

Diagnóstico prenatal ecográfico de las anomalías del tracto urinario. Sistemática de estudio y tratamiento

R. Muley *, I. Cano **, J. I. Olaizola ***, A. Aransay **, J. Vara * y F. López **

Hospital Materno-Infantil 1.º de Octubre. Madrid.

* Unidad de Nefrología Pediátrica (Departamento de Pediatría).

** Sección de Urología Infantil (Servicio de Cirugía Pediátrica).

*** Sección de Fisiopatología Fetal (Departamento de Obstetricia y Ginecología).

RESUMEN

El diagnóstico prenatal de las alteraciones del tracto urinario fetal, en muchos casos determinará la asistencia postnatal del recién nacido e incluso en anomalías obstructivas bilaterales severas puede considerarse la posibilidad del manejo quirúrgico intraútero. En los seis últimos años se han efectuado en nuestro hospital más de 53.000 ecografías. La frecuencia de malformaciones detectadas en el feto ha sido de 1,8 %, correspondiendo a las del tracto urinario un porcentaje importante (20,5 %). En total se han objetivado 79 anomalías urinarias, incluyendo 52 hidronefrosis, siete ureterohidronefrosis, cuatro agencias renales bilaterales, cinco riñones polimicroquísticos, cinco multiquísticos, tres S. de Prune-Belly y tres displasias quísticas. Se analizan la confirmación diagnóstica y la evolución postnatal. En 39 pacientes se realizó intervención quirúrgica en el período neonatal y antes de los cuatro meses de edad en tres. No se ha efectuado cirugía intraútero en ningún caso. Se resalta la gran importancia de la ecografía prenatal para el diagnóstico precoz de las malformaciones del tracto urinario, pudiéndose efectuar cirugía neonatal inmediata en casos seleccionados. Se propone un protocolo de actuación intraútero en obstrucciones bilaterales graves con el fin de prevenir el daño renal progresivo y se realiza un análisis de la situación actual respecto a la posibilidad de tratamiento quirúrgico intraútero.

Palabras clave: **Diagnóstico prenatal. Anomalías urinarias. Diagnóstico precoz. Prevención.**

PRENATAL DIAGNOSIS OF URINARY TRACT ABNORMALITIES BY ULTRASOUND: WORKUP AND TREATMENT

SUMMARY

Prenatal diagnosis of anomalies within the urinary tract of the fetus will in many cases influence the perinatal care of the newborn. In cases of bilateral obstructive anomalies even intrauterine surgical measures may be considered. During the last 6 years more than 53.000 ultrasonographic examinations have been performed at our Hospital. The frequency of our prenatally detected malformations of the fetus has been 1,8 %, with abnormalities within the urinary tract being the main part (20,5 %). Altogether 79 urinary tract abnormalities have been detected during

Correspondencia: R. Muley-Alonso.
Unidad de Nefrología Infantil.
Hospital Materno-Infantil 1.º de Octubre.
Carretera de Andalucía, km. 5.
28041 Madrid.

a 6 years period including: 52 hydronephrosis, 7 ureterohydronephrosis, 4 bilateral renal agenesis, 5 polycystic kidney, 5 multicystic kidney, 3 Prune-Belly Syndrome, and 3 dysplastic kidney. The confirmed diagnosis and the postnatal outcome have been analyzed. 39 patients were operated in the first month of life, 3 others were operated before 4 months. There was no antenatal treatment in any case. We consider antenatal ultrasonography very important to detect abnormalities within the urinary tract, as early as possible, in order to perform early neonatal surgery in selected cases. We have formulated a tentative approach to «in utero» management of serious bilateral obstructions by means of which a progressive renal damage will be prevented and we have analyzed, the present situation regarding fetal urological intervention.

Key words: *Prenatal diagnosis. Urinary abnormalities. Early diagnosis. Prevention.*

Introducción

Con el perfeccionamiento técnico de los ultrasonidos en los últimos años, en la actualidad es posible diagnosticar fielmente, por ecografistas experimentados, varias anomalías del tracto urinario durante la gestación.

Desde la primera publicación de exploración morfológica ecotomográfica fetal efectuada por Garret en 1966¹ y los primeros diagnósticos patológicos efectuados por este mismo autor², se puede decir que la ecografía antenatal está en plena evolución, tanto de la técnica como de sus conocimientos^{3, 4}.

Los riñones fetales normales pueden ser ya visualizados a partir de las quince-dieciocho semanas de gestación, haciéndose claramente objetivables desde la 20.ª semana. Los uréteres normales no pueden ser visualizados con los equipos ultrasónicos corrientes. La vejiga fetal a repleción puede siempre ser identificada a partir de la 15.ª semana de gestación y su volumen medido de forma precisa. Se han conseguido valorar incluso los cambios en el volumen vesical y se han realizado test de función renal intraútero, tales como filtración glomerular, reabsorción tubular de agua y del efecto de la furosemida, administrada a la madre, sobre la diuresis fetal⁵.

Hasta fechas recientes el único planteamiento ante el diagnóstico prenatal de una malformación fetal era saber si el producto debía ser expulsado mediante el aborto, actualmente se cuenta con otras alternativas terapéuticas, pudiéndose cambiar la fecha del parto, modificar su tipo e incluso intentar un tratamiento prenatal intraútero.

El propósito de este estudio es analizar las anomalías del tracto urinario diagnosticadas intraútero en nuestro hospital, así como su confirmación diagnóstica, clínica, tratamiento y evolución postnatal. También se realiza un análisis de la situación actual respecto a la posibilidad de tratamiento quirúrgico intraútero.

Material y métodos

A) Sistemática de estudio prenatal

En el Hospital Materno-Infantil 1.º de Octubre el seguimiento ecográfico de las mujeres embarazadas atendidas en las consultas de obstetricia se realiza de forma rutinaria al menos una vez por trimestre y con estudios más frecuentes si se detecta alguna anomalía. Como norma se practica ecografía sistematizada precoz tras la confirmación de la gestación y controles posteriores a las veintiocho y treinta y seis semanas de embarazo. Además se realizan otros muchos estudios de mujeres embarazadas a indicación del tocólogo de ambulatorio.

Desde junio de 1981 a junio de 1987 se han efectuado, en la Unidad de Fisiopatología Fetal, 53.810 exploraciones ecográficas, habiendo sido controlados más de 20.000 embarazos (tabla I). Los ecógrafos utilizados han sido el Toshiba Sal 30 y el ATL Mark IV.

La frecuencia de malformaciones detectadas en el feto ha sido de 1,8 % de las gestantes evaluadas, correspondiendo a las del tracto urinario un porcentaje importante.

El control ecográfico de seguimiento, una vez detectada la anomalía, se realizó en intervalos de dos semanas, con el fin de valorar cualquier nueva alteración, así como comprobar cambios en el grado de dilatación, en el volumen del líquido amniótico o en el diámetro torácico transversal.

Tabla I. Diagnóstico prenatal de malformaciones (Junio 1981-junio 1987)

Ecografías realizadas	53.810
Población obstétrica ecografiada	21.388
Total de malformaciones detectadas	385
Malformaciones urinarias	79

B) *Sistemática de estudio postnatal*

La sistemática de valoración postnatal (tabla II) consistió en la realización de estudio ultrasónico en todos los casos, entre el segundo y séptimo día de vida, utilizando un ecógrafo Kontron. En muchos casos se realizó también un renograma isotópico (Tc⁹⁹ DTPA) con test diurético, así como urografía intravenosa a partir de la segunda semana de vida. La cistouretrografía y el test de presión-perfusión de Whitaker se precisó en algunos pacientes para confirmar el diagnóstico. El estudio postnatal se completó con una valoración clínica completa, incluyendo urocultivos, sistemático de orina y pruebas de función renal.

Resultados

1. *Diagnósticos prenatales*

En el período de seis años, comprendido entre junio de 1981 y de 1987, se han observado 385 malformaciones intraútero mediante ecografía (tabla III), correspondiendo a las renales el 20,5 % del total, siendo la segunda en importancia, después de las del sistema nervioso central. Estos resultados indican una mayor frecuencia de malformaciones urinarias respecto a otros autores⁶⁻⁸, posiblemente en relación con el carácter referencial de nuestro hospital.

En conjunto, son 79 anomalías urinarias (tabla IV), destacando la alta incidencia de hidronefrosis en nuestra casuística, representando el 65 % de las malformaciones renales y el 13,5 % del total, constituyendo por sí misma la entidad nosológica más frecuente.

Tabla II. Sistemática de estudio postnatal

Ecografía abdominal.
Renograma isotópico diurético.
Urografía intravenosa.
Valoración clínica.
Sistemático de orina.
Función renal.
Cistouretrografía.
Test de presión-perfusión.

Tabla III. Incidencia de malformaciones (Junio 1981-junio 1987)

SNC	139
Digestivas	58
<i>Renales</i>	79 (20,5 %)
Cardíacas	43
Torácicas	14
Extremidades	7
Miscelánea	45
Total	385

Tabla IV. Diagnóstico prenatal de malformaciones renales

Hidronefrosis	52 (65 %)
• Unilaterales	39
• Bilaterales	13
Ureterohidronefrosis	7
Agnesia renal bilateral (Potter)	4
R. Polimicroquísticos	5
R. multiquísticos	5
S. Prune-Belly	3
Displasias quísticas	3
Total	79

La edad de gestación en el momento del diagnóstico fue variable. Todas las hidronefrosis se diagnosticaron a partir de las veintiocho semanas, habiendo sido algunas de ellas normales en exploraciones previas, de ahí la gran importancia de sistematizar el estudio ecográfico prenatal con controles periódicos. En general los casos detectados más precozmente correspondieron a los que conllevaron una anomalía más grave y un peor pronóstico.

Las hidronefrosis fueron clasificadas en leves, moderadas y graves, en función de la importancia de la dilatación pielocalicial, del espesor del parénquima renal y de la presencia o no de estructuras renales reconocibles⁹ y no valorándose las pequeñas dilataciones que aparecen de forma intermitente. Las hidronefrosis fetales no suelen ir acompañadas de alteraciones en el volumen de líquido amniótico, a no ser que sean bilaterales, con marcada disminución de la función renal. De nuestros casos únicamente se objetivaron hidronefrosis bilaterales en 13 pacientes y en ninguno de ellos se apreció una marcada alteración en el volumen del líquido amniótico.

El diagnóstico de riñón multiquístico se basa en la demostración de múltiples quistes en parénquima renal. Estos pueden alcanzar tamaños de 6 cm. o más. A veces el diagnóstico diferencial entre los riñones multiquísticos y las hidronefrosis graves se hace imposible, tanto prenatalmente como tras el estudio postparto, siendo la histología quien confirma el diagnóstico una vez realizada la estirpación quirúrgica.

La imagen ecográfica de los riñones polimicroquísticos es típica, consistente en unos riñones grandes, estructuralmente densos y anómalamente refringentes⁹. Los múltiples microquistes hacen que el riñón adopte una morfología característica en «esponja».

Los casos de S. de Prune-Belly cursaron con una gran ureterohidronefrosis bilateral y distensión vesical y abdominal, junto con un oligoamnios importante.

2. Diagnósticos postnatales

Una vez realizado el estudio postnatal, siguiendo la sistemática anteriormente descrita, se pudo efectuar el diagnóstico causal correcto en 72 casos (tabla V), siendo las hidronefrosis y ureterohidronefrosis las que conllevaron el mayor porcentaje, tanto de errores como de dificultad diagnóstica respecto a la ecografía antenatal, con siete falsos positivos y una sensibilidad del 90 %.

Tabla V. Diagnóstico postnatal de malformaciones renales

Estenosis pieloureteral	22
Dilatación pieloureteral sin obstrucción	11
Displasia renal multiquistica	5
Duplicidad renoureteral con ureterocele	1
Duplicidad renoureteral con anulación hemirriñón	3
Válvulas de uretra posterior	3
Reflujo vesicoureteral	2
Megauréter obstructivo	5
Agnesia renal unilateral	1
Agnesia renal bilateral	4
S. de Prune-Belly	3
Polimicroquistosis renal	5
Normalidad (falsos positivos)	7
Total	72

En las hidronefrosis no confirmadas cabe la posibilidad de que se trataran de dilataciones intermitentes, que corresponderían a esos casos descritos de hidronefrosis leves transitorias descubiertas ocasionalmente en exámenes de rutina y que desaparecen después del nacimiento.

Es interesante destacar que sólo en 15 casos de todas las hidronefrosis se objetivaron unos riñones aumentados de tamaño en la exploración física, a pesar del antecedente gestacional, con lo que casi el 70 % de esas hidronefrosis hubieran pasado inadvertidas en el examen físico neonatal.

3. Tratamiento prenatal

En ningún caso se efectuó cirugía intraútero. En las agnesias renales bilaterales, con intenso oligoamnios, se procedió a interrupción terapéutica del embarazo.

En las hidronefrosis evolutivas bilaterales importantes se realizó inducción prematura del parto tras confirmación mediante amniocentesis de madurez pulmonar, en general sobre las treinta y dos semanas de gestación.

En el resto de los casos se llevó a cabo una abstención terapéutica, dejando evolucionar el embarazo hasta llegar a término.

4. Tratamiento postnatal

En todos los casos, y tras realización de estudio

sistemático postnatal, se procedió a una valoración conjunta nefrourológica para asentar las bases de una indicación quirúrgica o de inclusión en un programa de seguimiento controlado. Se practicaron correcciones quirúrgicas postnatales (tabla VI) en 42 pacientes (58 %). Todos ellos fueron intervenidos en el primer mes de vida, excepto tres, que se intervinieron antes de los cuatro meses de edad. Se practicaron 12 nefrectomías totales unilaterales, cuatro heminefrectomías, pieloplastia reparadora en 22 casos, técnicas antirreflujo en cuatro, exéresis de ureterocele en uno,

Tabla VI. Anomalías intervenidas quirúrgicamente

Estenosis pieloureterales	22
Megauréter obstructivo	5
Reflujo vesicoureteral	3
Displasia multiquistica	5
Duplicidad renoureteral	4
Válvulas de uretra	3
Total	42

ureterostomías cutáneas en cinco y vesicostomía en dos. Los 11 casos de dilatación pieloureteral sin obstrucción pasaron a control y seguimiento nefrourológico.

5. Evolución

Seis casos fallecieron en el postparto inmediato, correspondientes a los tres S. de Prune-Belly y a tres polimicroquistosis.

La evolución de todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente ha sido buena, habiendo fallecido dos por causas no relacionadas con la cirugía ni con la enfermedad renal. Únicamente se objetivó una complicación quirúrgica seria con necrosis del uréter de una ureterostomía cutánea, en un neonato con válvulas de uretra, con aparición posterior de un absceso perirrenal e insuficiencia renal aguda.

Un caso de poliquistosis renal falleció por complicaciones respiratorias a los ocho meses de edad.

En insuficiencia renal crónica leve-moderada se encuentran tres casos, dos corresponden a válvulas de uretra y uno a un megauréter bilateral obstructivo.

Discusión

Dada la inocuidad del examen ecográfico prenatal y la importancia del mismo para el diagnóstico intraútero de un gran número de malformaciones del tracto urinario, la realización de un examen ecográfico prenatal rutinario y sistematizado debe llevarse a cabo en toda mujer embarazada, al menos una vez por trimestre de gestación. Dicho examen procurará señalar los riñones y la vejiga, debiéndose efectuar

por médicos especializados y con un equipo completo, ya que debe intentar conseguir un diagnóstico preciso.

La ecografía es un método muy valioso para despistar la existencia de patología, dada la alta sensibilidad que esta técnica ha demostrado (90 % en nuestra casuística), pero, sin embargo, en el momento actual, y con los conocimientos derivados de los estudios urodinámicos, parece aventurado atribuirle un excesivo valor para el diagnóstico etiológico. El estudio publicado por Grignon¹⁰ en este sentido parece de interés y es una vía de trabajo a considerar respecto a la clasificación clínica de las dilataciones urinarias intraútero, basándose en aspectos específicos de los hallazgos ecográficos.

El resultado de la exploración abdominal en período neonatal de nuestros casos, viene a confirmar la importancia de la ecografía prenatal, ya que solamente fue palpada una masa renal por el explorador en el 30 % de los pacientes con diagnóstico prenatal de hidronefrosis, teniendo en cuenta que la exploración estaba dirigida por los hallazgos prenatales. La gran importancia radica en que todas las series publicadas hasta la fecha atribuyen al hallazgo de una masa abdominal la primera causa de diagnóstico de hidronefrosis en pacientes por debajo del año de vida^{11, 12}.

Aunque algunos autores¹³ han justificado una estrategia terapéutica antenatal para todo tipo de anomalía urinaria, especial interés denotan las malformaciones graves bilaterales, para las que proponemos un sencillo protocolo de actuación tras el diagnóstico (Fig. 1), ya que la conducta a seguir entrañará sanciones terapéuticas diferentes muy alejadas las unas de las otras. Se requiere una evaluación muy precisa de la función renal para seleccionar los embarazos que pueden beneficiarse de una intervención quirúrgica.

Beck¹⁴ demostró que el efecto de la obstrucción en el desarrollo renal subsiguiente dependía de la edad gestacional del feto en el momento de la obstrucción. Una extrapolación del trabajo de Beck supone que la prevención de la displasia renal en el humano requiere tratamiento prenatal antes de la 14.^a a 20.^a semanas de gestación y desgraciadamente sólo al final de este período la hidronefrosis puede ser detectada ecográficamente.

Harrison y cols.¹⁵ practicaron ureterostomías cutáneas a un feto de veintiuna semanas afecto de válvulas de uretra, no consiguiendo que esa descompresión precoz evitara el desarrollo de displasia renal e hipoplasia pulmonar.

Se trata, por lo tanto, de seleccionar, con las medidas de investigación disponibles, aquellos fetos susceptibles de beneficiarse de una intervención intraútero. Quedarían descartados aquellos con una gran hidronefrosis bilateral y oligoamnios importante, ya



Fig. 1.—Protocolo malformación grave bilateral.

que a pesar de una descompresión precoz abocarían a la displasia renal e hipoplasia pulmonar graves. Tampoco se beneficiarían aquellos con una hidronefrosis unilateral o bilateral, con volumen normal o casi normal de líquido amniótico, que tendrían una función renal y pulmonar normales al nacimiento con la abstención terapéutica.

El grupo problemático es aquel con hidronefrosis bilateral y reducción moderada-leve de líquido amniótico, en los que habría que intentar diferenciar los de daño renal ya irreversible de aquellos con capacidad de recuperación. Para ello se ha utilizado la medición del volumen vesical fetal tras administración de furosemida a la madre¹⁶ como método para valorar la función renal, pero no ha demostrado ser un método fiable¹⁷. El grupo de Harrison, en San Francisco^{15, 18}, sugiere que la concentración de sodio, cloro y osmolaridad de la orina fetal podrían ser utilizados como criterios de evaluación de la función renal residual intraútero, habiendo obtenido muy buenos resultados con esta prueba¹⁹. En el futuro podría ser también útil la utilización de la resonancia

magnética, aunque hasta el momento es únicamente especulativa²⁰.

Como conclusión al manejo quirúrgico intraútero fetal, se puede decir que a pesar de que la descompresión de una hidronefrosis es técnicamente posible, aunque no exenta de múltiples riesgos y complicaciones¹³, la valoración imprecisa de la función renal fetal hace difícil el conocimiento exacto de los casos que se podrían beneficiar de esa terapia. Además ello se complica con los errores diagnósticos ecográficos intraútero y las dilataciones transitorias²¹.

Hasta la fecha actual no se puede decir que exista evidencia de que una descompresión intraútero resulte más beneficiosa respecto a la función renal y pulmonar que la realizada en período postnatal inmediato, además se introduce el problema del feto como paciente, con dilemas éticos y legales²² que están comenzando a explorarse. Puede representar un campo importante para el cirujano pediátrico en el siglo XXI.

El beneficio mayor de la ecografía prenatal es permitir una identificación precoz de los fetos en riesgo, para así poder realizar un tratamiento adecuado en el período neonatal antes de que se produzcan complicaciones que ensombrezcan el pronóstico²³. Así el diagnóstico prenatal de las alteraciones del tracto urinario va a influenciar en muchos casos la asistencia postnatal del recién nacido²⁴ mediante una terapia que evite las situaciones críticas bien conocidas de graves deshidrataciones, sepsis y fallos renales, que pueden presentarse con este tipo de malformaciones a las dos-tres semanas de vida y que pueden resultar posteriormente en hipertensión, daño renal progresivo e insuficiencia renal crónica. Las últimas estadísticas de la EDTA lo demuestran claramente, con casi el 10 % de los pacientes pediátricos en diálisis, debiéndose a uropatías obstructivas congénitas y con cerca del 20 % de los trasplantes efectuados en la infancia por uropatías malformativas.

Por último, señalar la importancia de intentar mejorar y estrechar la colaboración que debe existir entre tocólogos, neonatólogos, nefrólogos y urólogos infantiles, con lo que se abrirá un futuro esperanzaador para el mejor tratamiento, con preservación de la función renal de estos enfermos.

Agradecimiento

A M.^a Angeles Martínez por la valiosa ayuda en la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Garret WJ, Kossof G y cols.: Ultrasonic echoscopic examination in late pregnancy. *Obst and Gynecol* 28:164, 1966.
2. Garret WJ, Kossof G y cols.: The diagnostic of fetal hydronephrosis megaureter and urethral obstruction by ultrasonic echography. *British J Obst Gynec* 115:120, 1975.
3. Bezjian M: Prenatal diagnosis of fetal urinary tract abnormalities. En Strauss J: *Neonatal kidney and fluid electrolytes*. Edit. Martinus Nijhoff Publishers, 23-30, 1983.
4. Hill LM: Prenatal detection of congenital malformations by ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 151 (1):44-50, 1985.
5. Kurjak A, Kirkinen P y cols.: Ultrasonic assesment of fetal kidney function in normal and complicated pregnancies. *Am J Obst Gynec* 266-270, 1981.
6. Cass A, Smith S y cols.: Prenatal diagnosis of fetal urinary tract abnormalities by ultrasound. *Urology* 18-2:197-202, 1981.
7. Turnock RR, Shawis R y cols.: Management of fetal urinary tract anomalies detected by prenatal ultrasonography. *Archives of disease in Childhood* (59):962-965, 1984.
8. Broyer M: Prenatal diagnosis of urinary tract malformations. En *Adv Nephrology* (14):21-38, 1985.
9. Iribarne C, Bajo J y cols.: Malformaciones congénitas renales. En *Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas*. Edit. Interamericana, 189-193, 1984.
10. Grignon A, Filion R y cols.: Urinary tract dilatation in utero. Classification clinical applications. *Radiology* (160):645, 1986.
11. Johnston JH y Shapiro S: Pelvis hydronephrosis in children. A review of 219 personal cases. *J Urol* 111:97, 1977.
12. Gonsálvez R, Piro C y cols.: Hidronefrosis en niños menores de un año. *Arch Esp Urol* 37:613, 1983.
13. Harrison MR, Filly RH y cols.: Management of the fetus with a urinary tract malformation. *JAMA* 246-6:635-639, 1981.
14. Beck AD: The effect of intrauterine urinary obstruction upon the development of the fetal kidney. *J Urol* 105:78, 1971.
15. Harrison MR, Golbus MS y cols.: Management of the fetus with congenital hydronephrosis. *J Ped Sur* 6, 17:728, 1982.
16. Wladimiroff JW: Effect of furosemide on fetal urine production. *Brit J Obst Gynec* 82:221, 1975.
17. Harman CR: Maternal furosemide may not provoke urine production in the compromised fetus. *Am J Obstet Gynec* 1, 150 (3):322-3, 1984.
18. Glick PL, Harrison MR y cols.: Management of the fetus with congenital hydronephrosis II. Prognosis criteria and selection for treatment. *J Ped Surg* 20:376, 1985.
19. Appelman Z y Golbus MS: Tratamiento de la obstrucción de las vías urinarias fetales. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas de Norteamérica* (3):617-624, 1986.
20. Smith FW, MacLernnan F y cols.: NMR imaging in human pregnancy: A preliminary study. *Magn Reson Imag* 2:57, 1984.
21. Avni EF, Rodesch F y cols.: Fetal uropathies: Diagnostic pitfalls and management. *The Journal of Urol* 134:921-924, 1985.
22. Hobbins JC, Romero R y cols.: Antenatal diagnosis of renal anomalies with ultrasound I. Obstructive uropathy. *Am J Obst Gynecol* 148:868-77, 1984.
23. Diamond DA, Sanders R y cols.: Fetal hydronephrosis: Considerations regarding urological intervention. *The Journal of Urol* 131:1155-59, 1984.
24. Adzick NS, Flake AW y cols.: Progresos recientes en el diagnóstico y tratamiento prenatales. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica* 32 (5):1103-16, 1985.