



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DE LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”  
SERVICIO MEDICINA MATERN FETAL**

MARCADORES ULTRASONOGRÁFICOS DE CROMOSOMOPATÍAS  
DEL SEGUNDO TRIMESTRE Y SU CORRELACIÓN AL NACIMIENTO  
EN PACIENTES DEL SERVICIO DE MEDICINA MATERNO FETAL,  
C.M.N 20 DE NOVIEMBRE DE ENERO 2013 A DICIEMBRE 2014.

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINAMATERNO FETAL

PRESENTA

DRA. GAMALIEL VALLE PALMA

ASESOR DE TESIS

DRA. MARITZA MENDOZA MARTINEZ

MEXICO, D.F. AGOSTO 2015



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.



MARCADORES ULTRASONOGRÁFICOS DE CROMOSOMOPATÍAS DEL SEGUNDO TRIMESTRE Y SU CORRELACIÓN AL NACIMIENTO EN PACIENTES DEL SERVICIO DE MEDICINA MATERNO FETAL, C.M.N 20 DE NOVIEMBRE DE ENERO 2013 A DICIEMBRE 2014.

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL**

---

**DRA. AURA ERAZO VALLE SOLIS.**  
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

---

**DR. FERNANDO ESCOBEDO AGUIRRE**  
Profesor Titular del Curso de Especialidad  
Medicina Materno Fetal

---

**DRA. MARITZA MENDOZA MARTINEZ**  
Médico adscrito del curso de Especialidad  
Medicina Materno Fetal  
Asesor de Tesis

---

**DRA. GAMALIEL VALLE PALMA**  
Autor de Tesis

## **AGRADECIMIENTOS**

A los motores de mi vida, que hacen mi sueño posible, que me animan, aconsejan y me hacen continuar. Gracias Madre, gracias Mamita Leonor, por el apoyo, la confianza pero ante todo el amor. Gracias por esperarme.

A mi hermana, mi mejor amiga, que sin vos esto no hubiese sido posible. Sos mi orgullo, lo sabés.

A mi Padre, mi Amigo, confidente y confesor.

A mis tres amores, Roy, María del Cielo y Roy Enrique, mis eternos cómplices.

Gracias especiales e infinitas a mis aliados y mi apoyo día a día, mi Familia acá en México, mi apoyo, mis confidentes, gracias por no dejarme caer, por animarme a seguir, por los regaños, por la confianza, por los consejos. Esto es Gracias a ustedes; Ixel, Don Manuel y mi Maruquita.

A mis Maestros por las enseñanzas.

A este Mi Pedacito de cielo...que me ve crecer.

## **INDICE**

<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>19</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>34</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>37</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>38</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>41</b>

## **RESUMEN**

**Objetivo:** Los Marcadores ecográficos de cromosomopatías; nos permiten identificar a un grupo de gestantes de alto riesgo de cromosomopatías. Se define un "marcador ecográfico", como un hallazgo ecográfico que representa una variante anatómica de la normalidad, que a pesar de no ser una anomalía morfológica, está asociado a un mayor riesgo de cromosomopatía o malformación fetal; con lo cual la presencia de los marcadores ecográficos son más frecuentemente detectados en fetos afectados de cromosomopatías, aunque en menor frecuencia pueden estar presentes en fetos sin afectación. Se decidió valorar Marcadores ultrasonográficos de cromosomopatías del segundo trimestre y su correlación al nacimiento en pacientes del servicio de Medicina Materno Fetal, C.M.N 20 De Noviembre de enero 2013 a diciembre 2014.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de tipo transversal, se recabaron datos de pacientes sometidas a Screening ultrasonográfico de segundo trimestre para cromosomopatías en el "Centro Médico Nacional 20 de Noviembre", en el periodo entre 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre del 2014. Se incluyeron a pacientes con estudio ultrasonográfico de segundo trimestre, que contaran con expedientes completos de los cuales se recabó la siguiente información: Edad materna, Pliegue Nucal, Ventriculomegalia, Hiperecogenicidad intestinal, Pielectasia renal, Hueso nasal ausente o hipoplásico, Arteria subclavia derecha aberrante, Foco Ecogénico intracardiaco, Huesos largos cortos. Cariotipo normal y anomalías balanceadas. Cariotipo anormal.

**Resultados:** Se estudiaron 64 pacientes, en donde encontramos las siguientes características: la media de edad fue de  $36.35 \pm 6.25$  años la Cromosomopatías más frecuentes detectadas por los marcadores ecográficos de segundo trimestre fue la trisomía 21 con un 14%, seguida por el síndrome de Turner con un 9%. Para el cálculo del comportamiento de los marcadores ultrasonográficos en relación a resultados de cariotipo, encontramos al aplicar t de Student una significancia estadística ( $p = 0.05$ ) para cada marcador positivo con presencia de cariotipo anormal con un intervalo de confianza del 95%. Se encontró una alta relación entre marcadores ultrasonográficos positivos y el diagnóstico al nacimiento, con cariotipo anormal, en donde se obtuvo que aquellos fetos con al menos 1 marcador positivo, presentaban cromosomopatías, con una diferencia estadísticamente significativa de  $p: 0.0096$ , en relación a aquellos fetos con marcadores negativos. Así mismo se obtuvo una sensibilidad de 96.15%, especificidad de 31.5%, Valor Predictivo Negativo y positivo de 49 y 92 respectivamente.

**Conclusiones:** Los fetos que cuentan con al menos 1 marcador ultrasonográfico de segundo trimestre positivo para cromosomopatía, tienen mayor riesgo de presentar alteraciones en el cariotipo, que aquellos con marcadores negativos. A mayor edad materna, mayor riesgo de presentar más de 1 marcador alterado y por tanto el riesgo de cromosomopatía es mayor.

**Palabras claves:** *Marcador ultrasonográfico, cariotipo, significancia estadística, intervalo de confianza, VPP, VPN.*

**ABSTRACT:**

**Objective:** The sonographic markers of chromosomal abnormalities; They allow us to identify a group of pregnant women at high risk of chromosomal abnormalities. An "ultrasound marker" is defined as an ultrasound finding which represents a normal anatomical variant that despite not being a morphological abnormality is associated with an increased risk of chromosomal abnormalities or fetal malformation; whereby the presence of the ultrasound markers are more frequently detected chromosomal abnormalities in fetuses affected, although to a lesser frequency may be present in fetuses unaffected. It was decided to evaluate ultrasonographic markers of chromosomal abnormalities in the second quarter and its correlation to the birth in patients from the Maternal-Fetal Medicine, CMN 20 November January 2013 to December 2014.

**Methods:** A retrospective, descriptive cross-sectional study was conducted, data from patients undergoing screening ultrasound second quarter for chromosomal abnormalities in the "National Medical Center November 20" were collected in the period between January 1, 2013 at December 31, 2014. it included patients with second trimester ultrasound study, which will have complete records of which the following information was collected: maternal age, nuchal fold, ventriculomegaly, Hiperecogenicidad intestinal, renal pyelectasia, absent nasal bone or hypoplastic, aberrant right subclavian artery Echogenic intracardiac focus, short long bones. Balanced and normal karyotype abnormalities. Abnormal karyotype.

**Results:** 64 patients, where we found the following characteristics were studied: the mean age was  $36.35 \pm$  chromosomopatías 6.25 años the most frequent sonographic markers detected by the second quarter was trisomy 21 with 14%, followed by syndrome Turner with 9%. To calculate the behavior of ultrasonographic markers in relation to karyotype results, we find by applying Student t statistical significance ( $p = 0.05$ ) for every positive marker presence of abnormal karyotype with a confidence interval of 95%. A high ratio of positive ultrasonographic markers and the diagnosis at birth, abnormal karyotype, where it was found that those fetuses with at least one positive marker, had chromosomal abnormalities, with a statistically significant difference of p found: 0.0096, compared to those fetuses with negative markers. Also a sensitivity of 96.15%, specificity 31.5%, positive and negative predictive value of 49 and 92 respectively were obtained.

**Conclusions:** The fetuses that have at least 1 ultrasound marker for chromosomal second positive quarter have increased risk of alterations in the karyotype, than those with negative markers. A maternal age, increased risk of more than one marker and therefore altered the risk of chromosomal abnormalities is higher.

**Keywords:** *ultrasound marker, karyotype, statistical significance, confidence interval, negative predictive value, positive predictive value.*

## **INTRODUCCIÓN**

La Medicina Fetal, al igual que cualquier rama de la medicina, tiene labores de prevención, diagnóstico y tratamiento<sup>1</sup>

El campo de la ultrasonografía obstétrica ha abierto una disciplina por completo nueva de la medicina fetal, en la que ahora puede considerarse al feto como un paciente. Después de más de 25 años de evolución, esta especialidad ha alcanzado un nivel de complejidad que permite el diagnóstico prenatal de una amplia gama de anomalías congénitas<sup>2</sup>

Los marcadores ecográficos y bioquímicos del primero y segundo trimestres, han revolucionado la estimación del riesgo prenatal para cromosomopatías, constituyen en la actualidad las causas que aportan mayor porcentaje de indicación de estudios cromosómicos prenatales<sup>3</sup>.

En Nuestro Servicio de Medicina Materno Fetal del C.M.N 20 de Noviembre, desde el año 2000, se estableció el Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético. Este programa inicialmente solo estuvo dirigido a mujeres con edad avanzada (mayores de 35 años), pero actualmente incluye a las parejas con riesgo de enfermedad cromosómica debido a sus antecedentes patológicos personales y familiares.

En los últimos años y con el desarrollo de la ultrasonografía prenatal, este diagnóstico se ha visto enriquecido con el incremento de la calidad de los exámenes sonográficos, y como resultado de la introducción de marcadores ecográficos del primer y segundo trimestres.

De esta forma se logra ofrecer una atención prenatal más integral y específica a las gestantes, elevar la calidad de vida de los recién nacidos y reducir el impacto que para la familia y la sociedad tiene el nacimiento de un niño con una cromosomopatía<sup>4</sup>.

Así mismo, con la introducción de la Amniocentesis genética en 1983, para los derechos habientes del ISSSTE, recurso promovido por el entonces Jefe de Servicio de Medicina Materno fetal Dr. Eduardo Lowenberg Favela ha aumentado la calidad de atención y detección de dichas cromosomopatías.

La importancia del diagnóstico prenatal de las cromosomopatías radica en varios puntos:

-Causa frecuente de Morbimortalidad Perinatal:

Las aneuploidías es la mayor causa de muerte perinatal y de discapacidad en la infancia. Se calcula que la incidencia de alteraciones cromosómicas en el producto

de la concepción alcanza hasta un 8% en las etapas precoces de la gestación, sin embargo esta cifra se reduce hasta el 0.5-0.7% en el periodo neonatal, esto es debido a la letalidad intrauterina de aquellos embarazos con anomalías cromosómicas, sobre todo de aquellas que son más severas como las trisomías 13, 18 y triploidías. Este 0.5-0.7% de anomalías cromosómicas en el periodo neonatal son responsables del 12-14% de los defectos congénitos.<sup>1,2</sup>

Se puede realizar diagnóstico prenatal:

Se disponen de técnicas que permiten el conocimiento del cariotipo fetal de forma prenatal; en la aplicación clínica diaria las técnicas que se utilizan para el conocimiento del cariotipo fetal son las técnicas invasivas: biopsia corial, amniocentesis y cordocentesis. Estas pruebas conllevan implícitas un riesgo sobre la gestación que se estiman alrededor del 1% en la amniocentesis y alrededor del 1-2% en la biopsia corial y de un 3-5% en la cordocentesis de pérdidas fetales.<sup>3</sup>

- Se puede realizar un asesoramiento genético que permita a los padres obtener conocimiento para tomar las decisiones adecuadas para ellos con respecto al seguimiento del embarazo y su desarrollo o la interrupción del mismo acogiéndose a la ley.<sup>2,3</sup>

Con el objetivo de evaluar los marcadores ecográficos del segundo trimestre, como indicador de riesgo para cromosomopatías, y consecuentemente, elevar el nivel diagnóstico al identificar grupos de alto riesgo genético, nos hemos motivado a realizar este estudio.

## **MARCO TEÓRICO**

Los Marcadores ecográficos de cromosomopatías; son hallazgos o signos ecográficos que nos permiten identificar a un grupo de gestantes de alto riesgo de cromosomopatías. Algunas de estas alteraciones no implican una patología en sí mismo y se hallan presentes en un número importante de fetos normales<sup>7</sup>.

Entonces se puede definir el concepto de "marcador ecográfico", como un hallazgo ecográfico que representa una variante anatómica de la normalidad, que a pesar de no ser una anomalía morfológica, está asociado a un mayor riesgo de cromosomopatía o malformación fetal; con lo cual la presencia de los marcadores ecográficos son más frecuentemente detectados en fetos afectados de cromosomopatías, aunque en menor frecuencia pueden estar presentes en fetos sin afectación.

Los marcadores más frecuentemente estudiados, son:

### 1.- Pliegue Nucal Aumentado, edema nucal o Engrosamiento del pliegue nucal:

Es la medición del espacio desde la tabla externa del hueso occipital hasta la parte más externa de la piel que se realiza en un corte transverso de la cabeza levemente angulada, en el corte para visualizar la fosa posterior, que debe incluir cerebelo, cisterna magna y hueso occipital.

El pliegue nucal aumentado es el marcador con más valor predictivo, aumenta en 17 veces el riesgo de estar afecto de trisomía 21; se encuentra aumentado en el 20-40% de los fetos con trisomía 21; El aumento del pliegue nucal también se ha asociado a diferentes entidades como patología sindrómica (S. Noonan, S. Pterigium Múltiple), displasias esqueléticas y cardiopatías; Además se puede observar en aproximadamente el 2 % de los fetos sin patología<sup>8</sup>.

Recomendación: la medición del pliegue nucal debe formar parte del cribado ecográfico de malformaciones con un grado de recomendación IIIB según la guía Canadiense.

Un pliegue nucal aumentado incrementa significativamente el riesgo de aneuploidías, por lo que se debe ofrecer la posibilidad de realizar una técnica invasiva para conocer el cariotipo fetal (III-1A), y además se recomienda la evaluación ecográfica por unidad de diagnóstico prenatal y ecocardiografía Fetal.

### 2.- Hueso Nasal Ausente o hipoplásico<sup>9</sup>:

El hueso nasal se puede observar en un corte sagital de la cara en donde se observa el maxilar superior sin que se llegue a visualizar el hueso cigomático. La no visualización del mismo (hueso nasal ausente) o una medida por debajo del

percentil 2,5 (hueso nasal hipoplásico) se considera como un marcador para la trisomía 21<sup>9</sup>.

Asociación: Su ausencia o la hipoplasia del hueso nasal se ha considerado como un marcador para la trisomía 21, de manera que LR de este hallazgo depende de la raza, con un promedio de 51, pero en la raza caucásica es tan alto como de 132 y en afrocaribeños de 8,5. El LR negativo es de 0,39 para caucásicos y de 0,27 para afrocaribeños. La ausencia o hipoplasia del hueso nasal no se asocia con otras aneuploidias<sup>10</sup>.

Recomendación: La evaluación del Hueso Nasal no se considera parte del cribado ecográfico de malformaciones (IIIB), pero sí que se recomienda. Es un marcador mayor de cromosomopatías (II2B) y su hallazgo debe considerarse la posibilidad de estudio del cariotipo fetal<sup>10</sup>.

### 3.-Ventriculomegalia (VM):

Es la dilatación del atrio ventricular entre 10-15 mm, la medida esta estandarizada para ser efectuada según las guías de la ISUOG, se debe llevar a cabo perpendicular al eje mayor del ventrículo lateral, cerca de la porción más posterior del plexo coroideo, en el plano axial justo caudal al corte en donde se lleva a cabo la medición del diámetro biparietal (plano transventricular).

La ventriculomegalia aislada presenta un rango de incidencia muy amplio, desde uno cada 50 a uno cada 600 embarazos.

La incidencia de cariotipos anómalos asociados a ventriculomegalia es de alrededor de 3,8 con rango de 0 a 28%.

Asociación: Cromosomopatías:

La ventriculomegalia idiopática se encuentra en aproximadamente el 0,15% de los fetos con cariotipo normal, y en el 1,4% de los fetos con trisomía 21; cuando no se asocia a otras malformaciones la VM se relaciona con aneuploidías en un 3-15% de las borderlines o límites, siendo más bajo en las denominadas severas. Esto le da un LR de 9 para el riesgo de anomalías del cariotipo<sup>11</sup>.

Otras: puede asociarse a alteraciones de la circulación del LCR tipo obstructivos, trastornos de la migración neuronal, procesos destructivos del SNC o malformaciones del SNC como agenesia del cuerpo calloso y anomalías vasculares. Además se asocia a defectos de otros órganos o sistemas, siendo del 60% cuando la VM es severa (>15 mm), disminuyendo al 10-15% en las VM borderlines (de 10-12 mm).

El desarrollo neurológico de los niños con ventriculomegalia <sup>12</sup>:

10-12 mm: Normalidad hasta el 90% de los casos.

>12 mm: desarrollo neurológico anormal entre el 10-36% de los casos dependiendo de las anomalías asociadas, etiología y tamaño ventricular.

Los factores de mal pronóstico sobre el desarrollo neurológico, son la asociación con otras anomalías y la progresión de la ventriculomegalia a lo largo de la gestación, lo cual ocurre hasta en el 16% de los casos.

Recomendación: La evaluación de los ventrículos deben formar parte del cribado ecográfico de malformaciones (IIIB), se debe evaluar la presencia de otros marcadores menores o malformaciones asociadas ( IIIB), despistaje de TORCH (IIIB), se debe considerar realización de RMN como técnica complementaria ( II2C)<sup>11</sup>

La evaluación neonatal y el seguimiento de dichos niños son importantes para descartar anomalías asociadas y determinar el potencial neurodesarrollo anormal (II2B).

#### 4.- Quiste de Plexo Coroideo (QPC):

Lesión anecoica bien circunscrita dentro del plexo coroideo que mide 3 mm o más, es vista en cerca del 1-2,5% de los embarazos normales como hallazgo aislado y no tiene significado patológicos <sup>12</sup>.

Pueden ser unilaterales o bilaterales, únicos o múltiples. Se observan en el plano axial de la cabeza dentro de los ventrículos laterales. Asociación: Constituye un alto riesgo para la trisomía 18, en el caso de ir asociado a otro hallazgos estructurales, especialmente cuando se observan alguna anomalía de las manos, por lo que hay prestar énfasis en la evaluación morfológica de las manos, están presentes hasta en el 50% de los fetos con T18. El QPC no se ha asociado con riesgo de trisomía 21<sup>13</sup>.

Recomendación: La evaluación de los QPC debe formar parte del cribado ecográfico de malformaciones (IIIB), Solo la presencia de QPC con otro hallazgo: anomalía morfológica, la presencia de otro marcador o con riesgo a priori (basal por edad o corregido por un cribado) alto justificaría la realización de estudio cromosómico (II2A).

#### 5.- Foco Ecogénico intracardiaco:

Es un área de ecogenicidad comparable al hueso en la región de los músculos papilares, en cualquiera de los ventrículos, pueden ser únicos o múltiples, derechos o izquierdos siendo este último más frecuente.

El foco debe ser visto desde varios ángulos para asegurarse que no corresponde con reflexiones especulares de los músculos papilares. Se observan cerca del 1,5 al 4% de los embarazos normal<sup>14</sup>.

Asociación: Se ha relacionado con el S. Down, la presencia de dicho foco en población de bajo riesgo debe considerarse como una variante de la normalidad. Solo la presencia del foco hiperecogénico con otro hallazgo: anomalía morfológica, a la presencia de otro marcador o con riesgo a priori (basal por edad o corregido por un cribado) justificaría la realización de estudio cromosómico (II2B).

Recomendación: Debe formar parte del cribado ecográfico de malformaciones (IIIB).

#### 6.- Intestino Ecogénico<sup>15</sup>:

Se refiere a la presencia de hiperecogenicidad en el intestino comparándolo con el hueso iliaco adyacente, utilizando un transductor de 5 Mhz y bajando la ganancia al punto de ver solamente el hueso. Stocking y colaboradores clasificaron la ecogenicidad del intestino en 3 grados: la 1º menor que la del hueso, la 2º similar a la del hueso y la 3ª mayor que la del hueso. La asociación con cromosomopatías sería la de grado 2 y 3.

Asociación: Riesgo cromosómico: se puede relacionar con la trisomía 13, 18, 21. Otras: RCIU, sangrados intraamnióticos (despegamientos amnióticos, y coriales del 1 y 2 trimestre), fibrosis quística, infecciones congénitas (CMV, Toxoplasmosis, Herpes, Varicela, Parvovirus), talasemia.

Recomendación: La evaluación del intestino fetal que debe formar parte de la evaluación de la morfología fetal del cribado ecográfico de malformaciones (IIIB). Ante los hallazgos de una ecogenicidad tipo 1 (menor que la del hueso) no requiere evaluación adicional (II2D).

Ante el hallazgo de una ecogenicidad tipo 2-3 debe llevar a la evaluación por unidad de diagnóstico prenatal con una evaluación detallada de la morfología fetal en busca de anomalías estructurales y de otros marcadores de cromosomopatías (II2A), para en función de ellos evaluar el riesgo individualizado de cromosomopatías y así ofrecer la posibilidad de estudio del cariotipo fetal. Se debe completar con el estudio de TORCH y parvovirus, anamnesis dirigida para valorar la posibilidad de estudio de fibrosis quística y talasemia en ambos progenitores<sup>9</sup>.

#### 7.- Pieloectasia o hidronefrosis leve:

Descripción: se define como una dilatación de la pelvis renal por encima de 5 mm (se consideran dilataciones fisiológicas de la pelvis renal hasta 4 mm), medidas en su diámetro antero-posterior. Presentan una incidencia del 0,3 al 4,5 % de las ecografías del II trimestre.

Asociación: Benacerraf y colaboradores sugirieron su asociación con la trisomía 21, con una LR de 1,9 (0,7-5,1); 25% de los fetos con S. Down tenían Pieloectasia vs 4,8% de los fetos con cariotipo normal. En otro estudio retrospectivo que reviso 25586 ecografías de bajo riesgo en mujeres sin seleccionar y determinaron una incidencia de Pieloectasia de 1,25% de los casos, todos sin aneuploidías. La falta de asociación de este hallazgo de forma aislada con cromosomopatías hace que no se justifique la realización estudio del cariotipo fetal; sin embargo el 25-33% de los pacientes con Pieloectasia muestran una progresión y por lo tanto se recomienda control ecográfico en el III trimestre<sup>16</sup>.

Recomendación: La evaluación de los riñones debe formar parte del cribado ecográfico de malformaciones (IIB), y si se visualiza dilatación de la pelvis renal hay que medir el diámetro anteroposterior de la misma. El Hallazgo aislado de la Pieloectasia no necesita cariotipo (IIE). Solo la presencia de pieloeectasia con otro hallazgo: anomalía morfológica, a la presencia de otro marcador o con riesgo a priori (basal por edad o corregido por un cribado) alto justificaría la realización de estudio cromosómico (II2A).

#### 8- Acortamiento rizomelico de huesos tubulares (Huesos Largos cortos):

Consiste en el acortamiento de los huesos largos: fémur y humero. El LF se considera acortado cuando la medida hecha/medida esperada es  $< o =$  de 0,91, y el LH  $< o =$  de 0,89; o cuando se hallan por debajo del percentil 5 para la edad gestacional.

Asociación: Riesgo cromosómico: el likelihood Ration (LH) o la probabilidad de cromosomopatías para el fémur corto es de 2,7 (IC95%, 2,1-6,0) y para el humero corto es de 7,5 (IC95%, 4,5-12 ). Aproximadamente el 24-45% de los fetos con t21 presentan fémures cortos y el 24-54% de humeros cortos; mientras que están presente en  $<$  del 5% de los fetos sin patología. Se considera que el humero corto tiene mayor valor predictivo que el fémur corto.

Otras: los Huesos largos cortos también están relacionados con displasias esqueléticas y CIR.

Recomendación: la medición de los huesos largos y su acortamiento, deben formar parte del cribado ecográfico de malformaciones (IIIC), se considera un marcador menor y la presencia del mismo, debería ser motivo de evaluación por unidad de diagnóstico prenatal ( II1A) evaluando el resto de los huesos largos, y si existe compromiso de todos los huesos largos habría que descartar una displasia ósea y considerar seguimiento (IIIB)<sup>16</sup>.

#### 9- Arteria Subclavia Derecha Aberrante:

Aproximadamente en uno de cada doscientos fetos se diagnostica arteria subclavia derecha aberrante de forma aislada.

Pese a los amplios límites de incidencia de la arteria subclavia derecha aberrante, de acuerdo con lo publicado, es posible que en la población general su incidencia esté subestimada, debido a que al ser excepcional suele ser asintomática.

A pesar de que el diagnóstico de arteria subclavia derecha aberrante prenatal aislada es lo más frecuente, en los últimos años la evaluación ecográfica de esa arteria está cobrando importancia por su relación con cromosomopatías y cardiopatías congénitas<sup>17</sup>.

Desde los primeros trabajos de Chaoui hasta los más recientemente publicados por Borenstein, se ha establecido una asociación media de arteria subclavia derecha aberrante prenatal con trisomía 21 del 30% (límites intercuartil: 19.6%-37.5%).

Si consideramos los casos de cardiopatía congénita y cariotipo normal, la tasa de asociación con la arteria estudiada sería del orden de 3% y se elevaría a casi 20% en los casos de fetos cardiopatas con aneuploidías. Aunque no se ha comprobado la asociación entre la arteria aberrante prenatal aislada y la microdelección del cromosoma 22q11, su detección en cardiopatías conotruncales es el marcador más importante de esta alteración genética, por lo que se recomienda su estudio<sup>18</sup>.

La microdelección 22q11, causante del síndrome velocardiofacial (síndrome de Di George), a menudo se presenta con cardiopatía congénita, hipoplasiaagenesia tímica, disfunción velopalatina y alteraciones cognitivas y psiquiátricas de aparición variable.

El hallazgo de la arteria subclavia derecha aberrante prenatal es un marcador ecográfico útil para predecir la aparición de una u otra afectaciones. Sin embargo, en el momento actual, ante el diagnóstico de este padecimiento se recomienda un estudio exhaustivo de la morfología fetal y cardíaca<sup>19</sup>.

En caso de que este padecimiento sea aislado, no existe consenso en si debe recomendarse un estudio cariotípico fetal dada la prevalencia en la población general. En términos generales, hasta la fecha, son necesarios más estudios para validar su uso en la práctica clínica habitual. Con este fin, es necesario el aprendizaje protocolizado de la metodología de exploración de la salida de la arteria subclavia derecha desde el arco aórtico, en condiciones de normalidad y en casos de arteria aberrante.

Con base en la metodología descrita por Chaoui para la visualización de la arteria subclavia derecha en el eje axial, es preciso situar la sonda ecográfica de forma que se obtenga un corte del tórax fetal, en un plano ligeramente craneal al V corte, según lo describe Yagel<sup>20</sup>.

En este plano, en los casos en que la arteria subclavia derecha tiene un origen normal, se visualiza el origen medial de la arteria y su trayecto de izquierda a derecha, que pasa por delante de la tráquea.

Sin embargo, en los casos de arteria subclavia derecha aberrante prenatal, se visualiza la salida de un tronco vascular desde el arco aórtico, en la región cercana al ductus arterioso y con un trayecto de izquierda a derecha que pasa por detrás de la tráquea<sup>21</sup>.

La utilización de Doppler color en este corte, con límites bajos de velocidad (10-15 cm/s), facilita la identificación y la visualización del trayecto de la arteria subclavia derecha, en los casos de normalidad y en los aberrantes.

El Doppler pulsado permite diferenciar esta arteria de otras estructuras vasculares torácicas que se sitúan a ese nivel, como la vena innominada o la vena ácigos y, además, se observa una onda de velocidad de flujo característica de un vaso arterial, con alta resistencia y velocidad en torno a 40-45 cm.

Por último, de forma paralela a este vaso arterial, se visualiza en un plano más anterior la vena subclavia derecha separada de forma anatómica de la arteria por el músculo escaleno. El trayecto de la vena subclavia derecha no sufre modificaciones en caso de arteria aberrante.

En la mayor parte de las ocasiones, la visualización del trayecto de la arteria subclavia derecha se realiza en el corte axial, en el que la tráquea es el principal referente para diferenciar el trayecto de la arteria en los casos normales y patológicos. La capacidad para visualizar este vaso en gestaciones de primer y segundo trimestre es de 82 y 95%, respectivamente. Sin embargo, la visualización del origen de la arteria subclavia derecha puede realizarse en un corte longitudinal fetal, lo que habitualmente complementa al diagnóstico de arteria aberrante en el corte axial.

Para ello es indispensable rotar la sonda ecográfica hasta 90° desde el eje axial, de manera que permita visualizar la aorta ascendente, los troncos supraaórticos y la confluencia de aorta y arteria pulmonar en el ductus arterioso<sup>22</sup>.

En los casos de arteria aberrante se describen cuatro ramas supraaórticas, siendo la arteria aberrante el vaso más distal. Recientemente se describió la metodología para la visualización de arteria aberrante en un plano coronal a nivel de la aorta torácica descendente proximal, lo que complementa el diagnóstico en el eje axial y permite también su diferenciación de la vena ácigos<sup>23</sup>.

Presencia de marcadores:

Presencia de 1 Marcador Mayor: Considerándose como mayor, la presencia de marcadores que su riesgo relativo es lo suficientemente alto como para incrementar un riesgo basal bajo a un riesgo alto (alrededor de 1/250).

Esto lo cumple fundamentalmente la presencia de: Anomalia Estructural, Pliegue nuchal aumentado y Hueso nasal presente.

En estos casos se recomienda la consideración conjunta con la paciente del estudio del cariotipo fetal.

Vintzileos Et Al.<sup>25</sup> investigaron qué marcadores ecográficos de segundo trimestre para aneuploidías son los más eficientes para el diagnóstico en la detección de la trisomía fetal 21. Como método utilizaron todos los sonogramas genéticos segundo trimestre realizadas desde 01 de noviembre 1992 a las mujeres en mayor riesgo de trisomía 21 fetal se analizaron retrospectivamente. El análisis estadístico incluyó estadística descriptiva, la prueba de proporciones, y análisis de regresión logística univariable y multivariable utilizando trisomía 21 como la variable dependiente y diez marcadores ecográficos aneuploidía como variables independientes.

Encontraron que, había 581 fetos normales, 23 con trisomía 21 y cuatro con otras anomalías cromosómicas. Cuando uno o más marcadores ecográficos anormales estuvieron presentes, la sensibilidad y la tasa de falsos positivos para la trisomía 21 fueron 87% y 13,4%, respectivamente.

Concluyeron que la mejor combinación de marcadores ecográficos para la detección de la trisomía 21 fue el engrosamiento del pliegue nuchal (riesgo relativo [RR] 85,5; intervalo de confianza del 95% [IC] del 20.4, 357.7), Pielectasia (RR 25,2; IC del 95%: 6,7, 95,0), y el húmero corto (RR 20,4; IC 95% 4.5, 92.1). El modelo de la combinación de estos tres marcadores ecográficos produjo una sensibilidad de 87% y una tasa de falsos positivos del 6,7%.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La Medicina Fetal, al igual que cualquier rama de la medicina, tiene labores de prevención, diagnóstico y tratamiento. El campo de la ultrasonografía obstétrica ha abierto una disciplina por completo nueva de la medicina fetal, en la que ahora puede considerarse al feto como un paciente.

El no tener marcadores ultrasonográficos de segundo trimestre dentro de la normalidad se ha asociado con un aumento de la incidencia de cromosomopatías. La realización de estos en la práctica clínica permite identificar gestantes con riesgo incrementado.

Por lo tanto su realización durante el segundo trimestre es necesaria para detección de cromosomopatías, lo que nos lleva a querer conocer el impacto que tiene la presencia de estos marcadores en el segundo trimestre en los resultados al nacimiento en el Servicio de Medicina Materno Fetal Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

## **JUSTIFICACIÓN**

La edad materna avanzada en nuestra población de pacientes, es uno de los factores de riesgo para cromosomopatías, las que pueden ser diagnosticadas in útero mediante un estudio ultrasonográfico estructural realizado entre las semana 18 y 24 semanas de gestación,

La evaluación ecográfica del segundo trimestre, constituye actualmente una de las herramientas fundamentales en el manejo de toda paciente obstétrica. Es el mejor ejemplo de tamizaje en Obstetricia por medio del cálculo de riesgo de anomalías cromosómicas y, sumado a ciertas características obstétricas y clínicas, se constituye en un potencial predictor de riesgo de las principales complicaciones obstétricas.

En el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se atienden a mujeres portadoras de riesgo elevado para que sus fetos padezcan cromosomopatías. Por lo que el objetivo de este protocolo de investigación es conocer los marcadores ultrasonográficos de segundo trimestre y su correlación con el nacimiento, lo que posteriormente sirva de referencia para estudios posteriores.

## **OBJETIVOS**

### **A- GENERAL.**

Conocer la relación entre los marcadores ultrasonográficos de cromosomopatías del segundo trimestre y su correlación al nacimiento en pacientes del Servicio de Medicina Materno Fetal, C.M.N 20 De Noviembre de enero 2013 a diciembre 2014.

### **B- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1-Describir cuales son las cromosomopatías más frecuentes detectadas por los marcadores ecográficos de segundo trimestre, en el periodo y lugar de estudio.

2- Establecer la relación de las pacientes con marcadores ecográficos positivos y los resultados del cariotipo.

3- Determinar cuáles son los factores de riesgo más frecuentes relacionados en la detección de marcadores de segundo trimestre de cromosomopatías positivos, en el lugar y periodo de estudio.

## **METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION**

### **1 Diseño y tipo de estudio.**

Previa autorización de la realización del protocolo por los Comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, se recabaran datos de las pacientes a las que se les realizó marcadores ultrasonográficos de segundo trimestre en el Servicio de Medicina Materno Fetal, en el periodo comprendido entre 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre del 2014.

Se incluyeron a pacientes con estudio ultrasonográfico de segundo trimestre, que contaran con expedientes completos de los cuales se recabó la siguiente información: Edad materna, Pliegue Nucal, Ventriculomegalia, Hiperecogenicidad intestinal, Pielectasia renales, Hueso nasal ausente o hipoplasico, Arteria subclavia derecha aberrante, Foco Ecogénico intracardiaco, Huesos largos cortos. Cariotipo normal y anomalías balanceadas. Cariotipo anormal.

Se considera que la realización de marcadores ultrasonográficos de segundo trimestre cuenta con una sensibilidad de 34% sin embargo tiene una especificidad bastante alta de 99 %, para detección de cromosomopatías <sup>24</sup>.

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de tipo transversal.

### **2 Población de estudio.**

Se incluirán a todos los fetos de 18-24 semanas de gestación portadores de alguna cromosomopatía detectada por marcadores ultrasonográficos de segundo trimestre y con realización de cariotipo, ya sea con realización de amniocentesis genética o la realización de cariotipo al nacimiento, atendidos en el servicio de Medicina materno Fetal del CMN 20 de Noviembre durante el periodo 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre 2014.

### **3 Universo de trabajo**

El universo lo constituyeron todas las gestantes que fueron sometidas a diagnóstico prenatal con toma de marcadores ultrasonográficos de segundo trimestre, entre las 18-24 semanas de gestación en el Servicio de Medicina Materno Fetal del C.M.N 20 de Noviembre en el período comprendido entre 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre del año 2014.

De ellas, se estudiaron las gestantes que asistieron a esta consulta con la intención de evaluar los marcadores ecográficos del segundo trimestre, que con más frecuencia constituyeron indicadores de riesgo de cromosomopatías, constituyendo la muestra para estudio.

#### 4 Tiempo de ejecución.

El tiempo de ejecución será de 24 meses.

#### 5 Esquema de selección.

##### 5.1 Definición del grupo control.

No existe Grupo Control

##### 5.2 Definición del grupo a intervenir.

Todas las pacientes derecho habientes del C.M.N 20 de Noviembre a las que se les realizó marcadores ultrasonográficos de segundo trimestre del primero de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2014.

##### 5.3 Criterios de inclusión.

- Pacientes con realización de marcadores ultrasonográfico del segundo trimestre para cromosomopatías.
- Pacientes con realización de cariotipo posterior a realización de marcadores de segundo trimestre segundo trimestre alterados o realización de cariotipo al nacimiento.
- Pacientes con expediente clínico vigente durante toda la gestación hasta su contrareferencia.
- Pacientes con formato SM1-17
- Expediente materno completo para las variables a estudiar

##### 5.4 Criterios de exclusión.

- Pacientes con marcadores ultrasonográfico del segundo trimestre para cromosomopatías, normales.
- Pacientes sin formato SM1-17
- Pacientes sin expediente clínico vigente
- Pacientes con estudio no concluyente por abundante panículo adiposo secundario a obesidad mórbida.

##### 5.5 Criterios de eliminación.

- Pacientes en cuyos expedientes no se encuentre toda la información requerida

#### 6. Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Se empleó la estadística descriptiva para hacer una caracterización general de la muestra en estudio.

Se utilizó la base de datos confeccionada a través del Sistema Microsoft Excel versión 2010 y se realizó los procesamientos estadísticos descriptivos a través de las opciones que brinda esta aplicación.

La información se realizó análisis de las variables en el programa PRISMA 5. Se realizó medición de medianas, moda, test de Student, Se realizó así mismo, análisis estadístico con Chi 2 / Fisher test.

Los resultados se presentan en gráficos y tablas confeccionados con el propio PRISMA 5

## 7 Descripción operacional de las variables.

Variable dependiente:

- Cromosomopatía
- Cariotipo
- Edad gestacional

Variables independientes: Estas variables fueron utilizadas con el fin de predecir la probabilidad de que las gestantes tuvieran un feto con una anomalía cromosómica numérica o estructural, específicamente: Trisomías 13,18 y 21, 47xxx, Síndrome de Turner, Poliploidía. Estas son variables por naturaleza cuantitativas continuas, que en algunos casos fueron llevadas a una escala cualitativa nominal, con valores dicotómicos (positivos o negativos) para su evaluación en esta investigación.

- Edad materna
- Pliegue Nucal
- Ventriculomegalia
- Hiperecogenicidad intestinal.
- Pielectasia renal
- Hueso nasal ausente o hipoplasico
- Arteria subclavia derecha aberrante
- Foco Ecogénico intracardiaco
- Huesos largos cortos
- Antecedentes de cromosomopatía en familiares del feto o RN

-Cariotipo normal (CN) y anomalías balanceadas: fórmula cromosómica normal para la especie con sus variantes normales y las translocaciones balanceadas por no tener repercusión clínica.

- Cariotipo positivo (CARIOTIPO +): se considerará así aquellos casos con anomalías cromosómicas y manifestaciones clínicas.

## 8. Operacionalización de las variables

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Unidad de medida</b>
Cromosomopatía	Grupo de enfermedades consecutivo a las variaciones numéricas, estructurales o combinadas en la población normal de los cromosomas.	Cuantitativa	Numero
Cariotipo	Examen que consiste en realizar la clasificación de los cromosomas de una persona, a partir de una extracción de células (sangre, tejido, líquido amniótico)	Cuantitativa	Anormal Normal
Edad gestacional	Edad del feto o recién nacido (RN) a partir del primer día después de la fecha de última menstruación	Cuantitativa, continua	Semanas
Edad materna	Número de años desde el nacimiento de la madre	Cuantitativa, continua	Años
Pliegue Nucal	Se realizará su medición entre las 18-24 semanas de gestación, según las disposiciones técnicas establecidas por la Fundación de Medicina Fetal de Londres. Se valorará tanto cualitativamente, utilizando como punto de corte 6mm y considerándose a partir de estos como patológicos, y cuantitativamente utilizando tablas percentiladas propuestas por Nicolaides.	Cuantitativa continua	Positivo Negativo
Hiperecogenicidad intestinal.	Es el marcador más comúnmente usado dentro de las malformaciones del tracto digestivo.	Cualitativa Continua	Positivo Negativo

## 8. Operacionalización de las variables

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Unidad de medida</b>
Ventriculomegalia	Es un hallazgo ultrasonográfico benigno, transitorio, pero puede ser el reflejo de una anomalía cromosómica. Es necesario medir el atrio o triángulo. El valor normal es menor de 10mm. Se considera dilatación ligera: atrio entre 10-12 mm, y entre 12-14 mm, sospecha de hidrocefalia (borderline). Mayor de 14 mm, hidrocefalia franca.	Cuantitativa Continua	Positivo Negativo
Pielectasia renal	Además de ver las características de ambos riñones, su simetría, tamaño, la presencia o ausencia de ellos, la conservación o no de su parénquima, buscar la existencia de dilataciones. Según los grados de dilatación, se clasifican en ligera, moderada y severa.	Cuantitativa Continua	Positivo Negativo
Hueso nasal ausente o hipoplásico	El hueso nasal se puede observar en un corte sagital de la cara en donde se observa el maxilar superior sin que se llegue a visualizar el hueso cigomático. La no visualización del mismo (hueso nasal ausente) o una medida por debajo del percentil 2,5 (hueso nasal hipoplásico) se considera como un marcador de cromosopatía	Cuantitativa Continua	Positivo Negativo
Foco Ecogénico intracardiaco	Imágenes focales hiperrefringentes de ecogenicidad ósea, sin sombra acústica	Cuantitativa Continua	Positivo Negativo

## 8. Operacionalización de las variables

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Unidad de medida</b>
Arteria subclavia derecha aberrante	En la ecografía en las semanas 16-23 aumenta 20 veces el riesgo de trisomía 21 y el de trisomía 18 unas 12 veces. La incidencia en fetos euploides es 1.5%, estando asociada a un aumento en el riesgo de cardiopatías congénitas, que alcanza un 4%, comparado con el 0.6-0.8% de la población normal.	Cuantitativa Continua	Positivo Negativo
Huesos largos cortos	Consiste en el acortamiento de los huesos largos: fémur y humero. El LF se considera acortado cuando la medida echa/medida esperada es $< o =$ de 0,91, y el LH $< o =$ de 0,89; o cuando se hallan por debajo del percentil 5 para la edad gestacional.	Cuantitativa Continua	Positivo Negativo
Antecedentes de cromosomopatía en familiares del feto o RN.	Presencia de cromosomopatías en familiares directos (padres, hermanos, abuelos y tíos) del feto o recién nacido	Cualitativa	Positivo o negativo

## 9 Técnicas y procedimientos a emplear.

Se realizó una base de datos en el programa de Excel en base a las variables encontradas en los registros de expediente clínico y electrónico.

## 10 Procesamiento y análisis estadístico.

Se analizaron los expedientes clínicos de las pacientes del C.M.N 20 de Noviembre, con realización de ultrasonido de segundo trimestre por alto riesgo de desarrollar cromosomopatías y a las que se les realizó amniocentesis.

Se realizó un registro de archivos de ultrasonido estructural durante el período y lugar de estudio.

Se utilizó como instrumento un sistema informativo de recolección de datos elaborado en el programa Excel.

Se elaboraron tablas de frecuencia y analizaron los factores de relevancia encontrados con el programa PRISMA 5.

#### 7. Aspectos éticos:

Los investigadores garantizamos que los pacientes incluidos en la actual tesis no se identificaran en las presentaciones o publicaciones que derivaron de este estudio y que los datos relacionados con la privacidad serán manejados en forma de absoluta confidencia. Para cumplir lo anterior los investigadores utilizamos para la creación de la base de datos, números de folio para identificarlos y de esta forma conservar el anonimato de los mismos. Por tratarse de un estudio descriptivo retrospectivo de tipo transversal, se dispensa de presentar carta de consentimiento informado, existiendo un compromiso por parte de los investigadores a mantener la confidencialidad y el anonimato de las pacientes.

No se presentará ninguno, por el tipo de estudio a realizar. Los investigadores garantizamos que los pacientes incluidos en el estudio no sufrieron de radiaciones ionizantes o electromagnéticas. Ni se vieron afectados por isótopos radioactivos, ya que el elemento diagnóstico que es el ultrasonido, es inocuo.

## **RESULTADOS**

### **Población de estudio:**

La población se constituyó de 64 pacientes con realización de marcadores ultrasonográficos de cromosomopatías de segundo trimestre, atendidas en el Servicio de Medicina Materno Fetal, Centro Médico Nacional 20 de noviembre entre el 1 de enero del 2013 al 1 de diciembre del 2014, a quienes se les realizó estudio citogenético, para descartar cromosomopatías.

La relación entre los marcadores ultrasonográficos de cromosomopatías del segundo trimestre y su correlación al nacimiento se estimó de acuerdo al número de pacientes atendidas en el Servicio de Medicina Materno Fetal, C.M.N 20 De Noviembre de enero 2013 a diciembre 2014 y que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, los que se identificaron mediante la revisión del libro de estudios ultrasonográficos del Servicio, registro de informes de cariotipo y expediente electrónico.

En la Tabla 1, se muestra la edad materna predominante en el estudio la media de edad fue de 36.35 años $\pm$  6.245. La edad gestacional de realización de marcadores ultrasonográficos, se ubicó con una media de 18.33 semanas de gestación  $\pm$  2.36, con máxima de 20 y mínima de 17 .La edad gestacional de punción para estudio citogenético se ubicó con una media de 20 semanas de gestación $\pm$  2.623, con semanas máximas de punción a las 26 y mínima de 23 semanas. Con respecto a la gestación de las pacientes sometidas en el estudio la media se ubicó en 2 gestaciones $\pm$ 1.087, con 1 gestación como mínimo y máxima de 5. (Prueba T. Student).

Tabla 1: Características de la población de estudio

Variable	No	Media	Desviación estándar	Error	Mediana	Mínima	Máxima
Edad materna	64	36.35	6.245	0.95	37	17	44
Edad gestacional para toma de marcadores	64	18.33	2.36	0.91	19	17	20
Edad gestacional de punción	64	20	2.623	0.40	20	23	26
Gestas	64	2	1.087	0.1658	2	1	5

Fuente: Expediente clínico

Cromosomopatías más frecuentes detectadas por los marcadores ecográficos de segundo trimestre

En la tabla 2 están presentados los datos relativos a este contexto.

La cromosomopatía más frecuente detectada por los marcadores ecográficos de segundo trimestre, en el periodo y lugar de estudio fue la trisomía 21 con un 14% del total de la muestra (9 pacientes).

Se reportó en segundo lugar el Síndrome de Turner con 9%(6 pacientes) y únicamente 1 caso de Trisomía 18,13, Klinefelter y síndrome triple x , así como un Klinefelter y trisomía 21 por igual, en 1.5% (1 por caso).

Tabla 2. Cromosopatías más frecuentes detectadas por los marcadores ecográficos de segundo trimestre, en el periodo y lugar de estudio.

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
46XX	28	44
46XY	17	27
45X	6	9
47 XY	2	3
47XX	7	11
46XXX	1	1.5
47XXY+13	1	1.5
47XXY+18	1	1.5
48 XY +21 MAR39/47 XY +21(36)	1	1.5
TOTAL	64	100

Fuente: Expediente clínico

### **Relación de las pacientes con marcadores ecográficos positivos y los resultados del cariotipo.**

En las tablas 3-6 están los datos correspondientes a este apartado.

El 71% de los fetos con cariotipo normal, no presentaron marcadores ecográficos positivos, únicamente 1 caso se reportó con marcador positivo y cariotipo normal. Se reportó este marcador como pliegue nucal.

De los 19 casos de cromosopatías, solo 1 tuvo marcador ultrasonográfico negativo, lo que muestra asociación entre los marcadores positivos y el diagnóstico de aberraciones cromosómicas.

Lo anterior fue analizado por medio de prueba de T Student con corrección de Welch y denota una muestra estadísticamente significativa.

Tabla 3. Relación de las pacientes con marcadores ultrasonográficos positivos y los resultados de cariotipo.

CARIOTIPO	TOTAL	MARCADOR NEGATIVO	AL MENOS UN MARCADOR POSITIVO	VALOR DE P	95% CI OF DIFF.
46xx	28	27	1	P > 0.05	-64.97 to 12.97
46xy	17	1	2	P > 0.05	-51.97 to 25.97
45x	6	0	6	P > 0.05	-32.97 to 44.97
47 xy	2	0	2	P > 0.05	-36.97 to 40.97
47xx	7	1	6	P > 0.05	-33.97 to 43.97
46XXX	1	0	1	P > 0.05	-37.97 to 39.97
47xxy+13	1	0	1	P > 0.05	-37.97 to 39.97
47xxy+18	1	0	1	P > 0.05	-37.97 to 39.97
48 XY+21mar39/4 XY+21(36)	1	0	1	P > 0.05	-37.97 to 39.97

Fuente: Expediente clínico

*P estadísticamente significativa*

Al analizar la distribución de pacientes según la alteración cromosómica y la presencia de marcador, 1 marcador o 2 o más marcadores ultrasonográficos positivos (tabla 4), encontramos que, la presencia de 1 marcador ultrasonográfico positivo bastó para sospechar de alteración cromosómica, confirmándose esta por medio de cariotipo en la totalidad de los 19 casos y ante la presencia de 2 o más, marcadores presentes, se reportó en la totalidad de los casos cariotipo anormal (6 casos).

El análisis estadístico se realizó mediante Fisher test encontrando una  $p = >0.05$ , confirmando a la prueba valor estadístico.

Tabla 4. Distribución de pacientes según la presencia de marcadores ultrasonográficos y su correlación con Cariotipo

Marcadores ultrasonográficos	Cromosomopatías				
	Total	No	Si	Valor P	95% IC
No marcador	13	12	1	P > 0.05	-56.98 to 78.98
1 marcador	45	26	19	P > 0.05	-60.98 to 74.98
2 o más marcadores	6	0	6	P > 0.05	-73.98 to 61.98
Total	64		64		

Fuente: Expediente clínico

*P estadísticamente significativa*

La tabla 5, representa la relación entre el marcador ultrasonográfico presente en el estudio y la relación que guarda con el cariotipo al nacimiento. El marcador que mayormente se presentó en la población de estudio fue el hueso nasal ausente, con fetos en su totalidad con cariotipo anormal, correspondiente a Trisomía 21 (20 pacientes) y 1 caso de Trisomía XXX.

El segundo marcador más frecuente fue el pliegue nuchal aumentado con 8 casos de los cuales correspondían a Síndrome de Down(7 pacientes), y Síndrome de Turner( 1 paciente). Otros marcadores presentes, como edad materna y antecedentes de hijo con cromosomopatías, representaron el tercer lugar, con cariotipo positivo para síndrome de Klinefelter.

Se presentaron 4 casos con mega vejiga, de los cuales 2 fueron cariotipo normal y 2 presentaron Síndrome XXX y trisomía 13, seguido por 7 casos con onfalocele, de los cuales 2 tuvieron cariotipo normal.

Se presentó 1 caso con fémur y humero corto, correspondiente a cariotipo anormal ambos marcadores con trisomía 13 y 21 respectivamente.

Tabla 5. Relación entre marcador presente y cromosomopatía.

Marcador positivo	Cromosomopatía			Cariotipo
	TOTAL	NO	SI	
Ausencia de hueso nasal	21	0	21	Trisomía 21 Trisomía xxx
Arteria subclavia derecha aberrante	0	0	0	-
Ventriculomegalia	1		1	Trisomía 21
Pliegue nuchal aumentado	13	5	8	Trisomía 21 Síndrome de Turner
Intestino hiperecogénico	1	0	1	Trisomía 18
Foco Ecogénico intracardiaco	4	3	1	Trisomía 21
Fémur corto	1	0	1	Trisomía 13
Humero corto	1	0	1	Trisomía 21
Megavejiga	4	2	2	Síndrome XXX Trisomía 13
Onfalocele	7	5	2	Trisomía 18
Otros	11	6	5	Sd klinefelter

Fuente: Expediente clínico

En cuanto al análisis entre presencia o ausencia de marcador ultrasonográfico y presencia o ausencia de cromosomopatía (Tabla 6), del total de 51 casos con marcador ultrasonográfico positivo 25 pacientes resultaron con cariotipo anormal, con un valor predictivo positivo de 92, valor predictivo negativo de 49, sensibilidad de 96.15% y especificidad de 31.5%, con p estadísticamente significativa.

De los 13 casos reportados con marcador ultrasonográfico ausente, únicamente 1 caso se reportó con cariotipo anormal, efectuándose estudio citogenético por angustia materna.

TABLA 6. Relación entre marcadores ultrasonográficos positivos y el diagnóstico citogenético.

MARCADORES ULTRASONOGRAFICOS	CROMOSOMOPATIAS		
	TOTAL	NO	SI
Ausente	13	12	1
Presente	51	26	25
Total	64		64

Fuente: Expediente clínico

P estadísticamente significativa

VPP: 92

VPN: 49

Sensibilidad: 96.15%

Especificidad: 31.5%

Valor de P: 0.0096

**Factores de riesgo más frecuentes relacionados en la detección de marcadores de segundo trimestre de cromosomopatías positivos, en el lugar y periodo de estudio.**

El factor de riesgo más frecuente lo ocupó la edad materna avanzada, definiéndose esta como a toda paciente con 35 años cumplidos al momento del estudio ultrasonográfico.

La presencia de 2 o más marcadores ultrasonográficos, confirieron en su totalidad de casos (6 pacientes) cariotipo anormal, siendo el pliegue nucal y hueso nasal ausente los marcadores más frecuentemente asociados.

El tercer factor de riesgo correspondió el antecedente de un hijo previo con cromosomopatía. Así mismo se observó un aumento de la presencia de cariotipo anormal en aquellas pacientes con al menos 2 gestas previas al momento del estudio.

Tabla 7. Factor de riesgo relacionado con Marcadores ultrasonográficos positivos para cromosomopatías.

FACTOR DE RIESGO	CARIOTIPO		
	TOTAL	NORMAL	ANORMAL
Edad	49	30	19
Gesta	4	1	3
Más de 2 marcadores positivos	6	0	6
Antecedentes de hijo con cromosomopatía	5	1	4

Fuente: Expediente clínico

## **DISCUSION**

Con respecto a la edad materna predominante en nuestro estudio con una media de 36.35 años+/-, guarda relación estrecha con diferentes estudios, concordando con la literatura internacional, que asegura, como Nicolaides, que toda mujer tiene cierto riesgo de tener un hijo/a con un defecto cromosómico. El riesgo medio depende de la edad materna, el cual aumenta a partir de los 35 años.

Es así como el método tradicional de screening de defectos cromosómicos se basa en la edad materna. En la población general de mujeres embarazadas el riesgo tener un feto con Síndrome Down (trisomía 21) es de 1 de cada 500 embarazos. Por lo tanto, en 100,000 embarazos hay aproximadamente 200 con trisomía 21. En muchos países desarrollados alrededor de un 20% de las mujeres embarazadas tienen 35 años o más. Este grupo de mujeres embarazadas contiene aproximadamente la mitad de fetos con trisomía 21 (100 de un total de los 200); la otra mitad de fetos con trisomía 21 se encuentra en el grupo de edad por debajo de los 35 años.

La cromosomopatía más frecuente reportada por nuestro estudio fue la trisomía 21, la cual es, la aberración cromosómica más frecuente, concordando con la literatura internacional.

Este hallazgo guarda relación directa con la media de edad materna al momento del estudio de marcadores de segundo trimestre. Es así como en el periodo y lugar de estudio fue la trisomía 21 con un 14% del total de la muestra (9 pacientes), la más frecuente alteración., guardando relación con le edad media dentro del estudio.

Los reportes internacionales refieren que el riesgo de trisomía 21 aumenta con la edad materna y disminuye con el avance de la gestación, ya que un 30% de fetos afectos muere de forma espontánea entre las 12 y 40 semanas del embarazo, según la literatura internacional ,lo que concuerda con nuestro estudio, tomando en cuenta que la edad fue el principal factor de riesgo para la presencia de marcadores ultrasonográficos de segundo trimestre, que ameritaron confirmación de cariotipo por estudio citogenético.

La trisomía 18 (Síndrome de Edwards) y trisomía 13 (Síndrome de Patau) son la segunda y tercera anomalía cromosómica más frecuente tras la trisomía 21 (Síndrome de Down), según literatura internacional.

Son alteraciones letales y la mayoría de fetos afectados mueren de forma espontánea durante el curso del embarazo. Lo que podría explicar el por qué el Síndrome de Turner se ubicó como la segunda cromosomopatía más frecuente en nuestro estudio y no las trisomías 13 y 18. Esto último no guarda relación con lo reportado en la literatura internacional.

Así mismo el riesgo para portar estas trisomías 18 y 13 aumenta con la edad materna y disminuye conforme avanza la gestación. La tasa de muerte fetal entre las 12 y las 40 semanas es de un 80%.

En cuanto a la relación de las pacientes con marcadores ultrasonográficos positivos y los resultados de cariotipo, tuvieron marcadores negativos 36 pacientes para un 56.25 %, todas con cariotipo normal y 28 pacientes presentaron al menos una alteración ecográfica, de los cuales 3 resultaron con cariotipo normal, con el pliegue nucal como único marcador reportado dentro de este grupo; el cual se puede observar en aproximadamente el 2 % de los fetos sin patología<sup>8</sup>.

El análisis de los marcadores en relación con los resultados cromosómicos (tabla 3), muestra que de las 19 pacientes con cromosomopatía, solo una tuvo marcadores negativos, que fue el caso con Síndrome de Down ya antes comentado, lo que muestra una importante asociación entre los marcadores positivos y el diagnóstico de aberraciones cromosómicas.

Los marcadores ecográficos son indicadores relativamente específicos, aunque no diagnósticos, de una determinada anomalía que permiten individualizar el riesgo. La asociación de ellos incrementa las tasas de detección de defectos congénitos.

Es así como nuestros resultados concuerdan con la literatura internacional, en la cual se especifica, que 2 o más marcadores ultrasonográficos positivos, durante el estudio ultrasonográfico, tienen mayor probabilidad de presentar cariotipo anormal hasta del 100%.

Un grupo importante de autores están de acuerdo con que muchas de las indicaciones para estudio prenatal citogenético se basan en la combinación de un marcador suave más el pliegue nucal (PN) aumentado, la existencia de dos marcadores o más, o simplemente una anomalía estructural mayor que justifique la indicación del proceder invasivo.

Este estudio ha mostrado la utilidad de los marcadores ecográficos positivos del segundo trimestre en nuestro medio, como indicadores de riesgo de cromosomopatías.

Lo anterior conlleva a determinar si el diagnóstico citogenético prenatal tiene indicación médica precisa, al modificar los riesgos individuales establecidos *a priori*.

La proporción de casos con síndrome de Down en nuestros pacientes, es baja. Este resultado tiene un comportamiento similar al reportado por *Nicolaides* en una investigación, utilizando un solo marcador como predictor de anomalías cromosómicas. Él evalúa dicha proporción en pacientes de bajo riesgo, siendo de 1 en 1 132, y en un grupo de alto riesgo, siendo de 1 en 770. Sin embargo, mostró que las posibilidades de detección de cromosopatías mejoraban cuando se combinaban dos o más marcadores.<sup>26</sup>

He mencionado, como la edad materna representa un factor de riesgo, así como la presencia de más de dos marcadores ultrasonográficos. El tercer lugar en cuanto a factor de riesgo encontrado en nuestro estudio es el antecedente de hijo con cromosopatía. Según lo referido por los Protocolos del Clinic de Barcelona, en cuanto a riesgos para recurrencia de una anomalía cromosómica (en una misma gestante) se ha estimado tradicionalmente en un 1 % y por tanto se recomendaba siempre prueba invasiva. Actualmente el riesgo de recurrencia se puede estimar de manera más exacta.

## **CONCLUSIONES:**

- 1- Existe una asociación entre los marcadores ultrasonográficos de segundo trimestre positivos y el diagnóstico citogenético de aberraciones cromosómicas.
- 2- La cromosomopatía más frecuente detectada por los marcadores ecográficos de segundo trimestre, en el periodo y lugar de estudio fue la Trisomía 21.
- 3- A mayor edad materna, mayor riesgo de presentar al menos 1 marcador ultrasonográfico de segundo trimestre alterado y por tanto el riesgo de cromosomopatía es mayor

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Cerrillo HM, Yerena MC, González PME, Godoy H et al. Amniocentesis genética en población de alto riesgo. Experiencia en 3,081 casos. Ginecol Obstet Mex 2009; 77(4):173-1982
2. Colectivo de autores. Cuadernos de Medicina Reproductiva. México: Médica Panamericana; 2001.
3. Benavides A. Consejo genético. Curso sobre prevención de Deficiencias. Madrid: Artegraf; 1992.
4. Heath V, Nicolaides K, Características ecográficas de las anomalías cromosómicas. Ecografía del Segundo trimestre. En: Nicolaides K, Falcón O. La Ecografía de las 11-13+6 Semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres 2004.
- 5.- Arenas Gamboa J, Ramirez Martinez J.A. Diagnostico Prenatal con Ultrasonido Marcadores Blandos en el segundo trimestre. Obstetricia Integral Siglo XXI.  
<http://www.bdigital.unal.edu.co/2795/26/9789584476180.23.pdf>
- 6- Guía clínica diagnóstica prenatal de las anomalías cromosómicas y monogénicas: estimación de riesgos. Unidad clínica de diagnóstico prenatal, área de medicina fetal, Servicio de Medicina Materno-fetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia y Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona. Protocolos. Marzo 2014.
7. Bunduki C, Cate S, Ball S. Multiple marker screening for Down Syndrome Whom should we screen? Jam Board Fam Pract.1999;12:367.
8. Scuant JK, Senat MV, Audibert F, Ville Y. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. Prenat. Diagn. 2002;22:345-

## **BIBLIOGRAFIA**

9. Zelop CM, Benn P, Borgides AF, Egan JF. Variation of fetal nasal bone length in second trimestre fetuses according to race and ethnicity. *J Ultrasound Med.* 2005;(24):1487-9.
10. Odibo AO, Sproat L, Parra C, Odibo L. Evaluag the efficiency of using second trimestre nasal bone hipoplasia as a single or a combined marker for fetal aneuploidy. *JUltrasound Obstet Méd.* 2006;25:437-41.
11. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Poter TF. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and ventriculomegaly are associated with obstetric complications; a population- based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1446-57.
12. Screening for fetal chromosomal abnormalities. ACOG. Practice Bulletin No. 77. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2007;109:217-27.
13. Smith Bindman R, Smith GC, Nelson SM, Deeks J. Second- trimestre ultrasound to defect fetuses with Down syndrome. (Meta- analysis). *JAMA.* 2001;285:1044-55.
14. American college of obstetricians and gynecologists. Maternal serum screening. ACOG Educational Bulletin; 2005.
15. Taipale P, Ammala M, Salonen R, Hiilesmaa V. Two-stage ultrasonography in screening for fetal anomalies at 13-14 and 18-22 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Dec;83(12):1141-6.
16. Screening for fetal chromosomal abnormalities. ACOG. Practice Bulletin No. 77. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2007;109:217-27.
17. Chaoui R, Rake A, Heling KS. Aortic arch with four vessels: aberrant right subclavian artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(1):115-117.
18. Bravo C, Gámez F, Pintado P, De León-Luis J, Pérez R, Aguarán A. Prenatal aberrant right subclavian artery: a hereditary malformation? *J Ultrasound Med* 2012;31(5):813-815.

## **BIBLIOGRAFÍA**

19. Casey ED, Donnelly M, McCaul CL. Severe retropharyngeal abscess after the use of a reinforced laryngeal mask with a Bosworth introducer. *Anesthesiology* 2009;110(4):943-945.

20. Yagel S, Arbel R, Anteby EY, Raveh D, Achiron R. The three vessels and trachea view (3VT) in fetal cardiac scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(4):340-345.

21. Kent PD, Poterucha TH. Images in clinical medicine. Aberrant right subclavian artery and dysphagia lusoria. *N Engl J Med* 2002;346(21):1637.

22. Chaoui R, Thiel G, Heling K. Prevalence of a right subclavian artery (ARSA) in fetuses with chromosomal aberrations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:414.

23. Borenstein M, Minekawa R, Zidere V, Nicolaidis KH, Allan LD. Aberrant right subclavian artery at 16 to 23 + 6 weeks of gestation: a marker for chromosomal abnormality. *Ultrasound*

*Obstet Gynecol* 2010 ;36(5):548-552.

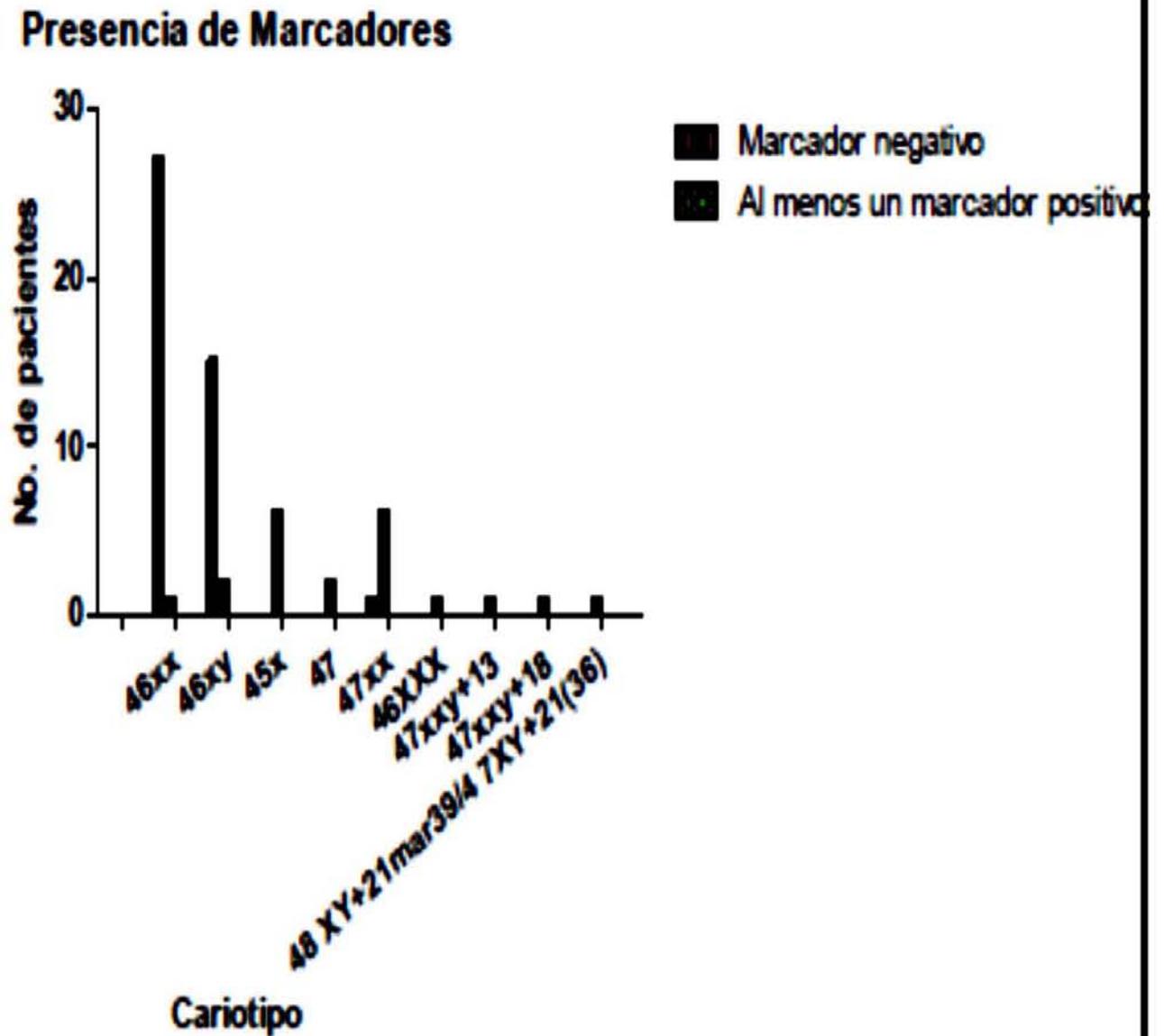
24. González R, Dezerega D. Contribución de la ecografía rutinaria en el periodo 22 a 26 semanas al diagnóstico de anomalías congénitas. Experiencia de 2 años. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005

25. Vintzileos AM, Campbell WA, Guzman ER. Second- trimester . *Ultrasound markers for deletion of trisomy 21. Obstet Gynecol.* 1997;89:941-44.

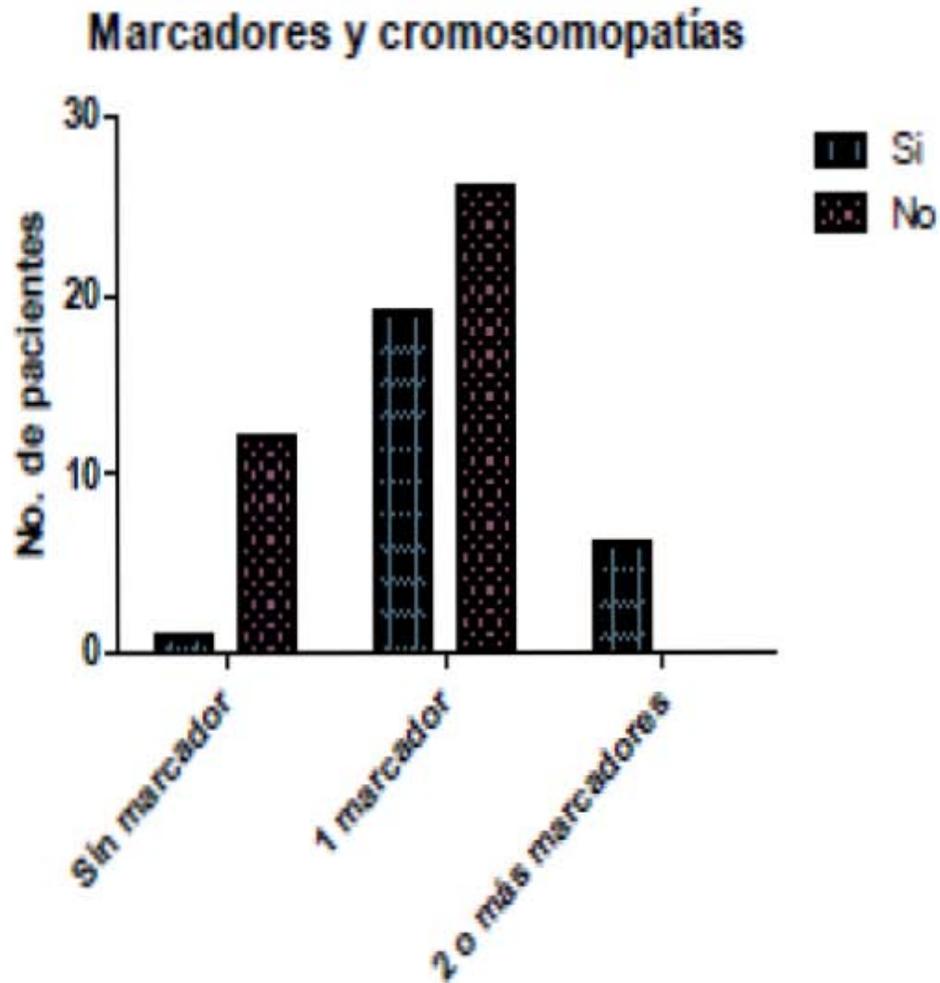
26. Hyett JA, Sonek JD, Nicolaidis KH. Increased Nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1005-21.

## ANEXOS

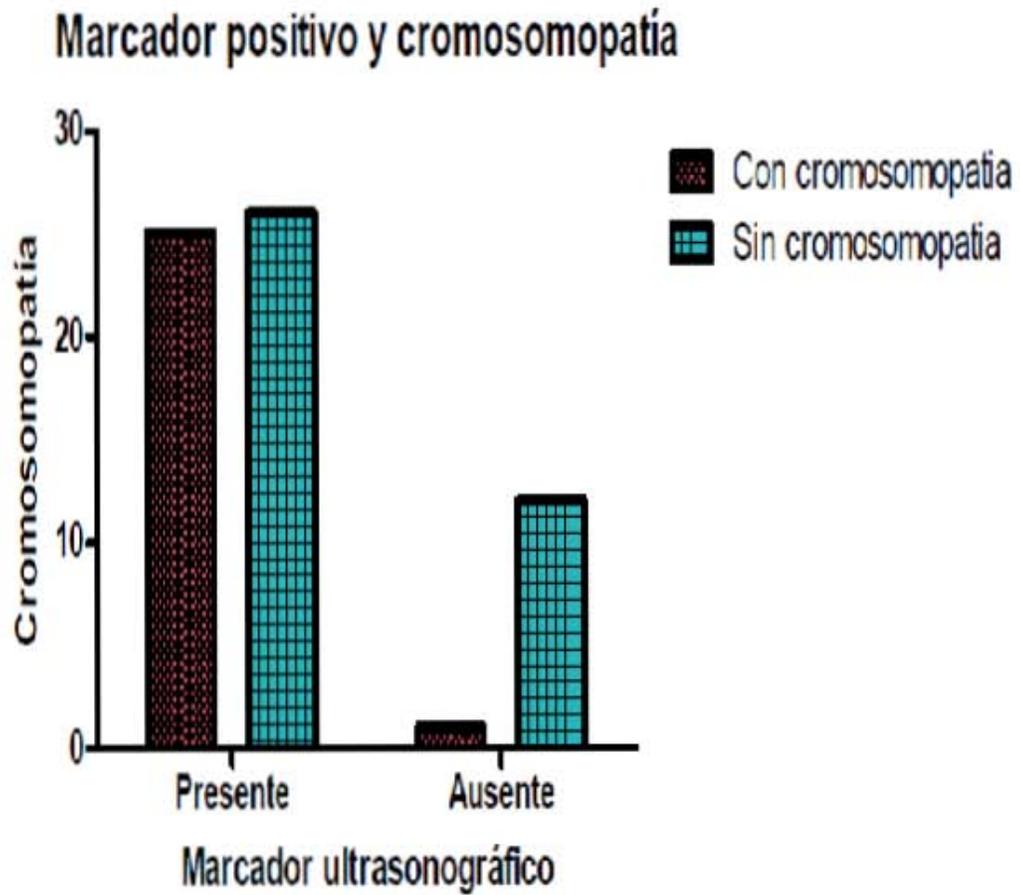
Grafico 1. Comportamiento de los marcadores ultrasonográficos en relación a resultados de cariotipo



**Grafico 2. Distribución de pacientes según la presencia de marcadores ultrasonográficos y su correlación con Cariotipo**



**Gráfico 3: Relación entre marcadores ultrasonográficos positivos y el diagnóstico al nacimiento**





**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**



Ficha de recolección de Datos codificada

Marcadores ultrasonográficos de cromosopatías del segundo trimestre y su correlación al nacimiento en pacientes del servicio de medicina materno fetal, C.M.N 20 de noviembre de enero 2013 a diciembre 2014.

Nombre de la madre: \_\_\_\_\_

Numero de caso: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

1-Edad materna en años

(1)- 15-25/\_\_\_/ (2)-26-35 /\_\_\_/ (3)- ≥35/\_\_\_/

2.Antecedentes Ginecobstétricos

Paridad o Gestación

(0)-Primigesta/\_\_\_/ (1)-Bigesta/\_\_\_/ (2)-Multigesta/\_\_\_/

3-Edad Gestacional para Marcadores

(1) 16-18 (2) 19-21 (3) -≥21

4- Edad gestacional al momento de estudio citogenético

(1) 20-22 (2) 22-24 (3) -≥25

5- Resultado de cariotipo

(1) Normal /\_\_\_/ (2) Anormal /\_\_\_/

6- Marcador ultrasonográfico presente:

(1)ARSA /\_\_\_/ (2) HN ausente /\_\_\_/ (3) Pliegue nucal aumentado/\_\_\_/  
(4) Ventriculomegalia /\_\_\_/ (5) Intestino hiperecogenico /\_\_\_/ (6) Pielectasia /\_\_\_/  
(7) Foco hiperecogenico intracardiaco /\_\_\_/ (8) Fémur corto/\_\_\_/ (9) Húmero corto /\_\_\_/ (10)  
/\_\_\_/ Malformaciones

7- Resultado de cariotipo

1) Trisomía 21 /\_\_\_/ (2) Trisomía 13 /\_\_\_/ (3) Trisomía 18/\_\_\_/ (4) Sd Turner /\_\_\_/ (5)  
Poliploidia/\_\_\_/ (6) Triple x /\_\_\_/ (7) Otros

8- Factor de riesgo

1) EMA /\_\_\_/ (2) Antecedentes de hijo con cromosopatía /\_\_\_/ (3) 1 Marcador presente/\_\_\_/  
(4) 2 o más marcadores presentes (5) Otros