

Atención genética perinatal primaria para la prevención de los defectos del nacimiento

Drs. Humberto Moreno(*), Verónica Valera*, Ana Bracho*, Zully Rodríguez*, Xiomara Martínez**, Miriam Herrera**, Eudo Concho***, Pablo Godoy ****

RESUMEN

Objetivo. Indicar la importancia del asesoramiento genético para la prevención de los defectos del nacimiento y una reproducción sana, utilizando una población blanco altamente motivada, tal como la madre de alto riesgo para defectos del nacimiento.

Método. Selección de madres de alto riesgo en la consulta prenatal, la consulta de niños sanos, el servicio de ultrasonido y el registro de malformados.

Ambiente. Hospital Chiquinquirá de Maracaibo y consultas públicas y privadas de la región.

Resultados. En once años, 576 pacientes, se atendieron en la consulta de genética. La ultrasonografía realizada por el genetista, demostró ser más eficiente (38,23%) que la realizada en el servicio de ultrasonido (11,1%), ($p > 0,001$; prueba de Z de una cola).

Conclusiones. La atención prenatal a la madre es incompleta sin el asesoramiento genético ya que a través del mismo, es posible la selección de un 10% a un 50% de embarazos de alto riesgo para defectos fetales cuya prevención de incidencia y recurrencia es posible, con beneficios económicos cuantificables para la nación.

Palabras clave: Perinatología. Genética perinatal. Ultrasonido obstétrico. Defectos del nacimiento. Malformaciones congénitas. Diagnóstico prenatal. Embarazo de alto riesgo fetal. Cuidado prenatal.

SUMMARY

Objective. To indicate the relevance of genetic counselling for the prevention of birth defects and a healthful reproduction using a highly motivated target population such as this of high risk mothers for fetal defects.

Method. Selection of high risk mothers at the prenatal clinic, the well baby clinic, the ultrasound service, and the registry for congenital malformations.

Sitting. Hospital Chiquinquira in Maracaibo, and other public and private clinics of this and neighboring states.

Results. In eleven years, 576 patient have been attended. Ultrasound exploration carried out by the medical geneticist was more efficient (38.23%), as compared to that obtained at the ultrasound clinic (11.1%) ($p < 0.001$); one taill Z-test).

Conclusions. Proper prenatal care is incomplete without genetic counselling to mothers with high risk pregnancies for fetal defects. Applying the selective procedures here indicated, it is possible to detect between 10% to 50% high risk mothers in any major hospital and therefore to prevent the birth of a number of defective children with economics measurable benefits for the nation.

Key words: Perinatology. Perinatal genetics. Obstetric ultrasound. Birth defects. Congenital malformations. Prenatal diagnosis. High risk pregnancy for fetal defects. Prenatal care.

*Instituto de Investigaciones Genéticas.

***Departamento de Reproducción Humana.

**División Materno-Infantil del Departamento de Pediatría.

****Servicio de Ultrasonido del Hospital Chiquinquirá de Maracaibo, Venezuela.

(*) A quien debe dirigirse la correspondencia. Correo electrónico: diagnogen@iamnet.com

INTRODUCCIÓN

Cerca del 3,5% de todos los nacidos vivos, sufren alguna forma de defecto del nacimiento (1). Esta cifra podría estar más cerca del 5%, si se toma en cuenta que el concepto de defecto del nacimiento, va más allá de las de obvias malformaciones observadas al momento del nacimiento, ya que los errores ingénitos del metabolismo, algunos defectos inmunológicos y cánceres, pudieran ser considerados defectos del nacimiento. Se estima que para la adolescencia, el 15% de la población presentará alguna forma de enfermedad de base genética y que esta cifra se elevará hasta el 60% para el comienzo de la edad madura.

La aplicación clínica de los conocimientos de genética médica y humana, es relativamente reciente y el reconocimiento de esta rama de la medicina como especialidad en Venezuela, data sólo de unos pocos años atrás.

Pero la genética médica está pasando rápidamente de los niveles de observación y medida de los hechos, a la intervención directa del médico genetista al lado del paciente. Ahora bien, dada la naturaleza irreversible de la mayoría de los problemas que la genética estudia, esta especialidad se ha convertido en el prototipo de la medicina preventiva, al utilizar la metodología estadística, la demografía, la selección de poblaciones de alto riesgo y los conocimientos derivados del estudio de la genética de poblaciones, para poder jerarquizar la importancia de los defectos genéticos en determinadas regiones.

Además, las aplicaciones de los métodos que la biología molecular da a la medicina, permiten avances inusitados en distintas especialidades médicas, y especialmente en lo referente al diagnóstico presintomático y prenatal de variadas enfermedades, por ejemplo la enfermedad de Huntington (2), hemofilia, anemia falciforme, cáncer de mama (3) o cáncer de próstata (4).

Aun así, la selección de casos en el ámbito clínico, deja de lado un gran número de pacientes y familias de alto riesgo, por cuanto en la mayoría de las especialidades médicas, el criterio de medicina curativa prevalece sobre el de prevención.

Por ello, conocedores de la importancia de la selección de grupos de alto riesgo en genética médica (5-7) desde 1985, hemos implementado un programa de atención genética perinatal a nivel primario, el cual denominamos Programa Preventivo de Defectos del Nacimiento, tomando como población objeto del estudio, la gestante detectada a nivel de la consulta

prenatal con embarazo de alto riesgo fetal. Hipotetizamos que a través de este enfoque, sea posible seleccionar una población de gestantes con riesgos fetales que están entre un 10 y un 100%, de acuerdo al trastorno y al método escogido. La selección y asesoramiento reproductivo de estas pacientes, permitirá, mediante la aplicación de la metodología de la genética médica, mejorar la salud perinatal, al mismo tiempo que se atiende un sector de la población hasta la fecha incapaz de optar a este tipo de atención médica.

MATERIAL Y MÉTODOS

La consulta de genética perinatal, el servicio de medicina genética y perinatal y el laboratorio de embriología clínica:

La consulta de genética perinatal (CGP) fue establecida en marzo de 1985, en el Hospital Chiquinquirá de Maracaibo (HChM), Venezuela, un hospital docente-asistencial, donde se desarrollan cursos de pre y posgrado en la mayoría de las especialidades médicas, y con una vasta experiencia de la docencia de posgrado, de la especialidad de obstetricia y ginecología. Entre 1985 y 1987, la CGP brindaba asesoramiento genético a madres referidas de la consulta prenatal rutinaria del HChM y se realizaban exploraciones ecosonográficas por parte del médico genetista (8). La consulta dejó de realizarse entre 1987 y 1990, por ausencia temporal del investigador principal, pero se reinició en 1991. En 1993, se estableció el Servicio de Medicina Genética Perinatal y el Laboratorio de Embriología Clínica, el cual es mantenido por una asociación civil sin fines de lucro (ASOGEN), y cuenta con el personal permanente de un médico genetista, dos pediatras, una bioanalista y una licenciada en enfermería. A partir de entonces, la atención a la madre embarazada incluye algunas de las exploraciones de laboratorio requeridas, tales como citogenética, bioquímica genética y diagnóstico prenatal por cordocentesis, mientras que otras exploraciones relativas a anticuerpos contra parásitos y virus, y algunos estudios enzimáticos y moleculares, se continúan refiriendo.

Población de estudio. El universo de madres estudiadas, al principio (1985-1987 y 1991-1993) sólo tenían su origen en la consulta prenatal rutinaria del HChM, sin embargo hay un aumento en el número de referencias de otros centros asistenciales, las regiones vecinal y el estado, incluyendo las pacientes

autoreferidas

Los sitios de captación y referencia de madres son actualmente: I) las consultas prenatales; II) las salas de neonatología; III) las de hospitalización en maternidades especialmente la del HChM; IV) los servicios de ultrasonografía y V) la consulta de niños sanos.

Las pacientes atendidas son de tres categorías: 1) Mujeres no embarazadas en etapa reproductiva con riesgos de engendrar hijos con defectos del nacimiento, y parejas infértiles o abortadoras habituales, o que consultan por haber tenido hijos afectados vivos o fallecidos. 2) Gestantes con embarazo de alto riesgo fetal (EARF). 3) Las puérperas que solicitan diagnóstico y asesoramiento por la presencia de un hijo con defecto del nacimiento. 4) Las puérperas detectadas a través de los hijos con defectos del nacimiento, diagnosticados por medio del Registro de Malformaciones Congénitas del HChM. 5) Las gestantes con hallazgos anormales al ultrasonido, referidas o autoreferidas. 6) Las madres con supuestos hijos sanos detectadas en la consulta correspondiente.

Metodología de la atención clínica: toda madre que asiste a la consulta prenatal del HChM, es examinada por médicos residentes y adjuntos del Departamento de Reproducción Humana. Aquí se le suministra una encuesta (Anexo 1), mediante la cual se evalúan los riesgos genéticos y se decide si es necesario el asesoramiento genético.

En la primera visita a la CGP, las pacientes son atendidas por la enfermera profesional, adscrita a la División Materno-Infantil del HChM, entrenada para tomar datos básicos de la historia clínica y la genealogía. Estos son analizados por el médico genetista, quien las amplía si es necesario y las registra en una base de datos computarizada (Visual Fox-Pro para Windows).

De acuerdo con el caso, la atención puede concretarse a: i) impartir asesoramiento genético únicamente; ii) solicitar exámenes complementarios y luego asesoramiento o, iii) indicar exploraciones adicionales (laboratorio de rutina, espermogramas, citogenética, bioquímica-genética, endocrinas, radiológicas, ultrasonografía fetal, amniocentesis, cordocentesis) u otros procedimientos invasivos o terapéuticos (p.ej.): amnioinfusión en casos de oligoamnios severo, con fines diagnósticos y/o terapéuticos, o drenaje amniótico en casos de polihidramnios sin malformaciones ecográficas detectables) complementados con el asesoramiento

genético y recomendaciones de vigilancia temprana por esta consulta para próximos embarazos de la misma pareja o la familia, si el caso así lo requiere.

A todas las madres se les solicita regresar a la consulta con el producto de la concepción, para una evaluación neonatal del mismo y una pesquisa de enfermedades metabólicas hereditarias.

En los casos, en los cuales sea necesario realizar exploraciones o procedimientos terapéuticos invasivos o no, se pide la aprobación por escrito (consentimiento informado) (Anexo 2). El Servicio de Trabajo Social, evalúa el estado socioeconómico de la familia, en previsión de que los costos de algunos procedimientos, pudieran requerir exoneración o tratamiento especial para el pago.

Procedimientos de laboratorio: con frecuencia se solicita la investigación de anticuerpos antiparasitarios o antivirales, estudios endocrinos, marcadores séricos maternos para defectos cromosómicos, enzimáticos, moleculares, citogenéticos y bioquímico-genéticos. Estos dos últimos se realizan en nuestro laboratorio, en la sangre periférica, orina o sangre del cordón obtenida por cordocentesis. Otros estudios, se practican en laboratorios de referencia locales, nacionales o del exterior.

Relaciones con otros centros de atención terciaria y de investigación: la atención apropiada de pacientes con trastornos de base genética, requiere de la relación apropiada con otros investigadores, por cuanto resulta imposible mantener todos los métodos exploratorios en un solo centro. Nuestra labor nos ha llevado a relacionar este servicio de medicina genética perinatal, con otros centros de atención especializada en la ciudad, el país y en el exterior, los cuales procesan las muestras, con la finalidad de poder brindar una atención médica de calidad. Muchos de estos estudios, se realizan como colaboración inter-institucional y no representan mayores gastos para las consultantes o sus familiares. (Cuadro 1).

Técnicas exploratorias o terapéuticas: se utiliza la ultrasonografía, tanto abdominal como vaginal, para el diagnóstico prenatal nivel III y IV (9) y la amniocentesis, como método de elección en embarazo de alto riesgo fetal para defectos citogenéticos o metabólicos. La cordocentesis comenzó a utilizarse desde 1995. La amnioinfusión ha sido utilizada a partir del mismo año. Todos los procedimientos son realizados directamente por el genetista.

Cuadro 1
Relaciones con otros centros de atención terciaria

Qué	Dónde	Quién	Cómo contactar
Diagnóstico genético General: citogenética, bioquímica test paternidad	Diagnogen	Dr. Humberto Moreno	58 61 480756 58 61 411740 58 61 227560 diagnogen@iamnet.com
Anticuerpos anti-virus y parásitos	Centro Regional de Referencia Viroológica	Lic. Diana Callejas	58 61 515642
Test HLA, paternidad, hematopatías	Instituto Hematológico de Occidente	Dr. Jesús Weir Dr. Sergio Rivera	58 61 517902
PCR hemofilia, mucoviscidosis, paternidad	Unidad de Genética Médica	Lic. Lennie Pineda- Del Villar	58 61 519496
Estudios hormonales. HCG, Estríol, α -fetoproteína	Laboratorio Medicina Nuclear Hosp.Clínico	Dr. Vinicio Paz	58 61 429827
Alta resolución cromosómica	Lab. Genética UDO	Dr. Otto Sánchez	58 85 27596
Estudios clínicos en autismo	Soc Ven Niños Autistas	Dra. Lilia Negrón	582 2342356
Cromatografía líquida	Instituto de Estudios Avanzados (IDEA)	Dr. Jorge Villegas	582 2342536
Estudios enzimáticos y genética molecular	Brain Res Dept Univ North Carolina	Dr. Kunihiko Suzuki	kuni@css.unc.edu
Estudios neurofarmacológicos en autismos	Dept. Neurofarmac Univ.Puerto Rico	Dr. José Ortiz	j-ortiz@rcmaca.upr.ed. u
Registro de Enf. metabólicas Latinoamericano	Instituto de Genética y Nutrición UNAM México	Dr. Antonio Velázquez	velare@servidor.unam.mx
Citogenética prenatal	Unidad de Genética, Maternidad Concepción Palacios	Dr. Orlando Arcia	58 02 451 2732 fundamatin@true.net

RESULTADOS

Origen geográfico de las consultantes: un análisis del origen geográfico de estas consultantes, demuestra que el área actual de influencia de la CGP incluye las zonas central, sur, oeste y noroeste de la ciudad de Maracaibo, la Costa Oriental del Lago y la

Península de Paraguaná del Estado Falcón y el Estado Trujillo.

Pacientes atendidas: la CGP ha atendido un total de 576 pacientes. El número de consultas por mes permaneció estable alrededor de 5 casos hasta

mediados de 1993, cuando se estableció el laboratorio de apoyo diagnóstico en el Hospital Chiquinquirá. A partir de entonces y posterior también a la incorporación de personal de apoyo, el promedio de consultas mensuales creció hasta 14,8 casos por mes.

Motivo de consulta: las madres con EARF han sido divididas en las categorías establecidas en el Cuadro 2. Para el análisis se consideraron dos períodos previos (1985-1987; 1991-1992) y después de la disponibilidad del laboratorio (1993-1996). El número de consultantes por renglones en los dos primeros períodos considerados se indican en el Cuadro 3; se desglosan aparte los motivos de consulta por exposición a teratógenos (EARF-TER). Los tipos de consultas atendidas entre junio de 1993 y enero de 1996, se indican en el Cuadro 4 y se desglosa aparte en número de consultantes con EARF-TER.

Cuadro 2

Embarazo de alto riesgo fetal (EARF) por categorías(1)

- EARF-HF = EARF por historia familiar positiva
- EARF-EM = EARF por edad materna mayor de 35 años
- EARF-TER = EARF por exposición a teratógenos
- EARF-ECO = EARF por hallazgos anormales al ultrasonido fetal
- EARF-HO = EARF por historia obstétrica anormal
- EARF-CRO = EARF por historia de defectos cromosómicos
- EARF-FRR = EARF por historia de abortos a repetición
- EARF-HEM = EARF por historia de hematopatías
- EARF-DIA = por diabetes materna reconocida o gestacional

(1) Los EARF-CROM, DIA, HEM, FRR están incluidos bien en EARF-HF o HO. FRR (Fallo reproductivo recurrente) se usa aquí como sinónimo de AB (aborto).

Las causas más importantes fueron: historia familiar positiva, edad materna >de 35 años, fallo reproductivo recurrente y exposición a teratógenos. Las consultas por motivo de historia familiar positiva han disminuido desde 1985, mientras que las relativas a ecogramas anormales han aumentado significativamente; las de exposición a teratógenos, especialmente virus de rubéola y uso prohibido de drogas durante el embarazo, han aumentado, esto último quizá relacionado a la mayor alerta en cuanto a la disponibilidad del servicio en este hospital y aumento de las referencias externas, desde ambulatorios ciudadanos y hospitales rurales.

Cuadro 3

Motivo de consulta marzo 1985-1987 y 1991-1992

Motivos	85-87	91-92	Total	%
EARF-HF	33	10	43	28,66
EARF-EM	16	6	22	14,66
EARF-TER	24	13	37	24,66
EARF-AB	30	4	34	22,66
EARF-ECO	5	7	12	8,00
Total	107	43	150	
Seguimientos	28 (26,16%)	17 (39,53%)	45	30,00

EARF-TER

Motivo	1985-87	1991-92	Total	%
Rubéola	4	5	9	24,32
Toxoplasmosis	7	0	7	19,93
Varicela	2	2	4	10,81
Rayos X	7	1	8	21,62
Medicamentos	4	5	9	24,32

Cuadro 4

Motivo de consulta junio 1993 a enero 1996
Muestra de 266 historias

	Nº	%
EARF-HF	4	1,5
EARF-EM	26	9,77
EARF-HO	14	5,26
EARF-HO-FRR	32	12,03
EARF-ECO	45	16,91
EARF-TER	30	11,27
ASESORÍAS GEN	79	29,69

EARF-TER

	Nº	%
Diabetes materna	5	16,66
Rubéola	12	40,00
Varicela	2	6,66
Toxoplasmosis	3	10,00
Medicamentos	7	23,33
Otros	36	13,53

Consultas y seguimientos: hasta 1987, 28 de las 107 pacientes atendidas regresaron a la consulta para informar sobre el resultado de su embarazo, lo cual representa sólo el 26,16% de seguimiento (Cuadro 5). Veintiuno de estos productos eran sanos (75%); hubo 5 mortinatos (17,85%), 1 caso (3,57%) presentó malformaciones múltiples y el

otro (3,57%); retardo psicomotor; en 80% de las muertes intrauterinas (4 casos) hubo polihidramnios. La causa de estas muertes no fue establecida. Entre 1991 y 1992, se examinaron 43 pacientes, 17 (39,53%) de ellas fueron seguidas después del parto; se observaron 7 productos afectados (41,17%). Esta cifra de seguimiento se ha mantenido hasta 1996 y el número de afectados fue similar.

Cuadro 5

Seguimientos	1985-1987	1991-1992
Número de pacientes	107	43
Feto muerto	5}	3}
Feto malformado	1} 7	2} 7
Retardo mental	1}	2}
Productos sanos	21	10
Porcentaje seguimientos	26,1%	39,53%
Afectados sobre seguimientos	33,0%	41,00%
Sobre el total consultas	6,5%	16,27%
Esperado	3,0%	3,0%

Estudios de ultrasonido: entre enero de 1992 y diciembre de 1994, se practicó un total de 25 858 estudios en el Servicio de Ultrasonido del HChM; 9 118, fueron obstétricos y 1 013 (11,1%) de ellos resultaron anormales, de los cuales 830 (9,1%) tenían aumento o disminución importante de la cantidad de líquido amniótico. Estos estudios no estuvieron respaldados por la CGP, fueron observaciones hechas por los médicos ecografistas adscritos al Servicio de Ultrasonido y sin seguimiento; pero este análisis, ha servido de base para nuestro estudio. Se presenta aquí la casuística correspondiente al año de 1994 (Cuadro 6).

Antes de 1993 se realizaron estudios de ultrasonido a pacientes seleccionadas o remitidas por presentar malformaciones detectadas por otros ecografistas fuera y dentro del HChM, pero no se llevó registro de estos estudios. Se utilizó exclusivamente eco abdominal con transductor lineal de 3,5 MHz hasta 1995, cuando comenzamos a combinar con el ultrasonido vaginal por indicaciones relativas a edad del embarazo o definición temprana de defectos.

A partir de junio de 1993, todos los informes de ultrasonido practicados por el médico genetista, se han colocado en la base de datos FoxProw (datos no tabulados). En este archivo existen 102 estudios

realizados y 39 de ellos son anormales, de los cuales 7 son defectos de cierre del tubo neural (DCTN) y entre ellos 2 anencefalias; es notable que bajo este criterio selectivo, se observó un 38,23% de ecos anormales en la CGP, mucho más significativo que el 11,1% observado en la consulta ecográfica rutinaria ($p < 0,0001$, prueba de Z para la diferencia de las proporciones entre dos distribuciones binomiales).

Cuadro 6

Resultados de 2 739 ecosonogramas obstétricos
Servicio de Ultrasonido, Hospital Chiquinquirá de
Maracaibo

Trastorno observado	Nº Casos		Edad gestacional Semanas anormales
	Total ecos	% Total	
Embarazo ectópico 2,19o/oo	6	1,39	<10s
Dishidramnios 13,91%	381	88,19	
Oligohidramnios	171	39,58	34,40+6,07
Polihidramnios	210	48,61	31,77+6,12
Defectos de tubo neural $2,92 \times 10^{-3}$	8	1,85	
Mielomeningocele	6	1,38	17,00+2,64
Anencefalia	2	0,46	36,38
RCIU $1,09 \times 10^{-3}$	3	0,69	34,37,38 s
Defectos placentación 1,24%	34	7,87	
Previa marginal	17	3,93	18,78+6,33
Oclusiva parcial	2	0,46	24 y 27
Oclusiva total	15	3,47	25,69+10,0
Hipermadurez placentaria 1,75 %	48	11,11	35,73+2,96
Presentación podálica	7	1,62	>38 s
Gemelar 1,35%	33	7,63	28,78+8,93
Polimalformado 0,08%	2	0,46	29,38 s
Higroma quístico 0,04%	1	0,23	33 s
Hepatomegalia fetal	1		?
Tumor fetal	1		?
Total	432	15,77	

[RCIU= Retraso del crecimiento intrauterino]

En las últimas 266 consultas, 45 (16,91%) fueron por EARF-ECO y de ellas 23 (51,1%) se acompañan de severos defectos fetales; 8 casos (17,7%) con oligohidramnios (50%) o polihidramnios (50%). Entre las malformaciones fetales detectadas, las del sistema nervioso central (SNC) constituyen el 4,13% de las consultas analizadas aquí y el 24,4% de los EARF-ECO; entre ellos la incidencia de anencefalia fue de 7,5/1 000 (4,4% de los EARF-Eco) (Cuadro 7).

ATENCIÓN GENÉTICA PERINATAL

Cuadro 7

EARF-ECO (•) Muestra de 45/266 historias		
Hidrocefalias	8	17,78%
Mielomeningocele	4	8,88%
Encefalocele temporal	1	2,22%
Anencefalia	2	4,44%
Polihidramnios	4	8,88%
Oligohidramnios	4	8,88%
RCIU	1	2,22%
Riñón poliquistico	1	2,22%
Plexos coroideos prominentes	1	2,22%
Gastrosquisis/onfalocele	1	2,22%
Bandas amnióticas	1	2,22%
Hidrops fetalis	1	2,22%
Trisomía 18	1	2,22%
Total	30	53,33%

•Tres casos de mielomeningocele y uno con plexos coroideos prominentes con trisomía 18, se incluyen con las hidrocefalias y un caso de RCIU (*) se incluye con los oligohidramnios, de allí el total. En este grupo de alto riesgo, en comparación con el ultrasonido rutinario (Cuadro 6) la anencefalia representa 16,66% del total de malformaciones del sistema nervioso central y 28,57% del total de defectos de cierre del tubo neural, donde se incluyen también encefaloceles y mielomeningoceles. (*) Retardo del crecimiento intrauterino.

Amniocentesis: nuestra experiencia en amniocentesis comienza en 1974 (10). A partir de 1981, todas las punciones que realizamos fueron ecoguiadas. En el Cuadro 8 se presenta el análisis correspondiente a este estudio. La mayoría (91%) fueron únicas; se varió el sitio de punción en cuatro pacientes. La pérdida de líquido amniótico fue la sola complicación materna observada en un caso, el cual se recuperó. El promedio de edad de gestación fue de 16+2 semanas con un rango de 13 a 22 semanas. Los diagnósticos definitivos se obtuvieron con tres excepciones en las cuales no hubo crecimiento de las células amnióticas y las pacientes rechazaron la oportunidad de repetir la punción. Sólo un feto (1,75%) presentó anomalías cromosómicas. Algunas fueron realizadas con la intención de conocer el diagnóstico bioquímico genético prenatal (10-12). En el Cuadro 9, se indican algunos defectos congénitos susceptibles de diagnóstico prenatal y los realizados por nosotros en este programa.

Cordocentesis y amniotomía: estos procedimientos se han realizado a partir de 1995 y la experiencia es escasa.

Cuadro 8

Experiencia en amniocentesis		
Categoría de alto riesgo	Nº de pacientes	%
EARF-EM	30	52,63
EARF-HF	20	35,09
EARF-HO	6	10,52
AERF-TER	1	1,76
Total	57	

Cuadro 9

Algunos trastornos genéticos susceptibles de diagnóstico prenatal

(*) Realizados por los autores •³

Condición clínica	Métodos empleados
Anomalías de los cromosomas:	
Síndrome de Down (*)	(*)Amniocentesis y Molecular
Síndrome de Edwards(*)	Amniocentesis y Ultrasonido
Síndrome de Patau	Amniocentesis y Ultrasonido
Síndrome de Cri-du-chat	Amniocentesis
Translocaciones	Amniocentesis
Enfermedades metabólicas hereditarias:	
Maple Syrup Urine Disease(*)	Amniocent.->Radioisotópico
Gangliosidosis GM-1(*)	Amniocentesis->Enzimático
Leucodistrofia metacromática(*)	Amniocentesis->Enzimático
Enfermedad de Krabbe(*)	Amniocentesis->Enzimático
Enfermedad de Tay-Sachs	Amniocentesis->Enzimático
Enfermedades hematológicas:	
Hemofilia	Amniocentesis->Molecular
Anemia falciforme	Amniocentesis->Molecular
Otras:	
Corea de Huntington	Amniocentesis->Molecular
Mucoviscidosis	Amniocentesis->Molecular
Susceptib. hered. al cáncer	Amniocentesis->Molecular

• ³Existen más de 100 trastornos susceptibles de diagnóstico prenatal. Un laboratorio adecuadamente dotado para esta actividad requiere de cultivo de tejidos, citogenética, enzimología y genética molecular, además del vínculo adecuado con los servicios de atención perinatal primaria. En Venezuela existen por lo menos, otros seis laboratorios de diagnóstico prenatal, la mayoría dedicados sólo a la prevención de anomalías citogenéticas.

Otros estudios: los estudios citogenéticos realizados en 152 pacientes, han arrojado resultados anormales en 9 de ellos, en quienes se han confirmado diagnósticos clínicos sospechosos de cromosomopatías. La mayoría de estos pacientes son parejas con aborto habitual y una minoría de pacientes con

diagnóstico presuntivo de síndrome de Down, Edwards o "Cri-du-chat".

En 24 varones cuyas esposas presentaban fallos reproductivos recurrentes e incidencia de malformaciones congénitas, los espermogramas practicados por nosotros han revelado defectos de espermatogénesis (Moreno H y Valera V, no publicado). En un número reducido de pacientes se ha realizado pesquisa de aminoacidurias sobre capa fina, y en otras pacientes con diagnóstico dudoso de embarazo anembrionado o feto muerto retenido, una prueba de embarazo positiva practicada al momento del estudio ecográfico, ha permitido orientar la conducta.

DISCUSIÓN

El origen de las pacientes del área urbana de Maracaibo, parece estar relacionado a la posición central del HChM en el casco urbano de la ciudad y las vías de acceso principales. Los pacientes de la Costa Oriental del Lago, están en su mayoría relacionados a la industria petrolera, y lo mismo puede decirse de los pacientes derivados de Paraguaná. Estos y los pacientes provenientes del Estado Trujillo, constituyen una sub-población de interés, puesto que se derivan de la visita a clínicas satélites de genética que hemos establecido en esas zonas y serán motivo de discusión ulterior (Moreno y col. no publicado).

Los motivos de consulta relevantes fueron: edad materna >de 35 años (EM), historia familiar positiva (HF), fallo reproductivo recurrente (FRR), exposición a teratógenos (TER) y hallazgos anormales al ultrasonido (ECO).

El número de consultantes creció de un promedio de 3 por mes al inicio, hasta cerca de 15 a partir de 1993. Este hecho y el incremento de las consultas de seguimiento, pueden estar relacionados a varios factores: 1) el establecimiento permanente del servicio de medicina genética perinatal en el HChM a partir de junio de 1993; 2) una mayor difusión acerca de la disponibilidad de este servicio en el hospital; 3) una mayor preocupación por parte de los médicos obstetras y de las propias pacientes por el estado de salud del producto de la concepción; y 4) una mayor disponibilidad de equipos de ultrasonido en manos de obstetras y centros médicos públicos y privados de la localidad. Pero este último hecho, puede quizá también explicar el menor interés por la historia familiar como motivo de referencia, lo cual es desafortunado, puesto que la misma continúa

siendo el mejor indicador de riesgos genéticos fetales.

Las consultas por exposición a teratógenos variaron en su incidencia: así, las motivadas por exposición a rayos X y toxoplasmosis, disminuyeron, pero en cambio la exposición a rubéola aumentó, variación que posiblemente esté relacionada a dos factores básicos: i) educación al médico de primera línea sobre la poca teratogenicidad de los rayos X y la toxoplasmosis, en comparación con la muy importante de la rubéola; ii) mayor conocimiento de la población médica y laica sobre la disponibilidad de nuestro servicio. El EARF-TER por rubéola, debe desaparecer al momento de implementar las campañas de vacunación correspondientes. El FRR fue un motivo de consulta importante y su vinculación con el EARF y la espermatogénesis alterada, deberá estudiarse (13).

La demanda de estudios de ultrasonido practicados por el médico genetista aumentó. La ventaja del genetista ecosonografista, radica en la capacidad de asociar los conocimientos de dismorfología posnatal con las observaciones del fenotipo prenatal, lo cual permite denominar apropiadamente el resultado de esta evaluación como ecograma genético o ultrasonido nivel IV (9).

Los motivos de consulta por EARF-ECO han pasado de un 4,67% en 1987 a un 16,91% en 1996. Por lo observado, ya se ha duplicado para 1998, se presume triplicar el número de estudios en otros dos años (Figura 1).

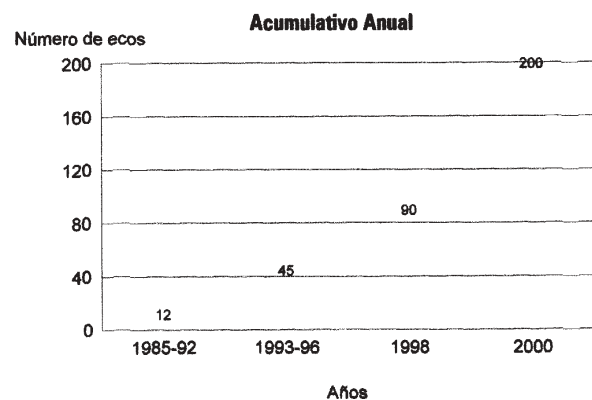


Figura 1. Demanda de ecogramas genéticos. Consulta de Genética Prenatal, Hospital Chiquinquirá 1987-1998.

La eficiencia del ultrasonido como selector de embarazo de alto riesgo fetal se demuestra al ver, por ejemplo, que las malformaciones del SNC tienen una incidencia (26,6%) 14 veces mayor en la CGP que en la consulta ecográfica de rutina (1,85%) y 10 veces mayor que el 2,5% esperado en la población neonatal. Los ecogramas registrados con productos anencefálicos, tienen una incidencia 60 veces mayor en la CGP, que en el servicio de ultrasonido (0,00073) donde la incidencia es similar a la población general (0,001) (14,15). Por otro lado, la proporción de dishidramnios fue del 13,91%, en la muestra analizada del Servicio de Ultrasonido y de un 25% en la CGP; las malformaciones fetales apenas alcanzan 0,08% en el Servicio de Ultrasonido, obviamente un sub-registro, por cuanto en esta población, similar a la neonatal, se espera una cifra superior al 3%, pero en la CGP el 53,33% de las exploraciones ecográficas presentaban severas malformaciones fetales, lo que demuestra la mayor eficiencia selectiva del alto riesgo en la CGP ($p < 0,0001$ para la diferencia de estas proporciones). Además, a partir de 1993, se tenían 14 casos con hidrocefalia fetal; en 4 (28%) el defecto se acompañó de mielomeningocele y en 2 existía el antecedente de exposición al virus de la varicela en el período organogenético activo (3-5 semanas) (datos no tabulados). Estos dos productos estaban probablemente afectados por el síndrome de varicela congénito (Moreno y col., no publicado); este hallazgo sugiere mayor teratogenicidad para el virus de varicela/zoster de la hasta ahora considerada (16) y requiere mayores estudios. No hemos observado hasta ahora, asociación entre hidrocefalia/hidranencefalia y encefalitis equina (17).

Por su relación con los defectos del nacimiento (17,7% en esta serie) sería deseable que el diagnóstico de dishidramnios pudiera alcanzarse más temprano, para realizar un seguimiento estricto de las pacientes, cuyo promedio de edad gestacional al momento del diagnóstico era 33 semanas.

Entre 1985 y 1987, la incidencia de defectos en los productos de estos embarazos, detectados en las consultas de seguimiento, fue de un 25% y 41% entre 1991 y 1993; sin embargo, estas cifras podrían estar exageradamente elevadas, puesto que es de suponer que entre las pacientes que no regresaron a consulta de seguimiento, la mayoría tuviese productos normales; aun así, en este grupo se esperarían, tomando en consideración estadísticas conocidas, un promedio de 12,33% de afectados, porque suponemos un 3% de malformados entre las

105 pacientes que no regresaron a consulta. Esto es más de 4 veces lo esperado en la población general, lo que evidencia la apropiada selección del EARF.

Entre los métodos exploratorios, la amniocentesis es un procedimiento que nosotros empezamos a utilizar en 1974, cuando establecimos las bases del primer laboratorio de diagnóstico prenatal de Venezuela, en la Unidad de Genética del Hospital Universitario de Maracaibo (10-12). Ha probado ser un método seguro de diagnóstico prenatal en nuestras manos, con una probabilidad diagnóstica de un 99% y una proporción de complicaciones sumamente baja y restringida exclusivamente a pérdida pasajera de líquido amniótico. El número de casos positivos diagnosticados sobre el total de pruebas realizadas, continúa siendo bajo, porque la selección de pacientes se hace principalmente atendiendo a la edad materna y no se toman en cuenta otros parámetros de alto riesgo, como son hallazgos genealógicos, consanguinidad, antecedentes obstétricos, hallazgos ecográficos y marcadores séricos maternos (alfa-fetoproteína, gonadotropina coriónica y estriol no conjugado) (18). Estos últimos, se usan más ahora, pero aún sin considerar adecuadamente los hallazgos de la historia familiar u obstétrica que seguramente encausan mejor la población materna de alto riesgo.

La cordocentesis se comenzó a utilizar en el año de 1995, y si bien es un método de mayor riesgo que la amniocentesis, los resultados pueden interpretarse en un laboratorio de citogenética a menor costo.

La amnioinfusión, utilizada desde 1995, tiene su indicación precisa en los casos donde el oligohidramnios no vaya acompañado de malformaciones fetales o donde el diagnóstico fenotípico fetal sea difícil. El drenaje amniótico se utiliza en casos de polihidramnios donde no pueda evidenciarse malformación fetal, no exista respuesta al tratamiento y sí evidente toque de la salud materna. Las alteraciones del volumen de líquido amniótico tienen un pronóstico onimoso sobre la salud fetal como lo demuestran nuestros hallazgos, pero el uso de estos procedimientos nos ha permitido salvar por lo menos tres productos que resultaron normales.

Nuestro estudio es también demostrativo del déficit de atención médico genética para la madre embarazada, existente en esta población. Considerando que el HChM tiene un promedio de 3 900 partos al año, se esperarían 11,37 consultas de asesoramiento mensuales, considerando sólo las derivadas de un 3,5% de incidencia de malformaciones congénitas entre las asistentes a la consulta

prenatal; si la referencia fuese exacta y obligatoria por dicha consulta y el servicio de ultrasonido, la mayor parte de ellas derivaría de los embarazos anormales detectados por ecografía, los cuales representan 36,07 casos mensuales (11,09%), si restamos el embarazo ectópico, los defectos de placentación, la hipermadurez placentaria, la presentación podálica y los embarazos gemelares como causas de referencia a la CGP; pero considerando que otro 10% de madres son diabéticas (32,5 por mes), 4% acusan exposición a teratógenos (13 al mes), 2% de las uniones son consanguíneas (6,2 al mes), 10% de madres (32,5 al mes) solicitarían amniocentesis por ser mayores de 35 años, con el personal con que contamos hoy, nuestra atención sería insuficiente para cubrir la demanda de más de 100 consultas posibles al mes sólo en el HChM. Además, un número no determinado de mujeres habrán presentado abortos o embarazos anembrioados previos y por este hecho usualmente pasado por alto, tienen riesgos elevados de defectos cromosómicos en su futura descendencia (19). Nosotros hemos calculado que en la ciudad de Maracaibo se realizan unas 1 500 consultas de genética al año, lo cual representa sólo el 10% de lo requerido en una población con unos 50 000 partos al año. Hemos estimado, que para el año 2005 serán necesarios por lo menos 5 centros de atención primaria en genética perinatal y otros 3 centros de atención terciaria. Será necesario además, preparar un personal con capacidad para brindar asesoramiento genético de primera línea y dirigir las pacientes a las consultas o especialistas apropiados. Resulta obvio la necesidad de mantener y ampliar este programa.

En este trabajo se demuestra, que es posible seleccionar de la consulta prenatal, de ultrasonido y salas de hospitalización de parturientas, e inclusive de las consultas de niños sanos, mujeres con riesgos altos de engendrar productos con defectos del nacimiento. Pensamos que la atención genética perinatal primaria tal como aquí se realiza: i) viene a modificar la forma como hasta ahora se ha venido atendiendo a la gestante en la consulta prenatal, ii) tiene las mayores probabilidades de detectar una población de madres de alto riesgo para defectos del nacimiento y en consecuencia, sería posible: a) modificar a través del asesoramiento genético, el comportamiento reproductivo de la pareja, en favor de disminuir la incidencia de los defectos; b) mediante la selección apropiada, implantar medidas de diagnóstico prenatal temprano en los casos de

alto riesgo; y c) realizar terapia gestacional o fetal para curar posibles trastornos que ocasionan enfermedad fetal.

Resulta obvio también, que en la población de pacientes que asisten a la CGP, la incidencia de malformaciones congénitas y defectos del nacimiento es de un 31%, en comparación con el esperado 3% de la población general ($p < 0,05$; distribución de Chi cuadrado)

Es todavía temprano para poder medir la eficiencia de nuestra acción, en cuanto a disminuir la incidencia de los defectos del nacimiento; este aspecto requiere de un respaldo adecuado en términos de personal y equipos adicionales de los cuales carecemos hoy.

El financiamiento adecuado de este programa, permitirá: i) aumentar el radio de cobertura a todo el Estado Zulia y parte de Falcón y Trujillo y de esta forma ofrecer capacidades de detección aún mayor; ii) afinar los métodos de selección; iii) desarrollar nuevas estrategias diagnósticas tales como detección del efecto viral en fetos expuestos a rubéola.

La relación costo-beneficio se estima de 1 a 100 o mayor. Se requieren US \$ 85 000.00 (46 millones de bolívares) anuales para este programa y se ha trabajado con menos de la décima parte. Se estima que estos costos representan solamente el 1,5% de US \$ 6 000 000.00, costo de manutención de los productos con defectos del nacimiento durante el primer año de vida (Bs. 3 240 000 000.00). Este estimado no considera otras fuentes de pérdida para la nación, como son la ausencia de productividad del niño defectuoso y la subproductividad de los parientes, derivada de la presencia de un enfermo en la familia o aquella asociada a la disociación del vínculo familiar, frecuente en las parejas afectadas.

La idea de la aplicación de los conocimientos de la genética médica en la salud pública ha sido justificada por las autoridades mundiales correspondientes (20). En Venezuela, este enfoque de atención médica primaria no ha sido realizado en otras regiones, pero ya otros países, están adelantando programas como el nuestro, utilizando variados criterios de organización (21-29).

REFERENCIAS

1. Moreno Fuenmayor H, Chapman J, Alvarez-Arratia M, Sánchez O. Epidemiología de las malformaciones congénitas en Ciudad Bolívar. Análisis del factor consanguinidad. *Invest Clín* 1993;34(1):5-14.

2. Huntington's Disease Collaborative Research Group: A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993;72:971-983.
3. Mikki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Skolnick M, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71.
4. Cama C, Olsson CA, Raffo AJ, Perlman H, Buttyan R, Otoole K, et al. Molecular staging of prostate cancer. II. A comparison of the application of an enhance reverse transcriptase polymerase chain reaction assay for prostate specific antigen versus prostate specific membrane antigen. *J Urol* 1995;153:1373-1378.
5. Moreno Fuenmayor H. Herencia y patología: consanguinidad en familias y patología clínica en una muestra de genealogías. *Invest Clín* 1984;25:177-188.
6. Moreno Fuenmayor H, González B. Programa diagnóstico de enfermedades metabólicas. *Arch Venez Puer Pediat* 1984;47:61-70.
7. Moreno Fuenmayor H, Suárez-Muñoz M, González B. Despistaje metabólico de alto riesgo. Resultados de los dos primeros años de estudio en Maracaibo. *Invest Clín* 1977;18:186-196.
8. Moreno Fuenmayor H, Martínez X, Fernández G, Boscán H, Concho E, López A, et al. La consulta genética prenatal en la prevención de los defectos del nacimiento. *Rev Fac Med Univ del Zulia* 1987;19:19Suppl.
9. Elejalde BR, de Elejalde MM. Prenatal phenotypic analysis. *Am J Med Genet* 1985;21:413-416.
10. Moreno Fuenmayor H. Diagnóstico prenatal de cetonuria de cadena ramificada. Microensayo aplicado a un embarazo de alto riesgo. *Invest Clín* 1975;16:16-28.
11. Moreno Fuenmayor H, Borjas L. Diagnóstico prenatal de leucodistrofia metacromática en un feto normal. *Rev Fac Med Univ del Zulia* 1987;19:20.
12. Moreno Fuenmayor H, Suzuki K. Diagnóstico prenatal de enfermedad de Krabbe. III Jornadas Científicas de la Facultad de Medicina. *Rev Fac Med Univ del Zulia* 1983;17:55.
13. Brent RL, Beckman DA. The contribution of environmental teratogens to embryonic and fetal loss. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:646-670.
14. Moreno Fuenmayor H. Incidencia elevada de anencefalia en la Costa Oriental del Lago de Maracaibo, un mito? Editorial: *Invest Clín* 1996;37:207-208.
15. Moreno Fuenmayor H, Valera V, Socorro-Candanosa L, Bracho A, Herrera M, Rodríguez Z, et al. Programa preventivo de defectos del nacimiento: incidencia de anencefalia en Maracaibo. Período 1993-1996. *Invest Clín* 1996;37:272-278.
16. Stevenson RE. Prenatal infections. Varicela and Herpes Zoster. En: *The fetus and the newly born infant*. San Louis: Editorial C.V. Mosby Co.; 1973.p.170-176.
17. Wenger F. Necrosis cerebral masiva del feto en casos de encefalitis equina venezolana. *Invest Clín* 1967;21:13-31.
18. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Cunningham GC, Lustig LS, Boyd PA. Reducing the need for amniocentesis in women 35 years of age and older with serum markers for screening. *N Engl J Med* 1994;330:1114-1118.
19. Tho SPT, MacDonough PG. Genetics of fetal wastage, sporadic and recurrent abortion. *Infertility and Reproductive*. *Med Clin N Am* 1994;5:157-176.
20. Penchaszadeh VB. Genetic and public health. *Bull Pan Am Health Organ* 1994;28:62-72.
21. Alatyrtseva SG. The methodological aspects of antenatal fetal protection. *Feldsher Akush* 1990;55:11-14.
22. Andersen KV, Lange AP, Helweg-Larsen K. A perinatal audit of stillbirth in three Danish counties. *Scan J Soc Med* 1991;19:127-133.
23. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1994 update: 3. Primary and secondary prevention of neural tube defects. *Can Med Assoc J* 1994;151:159-166.
24. Donohue M. Maternal-fetal health: ethical issues. *AWHONNS Clin Issues Perinat Womens Health Nurs* 1993;4:561-569.
25. Marteau TM, Slack J, Kidd J, Shaw RW. Presenting a routine screening test in antenatal care: practice observed. *Public Health* 1992;106:131-141.
26. Moore RM Jr, Kaczmarek RG, Hamburguer S. Prenatal ultrasound: Are socially disadvantaged groups afforded equal access? *J Health Care Poor Underserved* 1990;1:229-236.
27. Satish J. Prenatal genetics in laboratory medicine. A Cytogeneticist perspective. *ClinLab Med* 1992;12:493-502.
28. Schneider H, Konigh C. Prenatal care in at-risk pregnancies. *Schweiz Med Wochenschr* 1990;12:247-254.
29. Stoikov S. A program for the antenatal diagnosis and management of fetal retardation at the Obstetrical-Gynecological Clinic of the Medical University of Pleven (preliminary report). *Akush Ginekol Sofiia* 1992;31:11-13.

Reconocimiento:

Este trabajo ha sido subvencionado por la Universidad del Zulia, y la Asociación para el Estudio de las Enfermedades Genéticas y del Nacimiento (ASOGEN) y el Ejecutivo del Estado Zulia. Se agradece a la Asamblea Legislativa y al Colegio de Médicos del Estado Zulia la distinción "Premio Anual Asamblea Legislativa del Estado Zulia 1996" otorgada a este trabajo y al Dr. Nelson Velásquez, la revisión crítica de este manuscrito.

Anexo 1
Asociación para el estudio de las enfermedades genéticas y del nacimiento (ASOGEN)
Encuesta selectiva para madres de la consulta prenatal rutinaria

La presente encuesta tiene por objeto determinar la necesidad de una consulta de asesoramiento genético en las madres que asisten a la consulta prenatal. Cada respuesta positiva ha sido valorada con determinado número de puntos. Una puntuación igual o superior a 3 puntos, permite sugerir una consulta de asesoramiento genético, y se recomienda si la puntuación es igual o mayor de 5. De ésta, puede derivarse la necesidad de estudios ulteriores complementarios con la finalidad de diagnosticar y prevenir defectos congénitos en el producto de la concepción o en futuros embarazos de esta misma pareja o familia.

Pregunta	Puntuación
1. Tiene Ud. más de 35 años	5
2. Está casada con su primo	5
3. Tiene su esposo el mismo apellido	2
4. Ha parido hijos mortinatos	2 (Si más de uno=5)
5. Ha muerto alguno de sus hijos	2 (Si más de uno=5)
6. Tiene diabetes	5
7. Han tenido hijos o parientes con Down	5
8. Existe historia de malformaciones congénitas	5
9. Ha tenido abortos	2 (si más de uno=5)
10. Tiene parientes abortadoras	3 (si más de dos=5)
11. Fue su embarazo difícil de obtener	2
12. Tuvo rubéola en este embarazo	9
13. El resultado del ultrasonido sugiere feto pequeño	6
14. Tiene poco (mucho) líquido amniótico	7
15. Existe alguna enfermedad hereditaria (corea, anemia) en su familia	5
16. Tiene usted alguna enfermedad del corazón, el tiroides o cáncer	3
17. Su colesterol es alto	3
18. Ha ingerido usted anticonvulsivantes, hormonas, tranquilizantes, otras, o ha estado expuesta a radiaciones o pesticidas	4
19. Ha habido varones enfermos con distrofias musculares o hemofilia en su familia	5
20. Padecen usted o su esposo de alguna enfermedad hereditaria	9

En caso de dudas, favor comunicarse con el Instituto de Investigaciones Genéticas del Hospital Chiquinquirá de Maracaibo, Venezuela. Tel-Fax 227560 y dejar la pregunta en el buzón telefónico o en la dirección electrónica=diagnogen@iamnet.com

Anexo 2

Consentimiento informado y liberación de responsabilidad por estudios genéticos

Los abajo firmantes, hemos solicitado al Dr. Humberto Moreno, Médico Genetista, que intente efectuar cualesquiera de los siguientes: un análisis cromosómico, una investigación de alteraciones innatas del metabolismo, un diagnóstico prenatal ecosonográfico, citogenético, bioquímico genético o molecular u otro procedimiento invasivo tal como cordocentesis, amniocentesis, aminoinfusión o drenaje amniótico, en mi persona o la de mi representado (a), o la del producto del embarazo actual.

Nos percatamos de que las células requeridas para efectuar dicho análisis, se obtienen de la sangre, piel u otros tejidos del paciente, del líquido amniótico, del cordón umbilical del feto o del tejido corial o placentario, por medio de un procedimiento que ha sido ampliamente explicado. En los casos especificados se determinarán niveles de compuestos orgánicos como la alfa-fetoproteína, enzimas o moléculas complejas, con la finalidad de investigar otros defectos posibles, tal como se nos ha explicado.

De esta explicación hemos entendido:

1. Que los procedimientos empleados, son de utilidad comprobada y han sido utilizados por el mencionado profesional desde hace más de 15 años con una eficiencia diagnóstica de más del 99%, y que sólo ocasionalmente se ha presentado una complicación usualmente reversible. Sin embargo, están descritas complicaciones severas que pueden afectar al feto o a la madre, y por tanto no podemos descartar que ocurran con una probabilidad pequeña.
2. Que el intento de tomar la muestra o su procesamiento en el laboratorio, puede fallar por diversos motivos o dar resultados no concluyentes y por consiguiente puede ser necesaria una nueva muestra o exploración posterior, retrasando así el tiempo habitual para entrega de resultados.
3. Que la interpretación de los estudios, si bien raras veces, puede ser difícil o por consiguiente el diagnóstico puede no ser concluyente.
4. Que las posibilidades diagnósticas de estos procedimientos no son exhaustivas. Por ello un resultado normal no garantiza que el paciente, la pareja o el feto, no estén afectados por otros trastornos genéticos o de otra índole, no detectables por los procedimientos empleados.

En conocimiento de la utilidad y las limitaciones del (los) procedimiento(s) discutido(s) y en vista de la experiencia del oferente, lo solicitamos y por tanto liberamos al Dr. Humberto Moreno, al (los) laborario(s) involucrado(s) y a la Institución que ellos representan, de cualquier reclamo legal por posibles complicaciones como las señaladas aquí.

Nombres: _____

Paciente: _____

Cónyuge o Representante: _____

CI.: _____

CI.: _____

Lugar y fecha: _____
