

# *Pesquisaje de trastornos cromosómicos mediante marcadores ultrasonográficos del primer trimestre*

**Revista Médica Electrónica 2006;28(4)**

HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO "ELISEO NOEL CAAMAÑO". MATANZAS.

Departamento Provincial de Genética Médica Matanzas

Pesquisaje de trastornos cromosómicos mediante marcadores ultrasonográficos del primer trimestre.

Investigation about the chromosome disorder by means of ultrasonographic scorers in the first trimester.

## **AUTORES**

Dra. María E. Domínguez Pérez (1)

Dra. Elsa Luna Ceballos (2)

Dra. Aurora Núñez Portal (3)

(1) Especialista de 1er. Grado en Radiología

(2) Especialista de 1er. Grado en Genética Médica

(3) Especialista de 1er. Grado en Radiología

**E-mail:genetica.mtz@infomed.sld.cu**

## **RESUMEN**

Los marcadores ultrasonográficos del primer trimestre se describen actualmente como una herramienta de gran utilidad para la selección de pacientes con riesgo de alteraciones cromosómicas, por lo que nos propusimos evaluar la utilidad de los mismos en nuestra población, ya que su empleo masivo puede tener un impacto futuro en la reducción de estas afectaciones. En el estudio prospectivo donde se valoró la Frecuencia Cardíaca Fetal, la Translucencia Nucal y el Hueso Nasal a todas las gestantes que acudieron a consulta entre las 11 y las 13+6 semanas. En todos los casos con  $TN > = 3$  mm o con 2 o más marcadores positivos se indicó Diagnóstico Prenatal Citogenético. En los embarazos que llegaron al término se procedió al examen clínico de los Recién Nacidos, y se indicó cariotipo de ser necesario. En los embarazos interrumpidos se realizó estudio anatomopatológico y cromosómico del producto. Fueron evaluados 625 fetos y se presentaron tres aneuploidias. Se observaron 31 casos con algún marcador positivo y en este grupo encontraron dos de las tres aberraciones cromosómicas diagnosticadas. Se calculan los indicadores de eficiencia de cada marcador para la selección de mujeres con riesgo de tener hijos afectados cromosómicamente. La Translucencia Nucal mostró la mayor sensibilidad (66,6 %) y la Frecuencia Cardíaca fetal y el hueso nasal mostraron una sensibilidad del 33,3 %. Consideramos que constituyen un instrumento de gran utilidad en nuestro medio, el cual debe ser generalizado a toda la atención primaria y aplicados en conjunto para la estimación del riesgo fetal.

## **DESCRIPTORES (DeCS):**

**ULTRASONOGRAFÍA PRENATAL/ métodos**

**ABERRACIONES DE CROMOSOMAS/ genética**

**MUERTE FETAL/ etiología  
HUMANO  
EMBARAZO**

**INTRODUCCIÓN**

Las anomalías cromosómicas son causa importante de muerte prenatal y deficiencia mental en la infancia, por lo que cada día se trata de buscar métodos que permitan la selección de gestantes de alto riesgo para estos trastornos. Entre los signos ecográficos que permiten la sospecha desde el primer trimestre de gestación se encuentran la medición de la Translucencia Nucal (TN), la valoración del hueso nasal y las alteraciones de la Frecuencia Cardíaca Fetal (FCF). (1-6) Una característica común de la trisomía 21 (T-21) es la presencia de una nariz pequeña. Estudios ecográficos han informado que en alrededor del 60 al 70 % de los fetos con T-21 no se observa el hueso nasal en este tiempo gestacional, reportándose también su ausencia en el 50 % de los fetos con T 18 y en el 30 % de los fetos con T 13. (2)

La FCF puede variar en algunas alteraciones cromosómicas describiéndose en la trisomía 13 y el síndrome de Turner una taquicardia, y en la trisomía 18 y las triploidias una bradicardia, estimándose también que el incremento de la TN permite identificar más del 76,8 % de los casos de T- 21 con un rango de falsos positivos del 4,2 %. (1,2,6-10)

En nuestro país existe un programa para el Diagnóstico Prenatal Citogenético (DPC) en mujeres mayores de 37 años, pero la inmensa mayoría de las gestantes se encuentran por debajo de esta edad, por lo que la búsqueda de medios de selección en esta gran población debe constituir una prioridad. El perfeccionamiento de la técnica es siempre importante, pues existen secuelas emocionales, médicas, sociales y económicas impuestas por un hijo nacido con una afección congénita y es de suma importancia para el asesor genético contar con datos de nuestra propia experiencia al asesorar a los padres de un feto afectado, por lo que nos propusimos evaluar la utilidad de estos marcadores ultrasonográficos en nuestro medio empleándolos masivamente, lo que permitirá en un futuro una utilización más óptima del DPC y un incremento en el número de diagnósticos.

**MÉTODO**

Se realizó un estudio prospectivo en el Departamento Provincial de Genética de Matanzas; midiéndose la TN, la FCF y valorándose el hueso nasal en todas las gestantes que acudieron a la consulta entre las 11 y las 13.6 semanas de embarazo.

La medición de la TN se realizó según los criterios establecidos por Nicolaides (1,2) y se valoró como alterada cuando su medida fue  $\geq$  a 3 mm . Se considero taquicardia cuando la FCF se encontraba por encima de 170 Latidos Por Minuto (LPM) y bradicardia cuando estuvo por debajo de 155 LPM y el hueso nasal se consideró patológico cuando estaba ausente. Se les realizó DPC a todos los casos que presentaron TN incrementada o dos o más marcadores positivos. En todos los embarazos que llegaron al término se procedió al examen clínico de los RN y se indicó cariotipo en los casos que lo requirieron. En los embarazos interrumpidos se procedió al estudio anatomopatológico y cromosómico del producto. Los datos fueron procesados analizando la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, positivos y negativos, la tasa de falsos positivos y negativos. La forma de calcular cada uno de estos parámetros se resume a continuación. (11)

Enfermo Sano

Test positivo a b

Test negativo c d

Sensibilidad =  $a/a+c$  Especificidad =  $d / b + d$  VPP =  $a / a + b$  VPN =  $d / c + d$

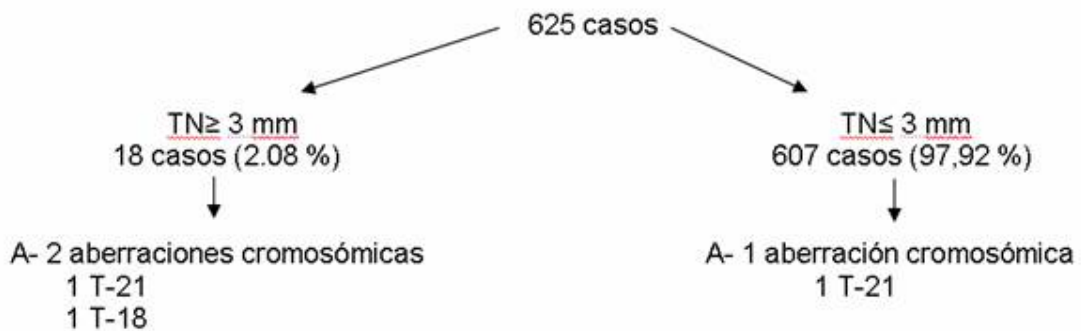
Tasa de FP =  $1 - \text{Especificidad}$  Tasa de FN =  $1 - \text{Sensibilidad}$

## RESULTADOS

La muestra estuvo formada por 625 embarazadas que fueron evaluadas en el primer trimestre. La edad materna promedio fue de 27 años, variando desde 15 hasta 43 años, siendo el 91,3 % de la muestra mujeres menores de 35 años y el 7 % restante de 35 años o más. Se resentaron tres aberraciones cromosómicas en el estudio. Se observaron 29 casos con algún marcador positivo y en este grupo encontraron dos de las tres aberraciones cromosómicas diagnosticadas. En 609 casos el embarazo llegó al término, hallándose entre estos RN una T- 21 que no presentó ningún marcador positivo constituyendo el falso negativo de la muestra y que no tenía indicación de DPC tampoco por edad materna, pues se trataba de una gestante de 18 años. La otra T- 21 diagnosticada presentó una TN incrementada asociada a una ausencia del hueso nasal y la trisomía 18 una TN incrementada asociada a una alteración de la FCF , presentando además el feto una cardiopatía compleja. En el diagrama 1,2 y 3 se observa relación entre cromosomopatías y signo ultrasonográfico positivo.

**Los indicadores de eficiencia de los tres marcadores como instrumento de selección de mujeres con alto riesgo de presentar trastornos cromosómicos se presentan en las tablas 1, 2,3.**

**Diagrama 1 Evolución de los casos según valor de la TN**



**Tabla No. 1**

**Indicadores de utilidad para la TN  $\geq$  3 mm como criterio de selección de gestantes para la realización de Diagnóstico Prenatal Citogenético.**

	Cromosopatía Presente	Cromosopatía Ausente
TN $\geq$ 3mm	2	16
TN < 3mm	1	606
Sensibilidad= $2/3$ a 0.66 66,6 % Especificidad= $1786/1820=0.981$ a 98,1% VPP= $2/18=0,111$ a %11,1% VPN= $1787/1820=0.987$ a 98,7%		Tasa de FP= $1-0.981$ a 0,019 a 1.9 % Tasa de FN= $1-0,66$ a 0,34 a 34 %

**Diagrama 2 Evolución de los casos según alteraciones de la FCF**

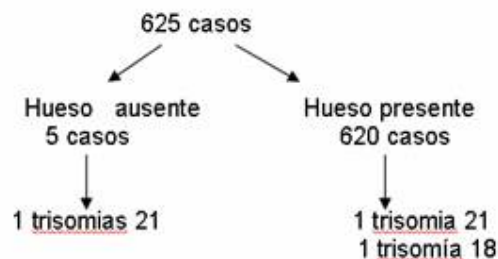


**Tabla No. 2**

**Indicadores de utilidad para la Frecuencia Cardíaca Fetal como criterio de selección de gestantes para la realización de Diagnóstico Prenatal Citogenético.**

	Cromosopatía Presente	Cromosopatía Ausente
FCF alterada	1	7
FCF normal	2	613
Sensibilidad= $2/3$ a 0.333 a 33,3 % Especificidad= $615/620=0.991$ a 99.1% VPP= $1/8=0,125$ a 12,5 % VPN= $613 /615=0.996$ a 99.6 %		Tasa de FP= $1-0.991$ a 0,009 a 0.9 % Tasa de FN= $1-0,333$ a 0,667 a 66,7 %

**Diagrama 3 Evolución de los casos según alteraciones del hueso nasal**



**Tabla No. 3**

**Indicadores de utilidad para el hueso nasal como criterio de selección de gestantes para la realización de Diagnóstico Prenatal Citogenético.**

	Cromosopatía Presente	Cromosopatía Ausente
Hueso ausente	1	4
Hueso presente	2	618
Sensibilidad= $1/3 \approx 0,33 = 33,3 \%$ Especificidad= $618/622 = 0,993 \approx 99,3 \%$ VPP= $1/5 = 0,20 \approx 20 \%$ VPN= $618/620 = 0,996 \approx 99,6 \%$		Tasa de FP= $1 - 0,993 \approx 0,007 \approx 0,7 \%$ Tasa de FN= $1 - 0,33 \approx 0,67 \approx 67 \%$

## DISCUSIÓN

En el estudio consideramos como patológica toda TN mayor de 3 mm . Los límites de corte utilizados en la literatura revisada varían entre 2.5mm a 4mm (1,2,12-14) y más recientemente se utilizan valores de acuerdo a la edad gestacional, lo cual ha contribuido a mejorar la eficiencia de este marcador; pero consideramos que la sensibilidad demostrada para este valor de corte en nuestra población nos resultó de gran utilidad.

Por el método de selección empleado en nuestro medio, que toma en consideración la edad materna  $\geq 37$  como parámetro para la indicación de DPC, se hubiese diagnosticado solamente un 25 % (1/3) de los fetos afectados. De los tres marcadores utilizados en nuestra muestra la TN resultó la de mayor sensibilidad tal y como se reporta en la literatura (1-5,14) con una sensibilidad de 66,6 %, una especificidad de 98,1 % y una tasa de falsos positivos de 1,9 %, siendo capaz de identificar 2/3 de los trastornos cromosómicos detectados. La FCF y el HN sólo mostraron una sensibilidad del 33,3 %, valor que se acerca al reportado para la edad materna como criterio de selección de gestantes en riesgo, el cual se encuentra entre el 25 y el 30 %, no obstante consideramos que todos pueden resultar de ayuda y deben ser usados en conjunto. A mayor número de marcadores positivos mayor riesgo de presentar una aneuploidia y esta información debe ser tomada en consideración a la hora de ofrecerle el asesoramiento genético a la pareja y tomar una decisión sobre la realización de un proceder invasivo para la determinación del cariotipo.

Es de extrema importancia explicar que estos marcadores no poseen un valor diagnóstico, sino de selección, y que la negatividad de los mismos no elimina

completamente la posibilidad de tener una alteración cromosómica, pero disminuye el riesgo fetal. De la misma manera que la positividad no significa un cariotipo anormal, pero colocará a la paciente en un grupo de alto riesgo al compararla con otras gestantes de su misma edad, siendo necesario una complementación a través de un examen invasivo para realizar el cariotipo fetal. La utilización de estos marcadores establecería un grupo de riesgo no muy grande y donde se encuentra la mayor proporción de fetos aneuploides e incluso malformados, por lo cual consideramos que vale la pena tener en cuenta estos signos al indicar el DPC. Nuestros laboratorios de citogenética cuentan con el equipamiento y el personal técnico capacitado para asumir este pequeño grupo de mujeres y el gasto económico que esto implicaría es justificable si consideramos el impacto que tendría en el diagnóstico de aneuploidías en nuestra población. Varios son los beneficios de un diagnóstico precoz de anomalías cromosómicas antes del nacimiento, y los marcadores ultrasonográficos del primer trimestre han demostrado ser una importante herramienta para lograr este objetivo. Las parejas que presentan fetos afectados podrán decidir de una forma consciente por la opción de tener o no su hijo conociendo de antemano su discapacidad y le permitirá al genetista brindarle un mejor asesoramiento en etapas tempranas del embarazo. De decidir la continuación del embarazo le permite obtener a los padres una mayor orientación sobre los futuros problemas de su hijo, permitiéndoles prepararse para afrontar el reto de la discapacidad.

En nuestro país, por las limitaciones económicas actuales, no es posible el uso masivo de marcadores bioquímicos para realizar la estimación del riesgo, pero consideramos que en estos momentos nuestra Revolución ha sido capaz de acercar los servicios de ultrasonografía a toda la atención primaria. Constituye un reto para el personal de Salud el establecimiento y generalización de la ultrasonografía del primer trimestre en la comunidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nicolaides KF, Sebire NJ, Snijders JM. The 11-14 week scan. The diagnosis of fetal abnormalities. New York : The Parthenon Publishing Group; 1999.
2. Nicolaides K H, Falcon O. La ecografía de las 11-13+6 semanas. Londres: Fetal medicine foundation; 2004.
3. Malone FD. First-trimester or second-trimester screening or both, for Down's syndrome. *N engl j med* 2005; 353(19): 2001-14
4. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am j obstet gynecol* 2004 ; 191(1): 45-67.
5. Dugoff L. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study .*Am j obstet gynecol* 2004;191(4): 446-51.
6. Viora E, Masturso B, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Campogrande M. Ultrasound evaluation of nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses.*Prenat diagn* 2003; 23(4): 784-7.
7. Cicero S, Brinda R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides K. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free-Beta hCG and PAPP-A at 11-14 weeks. *Prenat diagn* 2003; 23(2): 306-10.
8. Cicero S, Brinda R, Rembouskos G, Tripsanas C, Nicolaides K. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 weeks of gestation. *J matern fetal neonatal med* 2002; (6): 400-2.

9. Sonek JD, Nicolaides K. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am j obstet gynecol* 2002; 186(1): 139-41.
10. Cicero S, Cursio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2002 ; 359(4): 1344-5.
11. De León NE. Evaluación del diagnóstico prenatal ultrasonográfico para malformaciones cardiovasculares en pacientes de alto riesgo. Matanzas:MINSAP; 1999.
12. Gyselaers WJ. Audit on nuchal translucency thickness measurements in Flanders, Belgium: a plea for methodological standardization. The clinical evaluation and pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound obstet gynecol* 2004 ;24(5): 511-5.
13. Huizen ME, Pighetti M, Bijlsma EK, Knecht AC, Bilardo CM. Increased nuchal translucency thickness: a marker for chromosomal and genetic disorders in both offspring and parents. *Ultrasound obstet gynecol* 2005; 26(7): 793-4.
14. Maymon R, Herman A. The clinical evaluation and pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency. *Clin genet* 2004 ; 66(5): 426-36.

## **SUMMARY**

The ultrasonographic scorers of the first trimester are now described as a useful tool to select patients with risks of chromosomes disturbances, that is why we evaluate their benefits in our population, taking into consideration that its employment could have a future impact in the reduction of these affections. In the prospective study in which the Heart Case Fetal frequency, the Nape translucent and the Nasal bone were valued in all pregnant who came to consult themselves between the 11 and the 13 weeks. In all TN cases = 3mm or with 2 or more positives scorers there were Cytogenetics prenatal diagnosis. In the finish pregnancies the clinic inspections of the new born indicate the Cariotype if it was necessary. In the interrupted pregnancies an anatomopathology and chromosome studies were made. 625 fetus were evaluated and 3 aneuploidies were presented. 31 cases were observed with some positive scorers and in this group 2 of the 3 chromosome aberrants were found. We calculate each score to select women with risks in having affected children. The Nape translucent demonstrated the highest sensibility (66.6%) and the Heart Case Fetal frequency as well as the Nasal Bone showed a sensibility of 33.3%. We consider that they are a useful tool in our environment.

## **KEY WORDS**

**ULTRASONOGRAPHY, PRENATAL/methods**  
**CHROMOSOME, ABERRATIONS/ genetics**  
**FETAL DEATH/ etiology**  
**HUMAN**  
**PREGNANCY**

## **CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO**

Domínguez Pérez. M E, Luna Ceballos E, Núñez Portal A. Pesquisaje de trastornos cromosómicos mediante marcadores ultrasonográficos del primer trimestre. *Rev*

méd electrón[Seriada en línea] 2006; 28(4). Disponible  
en: URL: [http://www.cpimtz.sld.cu/revista\\_medica/año\\_2006/vol4\\_2006/tema11.htm](http://www.cpimtz.sld.cu/revista_medica/año_2006/vol4_2006/tema11.htm). [consulta: fecha de acceso]