

112424



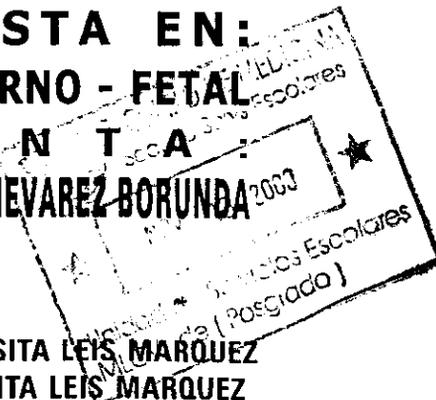
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

**VALOR DIAGNOSTICO DE LOS MARCADORES
ULTRASONOGRAFICOS PARA
CROMOSOMOPATIA**

28A

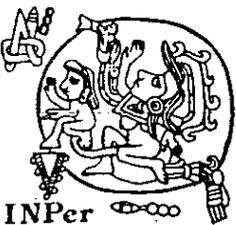
T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:
MEDICINA MATERNO - FETAL
P R E S E N T A :
DR. HUGO ALEJANDRO NEVAREZ BORUNDA

28582



TITULAR: DRA. MA. TERESITA LEIS MARQUEZ
TUTOR: DRA. MA. TERESITA LEIS MARQUEZ

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



INPer

MEXICO, D.F.



INPer

2000

DIRECCION DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

**VALOR DIAGNOSTICO DE LOS MARCADORES
ULTRASONOGRAFICOS PARA CROMOSOMOPATIA**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:**

MEDICINA MATERNO - FETAL

P R E S E N T A :

DR. HUGO ALEJANDRO NEVAREZ BORUNDA



TITULAR: DRA. MA. TERESITA LEIS MARQUEZ



TUTOR: DRA. MA. TERESITA LEIS MARQUEZ

MEXICO D. F. 2001

AGRADECIMIENTO

***Para quienes no solo me enseñaron que Dios existe,
sino que abrieron mi mente a la maravillosa verdad
de que Dios es mi mejor amigo;
y que son mucho mas que unos padres para mi,
mas dieron a luz en mi
a un anhelo y un amor hacia Dios
y todo lo que es bueno.***

***Mis padres han sido
mi primer encuentro
con un ángel...***

INDICE

MARCO TEORICO.....	1
JUSTIFICACION.....	13
OBJETIVO.....	13
RESULTADOS.....	14
ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	29
DISCUSION.....	33
CONCLUSIONES.....	38
BIBLIOGRAFIA.....	39

MARCO TEORICO.

Los notorios avances en genética humana, obstetricia y ginecología han encontrado un campo común en el diagnóstico prenatal. Durante los últimos 25 años, los avances florecientes en el laboratorio de genética bioquímica y molecular, así como la citogenética, se han manifestado inmediatamente en las técnicas más novedosas de obstetricia y ginecología y viceversa. Las necesidades de las parejas en riesgo de trastornos genéticos y su descendencia, han alentado y guiado una multitud de nuevas opciones para la valoración antenatal del feto y hay más en proceso (1).

La adopción del ultrasonido en muchos países como parte de una rutina en el cuidado obstétrico ha resultado en un amplio rango de diagnóstico prenatal de anomalías estructurales. En los últimos años se ha visto una explosión en el número de cambios sutiles del desarrollo normal que han sido asociados extensamente con anomalías cromosómicas (2). La identificación antenatal de un feto anormal permite la oportunidad de consejo prenatal con un equipo multidisciplinario de expertos, con una cuidadosa discusión sobre las opciones del embarazo. Posteriormente el diagnóstico prenatal puede influenciar en el manejo anteparto e intraparto y permite planear el modo y sitio de nacimiento, asegurando así un cuidado óptimo del feto y recién nacido.

Las anomalías congénitas son responsables del 20 al 25% de las muertes perinatales y un alto porcentaje de morbilidad perinatal. La mayoría ocurre esporádicamente en fetos sin factores de riesgo conocido. Por estas razones el ultrasonido de rutina como un instrumento de escrutinio es un concepto atractivo, ya que el 65 al 70% de las mujeres en Estados Unidos tienen al menos un ultrasonido durante el embarazo (3).

Estudios realizados en pacientes de alto riesgo parecen ser más exactos para la detección de anomalías, con un total de sensibilidades en rangos del 27 al 99% con especificidades del 91 al 100% (4-7). Es importante advertir a los pacientes que la ultrasonografía prenatal no es el equivalente a una exploración física del recién nacido, ya que al ultrasonido se pueden escapar malformaciones menores.

La precisión del ultrasonido en poblaciones de alto riesgo para diagnosticar anomalías congénitas esta sobre el 90% (3).

Cerca de 6 por 1000 nacidos vivos tienen una anomalía cromosómica reconocible. De estos solamente el 1.5 por 1000 tienen anomalías autosómicas significativas y 2.5 por 1000 tienen anomalías de los cromosomas sexuales. El resto tiene anomalías cromosómicas balanceadas inocuas.

Actualmente la amniocentesis citogenética es usualmente restringida a mujeres de 35 o más años y es el único método de diagnóstico antenatal de cromosomopatías. En 1979 solo el 7% de las mujeres en Nueva York eran mayores de 35 años y alrededor del 70% de los recién nacidos con síndrome de Down fueron de madres por debajo de esta edad.

Además solamente el 30% de las mujeres mayores de 35 nos eligieron ser sometidas a amniocentesis (8). A causa de estas estadísticas los signos ultrasonográficos reportados pueden ser muy útiles en la detección de fetos con alto riesgo para tener cromosomopatía a las 16 SDG que de otra manera no son candidatos a la amniocentesis.

Hay unos cuantos estudios que evalúan los llamados marcadores cromosómicos, ya sean solos o en combinación con factores de riesgo para aneuploidía y no es posible revisar la evidencia para todos aquellos marcadores con una asociación reportada con

anomalías cromosómicas. Sin embargo, diversos de estos marcadores han sido sujetos a revisiones extensas en la literatura (2).

Las anomalías cromosómicas más frecuentes son la trisomía 21, seguida por la trisomía 18, el síndrome de Turner, reordenamientos cromosómicos no equilibrados y trisomía 13 (9).

Las malformaciones mayores son una herramienta para la detección de aneuploidias, especialmente el síndrome de Down con las que se pueden identificar hasta el 30% de estos fetos, aunque también los fetos con trisomías 13 y 18 las presentan. El riesgo de presentarse una aneuploidía en el feto depende no solo del número de marcadores encontrados, sino también de la severidad de ellos, encontrando algunos autores que la incidencia de anomalías cromosómicas incrementa del 10% con una malformación a 35% con dos de ellas o más.

El tipo de defecto es también frecuentemente característico de una aneuploidía en particular. Así, la trisomía 21 es frecuentemente diagnosticada por los defectos del canal atrioventricular o atresia duodenal, mientras que la holoprosencefalia y las hendiduras orofaciales son típicamente asociadas con trisomía 13 y el higroma quístico con la monosomía del X.

Las anomalías estructurales más comúnmente vistas en el síndrome de Down (SD), incluyen defectos cardíacos AV (40-50%), atresia duodenal e higroma quístico. Aunque cuando la atresia duodenal está asociada con riesgo de 20-30% para SD es raramente diagnosticada antes de las 24 SDG por lo que limita su utilidad. Frecuentemente también se ha encontrado higroma quístico en el SD aunque es más comúnmente relacionado con monogamia del X. El pliegue nuchal está engrosado en SD probablemente como resultado de un higroma quístico previo y también puede

encontrarse hidrotórax, hernia diafragmática, polihidramnios e hidrocefalia, generalmente leve. Puede haber quistes del plexo coroideo (QPC) en SD, pero generalmente están mas asociados con trisomía 18 (10-11).

Una relación BPF/LF de mas de 1.5 DE de la media ha sido asociada con SD con una sensibilidad de 12-71% y TFP de 2-15% en diferentes centros. La diferencia en la medición de la LF entre los fetos sanos y con SD no es estadísticamente significativa hasta la 17 SDG. FritzSimmons describe en un estudio postmortem de fetos con SD que el humero esta mas comúnmente acortado que el fémur en comparación (30% vs 16%) lo cual lo convierte en un marcador más sensible y específico asociado con 5.4 a 12.8 veces incrementado el riesgo para SD. En la población general un humero corto tuvo un VPP de 1 en 130 y ambos de 1 en 63 (12).

La pielectasia esta presente en 18-25% de los fetos con SD en el segundo trimestre y se le ha dado un VPP como marcador de 1 en 90 en una población de bajo riesgo, pero cuando se excluyen otras anomalias es solo de 1 en 340 (13)

La braquicefalia (acortamiento de la distancia frontotalámica) mostró en un estudio ser 21% sensible para la identificación del SD pero con un VPP de solo 1 en 250 en la población general. En una serie de casos de 114 fetos con braquicefalia 43 tuvieron anomalias cromosómicas (9).

Las trisomías 13 y 18 han sido asociadas con anomalias que usualmente llevan a la muerte in útero o en la infancia temprana. En diversas series publicadas, la detección ultrasonográfica ha variado entre las 15 y 40 SDG y es más fácil debido a que estas aneuploidias están mas comúnmente asociadas con malformaciones estructurales(14).

La asociación del quiste del plexo coroideo (QPC) con trisomía 18 se ha reportado en un buen numero de estudios, pero el riesgo como marcador aislado no es claro, porque

la mayoría de los fetos con QPC son normales y los fetos con trisomía 18 tienen otras anomalías identificables (15). En un estudio prospectivo de 92 pacientes con QPC aislado referidas a un centro de 3er nivel, se encontró que 3 (3.3%) tuvieron trisomía 18, lo que se puede considerar como un riesgo significativo en el 2o trimestre.

El intestino ecogénico (IE) fetal, inicialmente descrito como una variante de lo normal, recientemente ha sido asociado con fibrosis quística, infección intrauterina y anomalías cromosómicas, comparadas con el 0.9% del grupo control, aunque en los fetos con cariotipo anormal, el 71% se encontraron otras anomalías ultrasonográficas. En una serie de 95 casos con diagnóstico de intestino ecogénico en el segundo trimestre, se encontró que 24 (25%) tuvieron anomalías cromosómicas comparado con el 0.9% del grupo control y la más común fue trisomía 21 aunque en los fetos con cariotipo anormal en el 71% se encontraron otras anomalías ultrasonográficas. Otros 2 estudios muestran riesgo comparable de aneuploidía. Como en el caso de los QPC la mayoría de los fetos cromosómicamente anormales tienen otras anomalías aunque hay varios casos en los cuales el IE es un hallazgo aislado (16-17).

En un estudio de 46 pacientes con fetos trisómicos, comparados con 50 controles sanos se evaluaron los hallazgos ultrasonográficos previos a la realización de amniocentesis. Las pacientes que tuvieron fetos trisómicos fueron relativamente más jóvenes que el grupo control y fueron referidas por hallazgos ultrasonográficos anormales en el 27.6%. Los marcadores con más significancia clínica y sus valores de S, E, VPP y VPN fueron: polihidramnios (15.2%, 100%, 100%, 56.2%), higroma quístico (8.7%, 100%, 100%, 54.3%), pliegue nucal (7.4%, 75.6%, 69.4%, 77.3%), pielectasia (28.6%, 100%, 100%, 70.4%) anomalías de extremidades (24.1%, 100%, 100%, 69.4%) (18).

En un estudio de 105 fetos con ventriculomegalia bilateral, excluyendo a los de espina bífida, se encontraron cariotipos anormales en 2/42 (5%) con ventriculomegalia aislada y en 40/144 (28%) de aquellos con malformaciones adicionales (19).

La holoprosencefalia esta asociada con trisomía 13 y otros defectos morfológicos en un 46% (20) Una variedad de anomalías del ojo como hipotelorismo y ciclopiya y defectos nasales tales como aplasia nasal o hipoplasia, o proboscis son a menudo vistas en presencia de holoprosencefalia. Aunque todos los fetos anormales cromosómicamente con holoprosencefalia tienen defectos extracraneales el riesgo para anomalías cromosómicas incrementa si los defectos faciales también están presentes (23).

En un pequeño numero de casos se ha establecido una asociación de agenesia de cuerpo calloso (ACC) y trisomías 8,13,18 triploidía. En la más grande serie prenatal, Bertino y cols. encontraron trisomía 8 en uno de 5 fetos (21).

En una serie de 46 fetos con quistes de la fosa posterior, 45 tuvieron defectos adicionales y 20 (43%) tuvieron anomalías cromosómicas, principalmente las trisomías 18 y 13, como lo muestra Nyberg y cols. en un estudio de 33 fetos con agrandamiento de la cisterna magna (>10mm) realizado entre las 16-38 SDG. En 18 (55%) hubo anomalías

Cromosómicas. El riesgo para cromosomopatía fue mucho más alto en fetos con malformaciones multisistémicas y en los que el agrandamiento de la cisterna magna no estuvo asociado con ventriculomegalia bilateral (16). En contraste, Watson en un estudio de 585 fetos que se sometieron a cariotipo de las 14-21 SDG no encontró diferencia estadísticamente significativa en 28 fetos cromosómicamente anormales comparados con los normales (22).

En algunos fetos con trisomía 18 hay una forma característica de la cabeza que es mejor visualizada en un plano suboccipitobregmático. Es un aplanamiento del occipucio y estrechamiento de la parte frontal de la cabeza llamado "cráneo en fresa". En una serie de 54 fetos con cráneo en fresa tuvieron malformaciones adicionales y 44 (81%) tuvieron anomalías cromosómicas.

Posnatalmente las anomalías cromosómicas se encuentran en menos del 1% de los recién nacidos con hendiduras faciales. Sin embargo, en 2 series prenatales la incidencia de anomalías cromosómicas, principalmente trisomías 13 y 18 se encontró de 4 a 10 veces más alta y 31 de 64 (48%) respectivamente. En todos los fetos cromosómicamente anormales hubo malformaciones adicionales.

Posnatalmente la macroglosia es una característica común de trisomía 21. Antenatalmente un alargamiento de la lengua protruyendo a través de la boca abierta puede demostrarse en un plano medio sagital de la cara. En series de 69 fetos con trisomía 21 la macroglosia fue diagnosticada en 9 (10%): 5/49 de los examinados a menos de 28 SDG y 4/20 (20%) de los diagnosticados >28 SDG. Es posible que con la gestación avanzada el alargamiento-protrusión sea progresivo para tenerse en cuenta en la alta incidencia de macroglosia al término.

Estudios postmortem han demostrado que la micrognatia está presente en >80% de fetos con trisomía 18 o triploidía. Sin embargo, en un estudio ultrasonográfico de 83 fetos con trisomía 18 y 42 con triploidía la micrognatia se detectó solamente en 21 (25%) y 9 (21%) de los casos respectivamente (23). Estos hallazgos sugieren que a la fecha, solamente la micrognatia severa es susceptible de diagnóstico prenatal.

Los reportes de hígroma quístico (HQ) diagnosticado prenatalmente han establecido una asociación con hidrops fetal, encontrado en 40-100% de los casos, defectos

cardiacos congénitos en 0-92% y defectos cromosómicos en 46-90% de los fetos. Recientemente Azar y cols. sugirieron que el amplio rango en el reporte de incidencia de hidrops fetal (HF), defectos cardiacos y ambos la presencia y tipos de anomalias cromosómicas puede ser una consecuencia de las diferencias en los criterios diagnósticos para HQ utilizados en varios reportes. En fetos con HQ bilateral, septado, cervical, dorsal, la incidencia de defectos cromosómicos es de 75% y la más común es síndrome de Turner (94%). De esta manera hay una fuerte asociación entre esta anomalía cromosómica y la disminución de la relación DPB/LF (90%), defectos cardiacos congénitos (48%) y anomalias renales (19%). El HQ debe distinguirse del edema nucal el cual tiene una alta asociación con trisomías o con quistes cervicales unilaterales, los cuales son usualmente detectados en el tercer trimestre y tienen un buen pronostico después de cirugía posnatal (24).

Benacerraf y cols. (25) notaron la asociación entre el incremento en el grosor del tejido blando en la parte posterior del cuello y la trisomía 21. En una serie de 1704 amniocentesis consecutivas a las 15-20 SDG en las cuales había 11 fetos con trisomía 21, 45% de los trisómicos y 0.06% de los normales tuvieron un pliegue nucal >mm. En una serie de 145 fetos con edema nucal de >mm 52 (36%) tuvieron una anomalía cromosómica principalmente trisomía 21(26).

El hidrops fetal (HF) esta caracterizado por edema generalizado de la piel y derrames pleural, pericárdico o ascitis. Este es un hallazgo no especifico en una amplia variedad de trastornos maternos y fetales incluyendo anomalias hematológicas, cromosómicas, cardiovasculares, renales, pulmonares, gastrointestinales, hepáticas y metabólicas, infecciones congénitas, tumores y malformaciones de la placenta y cordón umbilical. En

una serie de 210 fetos con HFNI (excluyendo a los fetos con HQ) 25(12%) tuvieron anomalías cromosómicas, principalmente trisomía 21 (16).

Recientes publicaciones han sugerido la posible asociación entre un líquido nucal anormal y anomalías cromosómicas en el primer trimestre del embarazo. Aunque en algunos estudios esta condición fue definida como una masa quística de paredes delgadas, multiseptada similar a la vista en el segundo trimestre del embarazo, en otros el término se utilizó para incluir pliegue nucal o edema. En un estudio prospectivo de 827 mujeres con embarazos únicos sometidas a cariotipificación fetal por EMA, ansiedad o historia familiar, se realizó US transabdominal para obtener un plano sagital del feto y medir el grosor máximo de la translucencia nucal subcutánea entre la piel y el tejido blando sobre la espina cervical. La incidencia de defectos cromosómicos fue de 3% (28/827) En 51 fetos (6%) con translucencia nucal de 3-8 mm de grosor, la incidencia de defectos cromosómicos fue de 35% (18). En contraste solamente 10 de los restantes 776 (1%) fetos fueron cromosómicamente anormales. Este estudio estableció que una TN > mm se asocia con 10 veces más cromosopatía, la ausencia de TN con un decremento de 3 veces para anomalía cromosómica. El riesgo incrementa conforme incrementa el grosor de la TN. El patrón de defectos cromosómicos asociados es similar al del edema nucal en el 2o trimestre. La sensibilidad para trisomía 21 es >75% y la incidencia de TN >mm en fetos normales es aproximadamente 4% (27). En un estudio realizado por Pandya en 560 fetos con TN de 3-9 mm a las 10-13 SDG se reportó una incidencia para trisomías 21, 18 o 13 de 18% (102/560) encontrando que una TN de 3 mm está asociada con un incremento de 4 veces y una TN >mm con un incremento de 29 veces en relación al riesgo por edad materna para trisomías 21, 18 y 13 (28)

En dos estudios realizados (29-30) se reportaron anomalías en 21 y 31% respectivamente de 19 y 36 fetos con hernia diafragmática (HD). En otra serie de 79 fetos con HD, 16 (20%) tuvieron defectos cromosómicos, principalmente trisomía 18 y en todos los casos además de la hernia tuvieron otras malformaciones tales como QPC, HOF, DCC y anomalías digitales (16). Ninguno de los 37 fetos con hernia diafragmática aislada tuvo defectos cromosómicos.

Paladini y cols. estudiaron 502 fetos con riesgo para enfermedad cardíaca congénita en quienes se realizó ecocardiograma y cariotipificación, encontrando en 31 de 469 con seguimiento enfermedad cardíaca congénita. 15/31 (48%) tuvieron un cariotipo anormal: 5/17 (29.4%) con CC aislada y 10/14 (71.4%) con anomalías extracardíacas. Las anomalías AV septales y defectos septales ventriculares fueron las más asociadas con cariotipos anormales. Ellos reportan valores de S, E, VPP y VPN del ecocardiograma fetal en este centro de 93.9%, 99.5%, 93.9% y 99.5%. (31).

SE reportaron anomalías cromosómicas en 3-4% de los nacidos vivos con atresia esofágica (AE). Prenatalmente esta se sospecha en presencia de polihidramnios y ausencia de cámara gástrica en ultrasonografías repetidas. En presencia de una fístula traqueoesofágica la imagen del estómago puede ser normal. En una serie de 20 fetos con el diagnóstico presuntivo de AE 17 (85%) tuvieron trisomía 18. Solamente 1 de los 20 fetos sobrevivió y tuvo un tracto JI normal. En 14/19 pacientes se realizó examen postmortem confirmándose la AE en 12, en 1 caso fue aparentemente normal y en otro el estómago era pequeño, sin AE (32).

Posnatalmente en el 20-30% de los casos de trisomía 21 cursan con atresia duodenal. En una serie prenatal de 23 fetos con atresia duodenal, 10(43%) tuvo trisomía 21 y en todos los fetos hubo malformaciones adicionales (32).

Diversos reportes de onfalocele fetal han establecido una asociación con defectos cromosómicos, principalmente con trisomía 18 (32). Además la incidencia de anomalías cromosómicas es mucho mayor cuando hay malformaciones multisistémicas y el onfalocele es pequeño y contiene solamente epiplón o intestino más que hígado. La tasa de anomalías cromosómicas varía de 10-40% en estudios neonatales y es arriba del 54% en estudios prenatales. Veciana y cols estudiaron 40 fetos con onfalocele y cariotipo disponible. 9/40 tuvieron cariotipo anormal. Defectos pequeños <3 cm se asociaron con cariotipos anormales ($p=0.01$) y el hallazgo de malformaciones concurrentes estuvo altamente asociado a anomalías cromosómicas ($p=0.00004$). La presencia de malformaciones asociadas, un hígado extracorpóreo y una herniación pequeña son altamente sugestivas de un cariotipo anormal (33).

Anomalías características en las extremidades son comúnmente encontradas en un amplio rango de defectos cromosómicos y la detección de unas manos o pies anormales debe estimular a una investigación sobre otros marcadores de defectos cromosómicos. La sindactilia está asociada con triploidía, clinodactilia con trisomía 21, polidactilia con trisomía 13, los dedos sobrepuestos, y talipes con trisomía 18 (16). En otras series de diagnóstico prenatal de talipes equinovaro, las anomalías cromosómicas, principalmente trisomía 18 fueron reportadas en 25%, 31% y 36% de 8, 13 y 106 fetos, respectivamente. Todos los fetos cromosómicamente anormales tuvieron múltiples anormalidades (16).

Basándose en el hecho de que la biometría en general en los niños afectados con SD es diferente de la de los niños normales, se han intentado extrapolar estas diferencias a la etapa prenatal principalmente en fetos del segundo trimestre. Caffey y Ross fueron los primeros en describir la displasia de la pelvis en niños nacidos con SD (34) y

describieron hallazgos típicos en las radiografías de las pélvices. Shipp y cols. evaluaron 38 fetos con SD y 46 controles, reportando que la media del ángulo formado por los dos huesos iliacos y medido en un corte axial a nivel medio pélvico es diferente en los fetos con SD comparado con los normales (78.8 grados +/- 18.5 DE y 66.9 grados +/- 13.9 DE respectivamente) y que un ángulo interiliaco de al menos 90 grados lo presentaron el 36.8% de los fetos con SD y solo el 4.3% de los fetos sanos, concluyendo que la medición a pesar de la superposición de valores es significativamente mayor en fetos con SD. Este mismo autor realizó otro estudio prospectivo de 19 fetos con SD comparándolo con 500 fetos con cariotipo normal a una EG promedio de 16.6 SDG. El ángulo fue de al menos 90 grados en 36.8% de los fetos con SD y en 12.8% de los sanos, estableciendo que con este punto de corte se identifica arriba de la tercera parte de los fetos con SD (35-36).

Bork evaluó el ángulo interiliaco para detectar SD en 377 embarazos únicos del segundo trimestre en EG promedio de 18.8 SDG y utilizando un punto de corte de 90 grados el reporta una S 90.9%, E 94.5%, VPP DE 33.3% y VPN de 99.7% (37). Scardo y cols realizaron un estudio prospectivo en 2 centros: 223 y 188 pacientes con una incidencia de SD de 3% y 1.6%. Las edades gestacionales fueron similares, pero la edad materna fue mayor en las pacientes con fetos con SD que aquellas que no tuvieron SD. El Asocio un punto de corte de 85 grados con una TVP 71% y TFP de 38% en el primer centro y con S de 100%, VPP 6% (1-16%) y LR de 3.9 en el segundo centro (38).

JUSTIFICACION Y OBJETIVO

En vista de que la mayoría de los autores se enfocan en 1 o 2 marcadores ultrasonográficos sin evaluar la totalidad de ellos, no existen estudios que reporten el valor que tiene cada uno de ellos evaluados a un mismo tiempo en un mismo grupo de pacientes, por lo que la finalidad de este estudio será definir el valor que tiene cada uno de los marcadores, cuando se utilizan en una población de bajo riesgo.

La amniocentesis citogenética es el procedimiento de elección en pacientes con riesgo para alteraciones cromosómicas con los inconvenientes de la invasividad del método, la limitación de sus indicaciones y el grado de aceptación entre la población de mujeres embarazadas con alto riesgo para cromosomopatías, por lo que el ultrasonido de alta definición constituye un método diagnóstico que ha probado ser eficaz en el escrutinio de marcadores basados en diferencias biométricas entre fetos afectados por cromosomopatías y fetos sanos. Además es conocido en el caso del síndrome de Down la mayor ocurrencia de nacimientos de fetos afectados en mujeres por debajo de los 35 años, lo cual es comprensible porque en este grupo se encuentra la mayoría de las mujeres en edad reproductiva. En este estudio se intenta establecer el valor diagnóstico de cada uno de los conocidos como marcadores ultrasonográficos para cromosomopatías en embarazos de alto riesgo.

RESULTADOS

Se investigaron los expedientes de un total de 441 pacientes, las cuales se clasificaron en cuatro grupos acorde a la presencia o no de marcadores ultrasonográficos para cromosomopatía y de la presencia o no de la alteración en el cariotipo del feto:

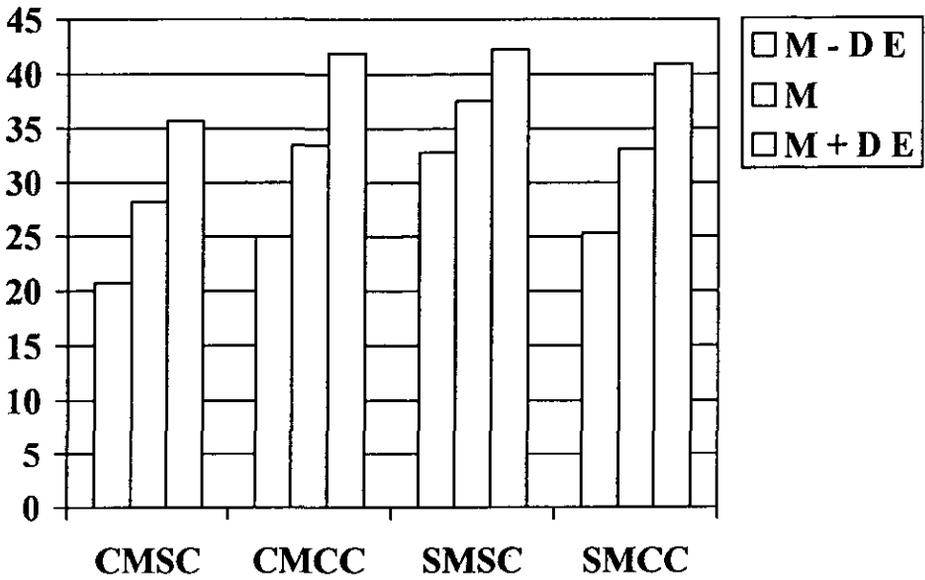
- Con marcador sin cromosomopatía 70 pacientes
- Con marcador con cromosomopatía 49 pacientes
- Sin marcador sin cromosomopatía 306 pacientes
- Sin marcador con cromosomopatía 16 pacientes

A todas las pacientes se les realizó amniocentesis diagnóstica por diferentes causas, algunas de ellas por la presencia del marcador. Tres pacientes resultaron con cariotipo positivo para trisomía trece; 17 fetos tuvieron trisomía 18; diecisiete presentaron trisomía 21 y doce monogamia del X. Todos ellos con marcadores ultrasonográficos.

De los fetos sin marcadores cuatro presentaron trisomía 21, uno trisomía del X, uno mas disomía del Y (XYY) y los 10 restantes translocaciones, deleciones, polimorfismos, mosaicos e inversiones que diagnosticaron el cariotipo como anormal.

Los promedios de las edades maternas de los diferentes grupos se muestran a continuación:

Media de la Edad Materna en años +/- D E



- CMSC: Con marcador sin cromosomopatía
- CMCC: Con marcador con cromosomopatía
- SMSC: Sin marcador sin cromosomopatía
- SMCC: Sin marcador con cromosomopatía

MEDIA DE LAS EDADES MATERNAS DE LAS PRINCIPALES CROMOSOMOPATÍAS ENCONTRADAS

CROMOSOMOPATÍA	MEDIA (en años)	+/- DE
Trisomía 13	25.2	3.5
Trisomía 18	28.2	7.5
Trisomía 21	25.1	6.6
45 X0	21.3	6.4

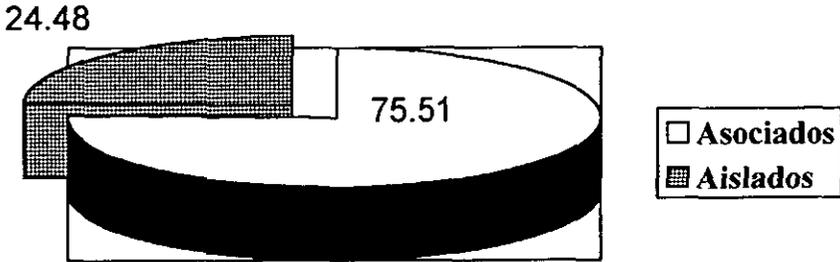
MEDIA DE LAS EDADES GESTACIONALES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE LAS PRINCIPALES CROMOSOMOPATÍAS

CROMOSOMOPATÍA	EDAD GESTACIONAL (en semanas)	+/- DE
Trisomía 13	25.2	3.5
Trisomía 18	28.2	7.5
Trisomía 21	25.1	6.6
45 X0	21.3	6.4

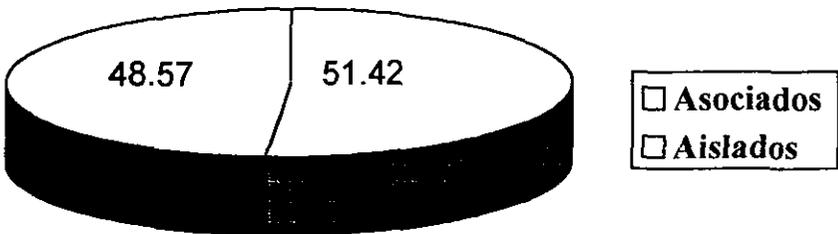
Los marcadores ultrasonográficos se subclasificaron de acuerdo en su hallazgo como **asociados** cuando se observaron dos o mas en el feto al momento del ultrasonido y **aislados** cuando se encontró solo un marcador.

Los porcentajes de pacientes con uno o más de uno de los marcadores ultrasonográficos para los grupos con y sin cromosomopatía son los siguientes:

Marcadores encontrados en pacientes con cromosomopatía



Marcadores encontrados en pacientes sin cromosomopatía



Algunas de las alteraciones pueden ser consideradas como marcadores comunes para las trisomías o bien las monosomías, sin embargo algunos de ellos pueden correlacionarse de una manera más característica con las aberraciones cromosómicas. Existen, por lo tanto, marcadores que orientan más hacia el diagnóstico que otros.

El número de marcadores encontrados en cada una de las cromosomopatías es el siguiente:

POR NUMERO DE MARCADORES EN PACIENTES CON CROMOSOMOPATÍA

NUMERO DE MARCADORES	TRISOMÍA 13	TRISOMÍA 18	TRISOMÍA 21	45 XO	TOTAL DE PACIENTES	%
UNO	3	2	4	3	12	24.48
DOS	0	3	3	9	15	30.61
TRES	0	3	5	0	8	16.32
CUATRO	0	3	3	0	6	12.24
CINCO	0	3	2	0	5	10.2
SEIS	0	0	0	0	0	0
SIETE	0	2	0	0	2	4.08
OCHO	0	1	0	0	1	2.04

Cada una de las alteraciones cromosómicas se ha relacionado con la presencia de algunas alteraciones morfométricas específicas, en general en el estudio se encontraron:

PRINCIPALES MARCADORES ULTRASONOGRÁFICOS ENCONTRADOS

- Holoprosencefalia.
- Aumento de la cisterna magna.
- Hendiduras orofaciales.
- Higroma quístico.
- Defectos cardíacos.
- Onfalocelo.

- Dilatación pielocaliceal
- Anomalías en la posición de las manos.
- Anomalías en la posición de los pies.
- Acortamiento femoral.
- Acortamiento humeral.
- Arteria umbilical única.
- Hidrops fetal.
- Polihidramnios.

De los marcadores anteriores y conforme al número de casos que se presentaron para las diferentes cromosopatías es que se realiza la siguiente tabla.

MARCADORES ULTRASONOGRÁFICOS	T13	T18	T21	45X0	SIN CROMOSOMOPATÍA
CEREBRALES					
Holoprosencefalia.	0	2	0	0	8
Aumento de la cisterna magna.	1	11	0	1	8
FACIALES					
Hendiduras orofaciales.	2	3	0	0	2
NUCALES					
Higroma quístico.	1	2	4	12	6
INTRATORACICOS					
Defectos cardíacos.	1	8	2	1	11
DE LA PARED ABDOMINAL □□					
Onfalocele.	1	1	1	0	13
DEL TRACTO URINARIO					
Dilatación pielocaliceal	1	5	1	0	5
DE LAS EXTREMIDADES					
Anomalías en la posición de las manos	0	7	0	0	4
Anomalías en la posición de los pies	0	8	1	1	1
Acortamiento femoral.	0	1	7	4	5
Acortamiento humeral.	0	1	7	4	6
OTRAS					
Arteria umbilical única.	0	5	0	0	4
Hidrops fetal.	1	3	5	7	9
Polihidramnios	0	3	8	0	9

Acorde a los resultados obtenidos en relación a las pacientes con y sin marcadores ultrasonográficos así como a la presencia o no de cromosomopatías, se pueden realizar cálculos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo así como del riesgo relativo (RR) para establecer la fuerza de asociación entre la presencia del marcador y la alteración cromosómica. Los diversos puntos a comparar son en relación a los marcadores asociados presentes en cada una de las cromosomopatías: tomando cada uno de ellos como el eje de la comparación con las diferentes cromosomopatías entre si y con los pacientes con cromosomas normales. De ello se obtienen las siguientes tablas.

TABLA 1. MARCADORES ULTRASONOGRAFICOS PRESENTES O AUSENTES EN PACIENTES CON Y SIN CROMOSOMOPATIA EN GENERAL.

MARCADOR	S	E	VPP	VPN	RR	IC95
Holoprosencefalia.	11.1	97.5	20	95	4.02	6.30-2.55
Aumento de la cisterna magna.	44.8	97.5	61.9	97.5	12.45	18.91-6.23
Hendiduras orofaciales.	23.8	99.3	71.4	95	14.36	27.66-7.38
Higroma quístico.	54.2	98	76	95	15.29	22.64-10.17
Defectos cardiacos.	42.8	96.5	52.1	95	10.48	15.73-7.02
Onfalocelo.	15.7	95.9	18.7	95	3.76	4.66-3.00
Dilatación pielocaliceal	30.4	98.3	58.3	95	11.73	19.94-6.89
Anomalias en la posición de las manos	30.4	98.7	63.6	95	12.79	22.5-7.31
Anomalias en la posición de/los pies	38.5	99.7	90.1	95	18.13	31.7-10.28
Acortamiento femoral.	42.8	98.3	70.5	95	14.18	22.59-8.93
Acortamiento humeral.	42.8	98	66.7	95	13.42	21.22-8.58
Arteria umbilical única.	23.8	98.7	55.6	95	11.18	20.17-6.11
Hídrops fetal.						19.19-8.67
Polihidramnios.	40.7	97.1	55	95	11.06	16.96-7.17

TABLA 2. MARCADORES ULTRASONOGRAFICOS PRESENTES EN RELACION A OTROS MARCADORES ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON Y SIN CROMOSOMOPATIA.

MARCADOR	S	E	VPP	VPN	RR	IC95
Holoprosencefalia.	4.1	88.6	20	56.9	0.46	0.74-0.29
Aumento de la cisterna magna.	26.5	88.5	61.9	63.2	1.66	6.23-0.45
Hendiduras orofaciales.	10.2	97.1	71.4	60.7	1.82	3.28-1.00
Higroma quístico.	38.7	91.4	76	68	2.38	4.29-1.32
Defectos cardíacos.	24.4	84.2	52.1	61.4	1.35	4.73-0.38
Onfalocelo.	6.1	81.4	18.7	55.3	0.41	0.63-0.26
Dilatación pielocaliceal	14.2	92.8	58.3	59	1.48	2.56-0.86
Acortamiento femoral.	24.4	92.8	70.5	63.7	1.94	3.12-1.21
Anomalias en la posición de las manos	14.28	91.4	63.6	60	1.61	2.67-0.66
Anomalias en la posición de los pies	20.4	98.5	90.1	63.9	2.49	4.45-1.39
Acortamiento humeral.	24.48	91.4	66.7	63.3	1.82	2.94-1.13
Arteria umbilical única.	10.2	94.2	55.6	60	1.39	1.64-1.17
Hidrops fetal.	32.6	87.1	64	64.8	1.82	2.70-1.23
Polihidramnios.	22.4	87.1	55	61.6	1.43	2.26-0.90

TABLA 3A. RELACION DE MARCADORES ULTRASONOGRAFICOS PRESENTES O AUSENTES EN PACIENTES CON Y SIN CROMOSOMOPATIA.

MARCADOR	TRISOMIA 13						TRISOMIA 18					
	S	E	VPP	VPN	RR	S	E	VPP	VPN	RR		
Holoprosencefalia.	-	-	-	-	-	-	100	97.5	20	100	-	
Aumento de la cisterna magna.	100	97.4	11.1	100	-	100	97.4	57.9	100	-		
Hendiduras orofaciales.	100	99.3	50	100	-	100	99.3	60	100	-		
Higroma quístico.	100	98	14.2	100	-	100	98	25	100	-		
Defectos cardiacos.	100	96.5	8.4	100	-	100	96.5	42.1	100	-		
Onfalocelo.	100	95.9	7.1	100	-	100	95.9	7.1	100	-		
Dilatación pielocaliceal	100	98.3	16.6	100	-	100	98.3	50	100	-		
Anomalias en la posición de las manos	-	-	-	-	-	100	98.7	63.6	100	-		
Anomalias en la posición de los pies	-	-	-	-	-	100	99.7	88.9	100	-		
Acortamiento femoral.	-	-	-	-	-	100	98.3	16.7	100	-		
Acortamiento humeral.	-	-	-	-	-	100	98	14.2	100	-		
Arteria umbilical única.	-	-	-	-	-	100	98.7	55.6	100	-		
Hidrops fetal.	100	97.1	10	100	-	100	97.1	25	100	-		
Polihidramnios.	-	-	-	-	-	100	97.1	25	100	-		

TABLA 3B. RELACION DE MARCADORES ULTRASONOGRAFICOS PRESENTES O AUSENTES EN PACIENTES CON Y SIN CROMOSOMOPATIA.

MARCADOR	TRISOMIA 21										45 XO						
	S	E	VPP	VPN	RR	IC 95	S	E	VPP	VPN	RR	S	E	VPP	VPN	RR	
Holoprosencefalia.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aumento de la cisterna magna.	-	-	-	-	-	-	100	97.4	11.1	100	-	-	-	-	-	-	-
Hendiduras orofaciales.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Higroma quístico.	50	98	40	98.7	31	53.19-17.99	100	98	66.7	100	-	-	-	-	-	-	-
Defectos cardiacos.	33.4	96.5	15.3	98.7	11.8	17.70-7.92	100	96.5	8.4	100	-	-	-	-	-	-	-
Onfalocelo.	20	95.9	7.1	98.7	5.5	6.02-5.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dilatación Pielocaliceal	20	98.3	16.7	98.7	12.9	14.24-11.75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias en la posicion de las manos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias en al posicion de los pies	20	99.7	50	98	38.8	42.36-34.95	100	99.7	50	100	-	-	-	-	-	-	-
Acortamiento femoral.	63.6	98.3	58.4	98.7	45.2	76.70-26.90	100	98.3	44.5	100	-	-	-	-	-	-	-
Acortamiento humeral.	63.6	98	53.8	98.7	41.7	68.71-25.27	100	98	40	100	-	-	-	-	-	-	-
Arteria umbilical única.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hidrops fetal.	55.6	97.1	35.7	98.7	27.7	46.68-16.77	100	97.1	100	43.7	-	-	-	-	-	-	-
Poliédramnios.	66.7	97.1	47	98.7	36.4	57.32-23.57	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

TABLA 4A. COMPARACION DE MARCADORES ULTRASONOGRAFICOS PRESENTES EN RELACION A OTROS MARCADORES ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON Y SIN CROMOSOMOPATIA

MARCADOR	TRISOMIA 13						TRISOMIA 18					
	S	E	VPP	VPN	RR	IC 95	S	E	VPP	VPN	RR	IC 95
Holoprosencefalia.	-	-	-	-	-	-	11.8	88.6	20	80.5	1.02	1.66-0.62
Aumento de la cisterna magna.	33.4	88.5	11.1	96.8	3.55	4.21-2.97	64.7	88.5	57.9	91.1	6.56	10.09-4.09
Hendiduras orofaciales.	66.7	97.1	50	98.5	34.5	68.92-17.11	17.6	97.1	60	82.9	3.51	7.36-1.66
Higroma quístico.	33.4	91.4	14.2	96.9	4.68	5.53-2.31	11.7	91.4	25	81	1.31	2.21-0.78
Defectos cardiacos.	33.4	84.2	8.4	96.7	2.56	3.05-0.43	47	84.2	42.1	86.7	3.18	5.1-1.95
Onfalocole.	33.4	81.4	7.1	96.6	2.09	2.40-1.73	5.8	81.4	7.1	78	0.32	3.90-2.56
Dilatación pielocaliceal	33.4	92.8	16.6	97	5.58	6.56-4.66	29.4	92.8	50	84.4	3.2	5.78-1.75
Anomalias en la posición de las manos	-	-	-	-	-	-	41.1	91.4	63.6	76.1	4.71	8.59-2.53
Anomalias en al posición de los pies	-	-	-	-	-	-	42.1	98.5	88.9	86.2	6.46	12.11-3.49
Acortamiento femoral.	-	-	-	-	-	-	5.8	92.8	16.7	80.2	0.84	1.04-0.68
Acortamiento humeral.	-	-	-	-	-	-	5.8	91.4	14.2	80	0.71	1.56-0.57
Arteria umbilical única.	-	-	-	-	-	-	29.4	94.2	55.6	84.6	3.61	6.68-1.93
Hidrops fetal.	33.4	87.1	10	96.8	3.15	3.72-2.63	17.6	87.1	25	81.4	1.33	2.20-0.79
Polihidramnios.	-	-	-	-	-	-	17.6	87.1	25	81.3	1.33	1.40-1.26

TABLA 4B. COMPARACION DE MARCADORES ULTRASONOGRAFICOS PRESENTES EN RELACION A OTROS MARCADORES ULTRASONOGRAFICOS EN PACIENTES CON Y SIN CROMOSOMOPATIA

MARCADOR	TRISOMIA 21										45 XO			
	S	E	VPP	VPN	RR	IC 95	S	E	VPP	VPN	RR	IC 95		
Holoprosencefalia.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Aumento de la cisterna magna.	-	-	-	-	-	-	8.3	88.5	11.1	84.9	0.73	0.91-0.59		
Hendiduras orofaciales.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Higroma quístico.	23.5	91.4	40	83.1	2.36	4.21-1.32	100	91.4	66.7	100	-	-		
Defectos cardiacos.	11.7	84.2	15.3	79.7	0.75	1.17	8.3	84.2	8.4	84.2	0.53	0.66-0.43		
Onfalocelo.	5.8	81.4	7.1	78	0.32	0.39-0.25	-	-	-	-	-	-		
Dilatación pielocaliceal	5.8	92.8	16.7	80.2	0.84	0.93-0.76	-	-	-	-	-	-		
Anomalias en la posición de las manos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Anomalias en la posición de los pies	5.9	98.5	50	92	2.65	3.23-2.15	9.1	98.5	50	86.2	3.64	4.47-2.97		
Acortamiento femoral.	41.1	92.8	58.4	86.7	4.38	7.62-2.48	33.4	92.8	44.5	89	4.06	5.44-3.00		
Acortamiento humeral.	41.1	91.4	53.8	86.4	3.98	6.87-2.31	33.4	91.4	40	88.9	3.6	4.47-2.97		
Arteria umbilical única.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Hidrops fetal.	29.4	87.1	35.7	83.5	2.17	3.62-1.28	58.4	87.1	43.7	92.4	5.8	9.48-3.49		
Polihidramnios.	47	87.1	47	87.1	3.65	5.95-2.23	-	-	-	-	-	-		

TABLA 5. PRESENCIA DE MARCADORES ULTRASONOGRAFICOS COMPARTIDOS EN CADA CROMOSOMOPATIA.

MARCADOR	TRISOMIA 13				TRISOMIA 18				TRISOMIA 21				45 X0			
	S	E	VP P	VP N	S	E	VP P	VP N	S	E	VP P	VP N	S	E	VP P	VP N
Aumento de la cisterna magna.	100	57.1	7.7	100	100	88.9	84.6	100	-	-	-	-	100	57.1	7.7	100
Hendiduras orofaciales.	100	84.2	40	100	100	88.9	60	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Higroma quístico.	100	47	5.2	100	100	48.4	10.5	100	50	44.5	21	75	100	61.5	63.1	100
Defectos cardiacos.	100	59.2	8.4	100	100	80	66.7	100	33.4	68.4	16.7	75	100	43.2	8.3	100
Onfalocelo.	100	88.9	33.4	100	100	88.9	33.4	100	20	85.7	33.4	75	-	-	-	-
Dilatación pielocaliceal	100	72.7	14.2	100	100	88.9	71.4	100	20	66.7	14.2	75	-	-	-	-
Anomalias en al posicion de los pies	-	-	-	-	100	88.9	80	100	20	64	10	80	100	64	10	100
Acortamiento femoral.	-	-	-	-	100	43.2	8.3	100	63.6	70.5	58.4	75	100	66.7	33.4	100
Acortamiento humeral.	-	-	-	-	100	43.2	8.3	100	63.6	70.5	58.4	75	100	66.7	33.4	100
Hidrops fetal.	100	51.6	6.2	100	100	55.1	18.7	100	55.6	52.1	31.2	75	100	64.7	43.7	100
Polihidramnios.	-	-	-	-	100	66.7	27.2	100	66.7	80.7	72.7	75	-	-	-	--

TABLA 6. RELACION DE MARCADORES ULTRASONOGRAFICOS PRESENTES PARA CADA CROMOSOMOPATIA.

MARCADOR	TRISOMIA 13				TRISOMIA 18				TRISOMIA 21				45 XO			
	S	E	VP P	VP N	S	E	VP P	VP N	S	E	VP P	VP N	S	E	VP P	VP N
Holoprosencefalia.	-	-	-	-	11.8	100	100	68	-	-	-	-	-	-	-	-
Aumento de la cisterna magna.	33.4	73.9	7.7	94.5	64.7	93.7	84.6	83.4	-	-	-	-	8.34	67.5	7.7	69.4
Hendiduras orofaciales.	66.7	93.4	40	97.7	17.6	93.7	60	68.1	-	-	-	-	-	-	-	-
Higroma quístico.	33.4	60.8	5.2	93.4	11.7	46.8	10.5	50	23.5	53.1	2.1	56.6	100	81	63.1	100
Defectos cardíacos.	33.4	76	8.4	94.5	47	87.5	66.7	75.6	11.7	68.7	16.7	59.4	8.3	70.2	8.3	70.2
Ontalocele.	33.4	95.6	33.4	95.6	5.8	93.7	33.4	65.2	5.8	93.7	33.4	65.2	-	-	-	-
Dilatación pielocaliceal	33.4	86.9	14.2	95.2	29.4	93.7	71.4	71.4	5.8	81.2	14.2	61.9	-	-	-	-
Anomalías en la posición de las manos	-	-	-	-	41.2	100	100	80.8	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalías en la posición de los pies	-	-	-	-	42.1	93.4	80	71.2	5.9	71.8	10	58.9	9.1	75.7	10	71.8
Acortamiento femoral.	-	-	-	-	5.8	65.6	8.3	56.7	41.1	84.3	58.4	72.9	33.4	78.3	33.4	78.3
Acortamiento humeral.	-	-	-	-	5.8	65.6	8.3	56.7	41.1	84.3	58.4	72.9	33.4	78.3	33.4	78.3
Arteria umbilical única.	-	-	-	-	29.4	100	100	72.7	-	-	-	-	-	-	-	-
Hidrops fetal.	33.4	67.4	6.2	93.9	17.6	59.3	18.7	57.5	29.4	65.6	31.2	63.6	58.4	75.6	43.7	84.8
Polihidramnios.	-	-	-	-	17.6	75	27.2	63.1	47	90.6	72.7	76.3	-	-	-	-

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

En el presente estudio se trata de relacionar cada uno de los marcadores ultrasonográficos de acuerdo a cada cromosopatía, sin embargo es importante mencionar el hecho de que no se toman estos como hallazgos aislados ya que en su mayoría se encuentran asociados a otros marcadores. Se analizan entonces de acuerdo a la presencia o no de un marcador de interés.

La primera de las tablas hace un análisis de los marcadores ultrasonográficos presentes o ausentes en pacientes con o sin cromosopatía en general; en ella los principales marcadores de importancia son los siguientes: el higroma quístico con una sensibilidad del 54.2% y valor predictivo del 76.0% seguido del aumento de la cisterna magna con sensibilidad de 44.8% y valor predictivo positivo de 61.9%.

Los defectos cardíacos, el acortamiento femoral y humeral todos son con sensibilidad del 42.8% y valores predictivos positivos de 52.1, 70.5 y 66.7 por ciento respectivamente. El polihidramnios con sensibilidad de 40.7% con VPP de 55%. Encontramos medidas de magnitud de asociación (RR) que van hasta el 11.06 y 15.29 con intervalos de confianza del 95% muy amplios, posiblemente atribuibles como resultado del número de individuos incluidos en cada grupo.

En la revisión al comparar los marcadores ultrasonográficos presentes en relación a otros marcadores en pacientes con y sin cromosopatía encontramos que los de mayor sensibilidad fueron el higroma quístico, el hidrops fetal, el aumento en la cisterna magna y las cardiopatías así como el acortamiento humeral y femoral. Las hendiduras orofaciales se encuentran con un VPP de 71.4% pero con baja sensibilidad, el aumento de la cisterna magna un VPP de 61.9%, el higroma de 76% y los defectos cardíacos de

52.1%. Los cálculos de RR varían desde 1.35 hasta 2.38 con IC 95% NO confiables, esto probablemente también relacionado con el pequeño número de pacientes.

Al analizar los datos para cada una de las cromosomopatías mas frecuentemente encontradas en los pacientes con y sin cromosomopatía con los marcadores US presentes o ausentes (tabla 3) debido a no encontrar casos para trisomías 13, 18 y monogamia de X sin la presencia de alteraciones, los resultados encontrados no son realmente valorables debido a que no existe representatividad de la población.

Para trisomía 21 hubo 4 casos, en el análisis de los grupos encontramos que los principales fueron el acortamiento femoral y humeral con 63. % de sensibilidad para ambos, el polihidramnios también se perfiló como de los primeros con 66.7% de S y el hidrops fetal con 55.6%; los valores predictivos positivos fueron de 58.4, 53.8, 47.0 y 35.7 respectivamente. Hacemos mención de nueva cuenta que los marcadores se analizaron de una manera asociada.

Cuando comparamos la presencia de un marcador en relación a otros marcadores diferentes para cada una de las cromosomopatías en relación a otros marcadores en las pacientes con y sin cromosomopatía (tabla 4) encontramos los siguientes valores:

Para la trisomía trece las hendiduras orofaciales se presentan con S de 66.7% y VPP de 50%, el RR calculado para ellas es de 34.5 con IC95 de 17.11 a 68.9, estos resultados son entonces confiables aunque muy amplios, ello probablemente explicado por el tamaño de la muestra. El resto de los marcadores se encontraron con sensibilidad del 33.4% y VPP menores a 17% con riesgos relativos entre 2.09 y 5.56 con IC adecuados a excepción de los defectos cardíacos que cruzan la unidad.

En la trisomía 18 el marcador que se encontró con una sensibilidad mayor es el aumento de la cisterna magna con valor de 64.7%, el VPP de 57.9 con un cálculo del

RR de 6.56 (IC95 4.1-10.09); le siguen los defectos cardíacos con S 47% aunque VPP de 42.1% (el RR de 3.18 con IC95 de 1.95 a 5.1), las anomalías en la posición de los pies con S de 42.1%, VPP de 88.9% y RR de 6.46 (IC95 3.49-12.11) y las anomalías en la posición de las manos con S de 41.1%, VPP de 63.6% y RR de 4.71 con IC95 de 2.53 a 8.59.

Para la trisomía 21 el acortamiento femoral y humeral con sensibilidades de 41.1% para cada una de ellos y con valores predictivos positivos de 58.4 y 53.8% respectivamente fueron los más altos, el RR calculado para cada uno es de 4.38 (IC95 2.48-7.62) y 3.98 (IC95 2.31 a 6.87) de la misma manera.

En cuestión de la monosomía de X, el hidrops fetal tuvo una S de 88.4% con VPP de 43.7 y RR 5.8 (IC95 3.49-9.48). Seguido el marcador anterior de los acortamientos femoral y humeral con VPP de 44.5 y 40% y valores de riesgo relativo de 4.06 (IC95 3.0-5.44) y 3.6 (IC95 2.97- 4.47) en respectiva.

En esta cromosomopatía el higroma quístico tuvo una S de 100% debido a que todos los pacientes con esta alteración cromosómica la presentaron, con VPP de 66.7%, pero no todos los pacientes con la alteración morfométrica tuvieron el cariotipo anormal (seis pacientes tuvieron cariotipo normal).

En la tabla 5 se encuentran los marcadores ultrasonográficos presentes para el total de las cromosomopatías comparadas con la pacientes sin marcadores observando que en las trisomías 13 y 18 así como en la monosomía de X los valores de la sensibilidad a pesar de ser altos no resultan representativos debido en probabilidad al pequeño número de pacientes en cada grupo. Sin embargo en el caso de la trisomía 21 encontramos que el acortamiento de los huesos tubulares (humeral y femoral) tienen sensibilidad de 63% con VPP de 58.4% para ambos. El polihidramnios para la T21 se

presentó con una S 66.7% y VPP 72.7%; el higroma quístico con S de 50% y VPP de 21% y los defectos cardíacos con sensibilidad de 33.4% y VPP de 16.7%.

La relación de los marcadores ultrasonográficos presentes en las cromosopatías tomando en cuenta un marcador en relación a los otros marcadores se observan en la tabla 6. En la T13 se encuentran valores de S 66.7% con VPP 40% para las hendiduras orofaciales. El aumento en la cisterna magna, el higroma quístico, los defectos cardíacos, el onfalocele, la dilatación pielocaliceal e hidrops fetal tienen valores de sensibilidad de 33.4 para cada una de ellas con valores predictivos positivos que oscilan entre el 5.2 y 33.4%. Para la trisomía 18 el aumento de la cisterna magna presentó una sensibilidad de 64.7% con VPP de 84.6 seguido de los defectos cardíacos con S 47% y VPP de 66.7%, posteriormente la anomalía en la posición de los pies con sensibilidad de 42.1 y VPP de 80%. La dilatación pielocaliceal presentó S de 31.4 y VPP de 71.4; el resto de los marcadores tuvieron valores de sensibilidad menor y los datos los consideramos como no vaporables ya que algunos de los grupos no contaron con algún paciente en ellos.

La trisomía 21 tuvo mayor sensibilidad para el polihidramnios cuyos valores fueron S de 47% y VPP de 72.7%, le siguen el acortamiento de los huesos tubulares con S de 41.1% y VPP de 58.4%. Una vez más hacemos mención que los marcadores se han analizado en asociación con otros marcadores.

La monosomía de X se encontró con sensibilidad de 100% y VPP de 63.1 para el higroma quístico, similar al comentario anteriormente realizado que el total de las pacientes con esta alteración cromosómica presentaron el marcador. En frecuencia le siguen las hendiduras orofaciales con S 58.4% y VPP de 43.7% así como acortamiento

de los huesos tubulares con valores de 43.4% y 33.4% para la sensibilidad y VPP respectivamente.

DISCUSION

Los exámenes ultrasonográficos durante la gestación y el desarrollo de aparatos mas sofisticados, así como el mejor entrenamiento del personal ha permitido la detección de cada vez mayor del número de alteraciones morfológicas fetales.

Desde la década pasada una gran variedad de hallazgos dismórficos fetales detectables por ultrasonido han sido propuestos como marcadores ultrasonográficos para la detección de las aneuploidías fetales. Hallazgos como el acortamiento de los miembros, pieléctasias, aumento en el grosor de la piel de la nuca, quistes de los plexos coroideos así como la hiperecogenicidad del intestino fetal, etcétera, han sido asociados o relacionados con un riesgo incrementado de cromosomopatía. La experiencia con marcadores aislados ha sido reportada como exitosa por algunos autores o de pobres resultados por algunos otros. La inconsistencia de esto ha encaminado a la búsqueda de asociaciones de dos o más marcadores tratando de establecer sistemas de puntaje para la justificación de los métodos invasivos o la detección de cromosomopatía.

Las anomalías cromosómicas comunes, las trisomías 13, 18 y 21, la triploidía y la monosomía del X representan un grupo de trastornos en los que se puede hacer el diagnóstico definitivo de la anomalía antes de nacer. Casi 6.5% de los recién nacidos tienen una de algún tipo y en 3.2% de ellos la alteración es de mucha importancia (Sanders, 1994)

de los huesos tubulares con valores de 43.4% y 33.4% para la sensibilidad y VPP respectivamente.

DISCUSION

Los exámenes ultrasonográficos durante la gestación y el desarrollo de aparatos mas sofisticados, así como el mejor entrenamiento del personal ha permitido la detección de cada vez mayor del número de alteraciones morfológicas fetales.

Desde la década pasada una gran variedad de hallazgos dismórficos fetales detectables por ultrasonido han sido propuestos como marcadores ultrasonográficos para la detección de las aneuploidías fetales. Hallazgos como el acortamiento de los miembros, pielectasias, aumento en el grosor de la piel de la nuca, quistes de los plexos coroideos así como la hiperecogenicidad del intestino fetal, etcétera, han sido asociados o relacionados con un riesgo incrementado de cromosomopatía. La *experiencia con marcadores aislados ha sido reportada como exitosa por algunos autores o de pobres resultados por algunos otros.* La inconsistencia de esto ha encaminado a la búsqueda de asociaciones de dos o más marcadores tratando de establecer sistemas de puntaje para la justificación de los métodos invasivos o la detección de cromosomopatía.

Las anomalías cromosómicas comunes, las trisomías 13, 18 y 21, la triploidía y la monosomía del X representan un grupo de trastornos en los que se puede hacer el diagnóstico definitivo de la anomalía antes de nacer. Casi 6.5% de los recién nacidos tienen una de algún tipo y en 3.2% de ellos la alteración es de mucha importancia (Sanders, 1994)

Dombrowsky et al evaluaron la cantidad de líquido amniótico asociado a la presencia o no de anomalías fetales mayores, posteriormente calculó OR para cada una de ellas con un IC 95%. Las conclusiones obtenidas fueron que un incremento o disminución en la cantidad del líquido amniótico tuvieron un OR de riesgo para cromosomopatías entre 1.7 y 12.9 con IC desde 0.2 hasta 42.9; un OR de 13.4 (IC 95% 7.2 a 24.9), el estudio fue descrito para las cromosomopatías en general. Nosotros encontramos que para el total de las cromosomopatías este marcador obtuvo un RR de 1.43 (IC95 0.90-2.26) y 11.06 (IC95 7.17-16.96). Nuestros resultados se muestran similares, sin embargo, ellos hacen énfasis en su comentario de la gran diferencia que encontraron con lo reportado en la literatura como algo sorprendente. El polihidramnios en nuestro estudio tuvo valores mayores cuando la relación se hizo para la T21 y presentó una sensibilidad del 66.7% con un valor predictivo positivo del 72.7%, el RR que se calculó es de 36.4 (IC95 23.57-57.32) aunque el valor tiene alta fuerza de asociación, los rangos son muy grandes.

Las malformaciones mayores son una herramienta para la detección de aneuploidías, especialmente el síndrome de Down con las que se pueden identificar hasta el 30% de estos fetos, aunque también los fetos con trisomía 13 y 18 las presentan. El riesgo de presentar aneuploidía en el feto depende no solo del número de marcadores encontrados sino también de la severidad de ellos, encontrando algunos autores que la incidencia de anomalías cromosómicas incrementaba del 10 % con una malformación a 35 % con dos de ellas o más. A pesar de que las anomalías mas relacionadas con trisomía 21 reportadas en la literatura son las cardiacas (Paladini 1993) y la atresia duodenal nosotros encontramos al acortamiento de los huesos tubulares, la presencia de hidrops y el higroma como los mas frecuentes; cabe mencionar que estas

alteraciones morfológicas están descritas como hallazgos ultrasonográficos marcadores.

La holoprosencefalia y hendiduras orofaciales (HOF) con trisomía 13 y el higroma quístico con monosomía del X, cabe resaltar que si este último es tomado como marcador aislado esto disminuye considerablemente (Shullman et al) de nuestra serie, el higroma se encontró en las cuatro cromosopatías principales, pero cabe resaltar que la totalidad de pacientes afectados con la monogamia de X el marcador fue positivo, aislado en tres pacientes. Uno más (aislado) se encontró en trisomía 18.

En relación a esta última cromosopatía pudimos encontrar valores altos para la presencia de un aumento de la cisterna magna con una sensibilidad de hasta 64.7% con VPP del 57.9% y RR 6.56 (IC95 4.09-10.09). Chen y cols en 1998 midió la cisterna magna como marcador para trisomía 18 solamente se encontró en 6 de 18 fetos con alteración cromosómica, sin embargo cuando este hallazgo se relacionó con RCIU y polihidramnios se instituyó el diagnóstico no habla en el estudio de valores de asociación.

Muhieddine y cols estudiaron a 48 pacientes con fetos con trisomía para determinar si existen o no uno o más hallazgos ultrasonográficos del segundo trimestre como predictivos de cromosopatías. Se comparó el grupo con un control arrojando resultados que decidan que los fetos con cromosopatía tenían huesos tubulares más cortos, especialmente los fémures, también la presencia de un pliegue nucal mayor de 5mm, anomalías cardíacas, pielectasias, aumento en la ecogenicidad intestinal y anomalías en la posición de las manos. Todos ellos predijeron la alteración y las relacionaron con las trisomías 13, 18 y 21. La búsqueda de aneuploidías fetales debe entonces ser ampliada no solo en pacientes que reconozcamos como de riesgo

para ellas. En general los marcadores que encontramos son similares a los descritos agregando el higroma quístico, los defectos cardíacos y el hidrops fetal.

La translucencia nucal (TN) como marcador para cromosomopatía se ha venido correlacionando en la década pasada; se realiza durante el primer trimestre de la gestación. Pandya y cols en 1994 estudiaron 560 pacientes con TN de 3 a 9 mm entre las semanas 10 y 13 de la gestación, concluyendo que el punto de corte de mm se asocia con un riesgo de 4 para cromosomopatías (13, 18 y 21) y mayor de mm con un riesgo de 29 en pacientes con edad materna avanzada. También concluyen que una TN mayor de 4 mm aun con cromosomas normales se asocia con un pobre pronóstico del feto. Taipale y cols llegan a conclusiones similares. En 1998 Hafner et al realizó un estudio prospectivo de 4371 pacientes de bajo riesgo en las que se realizó un US entre las 10 y 13 SDG. El punto de corte fue de mayor o igual a 2.5 mm. Encontró que la TN detectó el 65% del total de cromosomopatías, aunque solo 3 de 7 fetos con síndrome de Down fueron detectados, ellos concluyen que este marcador es útil aun en pacientes de bajo riesgo aunque hace el comentario de la gran cantidad de falsos positivos obtenidos, así como la necesidad de estandarizar la medición de una manera mas precisa, ya que solo décimas de milímetro pueden dar resultados variables. Nuestros hallazgos no se relacionaron con cromosomopatía, a pesar de tomar un punto de corte de 3 mm. Sin embargo, la presencia de solo dos casos puede considerarse como un reducido número.

Debido a que la longitud de los huesos tubulares es una medición de rutina en el ultrasonido es que se inició a relacionarla con la presencia de cromosomopatías, la sensibilidad varia según los investigadores, con rangos del 12 al 70%. Uno de los estudios realizado en 1995 por Vintzileos et al en Connecticut EUA, establece La

sensibilidad para el acortamiento femoral del 31%, acortamiento humeral del 33%, engrosamiento de la piel de la nuca 32%; aumento de la ecogenicidad intestinal del 7%. La pielectasia renal aislada no se relaciono con riesgo incrementado para trisomía 21, pero si cuando estaba asociada a otras alteraciones morfológicas, ellos concluyen que la búsqueda de marcadores puede utilizarse tanto en las pacientes de alto como de bajo riesgo en el segundo trimestre de la gestación para detectar fetos con trisomía 21. En 1997 este mismo autor concluye que la utilización de solo tres marcadores: el pliegue nuchal, a pielectasia y el acortamiento humeral para la búsqueda de trisomía 21 dan una sensibilidad del 87% con una disminución importante en la tasa de falsos positivos. Ellos sugieren la utilización de marcadores en conjunto. En nuestro análisis el acortamiento de los huesos tubulares tuvo un rango de valores de sensibilidad del 41% al 66% con valores predictivos positivos de hasta el 70.5% el mayor de acuerdo a como se analizaban los datos. Se calculó para ellos en el grupo del total de cromosomopatías en relación con pacientes sanos un RR de 14.8 (IC95 8.93-22.59). Tomando en cuenta la diversidad de resultados obtenidos y las diferentes opiniones en cuanto a los marcadores para cromosomopatía, es por eso que se realizó el presente estudio para dar valor a cada uno de los hallazgos ultrasonográficos, sin embargo de ello podemos obtener las siguientes conclusiones.

CONCLUSIONES

Tomando en cuenta los resultados obtenidos consideramos que hace falta incrementar en buen número la cantidad de pacientes por cada uno de los marcadores en relación a que sean aislados o asociados a los otros marcadores para de esa manera poder establecer un peso adecuado para el diagnóstico de las alteraciones cromosómicas.

Este estudio se considera entonces como únicamente una base de partida de una serie de líneas de investigación que deben de realizarse con mayor solidez que la que aquí se presenta, con la finalidad de generalizar los resultados y extrapolarlo a una población de similares características, tomando en cuenta que no existe a la fecha un consenso a nivel mundial por el diferente tipo de población así como los diseños con que se han realizado la mayor parte de los estudios.

En el presente estudio establecemos algunos valores diagnósticos que sin embargo no pueden ser considerados como algo definitivo por lo que ya hemos mencionado anteriormente, por ello la finalidad del ensayo es sentar las bases para a futuro poder dar el valor real a cada uno de los marcadores ultrasonográficos para la detección e cromosomopatías de acuerdo a su asociación o no con otras alteraciones morfométricas y por supuesto diseños metodológicos que nos brinden mayor evidencia.

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

1. Sanders PC. Claves ultrasonograficas para la deteccion de anomalias cromosomicas. Clin Ginecol Obstet 1993;3:427-54.
2. Dubblins PA. Screening for chromosomal abnosmality. Seminars Ultrasound CT MRI 1998;19:310-7
3. Garmel SH, Dalton ME. Diagnostic ultrasound in Pregnancy: A overview. Semin Perinatol 1994;18:117-132.
4. Pitkin RM. Screening and detection of congenital malformation. Am J Obstet Gynecol 1991;164:1045-48.
5. Campbell S, Pearce JM . The prenatal diagnosis of fetal structural anomalies by ultrasound. Clin Obstet Gynaecol 1983;10:475-506.
6. Hill LM, Breckle R, Gehrking WC. Prenatal detection of congenital malformations by ultrasonography. Am J Obstet Gynecol 1985;151:44-50.
7. Sabbagha PE, Sheikh Z, Tamura RK. Predictive value, sensivity and specificity of ultrasonic targeted imagin for fetal anomalies in gravid women at high risk for birth defects. Am J Obstet Gynecol 1985;152:822-827.
8. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down Syndrome. Am J Obstet Gynecol 1985;151:1078-9.
9. Nicolaides KH, Snijdes RJM, Gosden CM. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. Lancet 1992;340:704-7.
10. Norton ME. Biochemical and ultrasound screening for chromosomal abnormalities. Seminars Perinatol 1994;18(4):256-65.
11. Rizzo N, Pittalis NC, Dilu C. Prenatal karyotype in malformed fetuses. Prenatal Diagn 1990;10:17.
12. Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA. Humerus and femur length shortening in the detection of Down's syndrome. Am J Obstet Gynecol 1993;168:534-8.
13. Corteville JE, Dicke JM, Crane JP. Fetal pyelectasis and Down syndrome: Is genetic amniocentesis warranted? Obstet Gynecol 1992;79:770-2.
14. Benacerraf BR, Miller WA, Figoletto FD. Sonographic detection of fetuses with trisomy 13 and 18. Accuracy and limitations. Am J Obstet Gynecol 1988;158:404.

15. Gabrielli S, Reece EA, Dilu G. The clinical significance of prenatally diagnosed choroid plexus cyst. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1207.
16. Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden CM, Berry C and Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities, *Lancet* 1992;340:704-707.
17. Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG Echogenic fetal bowel during the second trimester: Clinical importance. *Radiology* 1993;188:527-31.
18. Scioscia AL, Pretorius DH, Budorick NE et al. Second trimester echogenic bowel and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:889-94.
19. Seoud MAF et al. Prenatal sonographic findings in trisomy 13,18,21 y 22. Una revision de 46 casos. *J Reprod Med* 1994;39:781-7.
20. Berry SM, Gosden CM, Snijders RJM, Nicolaides KH. Fetal holoprosencephaly associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1990;5:92-9.
21. Watson WL, Katz VL, Chescheir NC, Miller TC, et al. The cisterna magna in second trimester en fetuses with abnormal karyotypes. *Obstet Gynecol* 1992;79:723-5.
22. Brumfield CG et al: Management of prenatally detected non-lethal fetal anomalies: is a karyotype of benefit? *Am J Perinatol* 1991;8:255-8.
23. Nicolaides KH et al. Facial defects associated malformations and chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 1993;8.
24. Azar G, Snijders RJM, Gosden CM and Nicolaides KH. Fetal nuchal cystic hygromata: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1991; 6:46-57.
25. Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P et al. First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol* 1994;84:420-23.