

T.O.
915
00246

**MEDIOS DE DIAGNOSTICO PARA DETECTAR ANOMALIAS DEL COMPLEJO
FACIAL A NIVEL INTRAUTERINO**

ANDRADE FIAGA MILENA

AREVALO JAMAICA MARTHA

GAITAN VERA MARGARITA MARIA

MEDINA AMEZQUITA JOHANA

OSPINA TORO LUCILA



**COLEGIO UNIVERSITARIO COLOMBIANO
COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

2.000

24-7-01-1111

**MEDIOS DE DIAGNOSTICO PARA DETECTAR ANOMALIAS DEL COMPLEJO
FACIAL A NIVEL INTRAUTERINO**

ANDRADE FIAGA MILENA

AREVALO JAMAICA MARTHA

GAITAN VERA MARGARITA MARIA

MEDINA AMEZQUITA JOHANA

OSPINA TORO LUCILA

Asesor Científico

GERMAN DUARTE

Odontólogo Especialista en Cirugía Maxilofacial

Asesor Metodológico

MARIA ALEJANDRA GONZÁLEZ B.

Odontólogo Magíster en Administración de Salud

**COLEGIO UNIVERSITARIO COLOMBIANO
COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

2.000

**MEDIOS DE DIAGNOSTICO PARA DETECTAR ANOMALIAS DEL COMPLEJO
FACIAL A NIVEL INTRAUTERINO**

ANDRADE FIAGA MILENA

AREVALO JAMAICA MARTHA

GAITAN VERA MARGARITA MARIA

MEDINA AMEZQUITA JOHANA

OSPINA TORO LUCILA

**Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar el Título de
Odontólogo**

**Asesor Científico
GERMAN DUARTE
Odontólogo Especialista en Cirugía Maxilofacial**

**Asesor Metodológico
MARIA ALEJANDRA GONZÁLEZ B.
Odontólogo Magíster en Administración de Salud**

**COLEGIO UNIVERSITARIO COLOMBIANO
COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
2.000**

El trabajo de grado **MEDIOS DE DIAGNOSTICO PARA DETECTAR ANOMALIAS DEL COMPLEJO FACIAL A NIVEL INTRAUTERINO** elaborado por: **ANDRADE FIAGA MILENA, AREVALO JAMAICA MARTHA, GAITAN VERA MARGARITA MARÍA, MEDINA AMEZQUITA JOHANA, OSPINA TORO LUCILA.** Ha sido aprobado como requisito parcial para optar el título de odontólogo.

Asesor Científico

M^a Alejandra González B.
Asesor Metodológico

**Coordinador del Departamento de
Investigación y Salud Pública**

Santafé de Bogotá, D.C. Octubre de 2.000

GLOSARIO

ABERRACION: Anormalidad de los cromosomas en número o estructura.

ACONDROPLASIA: Afección en el crecimiento del cartílago.

ACROCEFALOSINDACTILIA: Malformación congénita que consiste en la forma puntiaguda del extremo de la cabeza y sindactilia de las extremidades.

AMNIOCENTESIS: Punción del útero y de la cavidad amniótica a través de la pared abdominal para la extracción con jeringa del líquido amniótico. El término se aplica a menudo al procedimiento total de diagnóstico prenatal mediante cultivo y análisis de las células del líquido amniótico.

ANOMALIA: Se define una anomalía estructural de cualquier tipo.

BLASTOCELE: Cavidad llena de la masa de células producidas por un clivaje de una cigota.

CELOCENTESIS: Técnica que consiste en la obtención del líquido celónico.

DEFORMACION: Es una forma, tamaño o posición anormales de una parte del cuerpo o que resulta de fuerzas mecánicas.

DIFUSION: Transporte de sustancias a través de la membrana celular.

DISMORFOGENIA: Anormalidad evolutiva morfológica que se observa en síndromes de etiología genética.

DISOSTOSIS: Osificación deficiente; defecto de la osificación normal de los cartílagos fetales.

DISPLASIA: Es una organización anormal de células dentro de los tejidos y su resultado morfológico.

DISRUPCION: Defecto morfológico de un órgano, parte de este o una región mayor, resultante de una interferencia de un proceso de desarrollo originalmente normal. Por ejemplo las fisuras.

EMBRION: Conjunto de derivados del huevo fecundado que se desarrollan para formar los descendientes.

ENDODERMO: Capa germinal primaria más interna de los tres del embrión, de él deriva el epitelio de la faringe, aparato respiratorio excepto la nariz, la vejiga y la uretra.

FENOTIPO: Totalidad de la naturaleza física, bioquímica, y fisiológica de un individuo, tal como viene determinado por su genotipo y el ambiente dentro del cual se desarrolla.

FETOSCOPIA: Técnica para la visualización directa del feto, empleada con fines de diagnóstico prenatal.

GASTRULACION: Serie de fenómenos que anticipa el plan corporal característico y consiste en mover regiones específicas de la blástula a ciertas posiciones. El proceso tiene como resultado una evolución inmediata de las tres capas germinales que da a lugar a tejidos y órganos específicos.

GEN: Porción de una molécula de DNA codificada por la síntesis de una determinada cadena de polipéptidos.

HETEROGENEIDAD: Cierta fenotipo que puede obedecer a diferentes mecanismos genéticos, el fenotipo en cuestión es genéticamente heterogéneo.

HIPOPLASIA: Incapacidad de un órgano para alcanzar plenamente su tamaño adulto debido a su desarrollo incompleto.

MACROGLOSIA: Presencia de una lengua excesivamente grande que puede ser congénita o resultado de tumor o edema por obstrucción de vasos linfáticos.

MALFORMACION: Defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano, o una región mayor resultante de un proceso intrínsecamente anormal.

MESENQUIMA: Red de tejido conectivo embrionario de origen mesodérmico y en menor grado ectodérmico que forma el tejido conjuntivo y los vasos sanguíneos y linfáticos.

MESODERMO: Capa intermedia de las tres capas germinativas primarias del embrión, situada entre el ectodermo y el endodermo. De ella derivan el tejido conectivo, hueso, cartílago, músculo, sangre, vasos sanguíneos, riñones, pericardio, peritoneo y gónadas.

MORULA: Racimos de blastómeros que se desarrolla por división mitótica del cigoto durante el tercer día después de la fecundación y forma una estructura de aspecto de mora que a su vez se transforma en el blastocito durante la primera semana del desarrollo embrionario.

PLEITROPIA: Manifestación de efectos múltiples producidos por un solo gen o un par de genes.

SINDACTILIA: Anomalía congénita caracterizada por la presencia de membranas entre dedos adyacentes.

SINDROME: Patrón de múltiples anomalías que se creen relacionadas patogénicamente. Se deben a causas de anormalidades cromosómicas, mutaciones de un gen o teratógenos ambientales.

TROFOBLASTO: Una de las membranas fetales que consiste en una capa de tejido ectodérmico extraembrionario por fuera del blastocito que fija el óvulo de la pared uterina y establece relaciones nutritivas y otras con el útero.

TERATOGENO: Agente que aumenta la frecuencia de las malformaciones congénitas.

ULTRASONIDO: Energía radiante mecánica con una frecuencia mayor de 20.000 ciclos por segundo.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION		
1.	CONTEXTO DE LA INVESTIGACION	2
1.1.	PROBLEMA	2
1.2.	JUSTIFICACION	2
1.3.	PROPOSITO	3
1.4.	MARCO TEORICO	3
1.4.1.	GENERALIDADES	3
1.4.2.	EMBRIOLOGIA	4
1.4.3.	TERATOLOGIA	9
1.4.4.	PATOLOGIAS	11
1.4.5.	CONSIDERACIONES ETICAS EN DIAGNOSTICO PRENATAL	17
1.5.	OBJETIVOS	19
1.5.1.	OBJETIVO GENERAL	19
1.5.2.	OBJETIVOS ESPECIFICOS	20
2.	METODO	21
2.1.	TIPO DE ESTUDIO	21
2.2.	OBJETO DEL ESTUDIO	21
2.3.	UNIDADES TEMATICAS	21
2.4.	FUENTES DE INFORMACION	22
3.	RESULTADOS	23

3.1.	TECNICAS DE DIAGNOSTICO PRENATAL NO INVASIVAS	23
3.1.1.	TAMIZAJE BIOQUIMICO DE CROMOSOPATIAS	24
3.1.1.1.	ALFA FETOPROTEINA	25
3.1.1.2.	GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA	27
3.1.1.3.	ESTRIOL NO CONJUGADO	28
3.1.2.	TAMIZAJE ECOGRAFICO DE CROMOSOPATIAS Y DEFECTOS ESTRUCTURALES	33
3.1.3.	DIAGNOSTICO PRENATAL EN CELULAS FETALES CIRCULANTES EN SANGRE MATERNA	34
3.1.4.	ULTRASONIDO OBSTETRICO	37
3.2.	TECNICAS DE DIAGNOSTICO PRENATAL INVASIVAS	38
3.2.1.	BIOPSIA DE VELLOSIDAD CORIAL	39
3.2.2.	EMBRIOSCOPIA Y FETOSCOPIA	41
3.2.3.	AMNIOCENTESIS PRECOZ CON AMNIOFILTRACION	43
3.2.4.	AMNIOCENTESIS CLASICA	46
3.2.5.	CELOCENTESIS	49
3.2.6.	DIAGNOSTICO PRE-IMPLANTACION	49
3.3.	EVALUACION DEL D.N.A.	53
4.	CONCLUSIONES	55
5.	RECOMENDACIONES	57
6.	BIBLIOGRAFIA	58

LISTA ESPECIAL

- FIGURA 1. VISTA FRONTAL DE UN EMBRION DE 24 DIAS.
- FIGURA 2. VISTA FRONTAL DE UN EMBRION DE 28 DIAS.
- FIGURA 3. PERIODO ULTERIOR DE DESARROLLO DE LOS ARCOS
BRANQUIALES.
- CUADRO 1. FRECUENCIA ESTIMADA DE ETIOLOGIA DE LAS ANOMALIAS
DEL COMPLEJO FACIAL.
- CUADRO 2. TERATOGENOS QUE CAUSAN DEFECTOS EN EL COMPLEJO
FACIAL.
- FOTO 1. PACIENTE CON LABIO FISURADO BILATERAL.
- FOTO 2. PACIENTE CON DISOSTOSIS CRANEOFACIAL.
- FOTO 3. PACIENTE DE CUATRO SEMANAS CON ACROCEFALO-
SINDACTILIA.
- FOTO 4. PACIENTE CON DISOSTOSIS MAXILOFACIAL.
- FOTO 5. PACIENTE DE 5 MESES CON SINDROME DE MARFAN.
- FOTO 6. PACIENTE CON SINDROME DE DOWN.
- FOTO 7. FETO DE 20 SEMANAS VISTO CON ECOGRAFIA
TRIDIMENSIONAL.
- FOTO 8. MACIZO FACIAL OSIFICADO EN EMBRIÓN DE 12 SEMANAS.
- FOTO 9. LABIO FISURADO BILATERAL A LAS 22 SEMANAS.

FOTO 10. ULTRASONIDO OBSTETRICO DE UN FETO DE 5 MESES.

TABLA 1. INDICES DE DETECCION Y FALSOS POSITIVOS DE
MARCADORES VALORADOS INDIVIDUALMENTE.

TABLA 2. INDICES DE DETECCION CON LA COMBINACION DE
MARCADORES.

INTRODUCCION

Esta Investigación intenta una recopilación de material bibliográfico referente a medios de diagnóstico para detectar anomalías del complejo facial a nivel intrauterino, para ampliar nuestros conocimientos acerca de las diferentes patologías que se presentan en cara, analizando las múltiples características clínicas.

Es importante destacar los síndromes derivados de las alteraciones de crecimiento y desarrollo embrionario investigando su etiología y los problemas que aparecen posteriormente en el neonato, ya que son muy variadas las circunstancias envueltas y poco seguro el método para establecer la relación causa - efecto.

La presencia de infecciones muchas veces asintomáticas durante dicho periodo puede afectar la organogénesis y la diferenciación celular conllevando a producir malformaciones del complejo facial. Hoy en día se hacen estudios desde el vientre para diagnosticar de manera temprana las anomalías cromosómicas que son responsables de diversas enfermedades de tipo genético; Así mismo toda mujer gestante debe realizarse una prueba prenatal, para determinar si el feto presenta alguna alteración congénita.

1. CONTEXTO DE LA INVESTIGACION

1.1. PROBLEMA

Debido a los avances de la tecnología que se presentan hoy en día y ante la presencia de enfermedades que se pueden identificar a través de diferentes medios de diagnóstico es importante realizar la siguiente pregunta. ¿Se encuentra el odontólogo en capacidad de conocer y/o describir las diferentes anomalías intrauterinas y en consecuencia poder determinar el manejo a seguir en el tratamiento y remisión?

1.2. JUSTIFICACION

Este estudio es de gran importancia debido a la falta de información del odontólogo general en el procedimiento a seguir ante la presencia de una mujer gestante y con antecedentes que conlleven a un riesgo de alteraciones del complejo facial en el feto. Se debe conocer los diferentes medios de diagnóstico de que se dispone hoy en día, gracias a los grandes avances de la tecnología en los diferentes campos de la medicina.

1.3. PROPOSITO

Se pretende brindar al odontólogo la información necesaria de cómo poder detectar las anomalías del complejo facial a través de los medios de diagnóstico, para permitirle un adecuado y correcto uso e interpretación de las mismas participando activamente en las discusiones e interconsultas que presenta la práctica médica.

1.4. MARCO TEORICO

1.4.1. GENERALIDADES

El significado principal de los diferentes medios de diagnóstico en la práctica médica y odontológica es su papel en la etiología de un gran número de alteraciones. Virtualmente, cualquier rasgo es el resultado de la acción combinada de factores genéticos, ambientales, físicos, químicos, aunque es importante distinguir las alteraciones en las que los defectos de la información genética son los principales, de aquellos en que los riesgos ambientales (incluyendo los intrauterinos) son los más importantes, y de aquellas otras en que la causa responsable es una combinación entre la constitución genética, medio ambiente, factores químicos y físicos. En la generación de un desorden se puede encontrar etiología variada o heterogeneidad que sigue un proceso patogénico para producir un fenotipo único. Etiología única con mecanismos patogénicos diferentes que

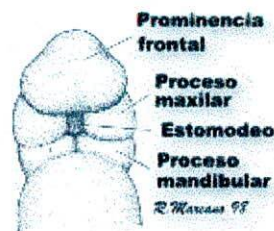
producen un fenotipo único y las diferentes causas y patogenicidades.

1.4.2. EMBRIOLOGIA

La característica más típica del desarrollo de la cabeza es la formación de arcos branquiales o faríngeos. Estos arcos aparecen en la cuarta y quinta semanas de desarrollo intrauterino y contribuyen en gran medida a las características externas del embrión. En un período inicial están constituidas por bandas de tejido mesenquimático separado por profundos surcos, denominados hendiduras branquiales o faríngeas. Los arcos branquiales desempeñan un importante papel en la formación de la cabeza. Hacia el final de la cuarta semana, el centro de la cara está formado por el estomodeo, rodeado por el primer par de arcos branquiales. (Fig. 1).

Fig. 1.

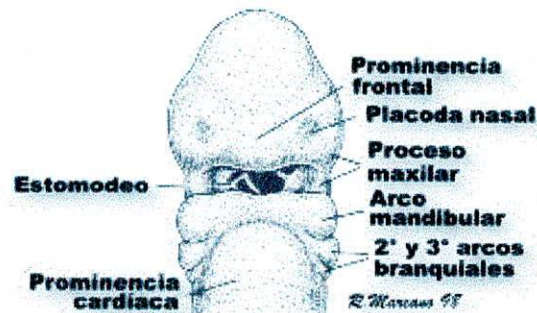
Vista frontal de un embrión de 24 días



Cuando el embrión tiene 4 semanas y media de edad pueden identificarse cinco formaciones mesenquimáticas, a saber: 2 procesos mandibulares (primer arco branquial) que pueden distinguirse caudalmente en relación con el estomodeo; 2 procesos maxilares (porción dorsal del primer arco branquial) lateralmente al

estomodeo, y la prominencia frontal, elevación ligeramente redondeada, que se encuentra en situación craneal con respecto al estomodeo. El desarrollo de la cara se ve complementado en etapa ulterior con la formación de los procesos nasales. (Fig. 2). Cada uno de los arcos branquiales está formado por un núcleo central de

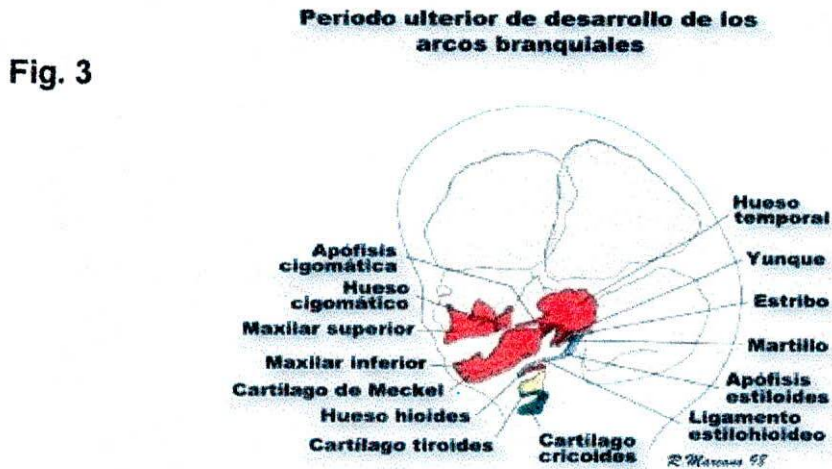
Fig. 2. Vista frontal de un embrión de 28 días



tejido mesodérmico, cubierto por su lado externo por ectodérmo superficial y revestido en su interior por epitelio de origen endodérmico. Además de mesénquima local, la parte central de los arcos recibe un número abundante de células de la cresta, que emigran hacia los arcos para constituir los componentes esqueléticos de la cara. El mesodérmo original de los arcos forma los músculos de la cara y el cuello. De tal manera, cada arco branquial se caracteriza por poseer sus propios componentes musculares, los cuales conducen su propio nervio, y cualquiera que sea el sitio al que emigren las células musculares llevarán consigo su componente nervioso craneal. Asimismo, cada arco posee su propio componente arterial.

El cartílago del primer arco branquial está formado por una porción dorsal llamada proceso maxilar, que se extiende hacia delante debajo de la región

correspondiente al ojo, y una porción ventral, el proceso mandíbular o cartílago de Meckel. En el curso del desarrollo de ambos procesos, el maxilar y el cartílago de Meckel, experimentan regresión y desaparecen, excepto en dos pequeñas porciones en los extremos dorsales que persisten y forman, respectivamente el yunque y el martillo. El mesenquima del proceso maxilar dará origen más tarde al premaxilar, maxilar, hueso cigomático y parte del hueso temporal por osificación membranosa. (Fig. 3).



El maxilar inferior se forma de manera análoga por osificación membranosa del tejido mesenquimático que rodea al cartílago de Meckel. Únicamente una pequeña porción del cartílago de Meckel experimenta transformación fibrosa. En consecuencia, los procesos maxilar y mandíbular contribuyen en gran medida a la formación del esqueleto facial por osificación membranosa. Además, el primer arco contribuye a la formación de los huesos del oído medio.

La musculatura del primer arco branquial está constituida por los músculos de la

masticación (temporal, masetero y pterigoideos), el vientre anterior del digástrico, el milohioideo, el músculo del martillo y el periestafilino externo.

Los músculos de los diferentes arcos no siempre se adhieren a los componentes óseos o cartilagosos de su propio arco, sino que a veces emigran hacia regiones adyacentes. Sin embargo, el origen de estos músculos siempre puede conocerse, dado que su inervación proviene del arco de origen. La inervación de los músculos del primer arco llega únicamente por la rama maxilar inferior del nervio trigémino. Como el mesénquima del primer arco contribuye también a la dermis de la cara, la inervación sensitiva de la piel facial es suministrada por las ramas oftálmica, maxilar superior y maxilar inferior. (Langman J, 1.981).

Desarrollo facial anormal: Los insultos genéticos y teratogénicos al proceso embriológico afectan grupos celulares susceptibles en momentos críticos y favorecen el desarrollo de malformaciones de una estructura o una región.

Durante la tercera semana se pueden producir alteraciones que afecten la línea media de las regiones craneal y facial (displasia frontonasal, holoprosencefalia) que afectan el cierre del neuroporo anterior, la separación de las vesículas ópticas (hipotelorismo, microftalmia, etc.), proceso nasal medio (nariz y labio superior).

Durante la cuarta semana se pueden afectar las células de la cresta neural que forman el primero y segundo arcos faríngeos produciendo fenotipos del síndrome de primero y segundo arcos como el síndrome oculoauriculovertebral (microsomía hemifacial) y las disóstosis mandibulofacial (Síndrome de Treacher Collins).

Durante la quinta y sexta semana se pueden afectar células de áreas específicas de manera aislada (fisura labial o palatina, Pierre Robin) o diferentes áreas en el mismo estado de desarrollo (fisura labio palatina asociada con anomalías del cerebro y otras partes del cuerpo). Ciertas presiones intrauterinas pueden favorecer la fusión de suturas o craneosinostosis y lesiones de la base craneal.

El crecimiento craneofacial implica los cambios progresivos de forma y tamaño de los huesos de cráneo y cara mediante osificación endocondral, crecimiento sutural y modelación aposicional, donde gran parte de los mecanismos son genéticos y otros corresponden a efectos ambientales determinados por la actividad funcional, fuerzas externas, etc. El crecimiento del maxilar superior y la mandíbula se orientan por la base craneal y la vida aérea, además están balanceados entre sí gracias a la formación de los dientes y rebordes alveolares, resultando en crecimiento con dirección antero inferior.

En pacientes fisurados se generan dificultades para la alimentación y respiración por lo que estas personas manifiestan efectos generales notorios como menor estatura y dimensiones faciales, también alteraciones del maxilar superior y la odontogénesis. En los pacientes con alteración del crecimiento, es importante considerar el desarrollo morfológico facial, las adaptaciones funcionales y la iatrogenia quirúrgica. El proceso dismorfogénico implica la alteración embriológica mas los cambios secundarios que se suceden durante la etapa fetal por patrones de deglución y posición lingual alterados, etc., más los cambios intrínsecos mas allá de la región fisurada como alteraciones de la base craneal.

Las adaptaciones funcionales hacen referencia a la disminución del tamaño de la vía aérea, hipertrofia de cornetes y de la mucosa nasal, respiración bucal con depresión lingual y mandibular, etc.

Los estudios sobre iatrogenia quirúrgica indican que la cirugía en fisuras aisladas de labio o paladar no afectan las relaciones funcionales maxilares pero en fisuras labio palatinas el efecto es marcado con reducción del crecimiento antero posterior y alteración de los rebordes alveolares. (Hernández G, 1.998)

1.4.3 TERATOLOGIA

Es la rama de la ciencia que se relaciona con todos los aspectos del desarrollo prenatal anormal que incluyen estudio de causas y patogénesis de defectos congénitos. Se estima que entre el 7 y 10% de los defectos de nacimientos humanos resulta de acciones desorganizantes de fármacos o drogas, virus y otros factores ambientales (Thompson y col, 1.991).

CUADRO 1. Frecuencia estimada de etiología de las anomalías del complejo facial.

CAUSAS	FRECUENCIA
• Anormalidades cromosómicas	6-7%
• Genes mutantes	7-8%
• Factores ambientales	7-10%
• Herencia multifactorial	20-29%
• Etiología desconocida	50-70%

Fuente: (Thompson y Col, 1.991).

CUADRO 2. TERATOGENOS QUE CAUSAN DEFECTOS EN EL COMPLEJO FACIAL.

AGENTES FARMACOS O DROGAS	ANOMALIAS CONGENITAS COMUNES
<ul style="list-style-type: none"> • Acido Valproico • Alcohol • Fenitoina • Isotretinoína • Metotrexato • Talidomida • Tetraciclina • Trimetadiona • Aminopterina • Anfetaminas • Isotretinoína (Vitamina A) 	<ul style="list-style-type: none"> • Filtrum largo • Labio superior delgado • Paladar hendido • Hipoplasia mandibular • Defectos faciales • Anormalidades craneofaciales • Malformaciones múltiples que Incluyen cara. • Anomalías faciales. • Tinción dental • Hipoplasia del esmalte • Labio, paladar o ambos hendidos. • Labio y paladar fisurados. • Labio y paladar fisurados • Embriopatía por vitamina A: <ul style="list-style-type: none"> * Hipoplasia mandibular. * Fisura del paladar
AGENTES INFECCIONES	ANOMALIAS CONGENITAS COMUNES
<ul style="list-style-type: none"> • Treponema pallidum • Rubéola • Virus de inmunodeficiencia humana (HIV) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones destructivas del paladar • Anormalidades dentales (Dientes de Hutchinson). • Maxila poco desarrollada • Deformaciones dentales. • Filtrum triangular • Labios abiertos
AGENTES FISICOS	ANOMALIA CONGENITA COMUN
<ul style="list-style-type: none"> • Rayos X 	<ul style="list-style-type: none"> • Fisura del paladar

Fuentes: (Shepard, 1.992)

1.4.3. PATOLOGIAS

Durante el periodo embrionario correspondiente de la 5ª y 8ª semana se presentan labio fisurado y paladar hendido: La identificación del labio y paladar hendido en la detección prenatal de la hendidura facial cada vez se utiliza con mayor frecuencia, para determinar el tipo de deformación por su localización (línea media, unilateral o bilateral, Foto 1.) y extensión (si solo esta afectado el labio o el paladar o ambos). Es importante clasificar correctamente la hendidura debido a que el desenlace fetal y la presencia de anomalías cromosómicas y estructurales se correlacionan con el tipo. Aunque la hendidura sea una anomalía aislada, su tipo tiene un efecto pronóstico en el grado de deformidad y del resultado de la cirugía.



Foto 1. Paciente con labio fisurado bilateral

El paladar se desarrolla durante ente la 5ª y 12ª semana fetal y se forma por la fusión de los paladares primario y secundario. El primero se convierte en la porción premaxilar del maxilar, es decir, la pequeña porción del paladar duro que se

encuentra en posición anterior a los alvéolos del incisivo y del canino y que contiene cuatro incisivos. El segmento premaxilar se forma de los huesos premaxilares que se unen en línea media por medio de la sutura interpremaxilar. Esta representa el tercio anterior de la sutura medio palatina normal. El paladar secundario es el origen de los paladares blando y duro, y contiene los alvéolos para el resto de los dientes. Consiste de dos apófisis palatinas laterales que se extienden de manera medial como anaqueles, hasta que se acercan entre sí y se fusionan progresivamente en la línea media de adelante para atrás. Su fusión representa los dos tercios posteriores de la sutura medio palatina normal.

Cuando el desarrollo es completo, la línea de fusión entre las suturas primaria y secundaria muestra una configuración de arco que se extiende de la unión de los alvéolos del incisivo lateral y del canino, por un lado, y en la unión entre el incisivo lateral y el canino del otro. Perpendicular a esta línea, la de fusión del paladar secundario se extiende del alvéolo del incisivo adelante y hasta la úvula atrás.

Por consiguiente la hendidura del paladar anterior altera la continuidad de la sutura en forma de arco entre los paladares primario y secundario interrumpiendo la suavidad normal del contorno del borde alveolar del maxilar, la anomalía del paladar posterior altera la continuidad de la sutura de la línea media entre la apófisis palatina lateral y puede delimitarse al paladar blando o la úvula atrás o avanzar hacia delante al alvéolo del incisivo. El labio y el paladar hendidos pueden presentarse juntos o de manera aislada.

El labio fisurado es la anomalía facial congénita más frecuente, puede presentarse por malformaciones congénitas las cuales son anomalías de los genes, aberración existente en uno de los gametos, influencia nociva de los factores externos en el curso de la ortogenia. Dentro de las anomalías de los genes: se encuentra el síndrome facial de la hendidura media, la disóstosis craneofacial y la Acrocefalosindactilia.

El Síndrome Facial de la Hendidura Media: produce hendidura media de la nariz y el labio superior y raramente en el paladar produciendo hendidura palatina.

La Disóstosis Craneofacial (Síndrome Crouzon): Presenta hipoplasia de la hemifacies superior contrasta el desarrollo progénico mandibular con caída del labio inferior y labio superior corto y maloclusion tipo III. El paladar suele ser estrecho, ojival y úvula bifida. Dientes en forma de clavija y ampliamente espaciados. (Foto 2.)

Foto 2. Paciente con Disóstosis Craneofacial



Acrocefalosindactilia (Síndrome de Apert): el tercio medio de la cara esta poco desarrollado (opistognatia), lo que conduce a la prominencia de la mandíbula, Hay

macroglosia y puede haber fisura palatina. En estado de relajación los labios presentan muy a menudo una configuración trapezoidal. El paladar es ojival y puede presentar hendidura profunda de media úvula bifida, hipoplasia maxilar y protrusión mandibular, hay mesoclusión III con mordida abierta anterior o cruzada, retardo en la erupción dentaria. (Foto 3.)

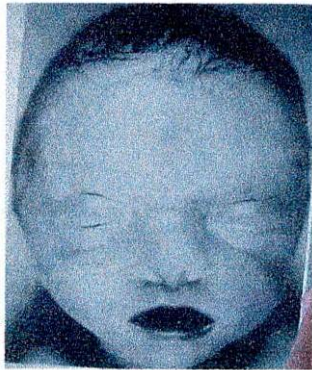


Foto 3. Paciente con Acrocefalosindactilia

La Disostosis Maxilofacial (Síndrome de Treacher Collins o Síndrome de Franceschetti-Awahlenklein): se presenta con una hipoplasia mandibular (opistogenie) con un ángulo goniación más obtuso de lo normal y la rama ascendente deficiente. El paladar esta hendido, es frecuente la maloclusión dentaria con mordida abierta el crecimiento de maxilar inferior es retardado. (Foto 4.)



Foto 4. Paciente con Disostosis Maxilofacial

La Disóstosis Otomandibular (Síndrome del Primer Arco Branquial): se caracteriza por la falta de formación de la rama y cóndilo del maxilar inferior, asimetría facial, producida por la hipoplasia del hueso maxilar superior e inferior. En el interior de la cavidad bucal se puede observar disminución en la anchura del paladar desde el rafe palatino medio a la superficie lingual de los dientes. Presenta hendidura palatina, labio fisurado fistulas salivales.

El Síndrome de Pierre Robin: tiene como característica la glosoptosis y hendidura palatina, hipoplasia del maxilar inferior que impide el descenso normal de la lengua, produce dificultad de succión por la fisura palatina.

Acondroplasia del Maxilar Inferior: este es hipoplásico, hay protrusión mandibular, alteraciones de la relación oclusal de ambas arcadas dentarias, apiñamiento dentario en la parte anterior.

La Aracnodactilia (Síndrome de Marfan): presenta una bóveda palatina abombada hendidura palatina, úvula bifida dientes largos y estrechos, progenie con mesoclusión y en la osteogénesis imperfecta las alteraciones de los dientes son evidentes por presentar alteración en la formación de la dentina hallándose cambio de esmalte, los más afectados son los formados en la primera fase de la vida con raíces delgadas. (Foto 5.)

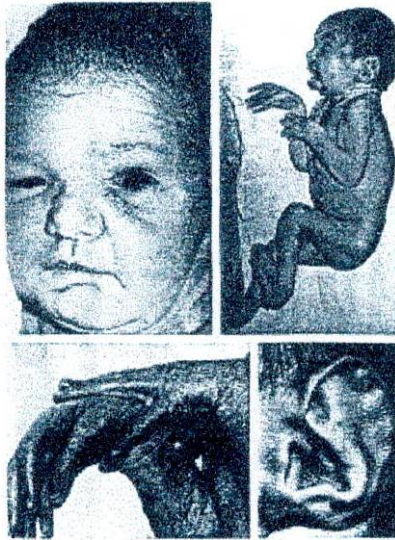


Foto 5. Paciente con
Síndrome de Marfan

En la anomalía autosómica se encuentra:

Trisomía 21 (Síndrome de Down) o Mongolismo: Aberración autosómica más frecuente y se caracteriza por trisonomía del par cromosómico 21 aumenta con la edad de la madre, presenta labios anchos, boca entreabierta por donde protruye la lengua a causa de la pequeñez de la cavidad bucal, macroglosia, paladar estrecho y corto, enfermedad periodontal. (Foto 6.)

(Revisiones Bibliográficas para el Médico general, 1.999)

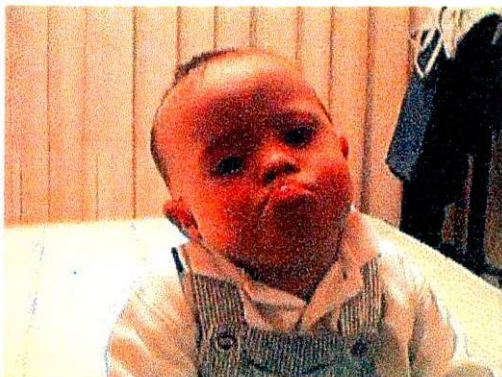


Foto 6. Paciente con
Síndrome de Down

1.4.5. CONSIDERACIONES ETICAS EN DIAGNOSTICO PRENATAL

La ética involucra la búsqueda de lo que es mejor para los individuos, grupos y sociedades en el contexto de problemas de toma de decisión de lo que es moral.

El pensamiento ético está influido por las posibilidades tecnológicas, pero estas en sí mismas no sirven como fuente de direcciones éticas. Las decisiones humanas basadas en las creencias y principios éticos, reconocidos confusa y claramente, son la principal fuente del orden ético. Los principios legales y las leyes también tienen que ser diferenciados de la ética. Las reflexiones éticas con respecto a las leyes deben ir más allá de la simple ecuación de lo que es mejor legalmente es mejor éticamente. Por estas razones en las sociedades abiertas la ley, la ciencia, la tecnología y la ética se encuentran unidas estrechamente en procesos evolutivos. Cambios en un campo van a precipitar cambios en los otros dos. Por lo tanto, es necesario mirar hacia delante para anticipar las tendencias en los cambios técnicos que influirán en la evolución de los aspectos éticos y legales.

Las tendencias técnicas van a introducir nuevas decisiones éticas en el diagnóstico prenatal que van a involucrar cada vez más los intereses de la sociedad. Se acepta que las tendencias técnicas van a introducir nuevas y más complejas posibilidades de elección para los médicos, padres y personal que desarrolla las políticas, necesitando cada vez más expresar los intereses de la sociedad. Algunas de estas tendencias son:

Métodos más tempranos y seguros de diagnóstico prenatal, posibilidades de tamizaje para todos los embarazos, terapia fetal, terapia de genes con células somáticas humanas, investigación sobre la pre-implantación del embrión humano.

Terapia genética en la línea germinal humana, elección del sexo fetal; En diagnóstico prenatal, la realización de técnicas invasivas, puede originar conflictos éticos en cinco etapas diferentes del proceso diagnóstico: En el momento de suministrar la información, en el instante de sentar la indicación, en el acto de la realización de la prueba, en la comunicación del diagnóstico, en la toma de decisiones posteriores

Respecto a la información, está claro que deben ser consideradas como conductas poco éticas las siguientes: no informar el riesgo de defectos congénitos, ni de las pruebas disponibles para detectarlos, por razones ideológicas o por simple negligencia profesional. Igualmente proporcionar una información sesgada (infra valoración o supra valoración de los riesgos de la prueba) y, finalmente, proporcionar una información defectuosa o parcial sobre las reales posibilidades de cada prueba (para lo que sirve y para lo que no sirve). En el momento de sentar la indicación deben considerarse conductas poco éticas aquellas que propician una política abusiva y liberal de indicaciones (por razones económicas) o por el contrario desaconsejan su realización facilitando información incorrecta sobre riesgos. En esta etapa existen igualmente algunos puntos éticamente conflictivos ¿deben realizarse pruebas invasivas únicamente bajo la indicación de "ansiedad materna"? ¿ Debe realizarse una prueba por motivos no médicos (sexo fetal)? En

lo relativo a la realización de la prueba, está claro que no debería efectuarla aquel que no tenga una experiencia suficiente, y puede considerarse poco ética su realización negligente o sin tomar las medidas adecuadas para salvaguardar la seguridad y confidencialidad de los resultados.

La comunicación del diagnóstico igualmente puede ser motivo de conflictos éticos. Parece evidente que la información debe ser cuidadosa, personal y adecuada a la formación y mentalidad del que la recibe. Si el resultado es claramente patológico existe una notable unanimidad en que no debe efectuarse un consejo excesivamente unidireccional, sino discutir con la paciente todas las posibles opciones. Después de analizar estos tópicos éticos que acompañan al Diagnóstico Prenatal, es importante que reflexionemos sobre nuestras posiciones y actitudes al respecto. Debemos perder el "miedo" a hablar sobre estos temas, buscando "educarnos" en los diferentes campos del Diagnóstico prenatal, evitando así suministrar informaciones erróneas y precipitadas a nuestras pacientes, muchas veces producto de trasfondos ideológicos. (Hernández C, 1.999)

1.5. OBJETIVOS

1.5.1. OBJETIVO GENERAL

Describir los medios de diagnóstico para detectar anomalías en el complejo facial a nivel intrauterino.

1.5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar las patologías del complejo facial.
- Describir las técnicas de diagnóstico prenatal no invasivas.
- Describir las técnicas de diagnóstico prenatal invasivas.
- Describir la evaluación del DNA.

2. METODO

2.1. TIPO DE ESTUDIO

Revisión Bibliográfica

2.2. OBJETO DEL ESTUDIO

Medios de diagnóstico para detectar anomalías en el complejo facial a nivel intrauterino.

2.3. UNIDADES TEMATICAS

Patologías del Complejo Facial

Técnicas de diagnóstico prenatal no invasivas.

Técnicas de diagnóstico prenatal invasivas.

Evaluación del DNA.

2.4. FUENTES DE INFORMACION

Para el efecto de esta investigación se visitaron las siguientes bibliotecas: Biblioteca Colegio Universitario Colombiano, Biblioteca Luis Angel Arango, Biblioteca Pontificia Universidad Javeriana, se revisaron 10 libros, 3 revistas, 12 artículos publicados en de Internet.

3. RESULTADOS

3.1. TECNICAS DE DIAGNOSTICO PRENATAL NO INVASIVAS

Las técnicas son las siguientes: Tamizaje bioquímico de cromosomopatías, Tamizaje ecográfico de cromosomopatías y defectos estructurales, Diagnóstico prenatal en células fetales en sangre materna, Ultrasonido obstétrico.

El tamizaje bioquímico de cromosomopatías se subdivide en: Alfa Feto Proteína, Gonadotropina Coriónica Humana, Estriol no conjugado.

La ecografía tridimensional se subdivide en: La ecografía de la superficie fetal (macizo facial, extremidades, genitales), La evaluación del esqueleto fetal, La mediación del volumen (peso fetal, liquido amniótico, y placenta), La confirmación de la presencia de anomalías, y por ultimo La evaluación de la extensión y severidad de la malformación presente. (Foto 7.)



Foto 7. Feto de 20 Semanas visto con ecografía tridimensional.

3.1.1. Tamizaje Bioquímico de Cromosomopatías:

Hasta hace pocos años el criterio fundamental para establecer el riesgo de anomalía cromosómica fetal en una determinada gestación, era la edad de la madre; con base en la relación entre la edad materna y el riesgo de Síndrome de Down y otras trisomías.

Se estableció entonces "la edad mágica" de los 35 años para ofrecer técnicas invasivas debido a que a esta edad se equilibra el riesgo de pérdida fetal secundario al procedimiento y el riesgo de alteración cromosómica, y el otro factor que influyó en establecer la edad de los 35 años fue el resultado de los estudios costo- beneficio, que establecían esta edad como la edad por debajo de la cual el "beneficio" es inferior al costo. Con esta política de acción se logran identificar el 30% de los fetos con Síndrome de Down con una tasa de falsos positivos del 10%.

Este bajo índice de detección estimulo el estudio de otras alternativas de tamizaje.

A partir de este hallazgo se investigaron otros "marcadores" séricos maternos, entre ellos la Gonadotropina Coriónica (hCGSM) que mostraba niveles más elevados y el estriol no conjugado (uE3SM) niveles más bajos con capacidad discriminativa en presencia de fetos con Síndrome de Down en el segundo trimestre.

La no dependencia de las variables (edad AFPSM, hCGSM, Y uE3SM) era importante dado que, de lo contrario, en la practica se detectarían los mismos casos de Síndrome de Down utilizando distintos marcadores. Esto permitió su integración en un análisis de regresión multivariado que se difundió como "triple

screening o triple marcador” para la estimación del riesgo individual para el Síndrome de Down.

La estimación del riesgo en una determinada gestante se hace multiplicando el riesgo asociado a su edad para la edad gestacional específica (conocido por estudios epidemiológicas), por el índice de probabilidad derivado de los niveles séricos de cada marcador. Con esta estrategia aplicable a cualquier edad, se logró incrementar el índice de detección al 60% asumiendo un 5% de falsos positivos (amniocentesis realizadas en fetos no afectados de síndrome de Down) y utilizando un cut-off de 1:270.

La experiencia acumulada para el segundo trimestre demuestra que la adición de la hCGSM aumenta la sensibilidad del screening para el síndrome de Down cuando se combina con la edad materna. El papel del estriol no conjugado ha sido puesto en duda en estudios más recientes indicando que no añade sensibilidad y aumenta el costo y los falsos positivos, por lo que se ha entendido a abandonar su utilización. Las bases fisiológicas que motivaron su utilización son las siguientes:

3.1.1.1. Alfa Feto proteína (AFP):

Es una glicoproteína de peso molecular 70.000D, cuya secuencia de aminoácidos presenta una homología de 40% con la albúmina. Se sintetiza inicialmente en el saco vitelino y posteriormente en el hígado fetal. Su concentración en la sangre fetal aumenta hasta alcanzar un máximo de 300 mg/100 ml durante las 10-13

semanas de embarazo. A partir de este momento, disminuye progresivamente a menos de 100 mg/ 100 ml a término y sigue disminuyendo hasta los 5 mg/ 100 ml a los 2 años, permaneciendo en estos niveles hasta la vida adulta.

La Alfa Fetoproteína puede migrar de la circulación fetal a la materna a través de dos mecanismos, como son: Difusión transplacentaria y Difusión transamniótica desde la orina fetal. La concentración en sangre materna es cinco veces inferior a la fetal y va aumentando durante el segundo trimestre debido al incremento de la permeabilidad placentaria. Encontramos por lo tanto aumento de la Alfa Fetoproteína sérica materna por defectos de la barrera feto-amniótica (Defectos abiertos del tubo neural, defectos abiertos de la pared abdominal, higroma quístico, teratoma fetal, amputaciones fetales, muerte fetal, síndrome netrónico fetal) o por defectos de la barrera placentaria (Hemorragia feto materna, tumores o infartos placentarios, placentas hipertróficas o quísticas). Cualquier mínimo compromiso de la integridad placentaria produce repercusiones importantes en los niveles maternos de Alfa Fetoproteína, debido al gran gradiente de concentración existente entre el suero materno y el fetal.

La causa menos frecuente de elevación de la Alfa Fetoproteína en suero materno, es la secundaria a la disminución de la eliminación renal fetal por patología obstructiva o displásica. Los valores de Alfa Fetoproteína en suero materno están disminuidos en pacientes portadores de fetos con síndrome de Down. Existen diversas etiologías acerca de la causa de esta disminución siendo la más aceptada la propuesta por Cukcle y colaboradores quienes abogan por una disminución de la síntesis hepática fetal.

La concentración de Alfa Fetoproteína en el suero de fetos con Trisomía 13, 18 y monosomía X, es más baja que la de fetos cromosómicas normales. Los valores básicos de Alfa Fetoproteína en suero materno no son exclusivos por lo tanto del Síndrome de Down.

3.1.1.2. La Gonadotropina Coriónica Humana (hCG):

Es una glicoproteína compuesta por dos subunidades alfa y beta, que pueden circular libres o unidas. La alfa-hCG se sintetiza en el citotrofoblasto y su concentración aumenta desde las semanas 8-10 de embarazo hasta el final. La síntesis de beta-hCG se produce en el sincitiotrofoblasto alcanzando un pico entre las 8-12 semanas de embarazo para disminuir progresivamente hasta alcanzar un valor estable a las 18 semanas.

Se ha visto que los niveles de hCG en madres portadoras de fetos con síndrome de Down son significativamente más altos. Probablemente estos fetos sufren un retroceso en su desarrollo entre las 7-8 semanas de embarazo, con un retraso de crecimiento de la placenta con lo que produce hCGT equivalente a la síntesis de una placenta de un embarazo normal tres semanas más joven. Los métodos biológicos para reconocer la hCG fueron diseñados para identificar partes de la molécula. Parece ser que la detección es mayor cuando se emplea beta-hCG o hCG intacta que cuando se emplea hCG total.

3.1.1.3. El Estriol no Conjugado (uE3):

Es una hormona esteroidea sintetizada por el sincitiotrofoblasto a partir de precursores fetales. Todo el contenido de estriol no conjugado en suero materno procede de la actividad fetal y placentaria a diferencia del estriol total. Los niveles de estriol conjugado se encuentran disminuidos en mujeres portadoras de fetos con síndrome de Down. El mecanismo fisiológico íntimo de la disminución de uE3 en estos embarazos permanece incierto. La síntesis de uE3 depende de la corteza suprarrenal y el hígado fetal por un lado y la placenta por otro. La inmadurez funcional de alguno de los órganos implicados en el circuito de síntesis de uE3 en fetos con síndrome de Down, podría explicar los niveles bajos hallados en suero materno. Para realizar un tamizaje de cromosomopatías, es necesario tener en cuenta el factor de individualización del riesgo que variará en cada caso en función de una serie de factores fisiológicos que se han de corregir a la hora de hacer el cálculo de riesgo.

El factor más importante es la edad gestacional que debe ser corregida con la edad calculada por ecografía. Los marcadores disminuyen su concentración sérica con el aumento del peso materno y aumentan en la gestación gemelar.

Para la realización del cálculo de riesgo se utilizan los múltiplos de media (MoM) de los parámetros bioquímicos. Los múltiplos de media se obtienen dividiendo la cifra sérica obtenida, entre la mediana para esa edad gestacional a la que se ha realizado la determinación. Se indicará la conveniencia de una técnica invasiva cuando exista un riesgo con una probabilidad igual o mayor a 1:270, es importante

tener en cuenta también los valores individuales de los marcadores bioquímicos antes de su integración en el calculo combinado. Existe indicación de técnicas invasivas para estudio de cariotipo fetal ante:

MoM AFP: < 0.5

MoM hCG: > 3

MoM hCG: < 0.2 (riesgo de Trisomía 18)

MoM AFP: >3 (riesgo de defecto de tubo neural)

La aplicación de tamizaje bioquímico en segundo trimestre permite detectar el 60 a 65% de los fetos con síndrome de Down con una tasa de falsos positivos del 5%.

En la búsqueda de la precocidad en el tamizaje de las cromosomopatías han surgido marcadores bioquímicos en el primer trimestre tales como la Free Beta HCG, la PAPP-A y la inhibina A, que han demostrado índices de detección variables cuando son utilizados individualmente y en combinación tal y como se observa en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Índices de detección y falsos positivos de marcadores valorados individualmente

Marcador	Índices de detección (%)	
	F.P: 5%	F.P: 10%
AFP	17	22
B-HOG	19	43
FB-HCG	23	29
PAPP-A	42	63

Fuente: (Hernández C, 1.999).

Tabla 2. Índices de detección con la combinación de marcadores

Marcador	Índices de detección (%)	
	F.P: 5%	F.P: 10%
AFP + B-HCG	28	44
AFP + PAPP-A	42	60
B-HCG +PAPP-A	55	71
FB-HCG + PAPP-A	50	69

Fuente: (Hernández C, 1.999).

Existen distintos factores a tener en cuenta por su influencia en la efectividad de los marcadores séricos maternos y la edad materna aplicados a la detección de anomalías cromosómicas fetales.

Distribución de la edad materna en la población general de gestantes:

El incremento de mujeres embarazadas de edad avanzada en la última década en la mayoría de países industrializados, resulta en un aumento de la prevalencia del síndrome de Down y otras aneuploidías dependientes de la edad, este desplazamiento de edad materna permite asumir, en la aplicación del screening bioquímico, un número de falsos positivos en función de la mayor prevalencia, modificando el cut-off de riesgo combinado para la práctica de un procedimiento diagnóstico.

Selección del "cut -off": La selección de un determinado punto como corte de riesgo es el resultado del test pretende alcanzar un equilibrio entre índices de detección y de falsos positivos. En situaciones extremas hipotéticas, la selección de un cut-off muy bajo permitiría virtualmente la identificación del 100% a expensas de un número elevadísimo de falsos positivos (Procedimientos innecesarios). Por el contrario un cut-off elevado tiende a reducir los falsos positivos, con índices de detección más bajos y mayor número de falsos negativos. El decidir el cut-off es pues una decisión de compromiso en la estrategia de aplicación del programa de screening; En la aplicación de distintas combinaciones de marcadores, la valoración de su eficacia para la elección del cut-off se hace esencialmente a través de las dos variables finales, índice de detección (sensibilidad) y el correspondiente índice de falsos positivos.

Exigencias:

La aplicación de marcadores bioquímicos exige mantener el rigor metodología en todo el proceso, incluyendo la información a la gestante de lo que significa el test y su aceptación voluntaria. La determinación ecográfica de la edad gestacional en la que se obtiene la muestra, se considera parte importante en la valoración precisa de los niveles séricos de los marcadores, puesto que los errores pueden conducir a desviaciones en la valoración de los múltiplos de media, y por tanto en la estimación del índice de riesgo. Existen factores de "Screening no fiable" como hemorragia feto materna con aumento de Alfa Fetoproteína de Suero Materno o embarazo gemelar, que pueden obscurecer el resultado y estimación de riesgo en el cálculo integrado. El informe que llega al clínico debe ser explícito mostrando,

además del índice de riesgo, los valores individuales de los marcadores, expresados en múltiplos de media de los de referencia para cada laboratorio y haciendo notar desviaciones anormales tales como elevaciones de Alfa Fetoproteína mayor de 2,5 múltiplos de media o disminución de Gonadotropina Coriónica humana menor de 0.2 MoM que indican estudio ecográfico detallado ante la posibilidad de otras anomalías como DTN o trisomía 18 respectivamente o, en general, un pronóstico perinatal adverso asociado a elevaciones inexplicables de Alfa Fetoproteína.

Limitaciones:

Sin duda, el test ideal de screening (índice de detección del 100% sin falsos positivos) no existe y una de las limitaciones intrínsecas es la existencia de falsos negativos. En la elección de alternativas y desde una perspectiva estrictamente ética, parece más razonable la elección de la estrategia que, además de un menor índice de falsos negativos, permita una opción diagnóstica a todas las gestantes independientemente de su edad. Otra limitación, no resuelta todavía en la combinación de los marcadores séricos a la edad, es el de los embarazos gemelares, puesto que la contribución de dos fetos y dos placentas modifica notablemente los niveles de los marcadores serológicos. El riesgo de pérdida fetal inherente al procedimiento parece situarse al mismo nivel del riesgo asociado a la amniocentesis realizada a la misma edad gestacional. Sin embargo, todavía deben aportarse más pruebas al respecto, por lo que las pacientes deben ser asesoradas en consecuencia.

3.1.2. Tamizaje Ecográfico Secuencial de Cromosomopatías y Defectos Estructurales:

A pesar del incremento significativo en los índices de detección logrados mediante la implementación del tramite bioquímico para las diferentes cromosomopatías, surge la evaluación ecográfica del feto, en busca de "que sugieran compromiso fetal, como la alternativa que ofrece los más altos índices de inyección. El tamizaje ecográfico secuencial se realiza entonces en dos etapas del embarazo: Entre Las 10-13 semanas: mediante la ecografía transvaginal, la cual permite una mejor visualización del embrión, en esta se busca confirmar el número de embriones y definir con mayor exactitud la edad gestacional de acuerdo con la medida del embrión, también sirve para descartar malformaciones y estudiar las características de las membranas que rodean al embrión como la placenta y saco vitelino. (Foto 8.)



Foto 8. Se observa el macizo facial osificado y la inserción normal del cordón umbilical a las doce semanas.

Entre las 16-22 semanas: mediante la ecografía de detalle anatómico con la cual se analiza la anatomía del feto y se detecta la mayoría de anomalías, la confiabilidad de este estudio es del 80%. En el tercer trimestre se deben realizar nuevas ecografías para verificar el crecimiento, destacar alteraciones en el líquido amniótico y saber en que posición viene el feto. (Foto 9.)



Foto 9. Labio Fisurado
Bilateral a las 22 semanas.

3.1.3. Diagnostico Prenatal en Células Fetales Circulantes en Sangre Materna:

La obtención no invasiva de células fetales a partir de la circulación materna, y el posterior diagnóstico a través de las mismas de anomalías genéticas constituye uno de los principales retos de la medicina fetal actual.

Las investigaciones se centran en el aislamiento de las células fetales que atraviesan la barrera placentaria y circulan en sangre materna. Dichas células al ser nucleadas constituyen una fuente de cromosomas y de DNA fetal para diagnóstico prenatal. En los últimos cuarenta años se han publicado múltiples trabajos siguiendo primero y confirmado después la presencia de células nucleadas procedentes del feto en la circulación periférica de mujeres

embarazadas. Sin embargo, los resultados publicados durante los primeros años de investigación fueron pocos alentadores. Actualmente, gracias a los avances realizados en las áreas de la inmunología (anticuerpos monoclonales), de la separación celular (fluorescente activated cell shorter o FACS, magnetic activated cell shorter o MACS) y de la biología y citogenética molecular (reacción de la polimerasa o PCR, hibridación insitu fluorescente o FISH), resulta posible estudiar y caracterizar las diferentes poblaciones celulares fetales presentes en la circulación periférica de la mujer embarazada. Los principales tipos celulares son: Linfocitos, células trofoblásticas y eritroblastos; La detección más temprana de linfocitos fetales en sangre materna, es referida por Faust y cols en 1976 a las 7-8 semanas de embarazo. La proporción de linfocitos fetales en sangre materna oscila entre 0.01 % y 3.7% estimándose que la relación entre linfocitos fetales y maternos varía entre 1/800 y 1/60.000.

Sin embargo, el aislamiento de los linfocitos fetales a partir de sangre periférica materna mediante anticuerpos monoclonales anti-HLA, presenta tres grandes dificultades. Por un lado, el gran polimorfismo de los loci HLA hace que la selección del anticuerpo sea especialmente difícil. Por otro lado, la necesidad de identificar los antígenos celulares parentales previamente al aislamiento de las células fetales, convierte al método en demasiado largo y costoso para la práctica clínica. Por último la falsa paternidad es un punto importante a tener en cuenta, si el aislamiento de células fetales se realiza únicamente, con base a los loci HLA paternos.

De todas formas el curioso fenómeno de la persistencia de linfocitos fetales en la circulación materna, durante un periodo de tiempo superior a 5 años postparto, hace que esta población celular fetal no sea la más idónea para el diagnóstico prenatal no invasivo. Las células trofoblásticas son células fetales multinucleadas procedentes de las vellosidades coriales, que están en íntimo contacto con la circulación materna. En 1982, Goodfellow y Taylor publican el aislamiento de células trofoblásticas en sangre periférica materna usando un anticuerpo microvellositario antitrofoblástico.

Se cree que a partir del segundo mes de embarazo la tasa por día de células trofoblásticas que migran desde las vellosidades coriales a la circulación materna es de 100.000, estimándose que su dilución en la población de leucocitos maternos es de 1:10.

A pesar de que las células trofoblásticas son la población celular fetal que más tempranamente se pone en contacto con la circulación materna y probablemente también es el grupo celular fetal con mayor presentación en el torrente sanguíneo materno, su utilización en el diagnóstico prenatal no invasivo presenta varios problemas: la posibilidad de una discrepancia genética entre el trofoblasto y el feto, y el aspecto multinucleado de las mismas, que puede representar un problema a la hora de interpretación y análisis genético de dichas células. Los eritroblastos fetales en una de las primeras publicaciones en documentar el paso de eritroblastos fetales a la circulación materna es la de Creger y Steele en 1957. Se ha estimado que la proporción de eritroblastos fetales en la circulación materna es

de más de una célula fetal por 50.000 células maternas. Aproximadamente 0.7cc de sangre fetal se encuentra diluida en la circulación materna. Los eritoblastos representan una población celular diaria ideal para los experimentos de aislamiento y detección de células fetales a partir de la circulación materna, dado que en muy dadas ocasiones circulan en sangre periférica de adultos normales, estando presentes en cantidades considerables en la circulación fetal. Dado que los eritoblastos tienen una vida media de tres meses, aquellos que se aíslan de la circulación periférica materna durante el embarazo, seguramente habrán derivado el mismo.

3.1.4. Ultrasonido Obstétrico:

Este estudio de imagenología se utiliza ampliamente en obstetricia para la detección del sexo del feto, así como para el diagnóstico prenatal de diversos Trastornos que afectan directamente al producto o a la madre. (Foto 10.)

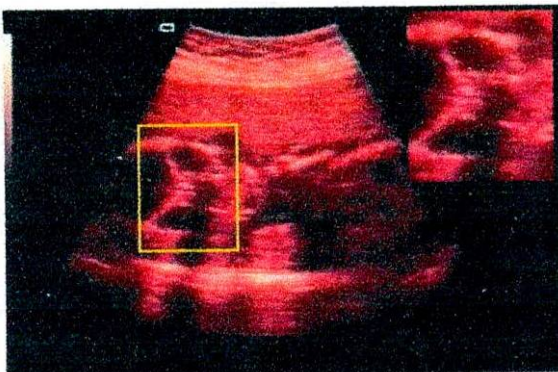


Foto 10. Ultrasonido Obstétrico de un feto de cinco meses

La técnica se basa en la generación de ondas ultrasónicas desde un transductor que se envían al organismo, donde debido a diferencias acústicas de tejidos e interfaces reflejan nuevamente en el transductor y desde ahí se transforma en señales eléctricas que se reconstruyen como imágenes en pantalla osciloscópica. Dado que se utilizan ondas acústicas y no rayos x. El ultra sonido es invaluable para la valoración del embarazo temprano mediante la observación de la membrana amniótica y la placenta. Esta identificación es importante para excluir gestaciones ectópicas o anembrionaria, aunque la del embrión vivo es necesaria para diagnosticar un embarazo potencialmente viable. Se considera que un embarazo con embrión vivo debe mostrar límites entre 9 y 18 mm de diámetro de la membrana amniótica.

La observación de la placenta limita la posibilidad de error relacionada con la frecuencia del transductor, posición uterina o localización del embrión. Se recomienda que los ultra sonidos se efectúe de manera seriada para evitar casos falsos positivos y poder documentar de manera definitiva la progresión anormal, de un embarazo antes de tomar decisiones de evaluación uterina.

3.2. TECNICAS DE DIAGNOSTICO PRENATAL INVASIVAS

Las técnicas son las siguientes: La biopsia de vellosidad corial, la embrioscopia y fetoscopia, la amniocentesis clásica, la celocentesis, el diagnóstico pre-implantación, y la evaluación del DNA.

3.2.1. La Biopsia de Vellosidad Corial:

Las vellosidades coriales derivan del trofoectodermo, poseen misma constitución genética que el feto reflejado por tanto la situación cromosómica, bioquímica y genética de mismo. La biopsia de vellosidad corial (BVC) fue primero realizada al final de la década de los 60 mediante histeroscopia (Hahnemann y cols 1968) pero esta técnica se asoció con bajo éxito en la obtención de adecuado material para la realización del cariotipo y fue abandonada a favor de la amniocentesis. En los años 70 el deseo de un diagnóstico precoz hizo que se reviviera la biopsia de vellosidad corial, la cual fue inicialmente realizada mediante aspiración a través de una cánula que era introducida "a ciegas" dentro de la cavidad uterina por vía transcervical (grupo Tietuna 1975). Posteriormente fue introducida la guía ecográfica para la toma de la muestra transcervical (Kazy y cols 1972) o transabdominal (Smidt - Jensen & Hahnemann 1984) utilizando diferentes tipos de cánulas. Esta técnica está indicada en: riesgo de cromosomopatía, riesgo de enfermedad monogénica, riesgo de infección intrauterina, el diagnóstico mediante técnicas de biología molecular, y en determinaciones bioquímicas y enzimáticas. La técnica se realiza entre las 10 y las 13 semanas. Existen fundamental mente dos tipos de técnicas: la vía transcervical y la vía transabdominal

Biopsia de Vellosidad Corial Transabdominal: Paciente en decúbito supino, grado de depleción vesical variable, elección por ecografía del punto idóneo para punción, asepsia de pared abdominal con soluciones yodadas, punción con aguja

de 20g y 9 cm hasta la placenta, se retira el mandril y conexión de aguja de 20 cc con medio de cultivo realizando el vacío, se utiliza movimiento de vaivén bajo presión negativa y por último se recoge la muestra en medio de cultivo separando las vellosidades de los coágulos sanguíneos. Está contraindicada en presencia de miomas, en Interpretación de asas intestinales y cuando el útero está en posición de marcada retroflexión.

La Biopsia de Vellosidad Corial Transcervical: se toma en posición de litotomía, se introduce el catéter a través del canal endocervical, puede realizarse a través de aspiración con catéter de 17G y 21-26 cm o a través de pinza de Storz de 2 mm y 20 cm. Una vez localizado el catéter en la placenta no difiere en nada de la realizada por vía transabdominal. Se contraindica en infección cervico-vaginal activa, la vía a utilizar depende fundamentalmente de tres factores como son la localización placentaria, la existencia de una contraindicación y la experiencia del operador en una y otra técnica; Con relación a la seguridad Los niveles de obtención de la muestra alcanzan el 98% directamente relacionado con la experiencia del operador) y la tasa de fallos del cultivo es del 1-2%; Con relación a las complicaciones están, Aborto: Aumento del riesgo de 0.8% con respecto a la amniocentesis y se relaciona con la experiencia del operador, números de punciones necesarias y la vía utilizada, están descritas mayores pérdidas por vía transcervical; Hemorragia: Suele ser de poca importancia. Se presentan pérdidas de menor del 1% por vía transabdominal, y del 15-25% por vía transcervical.

Pérdida de líquido amniótico: es del 0.4%, se pueden presentar, infecciones poco frecuentes en un 0.3 %. Existen a este respecto dos situaciones inconvenientes: Contaminación con células maternas: Características de muestras escasas y precoces ya que en estas el punto de toma se sitúa en íntimo contacto con la decidua. Mosaicismos: Confinados a la placenta tienen una incidencia del 1 % y su origen corresponde a una mutación del trofoblasto o de las células del mesodermo extraembrionario. Ha sido descrito un aumento en la morbi-mortalidad perinatal en estos embarazos asociada a aparición de retraso de crecimiento intrauterino y pérdida fetal. En cualquier caso ante la presencia de un mosaicismo es mandatorio la confirmación en líquido amniótico.

3.2.2. Embrioscopia y Fetoscopia:

En el ámbito del diagnóstico prenatal temprano, el diagnóstico por ultrasonidos llega con frecuencia a sus límites especialmente cuando se trata de la precisa evaluación del feto durante el primer y segundo trimestre del embarazo. Mediante la embrio-fetoscopia es posible realizar una valoración más precisa de posibles malformaciones fetales. La embrioscopia se realizaba inicialmente por vía transcervical, utilizando diferentes tipos de histeroscopias, con diámetros variaban de 6 a 22 mm. El sistema óptico se introducía a la cavidad extracelómica bajo guía ecográfica, sin comprometer el amnios, por lo que esta técnica debía aplicarse entre las 7.5 y las 44 semanas de embarazo, estando limitada al diagnóstico de

síndromes genéricos graves con alto riesgo de recidiva, que pueden ser diagnosticados con base a defectos estructurales externos antes de alcanzar la 11 semanas de embarazo. No es posible su aplicación después de las 11 semanas de embarazo, debido a que el espacio extracelómico ha desaparecido presentándose un alto riesgo de trauma del amnios. Durante el primer trimestre de embarazo es preferible, sin embargo, efectuar el examen del feto mediante ultrasonidos hacia las 11-12 semanas; el cual se aplica actualmente a embarazadas de bajo riesgo con la finalidad de datar el embarazo así como para realizar una valoración gruesa de la anatomía fetal, siendo las malformaciones fetales más frecuentes diagnosticadas en este estadio las hendiduras faciales y algunas anomalías genéticas. Resulta poco probable, sin embargo, que pueda efectuarse un diagnóstico completo del feto mediante ultrasonidos a las 12 semanas y en el caso de fuertes sospechas de defectos estructurales concretos que puedan ir acompañados de anomalías adicionales no detectables mediante ultrasonidos; se presenta la fetoscopia transabdominal como una alternativa adicional.

Antes del desarrollo de los equipos de ultrasonido de alta resolución, se efectuaba la fetoscopia transabdominal utilizando endoscopios de 6 y 22 mm para el examen del feto humano y para la obtención de muestras de sangre o tejidos fetales, con una tasa de pérdida fetal del 4-8 %. El perfeccionamiento y desarrollo posterior de esta técnica, ha permitido una visión directa del feto mediante un endoscopio de fibra óptica que puede conducirse hasta la cavidad amniótica a través de una aguja

de 20-21 G durante la amniocentesis. Los endoscopios actuales permiten una mejor visualización con una elevada profundidad de campo (desde 2 mm hasta mas de 5 cm) y un ángulo visual de 70° (2 cm de diámetro a una distancia de 1 cm), suministrando la luz transmitida por la fuente de luz una clara imagen del feto. Existen varios puntos problemáticos en cuanto a la aplicación de esta técnica: Se recomienda suma prudencia al diagnosticar una anomalía fetal en el primer trimestre del embarazo, ya que una precisa exploración por ultrasonidos solamente es posible normalmente en el segundo trimestre. Esto es especialmente importante si tenemos en cuenta que la fetoscopia permite una valoración incompleta de la anatomía externa del feto y con la exploración por ultrasonidos en este estadio del embarazo pueden pasarse por alto anomalías internas asociadas. Los riesgos existentes para la retina fetal en formación siguen siendo objeto de discusión. Con gallina y ovejas no se ha podido probar que hayan sufrido lesiones en la retina al ser sometidas a la luz fría en procesos embrioscópicos y fetoscópicos. Actualmente se dispone solo en forma limitada de datos concernientes a seres humanos, pero los niños sometidos a embrioscopia transcervical durante el primer trimestre no han mostrado anomalías visuales.

3.2.3. Amniocentesis Precoz con Amniofiltración:

La Amniocentesis Precoz hasta ahora se venía practicando antes de las 15 semanas de embarazo, por la facilidad técnica de la función y porque la cantidad

de células variables obtenidas son suficientes para el cultivo celular satisfactorio.

Publicaciones recientes demuestran que es posible practicar la amniocentesis antes de las 15 semanas (Amniocentesis Precoz) obteniendo prácticamente los mismos resultados que con las amniocentesis convencional de las 15 semanas.

Cuando la amniocentesis se practica en el primer trimestre del embarazo (antes de las 12 semanas) pueden presentarse varios inconvenientes. En primer lugar dificultades en el cultivo celular, debido a que el número de células viables obtenido es menor, lo que puede ocasionar fallas en el cultivo o un crecimiento celular mas lento.

En segundo lugar, una disminución importante del volumen total del liquido amniótico, debido a que la cantidad de liquido amniótico extraído presenta un porcentaje mayor. La cantidad de liquido amniótico que se extrae con tantos centímetros como semanas de embarazo. Si tenemos en cuenta que el volumen total de liquido amniótico calculando a las 10 semanas es de 29.7 mm con el rango de 18-33 ml de 124 ml a las 14 semanas con un rango de 95-218 ml, y de 252 ml a las 17 semanas con un rango de 140-573 ml el volumen extraído a las 10 semanas equivalente a 1/3 de volumen total.

Como consecuencia de la disminución del volumen del liquido amniótico, se han publicado malformaciones embrionarias, y un incremento de la prematuridad asociado a problemas respiratorios neonatales.

Con el fin de obtener un mayor numero de células variables para lograr un acortamiento en el tiempo del cultivo citogenéticos sin modificar significativamente

el volumen total del líquido amniótico, varios autores han puesto en marcha la amniocentesis con filtración celular y reintroducción del líquido a la cavidad amniótica. Esta técnica permite practicar la amniocentesis en el primer semestre sin modificar prácticamente el volumen del líquido amniótico.

Técnica:

- Asepsia de la piel con solución bactericida de amplio espectro.
- Punción ecoguiada hasta alcanzar la cavidad amniótica
- Aspiración de la primera fracción (1 ml).
- Conexión del circuito de amniofiltración
- Aspiración de 10 cc de líquido amniótico a través de la conexión sin filtro (conexión libre), para purgar el circuito y realizar cultivos de control en paralelo.
- Aspiración de 10 cc de Líquido Amniótico a través del primer filtro. (F1) y reinyección mediante la conexión libre.
- Aspiración del 10 cc de Líquido Amniótico a través del segundo filtro (F2) y reinyección mediante la conexión libre.
- Desconexión del circuito y marcaje de los filtros. El circuito se remite al laboratorio en bloque.

Ventajas: La amniofiltración permite la obtención de un número de células muy superior al que se obtiene habitualmente mediante la amniocentesis clásica, logrando así acortar el tiempo de obtención del cariotipo; Inconvenientes: Es una

técnica lenta, durante aproximadamente 10-12 minutos frente a 3-5 minutos de la amniocentesis convencional, lo que la hace molesta para la paciente, es costosa, el circuito de amniofiltración tiene un costo aproximado de \$200.000.00 pesos frente a los \$20.000.00 del material empleado en una amniocentesis convencional. Para su realización se precisa de dos especialistas calificados trabajando conjuntamente. Para obtener los mejores resultados se precisa combinar la amniofiltración con técnicas de cultivo forzado lo que implica unos medio de laboratorio importantes. Es por eso que a pesar de su buen rendimiento diagnóstico todavía no queda claro que el costo- beneficio permita la aplicación rutinaria de esta técnica.

3.2.4. Amniocentesis Clásica:

La Amniocentesis Clásica es la técnica invasiva más común en el diagnóstico prenatal. Practicada entre las 15 y las 17 semanas de embarazo, se ha convertido en el modelo de referencia para comparar técnicas dirigidas a la obtención de tejido fetal. Las indicaciones para la realización de la amniocentesis son: riesgo de cromosomopatía, edad materna superior a los 35 años, hijo anterior con cromosomopatía, progenitor portador de anomalía cromosómica, tamizaje bioquímico sugestivo, sospecha ecográfica de cromosomopatía, diagnóstico ecográfico de malformación fetal, riesgo de enfermedad ligada al sexo, riesgo de enfermedad monogénica, antecedentes de hijo anterior portador de defecto congénito, riesgo de infección intrauterina (cultivo de bacterias y virus, técnicas de

PCR) y determinaciones bioquímicas y enzimáticas.

Técnica: En la historia de la amniocentesis se distinguen claramente dos etapas separadas por la introducción de la ecografía. Antes de la misma técnica se realizaba "a ciegas", localizando por palpación el fondo uterino e intentando evitar la punción en la zona fúndica en donde se inserta la placenta con mayor frecuencia. La exploración ecográfica previa evaluando las características del útero número de fetos, inserción placentaria y del cordón umbilical, características del líquido amniótico y morfología fetal, identificación del punto idóneo de punción, evitando el máximo atravesar la placenta, se realiza asepsia de la pared abdominal con una solución antibacteriana de amplio espectro. Se procede a hacer punción con una aguja de 20-22. G y 7 a 12 cms de largo, provista de Estilete para minimizar el riesgo de contaminación materna. Con la punta de la aguja correctamente situada en la cavidad amniótica, se retira el mandril y el líquido debe fluir lentamente gota a gota, aspiración del primer ml de líquido amniótico con la finalidad de disminuir el riesgo de contaminación materna, el cual se desecha. Aspiración del volumen izquierdo de líquido procurando no extraer más de 20 ml en total, luego se desconecta y retira de la jeringa, retirando la aguja bajo visión ecográfica. Confirmación de vitalidad fetal mediante ecografía.

Amniocentesis en el Embarazo Gemelar: Se ha demostrado una mayor incidencia de defectos congénitos en los embarazos gemelares, tanto cromosómicos, considerándose así que la edad crítica materna para proceder al estudio del

cariotipo son los 33 años, en este momento el riesgo para síndrome de Down en el segundo trimestre en uno y otro gemelo es de 1:234. La importancia de la monitorización ecográfica continua es máxima cuando la amniocentesis debe realizarse en un embarazo gemelar. En estos casos es imprescindible una cuidadosa identificación de cada muestra por obvias razones. Sin embargo la identificación correcta de la muestra pasa por el diagnóstico de corionicidad. En general, puede aceptarse que en los embarazos monocoriónicos es suficiente obtener la muestra de uno de los dos sacos. No debemos olvidar primero que los gemelos monocoriónicos pueden tener cariotipos diferentes y segundo que la determinación ecográfica de la corionicidad tiene una sensibilidad del 80 al 97%, lo cual obliga a obtener muestras de ambos sacos.

Se han descrito distintos métodos para asegurar que las muestras no proceden del mismo compartimiento, desde la inyección de un colorante vital (índigo carmín o azul de evans) hasta la de aire para dibujar la membrana. Sin embargo en la mayoría de los casos, con la resolución de los equipos ecográficos actuales, es posible visualizar la membrana sin dificultades, asegurando así la procedencia de la muestra. En cuanto a la técnica en sí, se adapta en general a la normativa del European Study Group en Prenatal Diagnosis, sin embargo por las características propias del embarazo gemelar, se emplean distintas variaciones técnicas.

Clásicamente la función se realiza con dos agujas distintas, una para cada saco. En la primera punción se obtiene la muestra del primer saco y se inyecta el colorante vital o el aire. Se realiza luego la segunda punción, y en el caso del

colorante el color claro del líquido asegurará la procedencia del mismo.

Recientemente Jean ti ha descrito una técnica en la que se obtiene la muestra de ambos compartimientos mediante una inserción única de la aguja en el primer compartimiento, tras obtener la muestra se atraviesa la membrana y se aspira 1 ml que se desecha, posteriormente se aspira la cantidad precisa de líquido amniótico del segundo compartimiento.

3.2.5. Celocentesis:

Se realiza durante el primer trimestre del embarazo el saco amniótico está rodeado por la cavidad exocelómica la cual se deriva del mesodermo extra embrionario. la técnica consiste en la obtención de líquido celónico mediante la inserción transvaginal de una aguja 20 G, este líquido es analizado como material genético mediante técnicas de hibridación In situ (FISH) y reacción en cadena de la polímerasa (PCR), estando el diagnóstico restringido a aneuploidías que comprometen los cromosomas X, Y, 13, 18 y 21 técnica continua como experimental.

3.2.6. Diagnostico Pre-implantación:

La relativa facilidad con que se logra el acceso a los gametos y embriones humanos ha hecho del diagnóstico preimplantación una realidad. Han sido

descritas técnicas como la biopsia embrionaria, del blastocisto y del cuerpo polar, así como métodos no invasivos como la libridación in situ (FISH) y la repticación del DNA mediante reacción en cadena de la polimerasa (POR). El diagnóstico preimplantación (DPII) es una forma muy precoz de diagnóstico post natal, que posibilita el estudio genético de gametos y/o embriones con la subsiguiente selección de aquellos no afectados para ser transferidos. Por lo tanto la finalidad del diagnóstico preimplantación es lograr embarazos de fetos no afectados en parejas con alto riesgo de transmitir enfermedades genéticas a su descendencia. En este sentido entonces, el diagnóstico preimplantación debe interpretarse como una alternativa al diagnóstico post natal en el primer trimestre del embarazo, y como una opción diagnóstica de la que pueden beneficiarse determinadas parejas de alto riesgo genético.

La principal desventaja del diagnóstico preimplantación es la necesidad de someterse a una fecundación in vitro (FIV), procedimiento que presenta tasa de éxito del 25-30% y la incertidumbre y desesperanza que conlleva la espera para la confirmación o no del embarazo. Es necesario que la pareja sea plenamente informada de la itabilidad y limitaciones del diagnóstico preimplantación antes de embarazarse en un programa de reproducción asistida. El diagnóstico preimplantación permite el estudio citogenético de gemelos y embriones. Frente al diagnóstico preimplantación de enfermedades monogénicas, el diagnóstico citogenético presenta la ventaja de ser aplicable a un mayor número de parejas

con un riesgo genético uniforme, básicamente, parejas con un alto riesgo de presentar en la descendencia: anaploidias, anomalías cromosómicas, estructurales desequilibradas, y enfermedades genéticas ligadas al cromosoma X (recesivas o dominantes).

Dado que el diagnóstico preimplantación es una forma muy precoz de diagnóstico post natal , en teoría las indicaciones del diagnóstico preimplantación debieran ser las mismas que las del diagnóstico post natal . Pero debido a la limitación del material disponible para diagnóstico preimplantación (un gemelo, una dos células de un embrión) y las características de dicho material (la dificultad del cultivo celular del mismo), no toda indicación citogenética de diagnóstico post natal es en la actualidad indicación de diagnóstico preimplantación . Así pues, aquellas parejas que pueden beneficiarse del diagnóstico preimplantación citogenético, son aquellas en que la anomalía puede ser detectada de forma fácil y fiable mediante FISH.

Teniendo en cuenta que para llevar a cabo un diagnóstico preimplantación es necesario realizar técnicas de reproducción asistida, el diagnóstico preimplantación está especialmente indicado en aquellas parejas con problemas de infertilidad / esterilidad que ya están participando en un programa de FIV y que presentan un riesgo genético alto.

Igualmente, el diagnóstico preimplantación puede ser especialmente útil en aquellas parejas con elevado riesgo de transmitir anomalías genéticas a su descendencia y que tienen una historia reproductiva pobre (abortos a repetición,

fetos malformados, etc). En este grupo de parejas el diagnóstico preimplantación y la transferencia a la cavidad uterina de embriones sanos puede significar la única manera de conseguir embarazos evolutivos de fetos no afectos.

Otro grupo de parejas que pueden beneficiarse de un diagnóstico preimplantación es aquel en que uno de los progenitores se ha sometido en el pasado a técnicas de esterilización como consecuencia del elevado riesgo de transmisión de anomalías genéticas a la descendencia y la no disponibilidad de diagnóstico prenatal aceptable en aquel momento, siendo posible este en la actualidad. Finalmente, aquellas parejas con un elevado genético y para los cuales no existe por el momento un diagnóstico post natal específico, pueden también beneficiarse del diagnóstico preimplantación. Así aquellas pacientes portadoras de una enfermedad recesiva ligada al X para la cual no exista un diagnóstico molecular específico pueden optar por la selección preimplantacional de embriones femeninos para la transferencia de los mismos a la cavidad uterina. La utilización de la técnica de FISH en diagnóstico preimplantación permite la realización de diversos tipos de estudios citogenéticos, dependiendo del tipo de anomalía a riesgo de ser heredada por la descendencia. Entre los estudios están: La determinación del sexo cromosómico, parejas con abortos espontáneos a repetición, pacientes con alteraciones de la meiosis, pacientes en FIV de edad avanzada, pacientes FIV con fallos de implantación y pacientes con anomalías cromosómicas estructurales

Es importante recordar que el éxito de un programa de diagnóstico preimplantación, depende de la estrecha colaboración entre los especialistas y profesionales implicados en el mismo (clínicos, ecografistas, embriólogos, psicólogos, genetista, clínicos citogenetistas y biólogos moleculares). Los avances en cada una de estas especialidades permitirá un mayor desarrollo a esta nueva alternativa en diagnóstico prenatal.

3.3. EVALUACION DEL DNA

El progreso revolucionario hecho en biología molecular durante las dos ultimas décadas origino el desarrollo de los métodos de DNA recombinante que mejoraron en gran medida la comprensión sobre la escritura y a la función de genes humanos. La tecnología de DNA recombinante tiene implicaciones muy importantes en todas las disciplinas médicas y en especial la genética humana ya permite la localización de genes y la determinación de las secuencias de DNA.

Diagnostico genético:

El diagnostico genético puede practicarse mediante detección genética del Gen mutante o por métodos indirectos. La detección directa: de un gen anormal solo es posible cuando se conoce la naturaleza de la mutación. Si el gen anormal tiene una detección parcial, inserción o reacomoda, se utiliza análisis de endonucleasa de

restricción con mancha southern. Los fragmentos de DNA con gen donado se utilizan como sondas moleculares para marcar el gen, demostrando el sitio alterado del gen en comparación con un testigo norma. En fecha reciente se desarrollo una nueva técnica de amplificación de genes llamada reacción en cadena de polimerasa (RCP). Esta técnica tendrá un gran efecto en el uso de sondas de DNA en el diagnóstico, porque es más sencilla y toma menos tiempo, la RCP aumenta de manera importante. La cantidad de secuencias de DNA para analizar mediante síntesis enzimática sencilla de 100.000 y 1.000.000 copias de segmento de DNA originar en corto tiempo. La detección indirecta: de genes anormales se usa cuando: se conoce el gen, pero hay heterogeneidad extensa del defecto molecular entre familias y cuando se desconoce el gen, que causa una enfermedad pero se sabe su localización en algún cromosomía.

Prevención: La tecnología de DNA recombinante tiene la posibilidad de prevenir enfermedades genéticas al facilitar la detección de portadores de genes defectuosos y permitir el diagnóstico prenatal. Los estudios en familia también aclaran el tipo de herencia, lo que permite una determinación mas precisa de riesgos de recurrencia y acciones apropiadas.

4. CONCLUSIONES

- ◆ Las malformaciones se han transformado en un problema de salud pública, por que de los niños hospitalizados un número importante esta por esta razón. Hay que intervenirlos quirúrgicamente e implica rehabilitación y por lo tanto, recursos que debe derivar el estado.
- ◆ La mayoría de las malformaciones se registran en familias sanas y sin antecedentes, incluso aunque sean de carácter hereditario por que existe una tasa de mutación; entonces no es común el hecho que si el padre o el abuelo tuvo cierta malformación, el niño este expuesto a tenerla.
- ◆ Las malformaciones congénitas involucran una carga genética, por que todo lo que pasa a cada uno en la vida desde como se es, está dado en parte por la conformación genética e interrelación con el medio ambiente.
- ◆ Prepararse para el nacimiento de un hijo no solo significa rodearlo de comodidades sino prever desde el comienzo del embarazo su bienestar físico. Numerosos han sido los avances en materia de diagnostico prenatal tanto que permiten estimar los riesgos de madre e hijo desde temprano.
- ◆ Aun con numerosos riesgos, como la edad y ciertas enfermedades, muchos embarazos llegan a feliz termino. Pero esta no es razón suficiente para no practicarse ciertos exámenes que se consideran reglamentarios.

- ◆ A medida que la madre cumple años más riesgo tiene de concebir un hijo con malformaciones. Mientras que hasta los treinta aparece un caso por cada doscientos setenta y seis, y aumenta a uno de cada cien a los cuarenta años.
- ◆ A través de los controles médicos algo se puede descubrir. Incluso en el sistema de salud público las embarazadas son sometidas a una o dos ecografías, se les controla la altura uterina y los movimientos fetales. En estos controles rutinarios podría haber sospecha de que algo no está bien.
- ◆ Cuando se considera que las posibilidades de malformación son altas, bien sea a consecuencia de la edad o debido a otros factores, se recomienda que se realice un cariotipo del feto, que puede obtenerse mediante una amniocentesis, una biopsia corial o una coriocentesis.

5. RECOMENDACIONES

Los investigadores recomiendan detectar tempranamente las patologías que afectan el complejo facial para así diagnosticar oportunamente y disminuir el un poco el impacto psicológico en la pareja que tenga un hijo con alteraciones genéticas; Además se recomienda que toda mujer embarazada sea sometida a un chequeo completo para descartar que su hijo presente alguna anomalía genética y así poder disminuir los costos operativos en el manejo de estas patologías.

6. BIBLIOGRAFIA

- ◆ ADAMS M.S, Y COL, Malformaciones Congénitas, Ed. Interamericana McGraw-Hill, Pag. 313-317.
- ◆ HAY J.R. WILLIAM W Y COL, Manual Moderno de Diagnostico en Pediatría, Capitulo 32 Pag. 901-936.
- ◆ HERNANDEZ GERMAN Y COLS, Guía de Manejo en Estomatología Pediátrica, Ed. Ecoe.
- ◆ MOORE PERSAUL, Embriología Clínica, Ed. Interamericana, McGraw-Hill.
- ◆ SADLER T.W, Ph.D, Embriología Médica, Ed. Panamericana, Pag. 125-145, 301-329.
- ◆ SANABRIA E. PIFARRE, Patología Oral y Maxilofacial, Ed. Jims S.A. Pag. 6-11, 93-99.
- ◆ SICHER HARRY, Histología y Embriología Bucales, Ed. Prensa Médica Mexicana, Pag. 1-17.
- ◆ STANLEY JABLONSKY, Diccionario Ilustrado de Odontología, Ed. Panamericana.
- ◆ THOMPSON J.S Y COL, Genética Médica, Ed. Salvat, Pag. 102-108, 380-394, 399.
- ◆ TOMAS MIGUEL DE LUCAS, Medicina Oral, Ed. Salvat S.A. Pag. 30-50.