

## MARCADORES ECOGRÁFICOS DEL SEGUNDO TRIMESTRE COMO INDICADORES DE RIESGO DE CROMOSOMOPATÍAS

Second trimester echographic markers as chromosome-diseases risk indicators

### RESUMEN

Los marcadores ecográficos del segundo trimestre, han revolucionado la estimación del riesgo para cromosomopatías, permiten identificar gestantes con riesgo incrementado.

**OBJETIVOS:** realizar una evaluación preliminar de los marcadores ecográficos del segundo trimestre, como indicadores de riesgo para cromosomopatías, en pacientes que se realizaron diagnóstico prenatal citogenético.

**MÉTODOS:** se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal, con el objetivo de realizar una evaluación preliminar de la utilidad de los marcadores. Para la realización de esta investigación fueron revisadas todas las historias clínicas de las gestantes que se sometieron a estudio citogenético en el Departamento Provincial de Genética de Ciudad de la Habana, perteneciente al Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro", en el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2007. De ellas, se estudiaron 230 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, constituyeron la muestra para estudio.

**RESULTADOS:** de las 15 pacientes con cromosomopatías, solo una tuvo marcadores negativos, lo que muestra una asociación de marcadores positivos y diagnóstico de aberraciones cromosómicas. Los marcadores que mostraron mejor valor predictivo fueron el Higroma Quístico, el CIUR y el Pliegue Nucal aumentado.

**CONCLUSIONES:** cuando no existen marcadores ecográficos positivos del segundo trimestre, esto permite afirmar con una probabilidad de 98 % que el producto de la gestación no posee una alteración cromosómica. Palabras clave: Marcadores ecográficos, diagnóstico prenatal, alteración cromosómica, pliegue nucal.

### ABSTRACT

Second trimester echographic markers have revolutionized the risk estimation for chromosome diseases, allowing to identify an increase risk in pregnant.

**OBJECTIVES:** to carry out a preliminary assessment of second trimester echographic markers like risk indicators for chromosome diseases in patients with a cytogenetics prenatal diagnosis.

**METHODS:** a cross-sectional, descriptive and retrospective study was conducted to make a preliminary assessment on markers usefulness. In this assessment all clinical records of pregnant with cytogenetics study were reviewed in Provincial Genetics Department of Havana City from "Ramón González Coro": Gynecology and Obstetrics Hospital between January, 2006 and December, 2007. From that total, 230 pregnant seen in this consultation were studied to assess the second trimester echographic markers more frequent like risk indicators of chromosome diseases, were the study sample.

**RESULTS:** from the 15 patients presenting with chromosome diseases, only one had negative markers, showing a relation between positive markers and diagnosis of chromosomal aberrations. Markers with a better predictive value were Cystic Hygroma, IUGR and an increased nuchal fold.

**CONCLUSIONS:** when there are not second trimester positive echographic markers, it allows confirm with a 90% of probability that fetus has not chromosomal alteration.

Key words: Echographic markers, prenatal diagnosis, chromosomal alteration, nuchal fold.

## INTRODUCCIÓN

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. 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. 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 en países desarrollados.

Nuestro Sistema Nacional de Salud, desde el año 1983, estableció el Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético. Este programa inicialmente solo estuvo dirigido a mujeres con edad avanzada (mayores de 38 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 un defecto congénito. 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.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de tipo transversal. El universo lo constituyeron todas las gestantes que fueron sometidas a diagnóstico prenatal citogenético en el Departamento Provincial de Genética de Ciudad de la Habana, perteneciente al Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro", en el período comprendido entre enero del año 2006 y diciembre del año 2007. De ellas, se estudiaron 230 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.

### Criterios de inclusión

Todas las embarazadas que tenían antecedentes personales y familiares de cromosomopatías, o que en el segundo trimestre de la gestación se detectara al menos un marcador ecográfico positivo mayor o dos marcadores ecográficos menores, o la mezcla de ambos.

### Criterios de exclusión

Se excluyeron de la investigación las gestantes cuyo único riesgo fuera la edad materna avanzada, y que no residieran en Ciudad de la Habana, las pacientes que su riesgo no fuera de cromosomopatía (ejemplo: ser enferma o portadora de sicklemlia, hemofilia, fibrosis quística, etc.)

### Operacionalización de las variables

#### 1. 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 en el momento del estudio citogenético.** Se recogerá años cumplidos.
- **Pliegue nucal.** Se realizó su medición entre las 15-21 sem de gestación, se-

gún las disposiciones técnicas establecidas por la Fundación de Medicina Fetal de Londres. Se valoró tanto cualitativamente, utilizando como punto de corte 6mm y considerándose a partir de este como patológicos, y cuantitativamente utilizando tablas percentiladas propuestas por Nicolai-des. Se consideraron como positivos, valores por encima del 95 percentil.

- **Higroma quístico.** Se basa en la detección de una estructura quística a nivel de la región occipital del cuello, bilateral y septada.
- **Ventriculomegalia.** Es un hallazgo ultrasonográfico benigno, transitorio, pero puede ser el reflejo de una anomalía cromosómica. Es necesario medir el atrio o trígono. El valor normal es menor de 10mm. Se considera dilatación ligera: atrium entre 10-12 mm, y entre 12-14 mm, sospecha de hidrocefalia (borderline). Mayor de 14 mm, hidrocefalia franca.
- **Quiste de los plexos coroides.** Imagen quística a nivel de los plexos coroides. Se consideran quistes con mediciones mayor o igual a 3 mm.
- **Hiperecogenicidad intestinal.** Es el marcador más comúnmente usado dentro de las malformaciones del tracto digestivo. Existe dificultad para su valoración. La variable tiene carácter cualitativo.
- **Pielectasias renales.** 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.
- **Crecimiento intrauterino retardado (CIUR).** Circunferencia Abdominal (CA) pequeña para la edad gestacional. Se utilizaron tablas de biometría fetal para la EG teniendo en cuenta las medidas de las biometrías fetales, considerándose CIUR cuando la CA se encuentra por debajo del 10 percentil o 2DS.
- **Antecedentes patológicos personales (APP) y familiares (APF).** Varia-

bles cualitativas dadas por afecciones consideradas como factores de riesgo para cromosopatías.

### Variables control

Edad gestacional en el momento de realizarse el proceder: en semanas cumplidas a partir de la fecha de la última menstruación. Valorada de forma cuantitativa discreta.

### Variables dependientes

Diagnóstico citogenético: la clasificación del diagnóstico quedó conformada de la siguiente forma:

- 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.
- Para los estudios ecográficos se utilizó un equipo Medison 8800, con un transductor abdominal multifrecuencia entre 3,5 y 5 Mhz. Para el estudio citogenético se extrajo muestra de líquido amniótico o sangre del cordón, en dependencia del estudio indicado. Las pacientes sometidas a diagnóstico prenatal citogenético, ofrecieron su consentimiento informado para realizarse el examen.

Los datos fueron recogidos en una planilla de recolección de datos confeccionada en el Departamento Provincial de Genética de Ciudad de la Habana. Se tuvo como premisa ética el respeto a la privacidad de la información obtenida de las historias clínicas y el acceso restringido a la información por parte solo de la autora y los tutores de la investigación. Se creó una base de datos con el auxilio del Sistema Microsoft Excel del paquete Microsoft Office XP para el almacenamiento y posterior procesamiento de la información. 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 2007 y se realizaron los procesamientos estadísticos descriptivos a través de las opciones que brinda esta aplicación. Los resultados se presentan en gráficos y tablas confeccionados con el propio Microsoft Excel.

Se realizó una evaluación preliminar de estos marcadores y a cada uno de ellos se les calculó su sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos (VPP) y valores predictivos negativos (VPN). La información fue procesada en el paquete estadístico de SPSS 11.5.

**RESULTADOS**

Nuestra investigación abarcó una muestra de 230 gestantes cuyas edades oscilaban entre los 19 y los 40 años. En la tabla 1 mostramos la distribución de las pacientes, según el resultado del estudio citogenético. Del total de la muestra analizada, solo se diagnosticaron 15 cromosomopatías que representaron un 6,5 %. Más del 90 % de la población estudiada presentó un cariotipo normal para un 53,9 % de fetos masculinos y un 39,6 % del sexo femenino. La cromosomopatía más frecuente fue el síndrome de Down, representando un 2,61 % de la muestra.

**Tabla 1.** Distribución de las pacientes, según el diagnóstico citogenética

Variantes	Frecuencias	Porcentajes
46xx	91	39,6%
46xy	124	53,9%
Síndrome de Turner	4	1,74%
Trisomía 21	6	2,61%
Trisomía 13	1	0,43%
Trisomía 18	1	0,43%
Poliploidia	1	0,43%
Triple X	2	0,86%
Total	230	100

Fuente: Historias clínicas y registros del Centro provincial de Genética de Ciudad de La Habana.

La tabla 2 muestra el resultado del estudio de los marcadores ecográficos del segundo trimestre, relacionados con el diagnóstico cromosómico. El 78,6 % de los fetos con resultados cromosómicos normales, no presentaron marcadores ecográficos positivos. De las 15 pacientes con cromosomopatías, solo una tuvo marcadores negativos, lo que muestra asociación entre los marcadores positivos y el diagnóstico de aberraciones cromosómicas.

**Tabla 2.** Comportamiento de los Marcadores ecográficos en relación con los resultados cromosómicos

Resultados Cromosómicos	Total	Marcadores Negativos	%	Al menos un marcador positivo	%
S. Turner	4	1	25	3	75
Trisomía 21	6	0	0	6	100
Trisomía 13	1	0	0	1	100
Trisomía 18	1	0	0	1	100
Poliploidia	1	0	0	1	100
Triple X	2	0	0	2	100
Cariotipo normal	215	169	78,60	46	21,40

Fuente: Historias clínicas y registros del Centro Provincial de Genética de Ciudad de La Habana.

Esta tabla 3 muestra la relación de las pacientes con marcadores ecográficos positivos y los resultados del estudio cromosómico. Del total de gestantes estudiadas, 215 tuvieron resultados cromosómicos prenatales normales para un 93,5 %. De este grupo, 46 pacientes tuvieron marcadores ecográficos positivos, lo que representa el 20 % de la muestra.

**Tabla 3.** Relación entre los marcadores ecográficos positivos y el diagnóstico prenatal citogenética

Marcadores ecográficos	Alteraciones cromosómicas		Total	
	NO	%	SÍ	%
NO	169	73,50	1	0,40
SÍ	46	20	14	6,10
Total	215	93,50	15	6,50

Fuente: Historias clínicas y registros del Centro Provincial de Genética de Ciudad de La Habana.  
 VPP: 23,3 % VPN: 99,4 %  
 Sensibilidad: 93,3 % Especificidad: 78,6 %

Las predicciones positivas de los marcadores ecográficos se distribuyen como se observan en la tabla 4. El marcador que mostró mejor valor predictivo fue el Higroma Quístico seguido del crecimiento intrauterino retardado, luego el Pliegue Nucal aumentado, con un 42,9 %, 40,0 % y 34,5 %, respectivamente. El pliegue nucal mostró la mayor sensibilidad dentro del grupo de marcadores evaluados, alcanzando un 66 %.

Tabla 4. Valores predictivos de los marcadores ecográficos

Marcadores positivos	Cromosomopatías			VPP (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
	Total	NO	SÍ			
PN	29	19	10	34,5	66,7	91,2
HEI	12	10	2	16,7	13,3	95,3
Pielectasia	10	9	1	10,0	6,7	95,6
QPC	9	8	1	11,1	6,7	96,3
HQ	7	4	3	42,9	20,0	98,1
CIUR	5	3	2	40,0	13,3	98,6
FHE	2	2	0	0	0	93,4
Otros	13	10	3	23,1	20,0	95,3

Fuente: Historias clínicas y Registros del Centro Provincial de Genética de Ciudad de La Habana.

Nuestra última tabla, muestra cómo se distribuyen las pacientes según la alteración cromosómica y la presencia de uno o más marcadores ecográficos positivos (tabla 5). La presencia de dos o más marcadores, reportó un VPP de un 27,3 %, mientras que para un solo marcador dicho valor fue de un 21,1 %.

## DISCUSIÓN

Los marcadores ultrasonográficos del segundo trimestre del embarazo se han empleado como predictores de riesgo de anomalías cromosómicas y otros defectos congénitos. No obstante, estos marcadores se han venido evaluando en los servicios de diagnóstico prenatal de nuestro país, desde hace relativamente corto tiempo.

En el estudio citogenético prenatal, fueron diagnosticadas 15 cromosomopatías que representaron un 6,5 % (tabla 1). La aberración cromosómica más frecuente fue el síndrome de Down, representando un 2,61 % de la muestra. Esto corresponde con los reportes de las lecturas clínicas del propio Down JL, 1856,6 quien realiza la clasificación de un grupo de retrasados mentales, al igual que trabajos recientes como el publicado por Bunduki y otros (2003), donde reportaron un 5 % de este síndrome seguido de la trisomía 18, con un 1,9 % y luego la trisomía 13, con 1,3 % respectivamente. Zelop en la revista médica de ultrasonido del 2005 reportó porcentajes similares al autor anterior. La Fundación de Medicina Fetal del colegio inglés, ha realizado varias investigaciones sobre el tema, donde el propio Nicolaidis, ha reportado en este mismo orden el porcentaje de presen-

tación de estas trisomias. El incremento del porcentaje del síndrome de Turner reportado por Nicolaidis, se debió a un aumento de la translucencia nucal del primer trimestre, correspondiente a la pesquisa y diagnóstico en esta etapa de la gestación. A diferencia de otras investigaciones, en la nuestra, el Síndrome de Turner ocupó el segundo lugar en frecuencia. Esto puede deberse a que en nuestro país no se realizan estudios citogenéticos en el primer trimestre, solo amniocentesis o cordocentesis en el segundo. Es por ello que en los centros donde se realiza biopsia de corion, es menos frecuente el diagnóstico de esta cromosomopatía en el segundo trimestre. Como se conoce, esta aberración cromosómica tiene marcadores ecográficos positivos más evidentes en el primer trimestre y su diagnóstico se realiza en dicho período. Como observamos en la tabla 1 y similar a los trabajos reportados por Odibo y otros hace apenas dos años (los cuales coinciden con la mayoría de los reportes de la literatura), las poliploidías son las aberraciones halladas con menor frecuencia. Lo anteriormente expuesto puede estar en relación con su alta tasa de aborto en el primer trimestre del embarazo.

La trisomía 21 fue la más frecuente de las cromosomopatías, con 6 casos, se reportaron en todas las pacientes marcadores positivos, para un 100 %, lo cual coincide con trabajos de Snijder, Nicolaidis y otros. En segundo lugar encontramos el Síndrome de Turner, con cuatro pacientes. De ellos, mostraron marcadores positivos el 75 % y el 25 %, uno de estos, tuvo una evaluación ecográfica normal. El resto de las pacientes se distribuyeron como sigue, dos con Triple X, y representadas por un caso cada una, las trisomías 13, y las poliploidías 18, mostrando todas marcadores ecográficos positivos, para un 100 %. Tuvieron marcadores negativos 169 pacientes para un 78,6 % y 46 pacientes presentaron al menos una alteración ecográfica, todas ellas con cariotipo normal, haciendo un total de 215 pacientes. Estos resultados son similares a los descritos en el estudio FASTER.





El análisis de los marcadores en relación con los resultados cromosómicos (tabla 2), muestra que de las 15 pacientes con cromosomopatía, solo una tuvo marcadores negativos, que fue el caso con Síndrome de Turner ya antes comentado, lo que muestra una importante asociación entre los marcadores positivos y el diagnóstico de aberraciones cromosómicas.

El colegio inglés reportó en el 2006, en el total del grupo de anomalías cromosómicas, que de las trisomías 21 ocupaban el 50 % del total de ellas, siendo la anomalía más frecuente, mientras el 20 % correspondía al síndrome de Edward (trisomía 18) y al síndrome de Patau (trisomía 13). El 10 % está asociado al síndrome de Turner, un 5 % a triploidias y un 10 % a otras cromosomopatías.

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.

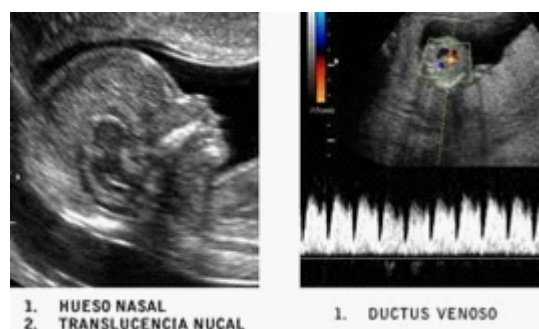
Como podemos observar en 15 pacientes, que representa el 6,5 % de la muestra, se diagnosticó una alteración cromosómica. De ellas, 14 tenían marcadores ecográficos positivos, fue el valor predictivo positivo de estos marcadores del 23,3 %. Estos resultados son similares al meta análisis realizado por Rebecca Smith Bindman y sus colaboradores, quien obtuvo un valor predictivo positivo (VPP) de un 26 %; esta serie incluyó 56 estudios y abarcó un total de 130 365 pacientes.

Resultados similares han obtenido Bromley (1998), Vibhakar (1999) y Wisckstrom (1996). Como puede observarse, el comportamiento es bastante homogéneo entre el grupo de investigadores citados y similares al resultado obtenido en nuestro trabajo.

El 93,5 % de las gestantes, mostraron resul-

tados cromosómicos normales (tabla 3). De este grupo, 46 pacientes (20 %), tuvieron marcadores ecográficos positivos.

Otros estudios de casos y controles prospectivos como el de Nicolaides, 1992, Borrel y otros, 1997, Vergani y otros, 1999 y más recientemente, el de Souka en el American College, 2005, mostraron un valor predictivo negativo elevado. Esto significa que un número importante de pacientes en las que no se reportaron marcadores ecográficos positivos, tuvieron como resultado estudios citogenéticos normales, lo que coincidió con nuestros resultados.



La presente investigación mostró una tasa de falsos negativos de 0,4, valor similar al obtenido en el meta análisis antes expuesto y a un reporte de Auliffe (quien evalúa una población de riesgo en el 2002), refiriendo una tasa entre 2 y 5. Scuant y sus colaboradores reportaron en el 2002 una tasa de falsos negativos por debajo de 1 en una población no seleccionada.

Estos resultados son útiles para ofrecer asesoramiento genético a una gestante sin marcadores ecográficos de cromosomopatías, ya que permiten afirmar con una probabilidad de 98 %, que el producto de su gestación no posee una alteración cromosómica. De igual forma permite reevaluar su riesgo individual, posterior al examen de marcadores del segundo trimestre, antes de someterla a una prueba invasiva como lo descrito en el trabajo de Salonen y sus colaboradores.

Los marcadores que mostraron mejor valor predictivo fueron el Higroma Quístico, el crecimiento intrauterino retardado y luego el Pliegue Nucal aumentado (tabla 4). Esto los reafirma como los marcadores ecográficos de mayor valor predictivo positivo (VPP) y de

mayor sensibilidad, con un 20,0 %, 13,3 % y 66,7 %, respectivamente, similar a lo reportado en la literatura revisada.

Entre esas investigaciones podemos señalar la de Souca y otros, que incluyeron 67 256 embarazadas, hallando un valor predictivo positivo (VPP) de un 37,5 %, con una sensibilidad de un 84%.<sup>26</sup> En este trabajo se utilizaron puntos de corte para pliegue nucal similares a la mayoría de los investigadores que abordan el tema, dándole continuidad a trabajos comenzados por Nicolaidis (1992) y Hyett (1996) en el mismo centro.

La fundación norteamericana de Medicina Materno-Fetal publicó un estudio realizado por el profesor Evans en el 2007, donde analizaron 13 887 fetos normales, 82 con trisomía 21 y 61 con otra anomalía cromosómica. El valor predictivo del pliegue nucal estuvo por encima de un 85 %, con sensibilidad entre 82 y 85 %, resultados que lo sitúan a la vanguardia en el tema, junto con los trabajos del King Collage, estudiando poblaciones no seleccionadas.

Marcadores como el crecimiento intrauterino retardado (CIUR), la hiperecogenicidad intestinal, las pielectasias, entre otros, al evaluarse de forma combinada, mostraron valores predictivos positivos (VPP) inferiores a los antes descritos. El crecimiento intrauterino retardado fue el más útil de estos últimos marcadores, con valor predictivo positivo (VPP) de un 40 % y la sensibilidad de un 13,3 %. Resulta interesante señalar que el Higroma Quístico y el crecimiento intrauterino retardado, pese a tener menor número de casos, como marcadores, mostraron mejores resultados, con un 42,9 y 40 % de predicción positiva.

Un estudio similar en 2 332 mujeres realizó el profesor Nicolaidis en 2004, donde el marcador suave que predominó fue el fémur corto con valor predictivo positivo (VPP) en 17,4 % y valor predictivo negativo (VPN) del 96 %. Este marcador no fue evaluado de forma individual en nuestra investigación, pues quedó incluido en la categoría de otros y no se reportó su comportamiento en particular. Otro de los marcadores relevantes que se describen en el trabajo antes menciona-

do, fue el foco hiperecogénico intracardiaco, mostrando un valor predictivo positivo (VPP) de un 40 %. Nuestro trabajo, sin embargo, reporta que el foco hiperecogénico no fue útil para la predicción del riesgo.

Resumiendo la evaluación individual de los marcadores, debe destacarse que el valor predictivo positivo (VPP) para el Pliegue Nucal fue del 34,5 %. Por otra parte, el Higroma fue el que más alto valor predictivo positivo (VPP) presentó en nuestro estudio con un 42,9 %. Respecto de estos resultados, debemos reflexionar que en los trabajos actuales la mayoría de los autores agrupan el Higroma Quístico y el Pliegue Nucal aumentado. De hacer esta consideración, en el presente estudio se incrementaría el valor predictivo positivo (VPP) de estos marcadores, pudiendo considerarse excelentes para la predicción del riesgo, mostrando un comportamiento similar a los reportes de centros de excelencia para diagnóstico prenatal en el mundo.

Otro resultado relevante fue el crecimiento intrauterino retardado, en este caso simétrico dado por su momento de aparición (segundo trimestre), donde se constató un valor predictivo positivo (VPP) de un 40 %, con una sensibilidad de un 13,3 %, lo que lo ubica como segundo mejor marcador de nuestro trabajo. Si comparamos nuestros resultados con estudios previos a este quinquenio, como los de Vintzinleos (1997) y el Winter (2000), podemos afirmar que nuestro valor predictivo es similar a los descritos por ellos.

La presencia de dos o más marcadores, reportó un valor predictivo positivo (VPP) de un 27,3 %, mientras que para un solo marcador dicho valor fue de un 21,1 % (Tabla 5). Por otra parte observamos que 169 pacientes, no tuvieron marcadores positivos y en este grupo, solo 1 caso presentó cromosomopatía, dándole a la prueba un relevante valor predictivo negativo.

La proporción de casos con síndrome de Down en nuestros pacientes, como ha podido observarse en los análisis previos, es baja. Este resultado tiene un comportamiento similar al reportado por Nicolaidis 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 cromosomopatías mejoraban cuando se combinaban dos o más marcadores.

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 nuchal (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.

Después de haber analizado un grupo de marcadores, podemos concluir que el hígroma quístico, el crecimiento intrauterino retardado y el pliegue nuchal fueron los marcadores con mayor valor predictivo positivo. La cromosomopatía descrita con más frecuencia fue el síndrome de Down, encontrándose en todos los casos marcadores positivos del segundo trimestre. La utilización de dos marcadores o más, fue superior para la predicción positiva en las alteraciones cromosómicas, que la utilización de un solo marcador.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Protocolos asistenciales en Obstetricia. Screening de cromosomopatías fetales; 2004. Disponible en: <http://www.sego.es/>
2. Colectivo de autores. Cuadernos de Medicina Reproductiva. México: Médica Panamericana; 2001.
3. A. Consejo genético. Curso sobre prevención de Deficiencias. Madrid: Artegraf; 1992.
4. S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;(24):19-22.
5. Malone FD, D'Alton M. First-trimester sonographic screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol;* 2003(102):1066-79.
6. Wald NJ. Down syndrome screening in the UK in 1998. *Lancet.*1999;354:1264.
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. 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.
9. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:221-6.
10. Falcon O, Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;(25):221-6.
11. Odibo AO, Sproat L, Parra C, Odibo L. Evaluating the efficiency of using second trimestre nasal bone hypoplasia as a single or a combined marker for fetal aneuploidy. *JUltrasound Obstet Méd.* 2006;25:437-41.
12. Nicolaides KH, Spencer K. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG.* 2003 Mar;110(3):276-80.
13. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Poter TF. 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 (the FASTER Trial). *Am J Obstet*



- Gynecol. 2004;191:1446-57.
14. Screening for fetal chromosomal abnormalities. ACOG. Practice Bulletin No. 77. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2007;109:217-27.
  15. 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.
  16. Bromley B, Benacerraf BR. The genetic sonogram scoring index. *Semin Perinatol.* 1998;27:124-9.
  17. Vibhakar C, Orlandi F. First- trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;19:381.
  18. American college of obstetricians and gynecologists. Maternal serum screening. ACOG Educational Bulletin; 2005.
  19. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Apr;192 (4):1005-21.
  20. Vergani B, Brown RN. First trimestre umbilical venous Doppler sonography in the chromosomally normal and abnormal fetuses. *J Ultrasound Med.* 1999;18:543.
  21. Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn.* 1997 Jun;23(11):921-6.
  22. Mc Aulliffe F, Winsor S, Johnson JA. Fetal cardiac defect and increased nuchal translucency thickness. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;189:571.
  23. McAulliffe FM, Hornberger LK, Winsor S, Chitayat D, Chong K, Johnson JA. Fetal cardiac defects and increase nuchal translucency thickness: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;19(4):1486-90.
  24. Scuant JK, Senat MV, Audibert F, Ville Y. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat. Diagn.* 2002;22:345-9.
  25. 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.
  26. Pandya PP, Kondylios A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5:15-9.
  27. Nicolaides KH, Mansor C, Snijders RJ. Fetal nuchal translucency: Ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol.* 1992;304:867-9.
  28. Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased Nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1005-21.
  29. Screening for fetal chromosomal abnormalities. ACOG. Practice Bulletin No. 77. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2007;109:217-27.
  30. American college of obstetricians and gynecologists. Maternal serum screening. ACOG Educational Bulletin; 2005.
  31. Vintzileos AM, Campbell WA, Guzman ER. Second- trimester . Ultrasound markers for deletion of trisomy 21. *Obstet Gynecol.* 1997;89:941-44.
  32. Winter TC, Urich SB, Souter VL. The genetic sonogram: comparison of the index scoring system with the age-adjusted US risk assessment. *Radiology.* 2000;215:775-82.
  33. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Jul;191(1):45-67.
  34. Ecografía práctica en obstetricia y ginecología. Curso Básico de Ecografía. Madrid: Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2004.