fue de la región noroccidental de Venezuela y de centros privados de atención médica.

Es por ello que recomendamos que el manejo de las parejas con FRG requiere, además del control rutinario ginecobstétrico, la participación activa de un equipo multidisciplinario que asuma la vigilancia, seguimiento y capacidad diagnóstica de las distintas condiciones patológicas que pudieran presentarse; ello permitiría la identificación de parejas que pueden tener hijos afectados, la oportunidad del diagnóstico precoz intrauterino y la toma de decisiones reproductivas mejor fundamentadas, lo cual es uno de los objetivos primordiales del diagnóstico prenatal.

Es importante reconocer la imperiosa necesidad de poner en marcha pruebas de tamizaje a nivel de la población general, que permitan identificar personas sin FRG reconocibles hasta ese momento, pero que pueden tener un niño con defectos congénitos o AC. Esta pruebas pueden ser, la determinación de marcadores bioquímicos maternos tales como AFPSM y GCH entre las 12 y 14 semanas del embarazo, una evaluación ecográfica fetal dirigida a establecer la biometría fetal alrededor de las 14 semanas de gestación, y la vista de las cuatro cámaras cardíacas a las 16 semanas de gestación.

Hacer diagnóstico prenatal, lejos de significar una medida aborti-

va, como muchos han querido significar, es una forma idónea de liberar la carga de ansiedad de la pareja que reconoce sus riesgos y que tiene el derecho de conocer el estado de salud de su producto. La normalidad de los resultados obtenidos en la mayoría de los estudios, tranquiliza a la pareja y le permite continuar el embarazo en un ambiente de armonía y bienestar, más cónsono con la situación que vive.

Optar por el diagnóstico prenatal debe ser un derecho adquirido de cualquier pareja sin menoscabo de la condición económica, sociocultural, o racial; y ofrecerlo, es uno de los deberes con el que tenemos que cumplir todos los involucrados en ello.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia (CONDES-LUZ).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CARRERA J.M.: Diagnóstico Prenatal. Barcelona: Salvat Editores, 1989.
2. CEDEÑO-RINCÓN R., LEÓN A., ROMERO R.: Epidemiología de las malformaciones congénitas externas en una Maternidad de Venezuela. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996, 53(3):117-121.
3. ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas). Informe Final, 1989. XXII Reunión Anual, Lago Futralaufquen, Esquel,

- Argentina 15 a 18 de Noviembre de 1.990.
4. ROMERO R., PILU G., JEANTY PH., GHIDINI A., HOBBS J.C.: Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies. California: Appleton-Lange, 1988.
 5. MILUNSKY A., LITTLEFIELD J.W., KANFER J.N.: Prenatal genetic diagnosis. N Eng J Med 1970; 283:1441-1498.
 6. BUSTOS T., HOOPEER M., CARRASQUERO B., SIMOZA V.: Reporte casuístico citogenético del Centro Nacional de Genética Humana y Experimental. UCV/MSAS. (Resumen). V Congreso Venezolano de Genética "Centenario del Descubrimiento de América", 1992. Barquisimeto, Venezuela.
 7. BUSTOS T., HERNÁNDEZ R., CHACÍN M., SIMOSA V., HOOPEER R M., CARRASQUERO B.: El estudio cromosómico en el líquido amniótico. (Resumen). VI Congreso Venezolano de Genética, 1995, Ciudad Bolívar, Venezuela.
 8. MORENO H., BORJAS L.: Diagnóstico prenatal de leucodistrofia metecaromática en un feto normal. (Resumen). III Congreso Venezolano de Genética. 1987. Caracas, Venezuela.
 9. MORENO H., GODOY P., HERNÁNDEZ D., VALERA V., SOCORRO L., HERRERA M., MARTÍNEZ X., RODRÍGUEZ Z., FERNÁNDEZ G., VELÁZQUEZ N., BOSCAN E., LÓPEZ A., CONCHO E., MARTÍNEZ R., OBERTO J., MARTÍNEZ J T., BRICEÑO C., MARTÍNEZ A., MARTINUCCI A.: Programa Preventivo de Defectos del nacimiento: Epidemiología del embarazo patológico detectado por ultrasonido obstétrico (Resumen). VI Congreso Venezolano de Genética. 1995. Ciudad Bolívar, Venezuela.
 10. PIRAS M.M., CÁRDENAS L., BOISO I., ARIAS E., BUSTOS T., CÁCERES M., TEPPA J., CHALBAUD P., MIERES A., PIRAS R.: Cytogenetic Prenatal Diagnosis with chorionic villus sampling: Experience in Venezuela with 300 cases. Prenat Diag 1992; 12(suppl);132.
 11. D'OCTAVIO G., MEIR Y., RUSTICO M., CONSCENTE G., MAIERON A., FISCHER-TAMARRO L., MANDRUZZATO G.: Pilot Screening for fetal malformations: Possibilities and limits of transvaginal sonography. J Ultrasound Med 1995;14:575-580.
 12. HADDOW J.E., PALOMAKI G.E., KNIGHT G.J., WILLIAMS J., PULKKINEN A., CANICK J.A., SALLER D.N., BOWERS G.B.: Prenatal Screening for Down's Syndrome with use of maternal serum markers. N Engl J Med 1992; 327:558-593.
 13. TYMSTRA T.J., BAJEMA C., BEEKHUIS J.R., MANTINGH A.: Women's opinions on the offer and use of prenatal diagnosis. Prenat Diag 1991;11:893-898.
 14. LOWRY R.B., JONES D.C., RENWOCK D.H., TRIMBLE

- B.K.: Down Syndrome in British Columbia, 1952-73. Incidence and mean maternal age. *Teratology* 1976; 14:29-34.
15. PIRAS R., PIRAS M.M., BUS-TOS T., CÁRDENAS L., ARIAS E., BOSBERG C.: Maternal age related incidence of fetal chromosomal abnormalities in Venezuela: Experience with 8.696 Amniocentesis. *Prenat. Diag* 1992; Vol 12(S):133.
 16. HOOK, E.B.: Aneuploidy: etiology and mechanism. *Basic Life Science* 1981; Vol 36; 117-131.
 17. GAULDEN M.E.: Maternal age effect: The enigma of Down Syndrome and other trisomic conditions. *Mutation Research* 1985; 296:69-88.
 18. SHERMAN J., PETERSEN M., FREEMAN S., HERSEY J., PET-TAY D., TAFT L., FRANTZEN M., MIKKELSEN M., HASSOLD T.: Non-disjunction of Chromosome 21 in maternal meiosis I: evidence for a maternal age-dependent mechanism involving reduced recombination. *Human Mol Genet* 1994; 3:1529-1535.
 19. XIAN J., KEITH J., LEDGER W., BAIRD D., ANGELL R.: First meiotic division abnormalities in human oocytes: mechanism of trisomy formation. *Cytogenet Cell Genet* 1994; 65:194-202.
 20. CHOO K., VISSSEL B., BROWN R., FILBY R., EARLE E.: Homologous alpha satellite sequences on human acrocentric chromosomes with selectivity for chromosomes 13, 14, and 21: Implications for recombination between non-homologues and Robertsonian translocations. *Nucleic Acids Research* 1988; 16:1273-1284
 21. CHOO K H.: Role of a acrocentric center satellite DNA in Robertsonian translocation and chromosomal non-disjunction. *Mol Biol Med* 1990; 7:437-449.
 22. HAMERS A., MEYER H., JONGBLOED R., VAN DER HULST W., GERAEDTS J.: Rate of recombination of chromosome 21 in parents of children with Down Syndrome. *Clin Genet* 1990; 37:463-469.
 23. HASSOLD T., JACOBS P.A., KLINE J., STEIN Z., WARBURTON D.: Effect of maternal age on autosomal trisomies. *Ann Hum Genet* 1980; 44: 29-36.
 24. HOOK EB.: Down Syndrome Rates and Relaxed Selection at older maternal ages. *Am Hum Genet* 1983; 35:1307-1313.
 25. EVANS J.A., HUNTER A.G., HAMERTON J.K.: Down Syndrome and recent demographic trends in Manitoba. *J Med Genet* 1978; 15:43-47.
 26. MIKKELSEN M., FISHER G., STENE J., STENE E., PETERSON E.: Incidence study of Down's syndrome in Copenhagen, 1960-1971: with chromosome investigation. *Ann Hum Genet* 1976; 40:177- 182.
 27. BRUNFIELD C.G., HAUTH J.C., CLOUD G.A., DAVIS R.O., HENSON B.V., COSPER P.: Sonographic Measurements and Ratios in Fetuses Down Syn-

- drome. *Obstet Gynecol* 1989; 73:644-46.
28. BENACERRAF B.R., NEUBERG D., FRIGOLETTO F.D.: Humeral shortening in second-trimester fetuses with Down Syndrome. *Obstet Gynecol* 1991; 77:223-227.
29. BIAGIOTTI, R., PERITI, E., CARIATI, E.: Humerus and femur length in fetuses with Down Syndrome. *Prenat Diag* 1994; 14:429-434.
30. NYBERG D.A., RESTA R.G., LUTHY D.A., HICKOK D.E., WILLIAMS M.A.: Humerus and Femur length shortening in the detection of Down's Syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:534-538.
31. ROTMENSCH S., LUO J., LIBERATI M., BELANGER K., MAHONEY M., HOBBS J.: Fetal humerus length to detect Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1330-1334.
32. SMITH DW.: Recognizable patterns of human malformations: Genetic, embryologic and clinical aspects. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996.
33. CHERY M., PHILIPPE C., WORMS A.M., GILGENKRANTZ S.: The Noonan Syndrome. The Nancy Experience Revisited. *Genetic Counseling* 1993; 4(2):113-118.
34. NYBERG D A., KRAMER D., RESTA R G., KAPUR R., MAHONY B S., LUTHY D A., HICKOK D.: Prenatal sonographic findings of trisomy 18: Review of 47 cases. *J Ultrasound Med* 1993; 2:103-113.
35. CHEVERNAK F.A., ISAACSON G., BLAKEMORE K.J., BREG R., HOBBS J.C., BERKOWITZ R.L., TOTORA M.: Fetal Cystic Hygroma. Cause and Natural History. *N Engl J Med* 1983; 309:822-825.
36. CHODIRKER B.N., HARMAN C.R., GREEMBERG C.R.: Spontaneous resolution of a Cystic Hygroma in a Fetus with Turner Syndrome. *Prenat Diag* 1988; 8:291-296.
37. SNYDERS R.J.M., SHERROD C., GOSDEN C.M., NICHOLAIDES K.H. Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:547-555.
38. SALAZAR-DUGARTE G., FANEITE P., GONZÁLEZ-CHIRIVELLA X.: Peso fetal por Ultrasonido. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1991; 51(3):167-170.
39. CAMPBELL S., THOMS A.: Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1977; 84:165-174.
40. FANEITE P., SALAZAR-DUGARTE G., GONZÁLEZ-CHIRIVELLA X.: Evaluación cefalo-abdominal fetal en embarazos normales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1993; 53(3):143-148.
41. MYRIANTHOPOULOS NC., MELNICK M.: Studies in neural tube defects. *Epidemiologic and*

- etiologic aspects. *Am J Med Genet* 1987; 26:783-796.
42. PINEDA-DEL VILLAR L., MARTÍNEZ B.M.C., DELGADO W., PRIETO-CARRASQUERO M., VILLASMÍL Y.: Epidemiología de Malformaciones Congénitas en el Hospital Pedro García Clara. Ciudad Ojeda, Venezuela. *Invest Clin* 1994; 35(1):19-34.
 43. CZIEZEL A.E., DUDAS I.: Prevention of the occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327:1832-1840.
 44. KEITH, J D., ROWE R D., ULAD P.: Prevalence, incidence and epidemiology. In: *Heart disease in Infancy and Childhood*. 3a. ed., cap. I, pag. 9. New York: Mac Millan, 1989.
 45. CLARK E B.: Epidemiology of Congenital Cardiovascular Malformations. In: *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. Fifth ed., cap. 6, pag. 60. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
 46. NORA J J.: Etiology factors in congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am* 1974; 18:1059-1969.
 47. FERENCZ C., BOUGHMAN J.A., NEILL C.A., BRENER J.I., PERRY L.W.: Congenital cardiovascular malformations: questions and inheritance. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:756-763.
 48. BENACERRAF B.R., POBER B., SANDERS S.: Accuracy of fetal echocardiography. *Radiology* 1987; 165:847-849.
 49. BOUE J.G., BOUE A., LAZAR R.: Retrospective and Prospective epidemiological studies of 1.500 karyotyped spontaneous human abortion. *Teratology* 1975; 12:11-26.
 50. BOUÉ A., BOUÉ J., GROPP A.: Cytogenetic of pregnancy wastage. *Adv Hum Genet* 1985; 14:1-57.
 51. CREASY M.R., CROLLA JA., ALBERMAN E.D.: A cytogenetic study of human spontaneous abortions using banding techniques. *Hum Genet* 1976; 31:177-196.
 52. KAJII T., FERRIER A., NIKAWA N., TAKARA H., OHAMA K., AVIRACHAN S.: Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet* 1980; 5:587-598.
 53. STENCHEVER M A., PARKS K., DAINES T., ALLEN M., STENCHEVER MR.: Cytogenetics of habitual abortions and others reproductive wastage. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127:143-150.
 54. IRIGOYEN M., CASAS C., BUS-TOS T., PIRAS M.: Citogenética del aborto espontáneo recurrente. (Resúmen). XIII Jornada Nacional de Obstetricia y Ginecología. 1997. Barquisimeto. Venezuela.
 55. SCHMIDT R., NITOWSKY H., DAR H.: Cytogenetics studies in reproductive loss. *JAMA* 1976; 236:366-373.