

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA  
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL**

**MARCADORES ULTRASONOGRÁFICOS  
DIFERENTES A TRANSLUCENCIA NUCAL  
ENTRE 11 Y 13.6 SEMANAS COMO FACTOR  
DE RIESGO PARA RESULTADO PERINATAL  
ADVERSO (RESULTADOS PRELIMINARES)**

**Tesis**

**Que para obtener el título de  
Sub-Especialista en Medicina Materno Fetal**

**Presenta:**

**R6MMF OMAR CALVO AGUILAR**

**DR. MARIO E. GUZMÁN HUERTA.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN  
JEFE DE SERVICIO Y DIRECTOR DE INVESTIGACION**

**México D. F.**

**2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**MARCADORES ULTRASONOGRÁFICOS DIFERENTES A  
TRANSLUCENCIA NUCAL ENTRE 11 Y 13.6 SEMANAS COMO  
FACTOR DE RIESGO PARA RESULTADO PERINATAL ADVERSO**

**DR. RICARDO GARCÍA CAVAZOS  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. MARIO E. GUZMÁN HUERTA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y DIRECTOR DE TESIS**

## **AGRADECIMIENTOS:**

**A Dios por otorgarme vida y salud para poder estar en el mejor lugar.**

**A mi esposa Arleny y mis hijas Biana y Jatziri por la tolerancia y permitirme el tiempo para alcanzar las metas propuestas mil gracias.**

**A mis padres por forjarme en las situaciones difíciles y darme la prudencia necesaria para afrontar estas situaciones.**

**A los mejores maestros de Medicina Materno Fetal Dr. Mario Guzmán, Dra. Sandra Acevedo, Dra. Berenice Velásquez y Dr. Juan Manuel Gallardo por las enseñanzas y el esmero por que aprendiera este arte.**

**A los otros seis magníficos Toño, Heriberto, Rubén, Jesús, Armando y José por la compañía y apoyo en los momentos difíciles en que necesitas de respaldo para afrontar las complicaciones.**

**A los cachorros por el honor de haberlos conocido y convivir con ellos.**

**Al Dr. Víctor Morales por el apoyo en la formación profesional agradecimiento eterno.**

**A todas las personas que contribuyeron en la formación profesional y que en este momento por razones de tiempo olvido nombres y detalles.**

## ÍNDICE

<b>Capítulo 1: Antecedentes</b>	
Introducción.....	5
<b>Capítulo: 2 Material y métodos</b>	
Planteamiento del problema .....	10
Justificación.....	10
Pregunta de investigación.....	11
Hipótesis.....	11
Objetivos.....	12
Diseño.....	12
Intención clínica.....	12
Variables.....	13
Universo.....	15
Criterios de selección.....	15
Muestra.....	16
Descripción del estudio.....	17
Aspectos éticos.....	17
<b>Capítulo 3</b>	
Resultados.....	18
<b>Capítulo 4</b>	
Discusión.....	24
Bibliografía.....	27
<b>Capítulo 5</b>	
Anexos.....	29

## RESÚMEN

**OBJETIVO:** Investigar si los marcadores ultrasonográficos diferentes a translucencia nuchal en el primer trimestre del embarazo se relacionan con resultados perinatales adversos.

**MATERIAL Y MÉTODO:** El estudio fue observacional de tipo cohorte, retrolectivo, llevado a cabo en el Departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", se tomaron en cuenta como marcadores diferentes a translucencia nuchal a la ausencia o inversión de onda "a" del ducto venoso durante la valoración Doppler, la longitud femoral por debajo del percentil 5 para edad gestacional, la presencia de arteria umbilical única y la bradicardia severa, en todos los casos la translucencia nuchal por debajo del percentil 95 y sólo para los casos de longitud femoral se tomó el percentil 99. Fueron considerados como resultados perinatales adversos la presencia de aborto, óbito, parto pretérmino, RCIU, cardiopatía, muerte neonatal, displasia esquelética y defectos congénitos mayores. Se realizó la separación en dos grupos denominados expuestos y no expuestos de acuerdo con la presencia o ausencia de marcadores realizándose la fase descriptiva del estudio.

**RESULTADOS:** Fueron revisados un total de 487 expedientes de pacientes a quienes les fue realizado estudio de primer trimestre, encontrándose 33 casos con resultado positivo para tres de los cuatro marcadores (ningún caso de bradicardia severa), 26 para onda "a" ausente o inversa, 3 para longitud femoral menor a percentil 5 y 4 para arteria umbilical única, los desenlaces se presentaron de la siguiente manera: para aborto con cuatro casos, dos de ellos para onda "a" ausente, uno para longitud femoral menor a percentil 5 y otro más para arteria umbilical única, para defectos congénitos con tres casos uno para cada uno de los marcadores positivos, dos óbitos uno para onda "a" ausente en ducto venoso y el otro caso para longitud femoral menor a percentil 5 y un solo caso de parto pretérmino para onda "a" ausente o invertida.

**CONCLUSIONES:** los principales factores de riesgo que presentan las pacientes en nuestra muestra son la edad materna y la pérdida gestacional recurrente, de tal manera que los marcadores se encuentran con mayor frecuencia presentes en este grupo de pacientes, de ahí la importancia que sean identificadas de manera temprana para poder ser enviadas a tiempo a realización del estudio de primer trimestre.

Hasta el momento por la cantidad de casos no es posible aún realizar inferencias y hay que esperar para obtener resultados finales, por lo que se plantea el seguimiento del estudio en años posteriores para poder tener resultado válidos.

**Palabras clave:** marcadores, resultados perinatales adversos, primer trimestre.

## ANTECEDENTES

La evaluación integral ultrasonográfica del primer trimestre se basa en las descripciones realizadas por *Langdon Down* en 1866, en las que describe que los recién nacidos con trisomía 21 presentaban redundancia de la piel a nivel del cuello en la porción nuchal, nariz achatada, disminución del tamaño del maxilar, implantación baja de los pabellones auriculares y la disminución en la talla, se inicia de esta manera la búsqueda de características fenotípicas tempranas de trisomía 21<sup>(1)</sup>. Posteriormente la búsqueda y hallazgo mediante ultrasonido de nuevos marcadores de aneuploidia marca la pauta en el diagnóstico prenatal, sin embargo, algunos de estos marcadores aún se encuentran en evaluación para determinar su importancia en el diagnóstico de alteraciones cromosómicas, así mismo como predictores de resultado adverso obstétrico y perinatal.

Los primeros marcadores fueron descritos asociados a alteraciones cromosómicas, no obstante a medida que se realizan más estudios estos marcadores van tomando mayor solidez e independencia, de tal manera que algunos de ellos se piensa por sus mecanismo fisiológicos pueden ser utilizados como predictores de resultado perinatal adverso, tal es el caso de los siguientes: la valoración cualitativa del Doppler del ducto venoso, longitud cráneo cauda, la frecuencia cardíaca fetal, longitud de huesos largos, la presencia de arteria umbilical única, el volumen placentario, medición Doppler de arterias umbilicales, y el diámetro del cordón umbilical<sup>(2)</sup>. Se han mencionado otro tipo de marcadores que se utilizan en el segundo trimestre, como son: los quistes de plexos coroides, defectos de pared abdominal, pielectasias, focos ecogénicos intracardiaco, etc., estos son defectos estructurales que presenta el feto y se asocian a alteraciones de tipo cromosómico de tal manera que, no son sino consecuencia de una alteración previamente establecida, por ende son utilizados en el tamizaje de segundo trimestre, pero algunos de ellos pueden ser vistos desde la realización de la primera ecografía entre las 11 y 13.6 semanas. Actualmente algunos de todos estos marcadores se encuentran en etapa de estudio en búsqueda de alguna asociación tal es el caso de los siguientes en nuestro instituto:

### **ONDA “a” AUSENTE O INVERSA DEL DUCTO VENOSO**

El ducto venoso de Arancio es un vaso único que comunica directamente la sangre oxigenada de la vena umbilical a la vena cava inferior y aurícula derecha, de donde la sangre pasa a través del foramen ovale a la aurícula izquierda. Durante la evaluación Doppler se caracteriza por una onda de flujo de alta velocidad durante la sístole y diástole, posterior a las mismas se observa una tercera onda denominada onda “a” que representa la contracción de la aurícula<sup>(2)</sup>, este tercer componente de la medición Doppler se puede encontrar con ausencia o inversión, en estos casos puede representar patologías a nivel de miocardio, o bien alteraciones de la circulación fetal, ya que el ángulo por el que el ducto venoso se une a la vena cava inferior permite el paso de la sangre oxigenada a la aurícula izquierda, por tanto cuando se encuentran dificultades para el paso ya sea por resistencia o falta de comunicación entre aurículas podemos verificar la alteración en la contracción auricular representada en la

ausencia o inversión de la onda “a” mediante Doppler, otra posible causa de la aparición de esta onda “a” es que a diferencia del adulto en la etapa fetal temprana, los miocitos son únicos y se pueden encontrar en replicación (hiperplasia), el miocardio es mucho menos flexible y la principal diferencia son las fibras no contráctiles que ocupan aproximadamente el 60% comparado con el corazón del adulto en donde se encuentran únicamente en el 30%, por lo que esta falta de contractilidad pudiera condicionar un aumento en la resistencia que se manifestaría a nivel del ducto, además de la disminución en el retículo sarcoplásmico de los mecanismos de liberación y recaptación de calcio<sup>(3)</sup>. Estas diferencias y las alteraciones a en el desarrollo del corazón pueden manifestarse por alteración en el flujo Doppler del ducto venoso, las principales son a nivel de la formación de los tabiques de separación de las cavidades o alteraciones a nivel valvular, también en patologías derivadas del tronco-cono<sup>(4, 5)</sup>. La gran mayoría de patologías cardíacas están relacionadas con la expresión génica, sin embargo sabemos que la patología cardíaca es la más frecuente de las malformaciones congénitas<sup>(3)</sup>. Se ha asociado a la inversión o ausencia de onda “a” con resultados perinatales adversos hasta en 80% de los casos, mientras que los fetos con resultado normal sólo se encuentra ausente o invertida en un 4%<sup>(6, 7)</sup>. Los resultados con los que fue asociada la inversión o ausencia de onda “a” son: muerte intrauterina, aborto, alteraciones estructurales múltiples, cardiopatía, displasia renal y muertes neonatales<sup>(6)</sup>. Utilizado como prueba diagnóstica para defectos estructurales se encontró con una sensibilidad de 25%, sin embargo su especificidad es de 92% con valor predictivo positivo de 98%, así mismo para determinación de muerte fetal o aborto se encontró con sensibilidad de 22% y especificidad de 92% con valor predictivo positivo de 98%<sup>(7)</sup>. Con base en estos fundamentos es posible utilizar al ducto venoso como un marcador asociado a resultado perinatal adverso en el tamizaje de primer trimestre.

## **FRECUENCIA CARDIACA FETAL**

Otro marcador utilizado durante el primer trimestre y que guarda también relación con el ducto venoso es la frecuencia cardíaca fetal. Las variaciones que presenta se relacionan directamente con la madurez del sistema simpático y parasimpático<sup>(9, 15)</sup>. Durante las primeras semanas del embarazo y hasta la semana nueve la frecuencia cardíaca aumenta progresivamente, para en la semana 10 comenzar a disminuir hasta tomar una media de 150-155 latidos por minutos en la semana 14 de edad gestacional. La frecuencia cardíaca fetal se encuentra regulada por el sistema nervioso simpático, parasimpático, quimiorreceptores, barorreceptores, y por funciones corticales altas<sup>(9, 10)</sup>. El sistema nervioso autónomo por medio del nervio vago inerva al corazón, a nivel del nodo sino-atrial, el estímulo parasimpático da como resultado disminución en la frecuencia cardíaca fetal y la disminución permite el predominio del sistema simpático, este inerva directamente las fibras miocárdicas, por lo que el estímulo o disminución del tono parasimpático aumenta la frecuencia cardíaca fetal, aumentando simultáneamente el llenado y el volumen de salida<sup>(9)</sup>. Los demás mecanismos se encuentran maduros en etapas tardías del embarazo y son exclusivamente para mantener la homeostasis del feto<sup>(9)</sup>. Experimentos realizados en embriones de pollo han demostrado que la frecuencia cardíaca fetal se puede alterar en los casos de falta de migración de células de la cresta

neural al corazón, en ellos se muestra disminución en la frecuencia cardiaca fetal, y alteraciones en la funcionalidad cardiaca como disminución en la fracción de eyección y disminución en la velocidad de conducción <sup>(11)</sup>. Por otra parte también se han observado alteraciones a nivel facial asociadas a falta de migración de células de la cresta neural y alteraciones cardiacas a nivel del tronco cono <sup>(11)</sup>. Otra causa de disminución de la frecuencia cardiaca fetal puede ser alteraciones a nivel del sistema de conducción por mal desarrollo cardiaco, en los casos de bloqueo AV completo hay asociación de miocarditis inducida por anticuerpos antifosfolípidos o se pueden observar también alteraciones morfológicas cardiacas, sólo en pocos casos se observa de manera aislada en el primer trimestre, estos casos se han asociado a enfermedades cardiacas y mal pronóstico, ya que se entendería como una fase o etapa preterminal para el desenlace del embarazo por muerte fetal <sup>(10)</sup>. De esta forma la medición de la frecuencia cardiaca fetal fue asociada a resultado perinatal desfavorable, de acuerdo con características de la frecuencia ya que se ha observado que los embriones con disminución en la frecuencia cardiaca presentan con mayor frecuencia muerte intrauterina en algunas revisiones, hasta 94% de los casos, este dato puede considerarse como signo de falla del embarazo cuando la frecuencia es de 85 latidos por minuto con posibilidad de pérdida de 79% de los embarazos y en los casos de 70 latidos por minuto se asocia a pérdida del embarazo en el 100% de los casos <sup>(12)</sup>. También por disminución en la fuerza contráctil se puede observar retardo de crecimiento en estos fetos. La mejor medición de la frecuencia cardiaca fetal es mediante el modo M, los resultados en fetos con frecuencia cardiaca fetal normal se relacionan con buen resultado en 90 a 97% de los casos y se puede presentar aborto hasta en un 2 a 4% <sup>(13)</sup>.

## **LONGITUD DE HUESOS LARGOS**

El desarrollo de las extremidades tiene su origen a partir de las protuberancias que emergen de la pared lateral del embrión <sup>(18)</sup>. El principal constituyente de la extremidad es el mesodermo sin embargo las contribuciones de las somitas precursoras de músculo y la progresiva invasión por tejido nervioso y endotelial dan el origen final <sup>(18)</sup>. El desarrollo se lleva a cabo por la presencia de centros de señalización en los que se secretan moléculas que intervienen en el proceso, los dos principales centros conocidos son la cresta apical ectodérmica y la zona de actividad polarizante, ambos se encargan de producir factor de crecimiento de fibroblastos <sup>(18)</sup>. El primero se desarrolla en la porción distal del hueso y el segundo en la porción proximal, sin embargo son interdependientes y se requieren ambos para el correcto desarrollo de la extremidad. Una mala señalización de estos centros es consecuencia del mal desarrollo de las extremidades y frecuentemente se asocian con defectos en otros niveles <sup>(18)</sup>. La evaluación del crecimiento de las extremidades puede ser realizada a partir de las 7 semanas, sin embargo la evaluación real de los huesos es en la semana 10 cuando la calcificación se está dando <sup>(19)</sup>. En los casos de displasia esqueléticas deben ser medidos los huesos largos, es de utilidad para determinar la edad gestacional, se utiliza principalmente la longitud femoral, sin embargo la medición de todos las extremidades nos dará una mayor precisión en estimar la edad gestacional, ya que se ha encontrado que la

medición del fémur, húmero, tibia y radio tienen una adecuada correlación con la longitud craneo cauda <sup>(20, 21)</sup>. La medición en etapas tardías del embarazo puede ser de utilidad para determinar disminución en el crecimiento y displasias esqueléticas principalmente <sup>(12, 16, 17)</sup>. La medición de huesos largos en el primer trimestre nos puede servir como marcador temprano de RCIU y alteraciones de tipo esquelético, que pueden verse asociadas a alteraciones estructurales mayores. Utilizando el percentil 1-99 se ha determinado que sólo el 0.5% de la población general presenta fémur corto <sup>(23)</sup>. Se ha mostrado que el mejor parámetro para discriminar las displasias esqueléticas es la longitud femoral e índice fémur-circunferencia cefálica, en los resultados que publica la dra. *Parilla* menciona una sensibilidad de 65% con especificidad de 96.1% para la detección antes de la semana 24 de gestación <sup>(24)</sup>.

### ARTERIA UMBILICAL ÚNICA

La presencia de arteria umbilical única se presenta aproximadamente en el 1-2% del total de partos, sin que hasta el momento se relacione con alguna etiología, las teorías que explican la ausencia la relacionan con aplasia primaria de una de las arterias o atrofia principalmente de la arteria izquierda que es la que no se observa con mayor frecuencia <sup>(21)</sup>. Se observa un diámetro de cordón umbilical mayor cuando se encuentran dos vasos que cuando el cordón es normal con tres vasos, y la relación arteria vena se encuentra alterada, es importante diferenciar la fusión de las arterias de la ausencia de uno de los vasos <sup>(21)</sup>. La presencia de arteria umbilical única se ha asociado a alteraciones estructurales mayores hasta en 30 a 60%, las anomalías con las que se relaciona principalmente son defectos cardiacos y a nivel genitourinario, aunque puede verse afectado cualquiera de los órganos principales <sup>(21, 22)</sup>. La presencia de arteria umbilical única puede detectarse desde la semana 11 o 12 encontrándose relacionada con los siguientes resultados perinatales:

(22)

RESULTADO PERINATAL	ARTERIA UMBILICAL ÚNICA	POBLACIÓN GENERAL
Muerte perinatal	49 / 1000	8.3/ 1000
Semanas promedio al nacimiento	36.6	38
Peso promedio al nacimiento	2706 gr	3017 gr
Fetos con RCIU (percentil 10)	27%	14%
Parto por cesárea	RR 1.7	RR 1

De esta manera la presencia de arteria umbilical única es un importante marcador de primer trimestre para resultados perinatales adversos, como se observa en la tabla previa.

El resto de marcadores ultrasonográficos de primer trimestre no tienen fundamentos fisiopatológicos o no se han encontrado asociados a resultados adversos perinatales y por otra parte únicamente se encuentran como marcadores específicos para alteraciones cromosómicas de acuerdo con las descripciones de diversos estudios. La utilización de marcadores noveles se encuentra aún en evaluación, por ende en la valoración de primer trimestre en el

Instituto Nacional de Perinatología se utilizan únicamente los descritos en párrafos previos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Podemos observar de acuerdo con lo planteado hasta el momento que los diversos marcadores del primer trimestre valoran diferentes niveles en el feto por lo tanto su uso no se restringe exclusivamente a determinar enfermedades cromosómicas, como fundamentalmente se venían utilizando, sino también alteraciones en el desarrollo, alteraciones en el funcionamiento de algún órgano o simplemente defectos estructurales que pueden servirnos para determinar riesgos en el embarazo y de esta forma utilizarlos como factores asociados a mal resultado perinatal, de la misma manera que existen algunos marcadores como la hipoplasia del hueso nasal, la longitud del maxilar, oreja y otros que se relacionan exclusivamente con cromosomopatías y que por tanto su utilidad es nula como predictores en el resultado del embarazo. De ahí que no todos los marcadores hasta ahora descritos en el primer trimestre se utilicen con esta finalidad, sin embargo los que se describen previamente consideramos que si pueden ser de utilidad en asociación a resultados adversos perinatales en embarazos que se detecten la presencia de estos marcadores en el estudio ultrasonográfico de primer trimestre.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar los marcadores ultrasonográficos de primer trimestre diferentes a translucencia nucal como factores de riesgo asociados a resultado perinatal adverso.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Cuantificar los casos con onda "a" ausente en la valoración Doppler y que presenten resultado perinatal adverso en el estudio de primer trimestre, obteniendo la fuerza de asociación con este resultado.

Cuantificar los casos con bradicardia severa y que presenten resultado perinatal adverso en el estudio de primer trimestre obteniendo la fuerza de asociación con este resultado.

Cuantificar los casos con longitud femoral debajo del percentil 5 y que presenten resultado perinatal adverso en el estudio de primer trimestre obteniendo la fuerza de asociación con este resultado.

Cuantificar los casos con arteria umbilical única y que presenten resultado perinatal adverso en el estudio de primer trimestre obteniendo la fuerza de asociación con este resultado.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Observacional, tipo cohorte retrolectiva.

## **INTENCIÓN CLÍNICA**

Estudio de causalidad.

## **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

El estudio se realizó en el departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología, se revisó en la cohorte de primer trimestre los expedientes de las pacientes que se presentaron marcadores positivos que se utilizaron en el presente estudio, una vez conseguida la muestra de grupo de expuestos (pacientes con tamizaje positivo para marcadores diferentes a translucencia nucal) se revisaron los resultados perinatales de cada una de las pacientes con marcadores positivos para de esta manera determinar las variables dependientes, previamente se valoró la medición realizada de la translucencia nucal para determinar si son elegibles o no para el estudio, luego se seleccionaron de la misma cohorte las pacientes que se integraron en el grupo de no expuestos revisándose también los resultados perinatales y medición de translucencia nucal para completar el grupo, finalmente se concentraron en las hojas de captación de datos todo lo referente al desenlace y variables de desenlace que se utilizan en el estudio, de donde se analizaron las características de la población estudiada, luego se realizará el cálculo del riesgo relativo de los diferentes marcadores y sus respectivos desenlaces.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se analizaron características demográficas de la población estudiada mediante estadística descriptiva y se calcularán riesgos relativos para cada uno de los marcadores y sus respectivos resultados perinatales adversos asociados, aplicando análisis de regresión logística, caso de no completarse la muestra se aplicará poder estadístico para verificar si se encuentran verdaderamente diferencias y es posible el rechazo de la hipótesis nula.

**Es importante aclarar que únicamente se llevó a cabo la descripción de las características de la población ya que por limitaciones temporales, no se cuenta con muestra suficiente en el grupo de expuestos para mostrar tendencias en el estudio, por lo que se pretende continuar con la colección de muestra hasta completar el grupo de expuestos y así realizar el análisis estadístico propuesto originalmente.**

## UNIVERSO

Mujeres con embarazo de 11-13.6 semanas de gestación.

## POBLACIÓN ACCESIBLE

Mujeres con embarazo de 11-13.6 semanas que acudan al Instituto Nacional de Perinatología a realización de ultrasonido de primer trimestre en el periodo 2004-2005

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La edad gestacional debe ser entre 11 y 13.6 semanas y la longitud cráneo cauda entre 45 y 84 mm.

Pacientes que concluyan su embarazo en el instituto

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

La pérdida o ausencia del expediente

No hallar resultados de ultrasonografía

Translucencia nucal en el percentil 99 o mayor en el estudio de primer trimestre

Que concluyan el embarazo antes del término por indicación materna

## MUESTRA

Con estos datos, el cálculo del tamaño muestral se realizará mediante la fórmula:

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2}{(\ln(1-\varepsilon))^2}$$

La proporción de expuestos al factor de estudio que presentaron el evento de interés ( $P_1$ ). La proporción de no expuestos que presentaron ese mismo evento ( $P_2$ ).

El nivel de confianza o seguridad ( $1-\alpha$ ). Se trabajará con una seguridad del 95%. La precisión relativa que se quiere para el estudio  $\varepsilon$ . Dicha precisión es la oscilación mínima con la que se quiere estimar el RR correspondiente, expresada como el porcentaje del valor real esperado para ese riesgo Donde el

valor  $z_{1-\alpha/2}$  se obtiene de la distribución normal estándar en función de la seguridad  $(1-\alpha)$  elegida para el estudio. En particular, para una seguridad de un 95%, se tiene que  $z_{1-\alpha/2} = 1.96$

VARIABLE	P1	P2	MUESTRA
Ducto venoso	0.8	0.04	195
Bradicardia	0.94	0.04	193
Arteria umbilical única	0.6	0.2	38
Longitud de huesos largos	0.6	0.2	38

## TIPO DE MUESTREO

No probabilística de casos consecutivos

## ASPECTOS ÉTICOS

No se trata de un estudio experimental y no hay manipulación en las variables de ahí que no presenta riesgo, así mismo por las características del diseño (revisión de expedientes) no tiene implicaciones éticas.

Riesgo menor al mínimo

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado

## VARIABLES

### INDEPENDIENTES

ONDA "a" INVERSA O AUSENTE DEL DUCTO VENOSO.- tercer componente de la onda de velocimetría doppler que se obtiene al ser aplicada al ducto venoso de Arancio y se manifiesta por alteración de la hemodinamia cardiaca.

Operacionalización: Fetos en los que haya encontrado inversión o ausencia de la onda "a" en la medición cualitativa del ducto venoso durante el estudio de primer trimestre (ver anexo 2).

Tipo de variable: dicotómica

Medición: presente o ausente

BRADICARDIA SEVERA.- Frecuencia cardiaca fetal cuantificada por debajo de 100 latidos durante un minuto o más.

Operacionalización: Fetos en los que se haya encontrado una frecuencia cardiaca por debajo de 100 latidos por minuto en el estudio de primer trimestre mediante modo M (ver anexo 2).

Tipo de variable: dicotómica  
Medición: presente o ausente

LONGITUD FEMORAL.-medición del fémur en su longitud mayor tomando en cuenta la diáfisis completa sin incluir epífisis distal.

Operacionalización: medición de la longitud femoral mediante ecografía en el expediente de acuerdo con tabla de Jeanty para edad gestacional por debajo del percentil 5 durante el estudio de primer trimestre (ver anexo 2 y 3).

Tipo de variable: dicotómica.  
Medición: presente o ausente

ARTERIA UMBILICAL ÚNICA.-Presencia de sólo una de las arterias umbilicales durante la revisión del cordón umbilical.

Operacionalización: visualización mediante doppler color o poder sólo de una de las arterias umbilicales a su salida en el feto en el estudio de primer trimestre (ver anexo 2).

Tipo de variable: dicotómica  
Medición: presente o ausente

## **DEPENDIENTES**

ÓBITO: muerte fetal que ocurre después de la semana 20 y hasta antes del nacimiento

Operacionalización: verificación si el recién nacido falleció antes del parto y después de la semana 20.

Tipo de variable: dicotómica  
Medición: presente o ausente

PARTO PRETÉRMINO: nacimiento del feto vivo antes de la semana 37 y después de la semana 22.

Operacionalización: nacimiento antes de las 37 semanas de gestación y después de las 22 corroborado por las semanas de gestación que se otorgó al recién nacido en la escala de Capurro o Ballard al nacimiento por el servicio de Neonatología.

Tipo de variable: dicotómica  
Medición: presente o ausente

RCIU: peso al nacimiento por debajo de la percentil 10 de acuerdo con edad y sexo.

Operacionalización: aquellos recién nacidos con peso menor al esperado de acuerdo a edad gestacional y sexo de acuerdo con las tablas de Jurado García.

Para discriminar a los fetos constitucionalmente pequeños para la edad gestacional se usará el cálculo del índice ponderal:  $IP=(\text{peso,g})/(\text{talla/cm})^3$  con valores normales entre 2.3-2.8

Tipo de variable: dicotómica  
Medición: presente o ausente

ABORTO: expulsión del producto de la concepción entre la primera y vigésima semana de gestación, o con un peso menor a 500 grs.

Operacionalización: embarazo concluido antes de la semana 20 o con peso

menor a 500 gr.  
Tipo de variable: dicotómica  
Medición: presente o ausente

CARDIOPATÍA.- Alteraciones en la formación, desarrollo o función del corazón que están presentes al momento del nacimiento o que se presentan en etapas posteriores de la vida. Operacionalización: alteración en la formación, desarrollo o función del corazón presente al nacimiento corroborado por Neonatología o fue detectada previamente en estudio ultrasonográfico o durante estudio anatomopatológico.

Tipo de variable: dicotómica  
Medición: presente o ausente

MUERTE NEONATAL.- Defunción de un niño menor a 28 días de vida. Operacionalización: recién nacido con alguno de los marcadores fallecido antes del egreso del Instituto teniendo como causa alguna alteración relacionada con el o los marcadores detectados en el primer trimestre.

Tipo de variable: dicotómica  
Medición: presente o ausente

DISPLASIA ESQUELÉTICA.- grupo heterogéneo de enfermedades que se manifiestan por alteración a nivel esquelético y se caracterizan por alteraciones de forma, crecimiento o integridad de los huesos.

Operacionalización: alteración en la forma, crecimiento o integridad de los huesos presente al nacimiento o durante estudio de anatomopatología diagnosticado por Patólogos o Genetistas.

Tipo de variable: dicotómica  
Medición: presente o ausente

DEFECTOS CONGÉNITOS MAYORES.- variantes anatómicas, o funcionales fuera de los parámetros normales en humanos que requieren de corrección quirúrgica, o causan alteración en el funcionamiento del órgano.

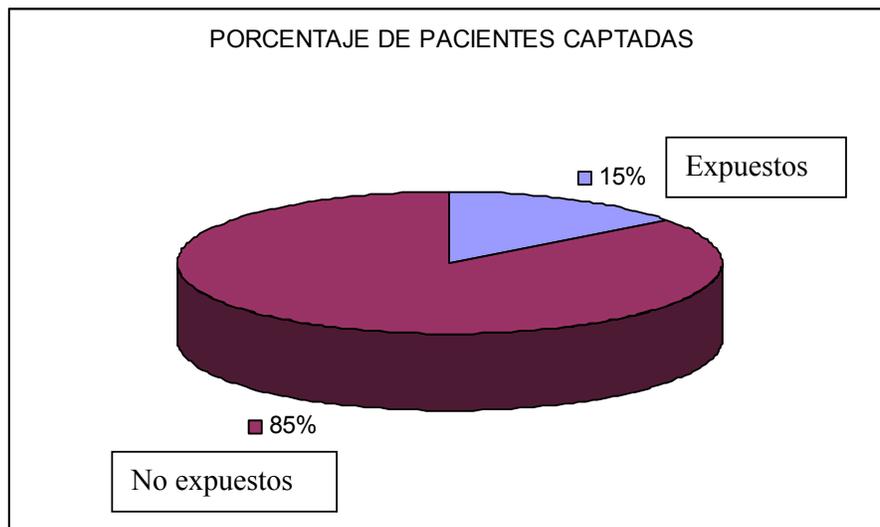
Operacionalización: presencia de una o más alteraciones estructurales o funcionales en el neonato, o durante la exploración anatomopatológica, valorado por Patólogo, Neonatólogo o Genetista.

Tipo de variable: dicotómica  
Medición: presente o ausente

## RESULTADOS

Se cuenta hasta el momento con resultados en el expediente de 497 pacientes a las que les fue realizado estudio de primer trimestre, fueron seleccionados un total de 228 pacientes que cumplieron con los requisitos de ingreso para conformar los grupos de estudio, repartidas en 195 para el grupo de no expuestos y 33 expuestos ocupando un 85 y 15 por ciento del total como se muestra en la gráfica 1.

**GRÁFICA 1. PORCENTAJE DE PACIENTES CAPTADAS HASTA EL MOMENTO DEL CORTE**



**Fuente: base de datos cohorte primer trimestre Medicina Materno Fetal INPer**

Una vez hecha la agrupación de la cohorte en no expuestos y expuestos, encontramos que la comparación por antecedentes ginecoobstétricos y edad fue similar, encontramos que la mediana de la edad para ambos grupos fue de 33

años y las edades máximas y mínimas entre 17 y 44 años, donde la diferencia entre ambos fue un año únicamente, el porcentaje de hijos previos con alteración cromosómica fue mayor para el caso de los expuestos con un 2.2% mayor con respecto a los no expuestos, de igual manera en el antecedente de hijo previo con defecto congénito fue un 2.7% mayor para los expuestos. El resto de antecedentes en cuanto a gestaciones, número de partos y abortos previos es muy semejante, esto lo podemos corroborar en la tabla 1.

**TABLA 1. Características en pacientes de grupo expuesto y no expuesto para comparar la similitud entre grupos**

	Edad			Hijo previo con Cromosomopatía				Hijo previo con defecto congénito				Gestaciones previas			Partos previos			Abortos previos			Cesáreas previas	
	Md	Max	Min	Si	%	No	%	Si	%	No	%	Md	Max	Min	Md	Max	Min	Md	Max	Min	SA	1 o más
<b>EXPUESTOS</b>	33	44	18	2	5.4	35	94.6	3	8.1	34	91.9	3	9	0	1	3	0	1	7	0	21	12
<b>NO EXPUESTOS</b>	33	43	17	6	3.2	180	96.8	10	5.4	176	94.6	3	12	0	1	5	0	1	7	0	170	25

Md mediana, Max Máxima, Min Mínima, SA sin antecedente

**Fuente: base de datos cohorte primer trimestre Medicina Materno Fetal INPer**

Los antecedentes de importancia en cuanto a embarazos previos y el porcentaje de pacientes sin patología son similares en ambos grupos, encontrado que la gran mayoría son pacientes sanas y que las que fueron encontradas con factores asociados ocupan el 30 y 40% para los expuestos y no expuestos respectivamente. El principal factor por el que fueron enviadas a estudio en el grupo de expuestos fue la edad mayor de 35 años y en el grupo de no expuestos la pérdida gestacional recurrente. Los factores que con menor frecuencia se presentaron fueron infertilidad secundaria y la adolescencia en el grupo de expuestos y el Rh negativo y patología tiroidea en el grupo de no expuestos, como se describe en la tabla 2.

**TABLA 2. Antecedentes en embarazo previo en cohorte de estudio**

Antecedente	No expuestos		Expuestos	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
<b>Sanos</b>	<b>119</b>	<b>60.62</b>	<b>22</b>	<b>66.6</b>
<b>DM 1</b>	<b>3</b>	<b>1.55</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>DM 2</b>	<b>8</b>	<b>4.14</b>	<b>2</b>	<b>6.06</b>
<b>Preeclampsia</b>	<b>2</b>	<b>1.03</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>HASC</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>6.06</b>
<b>Hipotiroidismo</b>	<b>2</b>	<b>1.03</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Hipertiroidismo</b>	<b>1</b>	<b>0.51</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>LES</b>	<b>1</b>	<b>0.51</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Infertilidad primaria	6	3.1	0	0
Infertilidad secundaria	3	1.55	1	3.03
Pérdida gestacional rec.	27	13.98	2	6.06
Óbito	8	4.14	0	0
Mayor de 35 años	12	6.21	3	9.09
Adolescente	0	0	1	3.03
Incompetencia ístmico cervica	2	1.03	0	0
Rh negativo no isoimmunizada	1	0.51	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>195</b>	<b>100</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

DM1 diabetes mellitus tipo 1, DM2 diabetes mellitus tipo 2, HASC hipertensión arterial sistémica, LES lupus eritematoso sistémico

**Fuente: base de datos cohorte primer trimestre Medicina Materno Fetal INPer**

En el embarazo actual el motivo por el que fueron enviadas a estudio de primer trimestre principalmente fue la edad mayor a 35 años, del total de pacientes enviadas 45.2% del grupo de no expuestos tenía algún factor de importancia para ser considerado embarazo de riesgo y 67.6% del grupo de expuestos, haciendo notar que más de la mitad de las pacientes en los no expuestos eran sanas contra sólo un 32% en el grupo de expuestos. Así mismo se observa una disminución en cuanto a la proporción de pacientes sanas con respecto a la tabla anterior, esto nos indicaría que a medida que se avanza en edad y embarazos es factible que se presenten una mayor cantidad de complicaciones.

**TABLA 3. Factor de riesgo en el embarazo actual en ambos grupos de estudio**

Patología	No expuestos		Expuestos	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Sanos	111	56.5	10	30.3
DM 1	3	1.5	1	3.03
DM 2	8	4.1	2	6.06
Preeclampsia	4	2.05	0	0
HASC	0	0	2	6.06
Hipotiroidismo	4	2.05	0	0
Hipertiroidismo	1	0.5	1	3.03
LES	1	0.5	0	0
Infertilidad primaria	5	2.6	1	3.03

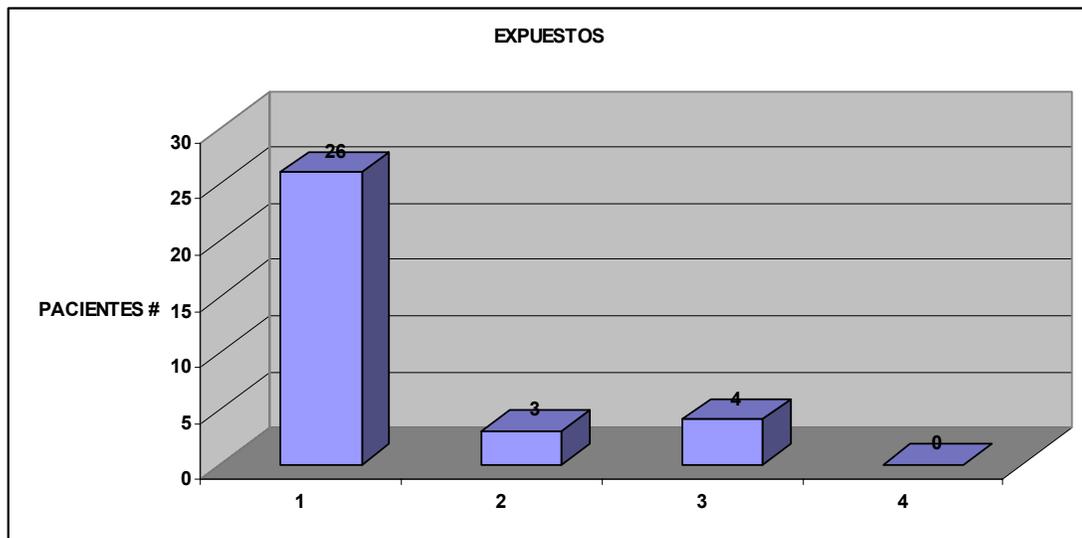
<b>Infertilidad secundaria</b>	<b>6</b>	<b>3.1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Pérdida gestacional rec.</b>	<b>13</b>	<b>6.7</b>	<b>7</b>	<b>21.2</b>
<b>Óbito</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Mayor de 35 años</b>	<b>29</b>	<b>15.0</b>	<b>8</b>	<b>24.24</b>
<b>Adolescente</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Incompetencia ístmico cervical</b>	<b>4</b>	<b>2.05</b>	<b>1</b>	<b>3.03</b>
<b>Rh negativo no isoimmunizada</b>	<b>1</b>	<b>0.5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Diabetes gestacional</b>	<b>5</b>	<b>2.6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>195</b>	<b>100</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

DM1 diabetes mellitus tipo 1, DM2 diabetes mellitus tipo 2, HASC hipertensión arterial sistémica, LES lupus eritematoso sistémico

**Fuente: base de datos cohorte primer trimestre Medicina Materno Fetal INPer**

Del total de 33 que presentaron tamizaje positivo para alguno de los cuatro marcadores de interés en el presente estudio, que fueron considerados como grupo de expuestos y distribuidos como se detalla en la gráfica 2. El marcador que con mayor frecuencia se encontró positivo en el tamizaje fué la inversión o ausencia de onda “a” en el ducto venoso, un total de 26 pacientes, por otra parte la frecuencia cardiaca fetal por debajo de 100 latidos por minuto considerada como bradicardia severa hasta el momento no cuenta con ningún caso positivo.

**GRÁFICA 3. NÚMERO DE PACIENTES CON TAMIZAJE POSITIVO POR MARCADOR DE PRIMER TRIMESTRE DETECTADO**



- 1 Onda “a” invertida ducto venoso
- 2 Longitud femoral menor a percentil 5
- 3 Arteria umbilical única
- 4 Bradicardia severa

**Fuente: base de datos cohorte primer trimestre Medicina Materno Fetal INPer**

Los diferentes desenlaces perinatales que se presentaron en ambos grupos de estudio fueron los que se muestran en la tabla 4, en el grupo de expuestos la proporción de pacientes con resultado perinatal adverso es cuatro veces mayor con respecto al grupo de no expuestos, con un total 11.91% contra un 42.42% en los expuestos, siendo los principales desenlaces el aborto y defectos congénitos mayores, haciendo notar que en el grupo de no expuestos el parto pretérmino es principal desenlace presente con un total de 8 casos.

Finalmente la presentación de resultados perinatales adversos se dio de la siguiente manera de acuerdo con los datos obtenidos hasta el momento del corte, el principal resultado perinatal presente fué en el grupo de expuestos el aborto con cuatro casos, dos de ellos para onda "a" ausente, uno para longitud femoral menor a percentil 5 y otro más para arteria umbilical única. Siguen los defectos congénitos con tres casos uno para cada uno de los marcadores positivos, dos óbitos uno para onda "a" ausente en ducto venoso y el otro caso para longitud femoral menor a percentil 5, llama la atención que el resultado perinatal que con mayor frecuencia se presentó en los no expuestos fue el parto pretérmino con 8 casos y sólo uno en el grupo de expuestos, todo esto se muestra en la tabla 4.

**TABLA 4. Resultados perinatales adversos que se presentaron en la cohorte de estudio**

	Aborto	Defectos congénitos	Óbito	Cardiopatía	RCIU	Displasia esquelética	Parto pretérmino	TOTAL
Expuestos	4	3	2	1	1	2	1	14 (42.42%)
No expuestos	5	3	4	1	1	1	8	23 (11.91%)

RCIU retardo de crecimiento intrauterino

**Fuente: base de datos cohorte primer trimestre Medicina Materno Fetal INPer**

## DISCUSIÓN

Es importante reconocer que los diferentes marcadores que estamos utilizando tienen una baja prevalencia de ahí que es necesario tener mejores métodos para captar pacientes y realizar la evaluación temprana de los embarazos, para de esta manera completar la muestra y que se reconozca la importancia del estudio de primer trimestre no sólo como método de tamizaje para cromosomopatías sino, también como método para búsqueda de marcadores que pudieran predecir resultados adversos perinatales, actualmente con la muestra de pacientes que contamos en el grupo de expuestos no nos es posible realizar el análisis para determinar tendencias o hacer inferencias, por lo que tenemos que continuar con la recolección de muestra para completarla y de esta manera poder determinar la utilidad de los marcadores y ver si pueden ser incorporados a la práctica clínica rutinaria dentro de el estudio de primer trimestre.

Las características de los grupos hasta el momento son similares (edad, paridad, pérdidas gestacionales, etc.), por lo que de continuar la recolección y persistir estas características podríamos fortalecer las asociaciones encontradas, por otra parte existe una clara disminución en el grupo de pacientes sanas con respecto al embarazo previo en la cohorte de los expuestos, esto podría estar relacionado con que las pacientes a medida que avanza el tiempo tienden a complicarse con patologías del tipo de las crónico degenerativas, es importante entonces dentro del estudio integral del control prenatal realizar tamizaje para este tipo de patologías o bien realizar la búsqueda intencionada con objeto de una detección oportuna. Observamos también un aumento en la proporción de los grupos de pérdida gestacional recurrente y la edad mayor a 35 años entre el embarazo previo y el actual, esto muestra que son pacientes incluidas en largos seguimientos dentro de los protocolos de pérdida gestacional o infertilidad y que por tanto llegan a edades mayores para la concepción, si bien son pacientes que se encuentran en estudio de algún otro factor de riesgo por el que están perdiendo los embarazos, en ellas muchas veces es detectada de forma tardía alguna patología relacionada con estas entidades como son el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos o endometriosis, y por la misma edad la frecuencia de patologías crónico degenerativas aumenta, por lo que en este grupo de pacientes es importante el estudio de otros factores que tienen relevancia desde el punto de vista de la inmunología reproductiva y en muchas ocasiones no se toman en cuenta. La presencia de una mayor proporción de pacientes con enfermedades crónico degenerativas nos debe alertar en cuanto a la fase de análisis estadístico puesto que algunas de ellas pueden funcionar como variables intercurrentes en la presentación de resultados perinatales adversos, tal es el caso de: diabetes mellitus, hipertensión y pérdida gestacional recurrente.

La diabetes mellitus puede funcionar como variable confusora para los casos de defectos congénitos, puesto que se ha visto una mayor frecuencia en la presentación de estos con un RR de 15.5 para sistema nervioso central y 18 para cardiopatías, encontramos que tiene relación también con los siguientes resultados perinatales adversos: aborto con un riesgo relativo de 3, asfixia

perinatal hasta en 27% de los casos, para óbito con razón de momios(OR) de 2.2 y en los casos tratados con insulina de 7, en estos casos pudiera ser considerada como una variable intercurrente<sup>25</sup>. La hipertensión arterial sistémica tiene relación con la presentación de óbito y se ha asociado con una razón de momios de 1.5 a 1.8<sup>26</sup>. La presencia de lupus eritematoso con óbito se asocia con un OR de 6 y se ha observado presentación de cardiopatía en algunos de estos fetos, así mismo cuando se encuentra síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario se han encontrado mayor proporción de recién nacidos con retardo de crecimiento<sup>26</sup>. Se ha relacionado también la edad materna mayor de 35 años con óbito con un OR de 5.1<sup>26</sup>. Por este motivo en la fase de análisis es de suma importancia implementar la regresión logística tomando en cuenta estos factores como variables confusoras e intercurrentes, ya que con lo descrito nos podemos dar cuenta que intervienen de manera significativa en la presentación de diversos resultados perinatales adversos que son objeto en el presente estudio, por lo que deberán ser controlados en esta fase de análisis, ya que en los criterios de exclusión no fueron tomados en cuenta para determinar la selección de las pacientes.

En cuanto a los resultados que se han presentado en los pocos pacientes captados, de acuerdo con la literatura, encontramos que, en lo que respecta a la onda "a" ausente del ducto venoso sólo nos ha reportado una cardiopatía y el resultado que se encuentra presente en mayor número es el aborto con dos casos, cuando esperamos que las cardiopatías sean los casos principalmente detectables por este marcador. Utilizando la longitud femoral por debajo del percentil 5 se han detectado dos de tres casos de displasias óseas y un falso positivo, comparado con los reportes en primer trimestre, en donde se encontró detección de 2 de cinco casos, tenemos una mayor detección hasta el momento y si se compara con lo obtenido en el segundo trimestre en el que se detectan 21 de 30 casos tenemos un porcentaje similar. Es importante recalcar que la principal variedad de displasia esquelética detectada es la osteogénesis imperfecta y acondrodisplasia, ambos son los casos que se han detectado hasta el momento. Finalmente para arteria umbilical única no se observa por el número de casos predominio de algún resultado perinatal adverso, ya que únicamente se tienen un caso para cada uno de los desenlaces.

Dada la muestra colectada hasta el momento, requerimos de una mayor cantidad de pacientes con tamizaje positivo, por ende tenemos que mejorar los métodos para captar pacientes, sensibilizando a los médicos de primer contacto para que se realice el estudio de primer trimestre, requerimos aproximadamente 3000 pacientes para completar el grupo de expuestos y de seguir con este ritmo tardaríamos 6 años en completar 3000 tamizajes, de ahí la importancia de que participen de manera integral todos los servicios en este programa. Si con este reducido grupo de pacientes expuestos realizáramos el cálculo de riesgos relativos como originalmente se planteó, obtenemos datos que no son confiables debido a que encontramos intervalos de confianza demasiado amplios que no son de utilidad en este momento, y que se encuentran por debajo de la unidad, por esta misma razón no es posible aún obtener poder estadístico para intentar ofrecer tendencias del estudio o bien rechazar la hipótesis de nulidad y determinar si es válido o no. Nos queda entonces continuar con el tamizaje y

completar la muestra para determinar si estos marcadores pudieran ser incluidos en la práctica rutinaria de primer trimestre.

## **CONCLUSIONES**

Podemos obtener como conclusión en esta fase de corte del estudio que los principales factores de riesgo que presentan las pacientes en nuestra muestra son la edad materna y la pérdida gestacional recurrente, de tal manera que los marcadores se encuentran con mayor frecuencia presentes en este grupo de pacientes, de ahí la importancia que sean identificadas de manera temprana para poder ser enviadas a tiempo a realización del estudio de primer trimestre.

Pudimos identificar variables que funcionan como confusoras e intercurrentes de acuerdo con su ubicación en la línea causal, dentro del primer caso la diabetes para la presentación de defectos congénitos mayores y en las segundas el lupus, la edad materna mayor de 35 y la hipertensión. Estas deberán ser controladas en la fase de análisis de datos que los resultados tengan mayor validez.

Hasta el momento por la cantidad de casos no es posible aún realizar inferencias y hay que esperar para obtener resultados finales, por lo que se plantea el seguimiento del estudio en años posteriores para poder tener resultado válidos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. - Down LJ. Observations on an ethnic clasificaction of idiots. Clin lectures and reports, London Hospital 1866; 3: 259-62
2. - Nicolaidis KH. Other sonographic markers in the first trimestre. Am J Obstet and Gynecol 2004; Vol 191: 1, 45-67.
3. - Rychik J. Frontiers in fetal cardiovascular disease. Pediatr clin N Am 2004; 51: 1489-1502.
4. – Achiron R, Orvieto R. Assessment of fetal cardiovascular function: ultrasound study of the fetal circulatory compartments. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology 1999; 11(2):119-123.
- 5.- McAuliffe FM, Trines J, Lynne E, Chitayat D, Jaeggi E. Early fetal echocardiography- A reliable prenatal diagnosis tool. Am J Obstet and Gynecol 2005; vol 193: 1253-1259.
- 6.- Bilardo CM, Muller MA, Zicunig L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. Ultrasound obstet gynecol 2001; 17: 288-294
7. - Toyama JM, Brizot L, Liao W, Lopes LM. Ductus venosus blood flow assessment at 11-14 weeks of gestation and fetal outcome. Ultrasound obstet gynecol 2004; 23: 341 345.
- 8.-Mavrides E, Holden D, Bland M, Tekay A, Thilaganathan B. Intraobserver and interobserver variability of transabdominal doppler velocimetry measumerements of the fetal ductus venosus between 10 and 14 weeks of gestation. Ultrasound obstet gynecol 2001; Vol 31: 306-310.
9. - Tekoa K. Parer J. The Physiology of Fetal Heart Rate Patterns and Perinatal Asphyxia review. Am J obstet and gynecol 2000; 146(3):456–462.
10. - Tulzer G. Fetal cardiology. Current opinion in pediatrics 2000; 12: 492-496.
11. – Kaufmann P, Scheffen I, Kirby M. Placental development. Develoment of the fetal heart En: Polin A, editor Fetal and neonatal physiology 9 Philadelphia: Edit Saunders; 1992 p 47-61, 589-597.
12. - Benson CB, Doubilet PM. Slow Embryonic Heart Rate in Early First Trimester: Indicator of Poor Pregnancy Outcome. Radiology 1994; 192: 343-344.
13. - Lazarus E. What’s new in first trimester ultrasound. Radiol Clin N Am 2003; 41: 663-679.
14. - Harkness UF, Mari G. Diagnosis and management of intrauterine growth restriction. Clin Perinatol 2004; 743-764.
15. - Manning A.F. Fetal medicine principles and practice 10 Connecticut: Appleton Lange; 1995. Cap 7 Pag 307-394.
16. - Lerner J. Fetal Growth and well-being. Obstet Gynecol Clin N Am 2004; 31: 159-176.
17. - Aros AS, Cassorla GF. Possible perinatal determinants of adult diseases. Rev. méd. Chile 2001; vol129 (3): 307-315.
- 18.- Talamillo A, Bastida MF, Fernández Terán M, Ros MA. The developing limb and the control of the number of digits. [Clin Genet.](#) 2005; 67(2):143-53.
19. - Dugoff L, Thieme G, Hobbins JC. Skeletal anomalies. Congenital anomalies. Clin Perinatol 2000; 27(4):979-1006.
- 20.-De Biasio P, Prefumo F, Lantieri B, Venturini PL. Reference values for fetal limb biometry al 10-14 weeks of gestation. Ultrasound obstet gynecol. 2002; 19: 588-591.

21. - Von Kainserberg CS, Kuhling-Von Kainserberg H, Fritzer E, Schemm S, Meinhold-Heerlein I, Jonat W. Fetal transabdominal anatomy scanning using standard views at 11-14 weeks gestation. *Am J Obstet and Gynecol* 2005; 192 (2): 535:542.
22. - Rochon M, Eddleman K, Controversial ultrasound findings. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2004; 31: 61-99.
23. – Degani S. Fetal Biometry: Clinical, Pathological, and Technical Considerations. *Obstetrical & Gynecological Survey.* 2001; 56(3):159-167.
24. - Parilla B, Leeth E, Kambich M, Macgregor S. The antenatal detection of skeletal dysplasias. *J Ultrasound Med.*2003; 22: 255-258
25. –Galerieau F, Inzucchi SE. Diabetes mellitus in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2004; 31: 907– 933.
26. – Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005; 193: 1923–35.

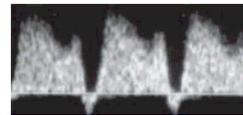


## ANEXO 2

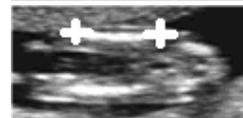
### ESTANDARIZACIÓN

Se utilizará para la medición de los diferentes marcadores del primer trimestre un equipo de ultrasonido marca ATL HDI 1500 imagen, el transductor a utilizar en todos los casos de tipo convexo con multifrecuencia de 3 a 5 mHz, bidimensional con el aditamento doppler color, de poder y pulsado. La medición se llevará a cabo por los médicos adscritos al departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología certificados por la Fetal Medicine Foundation en ultrasonografía de primer trimestre, durante el periodo 2002-2006 con la siguiente técnica: paciente en decúbito dorsal, mediante ultrasonografía abdominal, el feto una vez localizado en posición neutra, se realiza un corte sagital en el que se mide longitud cráneo cauda, sobre esta misma posición se realiza la medición de la frecuencia cardiaca fetal colocando el doppler sobre el corazón del feto que se visualiza y se mide la distancia entre crestas para determinar la FCF de acuerdo con tablas preestablecidas en el equipo, en la misma posición fetal se mide el ducto venoso colocando el doppler en la zona inmediatamente por debajo del corazón, visualizándose a nivel hepático vaso ecolúcido en donde se realiza la medición, hasta obtener la onda de flujo característica y constante guiándose también por el sonido del flujo, o bien por visualización mediante Doppler color del ducto; la longitud del fémur se toma en un corte sagital o coronal del mismo en el que se observe en su totalidad cuidando de poner los calipers en forma adecuada, la visualización de las arterias uterinas a su salida del feto se realiza mediante un corte axial a nivel de vejiga se coloca el doppler color y obtenemos la imagen de los vasos umbilicales que rodean a la vejiga y salen al cordón umbilical.

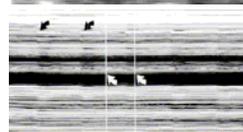
ONDA "A" INVERSA EN EL DUCTO VENOSO



LONGITUD FEMORAL



FCF



ARTERIA UMBILICAL ÚNICA



De esta manera es como se llevará a cabo la medición de los diferentes marcadores que vamos a utilizar en el estudio.

**ANEXO 3**  
**TABLA DE HUESOS TUBULARES (JEANTY)**

Edad	Fémur			Húmero			Tibia			Fibula			Ulna			Radio			Clavicula		
	5ª	50ª	95ª	5ª	50ª	95ª	5ª	50ª	95ª	5ª	50ª	95ª	5ª	50ª	95ª	5ª	50ª	95ª	5ª	50ª	95ª
12	4	9	14	5	9	13	3	7	11	5			8		7	8	13	18			
13	7	12	17	9	13	17	6	10	14	8			11		10	10	15	20			
14	10	15	20	12	16	20	9	13	17	11			9	13	17	11	16	21			
15	14	19	24	14	18	22	12	16	20	14			12	16	20	6	15	24	12	17	22
16	17	22	27	17	21	25	15	19	23	17			15	19	23	9	18	27	13	18	23
17	20	25	30	20	24	28	18	22	26	8	19	30	17	21	25	11	20	29	14	19	24
18	23	28	33	23	27	31	20	24	28	11	22	33	20	24	28	13	22	31	15	20	25
19	26	31	36	25	29	33	23	27	31	13	24	35	22	26	30	15	24	33	16	21	26
20	28	33	38	28	32	36	25	29	33	16	27	38	25	29	33	18	27	36	17	22	27
21	31	36	41	30	34	38	28	32	36	18	29	40	27	31	35	20	29	38	18	23	28
22	34	39	44	32	36	40	30	34	38	20	31	42	29	33	37	22	31	40	20	25	30
23	36	41	46	34	38	42	32	36	40	22	33	44	31	35	39	23	32	41	21	26	31
24	39	44	49	37	41	45	35	39	43	24	35	46	33	37	41	25	34	43	22	27	32
25	41	46	51	39	43	47	37	41	45	26	37	48	35	39	43	27	36	45	23	28	33
26	44	49	54	41	45	49	39	43	47	28	39	50	37	41	45	28	37	46	24	29	34
27	46	51	56	42	46	50	41	45	49	30	41	52	39	43	47	30	39	48	25	30	35
28	48	53	58	44	48	52	43	47	51	32	43	54	40	44	48	31	40	49	26	31	36
29	51	56	61	46	50	54	45	49	53	34	45	56	42	46	50	33	42	51	27	32	37
30	53	58	63	48	52	56	47	51	55	36	47	58	43	47	51	34	43	52	29	34	39
31	55	60	65	49	53	57	48	52	56	37	48	59	45	49	53	35	44	53	30	35	40
32	57	62	67	51	55	59	50	54	58	39	50	61	46	50	54	36	45	54	31	36	41
33	59	64	69	52	56	60	52	56	60	40	51	62	48	52	56	37	46	55	32	37	42
34	60	65	70	53	57	61	53	57	61	41	52	63	49	53	57	38	47	56	33	38	43
35	62	67	72	54	58	62	55	59	63	43	54	65	50	54	58	39	48	57	34	39	44
36	64	69	74	56	60	64	56	60	64	44	55	66	51	55	59	39	48	57	35	40	45
37	66	71	76	57	61	65	57	61	65	45	56	67	52	56	60	40	49	58	36	41	46
38	67	72	77	57	61	65	58	62	66	46	57	68	53	57	61	40	49	58	37	42	47
39	69	74	79	58	62	66	60	64	68	47	58	69	53	57	61	41	50	59	39	44	49
40	70	75	80	59	63	67	61	65	69	48	59	70	54	58	62	41	50	59	40	45	50

**TABLA 4**  
**PERCENTIL 95 PARA TRANSLUCENCIA NUCAL DE ACUERDO CON**  
**LONGITUD CRÁNEO CAUDA. NICOLAIDES 2005.**

LCR	Percentil 95th (mm)
45	2.10
46	2.115
47	2.130
48	2.146
49	2.161
50	2.176
51	2.192
52	2.207
53	2.223
54	2.238
55	2.253
56	2.269
57	2.284
58	2.299
59	2.315
60	2.330
61	2.345
62	2.361
63	2.376
64	2.392
65	2.407
66	2.422
67	2.438
68	2.453
69	2.468
70	2.484
71	2.499
72	2.515
73	2.530
74	2.545
75	2.561
76	2.576
77	2.592
78	2.606
79	2.622
80	2.653
81	2.653
82	2.668
83	2.684
84	2.699