

# La ecografía de las 11-13<sup>+6</sup> semanas

**Kypros H. Nicolaides**

**Orlando Falcón**

# La ecografía de las 11–13<sup>+6</sup> semanas

Fetal Medicine Foundation, Londres, 2004

*Dedicado a Herodotos  
y Despina*

# Contenidos

## Introducción

<b>1. Diagnóstico de anomalías cromosómicas en el primer trimestre</b>	
Rosalinde Snijders, Kypros Nicolaides . . . . .	7
Diagnóstico de anomalías cromosómicas . . . . .	7
Cribado de anomalías cromosómicas . . . . .	11
Riesgo paciente-específico de anomalías cromosómicas . . . . .	14
Grosor de la translucencia nucal . . . . .	21
Actitud de la mujer ante el cribado del primer y el segundo trimestre . . . . .	42
<b>2. Características ecográficas de las anomalías cromosómicas</b>	
Victoria Heath, Kypros Nicolaides. . . . .	47
Ecografía del primer trimestre . . . . .	47
Ecografía del segundo trimestre . . . . .	60
<b>3. Aumento de la translucencia nucal con cariotipo normal</b>	
Athena Souka, Constantin von Kaisenberg, Kypros Nicolaides	75
Resultado perinatal de los fetos con aumento de la translucencia nucal . . . . .	76
Anomalías asociadas al aumento de la translucencia nucal . . . . .	78
Fisiopatología del aumento de la translucencia nucal . . . . .	83
Manejo de los embarazos con aumento de la translucencia nucal . . . . .	93
<b>4. Embarazo múltiple</b>	
Neil Sebire, Kypros Nicolaides . . . . .	99
Prevalencia y epidemiología . . . . .	100
Determinación de la cigosidad y la corionicidad . . . . .	101
Corionicidad y complicaciones del embarazo . . . . .	103
Anomalías cromosómicas en embarazos múltiples . . . . .	110



## Introducción

En 1866 Langdon Down señaló como características comunes de los pacientes con trisomía 21 el déficit de elasticidad en la piel, dando la apariencia de ser excesiva para el cuerpo, y la cara achatada con la nariz pequeña. En los años noventa, se describió como el exceso de piel de los individuos con síndrome de Down podía visualizarse mediante ecografía como un aumento de la translucencia nucal en el tercer mes de vida intrauterina. El grosor de la translucencia nucal fetal en la ecografía de las 11–13<sup>+6</sup> semanas se ha combinado con la edad materna para ofrecer un método eficaz de *screening* o cribado para la trisomía 21; con una tasa de técnicas invasivas del 5%, pueden identificarse alrededor del 75% de las trisomías. Si además se consideran la fracción libre de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana y la proteína A plasmática asociada al embarazo entre las semanas 11 y 13<sup>+6</sup>, la tasa de detección de anomalías cromosómicas se sitúa entre el 85 y el 90%. En el año 2001 se encontró que en el 60–70% de los fetos con trisomía 21 el hueso nasal no es visible mediante ecografía entre las semanas 11 y 13<sup>+6</sup> y que el examen del hueso nasal puede incrementar la tasa de detección de la ecografía del primer trimestre y la bioquímica sérica a más del 95%.

Además de su papel en el cálculo del riesgo de trisomía 21, el aumento de la translucencia nucal también puede identificar un elevado porcentaje de otras anomalías cromosómicas, y se asocia a anomalías mayores del corazón y los grandes vasos y a un amplio espectro de síndromes genéticos.

Otras ventajas de la ecografía de las 11–13<sup>+6</sup> semanas incluyen la confirmación de la viabilidad fetal, el cálculo preciso de la edad gestacional, el diagnóstico precoz de anomalías mayores en el feto, y la detección de embarazos múltiples. La ecografía precoz también proporciona la posibilidad de identificar de forma fiable la corionicidad, principal determinante de los resultados perinatales en los embarazos múltiples.

Como con la introducción de cualquier nueva tecnología en la práctica clínica diaria, es esencial que aquellos que realicen la ecografía de las 11–13<sup>+6</sup> semanas dispongan de la formación adecuada, y sometan sus resultados a una rigurosa auditoría. La *Fetal Medicine Foundation* ha creado un proceso de formación y certificación para ayudar a establecer bases internacionales de alto nivel en la práctica de la ecografía. El Certificado de Capacitación en la ecografía de las semanas 11–13<sup>+6</sup> se concede a aquellos ecografistas capaces de realizar dicha ecografía a un alto nivel y que demuestren el conocimiento de las características diagnósticas y el manejo de aquellas situaciones identificadas mediante esta ecografía.



# 1

## DIAGNÓSTICO DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN EL PRIMER TRIMESTRE

En 1866, Langdon Down describió que en los individuos con trisomía 21, afección de la que deriva su nombre, la piel parece ser excesiva para el cuerpo, la nariz es pequeña y la cara achatada. En la última década, se han conseguido observar estas características mediante el uso de la ecografía durante el tercer mes de vida intrauterina.

Alrededor del 75% de los fetos con trisomía 21 tienen aumentado el grosor de la translucencia nuchal (TN) y entre el 60–70% carece de hueso nasal (Figuras 1 y 2).

## DIAGNÓSTICO DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

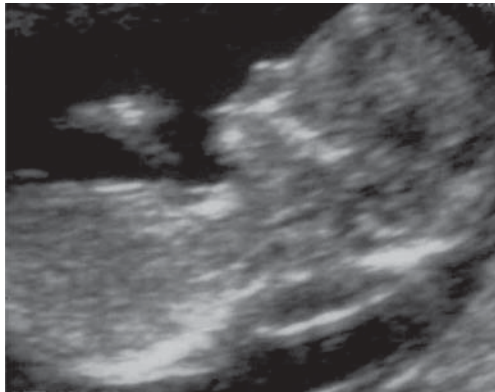
### Diagnóstico no invasivo

Durante los últimos treinta años, investigaciones exhaustivas han pretendido desarrollar un método no invasivo de diagnóstico prenatal basado en el aislamiento y estudio de las células fetales que se encuentran en la circulación materna. Aproximadamente 1 de cada  $10^3$ – $10^7$  células nucleadas de la sangre materna son fetales. El porcentaje de células fetales puede enriquecerse hasta alrededor de 1 de cada 10–100 mediante técnicas como la separación de células activadas por magnetismo (MACS) o la separación de células activadas por fluorescencia (FACS), tras la unión de los





**Figura 1.** Feto con fluido subcutáneo acumulado en la parte posterior del cuello. Imagen cedida amablemente por la Dra. Eva Pajkrt, Universidad de Amsterdam.



**Figura 2.** Imagen ecográfica de un feto de 12 semanas con trisomía 21 que muestra el aumento de la translucencia nucal y la ausencia del hueso nasal.

anticuerpos marcados magnéticamente o con fluorescencia a los marcadores de superficie celulares específicos del feto. La muestra resultante es inadecuada para el análisis citogenético tradicional dado que se encuentra aún altamente contaminada con células maternas. Sin embargo, con el uso de sondas de ADN cromosoma-específicas y la hibridación in situ con fluorescencia (FISH), es posible sospechar la trisomía fetal por la presencia de núcleos con tres señales en alguna de las células de la sangre materna enriquecida con células fetales.

En base a la tecnología disponible actualmente, el estudio de células fetales en la sangre periférica materna es más probable que encuentre una aplicación como método de estimación de riesgo, que como método de diagnóstico prenatal no invasivo de anomalías cromosómicas. La sensibilidad de este método es comparable al screening bioquímico en suero materno. Sin embargo, al contrario que con el estudio bioquímico que es relativamente fácil de aplicar para el screening poblacional, el análisis de células fetales en la sangre materna es una tarea laboriosa y que requiere personal altamente cualificado. Aún está por ver hasta que punto pueden mejorarse las técnicas de enriquecimiento de células fetales para alcanzar un mayor rendimiento en las células necesarias, además de su automatización, para permitir el análisis simultáneo de un gran número de muestras.

El interés actual se ha centrado en la presencia de ADN fetal libre de células en el plasma materno y en la capacidad de cuantificar la concentración de ADN fetal masculino en embarazos con fetos varones utilizando la PCR cuantitativa en tiempo real. Existen datos contradictorios con respecto a la concentración de ADN fetal libre de células en embarazos con trisomía 21; algunos estudios informan que los niveles están aumentados mientras que otros indican que no existen diferencias significativas con respecto a embarazos cromosómicamente normales. Aún está por ver si el ADN fetal libre se convertirá en otro marcador sérico materno en el cribado de la trisomía 21.

#### Diagnóstico no invasivo

- El estudio de células fetales en la sangre periférica materna es más probable que encuentre una aplicación como método de estimación del riesgo, que como método de diagnóstico prenatal no invasivo de anomalías cromosómicas.
- Existen datos contradictorios con respecto a la concentración de ADN fetal libre de células en embarazos con trisomía 21.

## Diagnóstico invasivo

### *Amniocentesis*

Sólo existe un ensayo clínico aleatorio que haya comparado los riesgos de la amniocentesis con los controles. En este estudio, 4.606 mujeres sanas, de bajo riesgo, de entre 25–34 años, entre las 14–20 semanas de gestación, fueron asignadas de forma aleatoria a una amniocentesis o a una ecografía (Tabor et al 1986). El índice total de pérdidas fetales en las pacientes a las que se practicó la amniocentesis fue un 1% mayor que en el grupo control. El estudio también describió que la amniocentesis estaba asociada a un incremento en el riesgo de síndrome de distrés respiratorio y neumonía.

La amniocentesis también es posible a las 10–14 semanas de gestación. Sin embargo, estudios randomizados han demostrado que tras la amniocentesis precoz el índice de pérdidas fetales es alrededor de un 2% mayor, y la incidencia de talipes equino-varo es un 1,6 % mayor que tras la biopsia de vellosidades coriales del primer trimestre o la amniocentesis del segundo trimestre.

### *Biopsia de vellosidades coriales*

Estudios randomizados han demostrado que el índice de pérdidas fetales tras la biopsia de vellosidades coriales por vía abdominal es el mismo que tras la amniocentesis del segundo trimestre. Existe controversia acerca de la posibilidad de un mayor índice de pérdidas fetales tras la biopsia de vellosidades coriales por vía transcervical.

Lo más probable es que en centros con experiencia en procedimientos invasivos guiados por ecografía los riesgos de la amniocentesis y la biopsia corial sean los mismos, independientemente de la vía de abordaje.

Existe una asociación entre la biopsia de vellosidades coriales antes de la semana 10 y anomalías de las extremidades fetales, micrognatia y microglosia. Resulta por tanto obligatorio que la biopsia de vellosidades coriales sea realizada únicamente después de la semana 11 y por profesionales adecuadamente formados.

#### Técnicas invasivas

- El diagnóstico de anomalías cromosómicas fetales requiere técnicas invasivas.
- El riesgo de aborto para la biopsia de vellosidades coriales en el primer trimestre es el mismo que para la amniocentesis en el segundo trimestre.
- La amniocentesis no debe realizarse antes de la semana 15.
- La biopsia de vellosidades coriales no debe realizarse antes de la semana 11.
- Las técnicas invasivas deben ser realizadas por profesionales adecuadamente formados y experimentados.

## CRIBADO DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

En el cribado prenatal para la trisomía 21, el término tasa de positivos se utiliza de forma intercambiable con la tasa de técnicas invasivas, dado que la mayoría de las mujeres con un resultado positivo se someten a un procedimiento invasivo; y con la tasa de falsos positivos, dado que la gran mayoría de los fetos de este grupo son normales.

El primer método de cribado para la trisomía 21, introducido a principios de los años 70, se basaba en la asociación con la edad materna avanzada. Resultaba aparente que la amniocentesis conllevaba un riesgo de aborto y esto, junto con las implicaciones económicas, suponía que el diagnóstico prenatal no podía ser ofrecido a la totalidad de la población embarazada. En consecuencia, la amniocentesis fue ofrecida inicialmente solo a las mujeres de un mínimo de 40 años de edad. De forma gradual,

a medida que la práctica de la amniocentesis se extendió y aparentaba ser “segura”, el grupo de “alto riesgo” fue redefinido e incluyó mujeres de un mínimo de 35 años de edad; este grupo de “alto riesgo” constituía el 5% de la población embarazada.

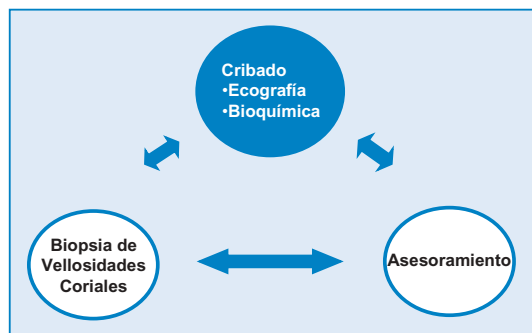
En los últimos 30 años han surgido dos políticas dogmáticas en lo que a cribado se refiere. La primera, observada principalmente en países con sistemas privados de salud, se adhiere al dogma de los 35 años de edad o riesgo equivalente; dado que la edad materna de las mujeres embarazadas se ha incrementado en la mayoría de los países desarrollados, el grupo de “positivos” constituye ahora alrededor del 15% de los embarazos. La segunda política, instituida en países con sistemas públicos de salud, se adhiere al dogma de ofrecer técnicas invasivas al 5% de las mujeres con el mayor riesgo; en los últimos 20 años, el punto de corte para las técnicas invasivas se ha incrementado, por tanto, de 35 a 38 años. Utilizando el cribado mediante la edad materna con un punto de corte de 38 años, el 5% de la población es clasificada como de “alto riesgo”, conteniendo este grupo alrededor del 30% de los niños con trisomía 21.

A finales de los años ochenta, se introdujo un nuevo método de cribado que tenía en cuenta no sólo la edad materna sino también la concentración de varios productos feto-placentarios en la circulación materna. A las 16 semanas de gestación, la mediana de las concentraciones séricas maternas de  $\alpha$ -fetoproteína (AFP), estriol no conjugado ( $E_3$ ), gonadotropina coriónica humana (hCG) (total y fracción  $\beta$  libre) e inhibina A en embarazos con trisomía 21 difieren lo suficiente de los valores normales para permitir el uso de combinaciones de algunas o todas estas sustancias en la selección de un grupo de “alto riesgo”. Este método de cribado es más efectivo que el que tiene en cuenta únicamente la edad materna y, con una misma tasa de técnicas invasivas (alrededor del 5%), puede identificar al 50–70% de los fetos con trisomía 21.

En los años noventa, se introdujo el cribado mediante la combinación de la edad materna y el grosor de la translucencia nucal fetal (TN) a las 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestación. Este método ha demostrado ser capaz de identificar alrededor del 75% de los fetos afectados con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 5%.

Posteriormente, la edad materna se ha combinado con la TN y la bioquímica sérica materna ( $\beta$ -HCG libre y proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)) para identificar en el primer trimestre al 85–90% de los fetos afectados. Además, el desarrollo de nuevos métodos de análisis bioquímico que permiten la obtención de resultados a los 30 minutos de la toma de la muestra sanguínea, ha permitido el cálculo del riesgo en una única visita (*One-Stop Clinics for Assessment of Risk*, OSCAR) (Figura 3).

En el año 2001, se encontró que en el 60–70% de los fetos con trisomía 21, el hueso nasal no era visible en la ecografía de las 11–13<sup>+6</sup> semanas y los resultados preliminares sugieren que este hallazgo puede incrementar la tasa de detección de la



**Figura 3.** La estimación del riesgo de anomalías cromosómicas es posible mediante la combinación de la edad materna, el examen ecográfico para medir la translucencia nucal fetal y estimar la presencia/ausencia del hueso nasal, y la determinación de la  $\beta$ -hCG sérica materna y la PAPP-A en una única visita a las 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestación. Tras el asesoramiento, la paciente puede decidir si opta por la determinación del cariotipo fetal, que puede llevarse a cabo mediante una biopsia de vellosidades coriales en la misma visita.

**Tabla 1.** Comparación de las tasas de detección (TD), para una tasa de falsos positivos del 5%, de los diferentes métodos de cribado para la trisomía 21. En el cribado prenatal para la trisomía 21, el término tasa de positivos se utiliza de forma intercambiable con la tasa de técnicas invasivas, dado que la mayoría de las mujeres con un resultado positivo se someten a un procedimiento invasivo, y con la tasa de falsos positivos, dado que la gran mayoría de los fetos de este grupo son normales.

Método de cribado	TD (%)
Edad materna (EM)	30
EM y bioquímica en suero materno a las 15–18 semanas	50–70
EM y translucencia nucal (TN) a las 11–13 <sup>+6</sup> semanas	70–80
EM, TN y $\beta$ -hCG libre y PAPP-A en suero materno a las 11–13 <sup>+6</sup> semanas	85–90
EM, TN y hueso nasal (HN) a las 11–13 <sup>+6</sup> semanas	90
EM, TN, HN y $\beta$ -hCG libre y PAPP-A en suero materno a las 11–13 <sup>+6</sup> semanas	95

*hCG gonadotropina coriónica humana, PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo*

exploración del primer trimestre y la bioquímica sérica hasta más del 95% (Tabla 1).

## RIESGO PACIENTE-ESPECÍFICO DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Toda mujer tiene un cierto riesgo de que su feto este afectado por una anomalía cromosómica. Para calcular el riesgo individual, es necesario tener en cuenta el riesgo inicial o riesgo *a priori*, que depende de la edad materna y la edad gestacional, y multiplicarlo por una serie de cocientes de probabilidad (*likelihood ratios*), que dependen de los resultados de una serie de pruebas de cribado que se han llevado a cabo a lo largo del embarazo para determinar el riesgo específico de cada paciente.

El cociente de probabilidad de una determinada medida ecográfica o bioquímica se calcula dividiendo el porcentaje de

fetos cromosómicamente anormales entre el porcentaje de fetos cromosómicamente normales con esa medida.

Cada vez que se realiza una prueba, el riesgo *a priori* se multiplica por el *cociente de probabilidad* de esa prueba para calcular un nuevo riesgo, que se convierte en el riesgo *a priori* de la siguiente prueba (Snijders y Nicolaides 1996). Este proceso de cribado secuencial requiere que las diferentes pruebas sean independientes entre sí. Si las pruebas no son independientes entre sí, se pueden utilizar otras técnicas más sofisticadas, que implican análisis multivariante, para calcular el cociente de probabilidad combinado. Con la introducción del OSCAR, el proceso de cribado secuencial puede realizarse en una única sesión alrededor de la semana 12 de embarazo (Figura 3).

#### Cribado secuencial

- Toda mujer tiene un cierto riesgo de que su feto esté afectado por una anomalía cromosómica.
- El riesgo inicial o *a priori* depende de la edad materna y la edad gestacional.
- El riesgo individual paciente-específico se calcula multiplicando el riesgo *a priori* por una serie de cocientes de probabilidad, que dependen del resultado de una serie de pruebas de cribado llevadas a cabo a lo largo del embarazo.
- Cada vez que se realiza una prueba, el riesgo *a priori* se multiplica por el cociente de probabilidad de esa prueba para calcular el nuevo riesgo, que pasa a ser el riesgo *a priori* de la siguiente prueba.

#### *Edad materna y gestación*

El riesgo de muchas de las anomalías cromosómicas aumenta con la edad materna (Figura 4). Además, dado que es probable que los fetos con anomalías cromosómicas mueran intraútero, el riesgo disminuye con la edad gestacional (Figura 5).



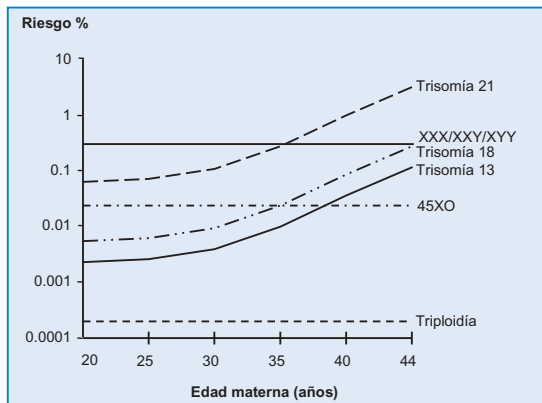


Figura 4. Riesgo de anomalías cromosómicas en función de la edad materna.

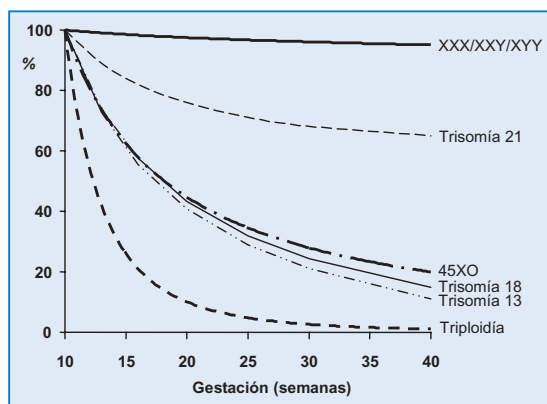


Figura 5. Riesgo de anomalías cromosómicas en función de la edad gestacional. Las líneas representan el riesgo relativo en función del riesgo en la semana 10 de gestación.

La estimación del riesgo de trisomía 21 al nacimiento en función de la edad materna se basa en estudios anteriores a la introducción del diagnóstico prenatal (Hecht y Hook 1994). En los últimos 15 años, con la introducción de la bioquímica sérica en sangre materna y el cribado ecográfico de anomalías cromosómicas en distintas etapas del embarazo, ha sido necesario establecer riesgos

específicos de anomalías cromosómicas para la edad materna y la edad gestacional (Snijders et al 1995, 1999). Dichas estimaciones derivaron de la comparación, en mujeres de la misma edad, entre la prevalencia de trisomía 21 al nacimiento y la prevalencia en el momento de la amniocentesis del segundo trimestre o la biopsia corial del primer trimestre.

El índice de muerte fetal espontánea en la trisomía 21 entre la semana 12 (cuando se lleva a cabo el cribado mediante la TN) y la semana 40 es alrededor de un 30%; mientras que entre la semana 16 (cuando se realiza el cribado bioquímico del segundo trimestre) y la semana 40 es alrededor de un 20%.

Métodos similares se han utilizado para calcular los riesgos de otras anomalías cromosómicas. El riesgo para las trisomías 18 y 13 aumenta con la edad materna y disminuye con la edad gestacional; el porcentaje de abortos o muertes fetales entre las semanas 12 y 40 es de aproximadamente el 80% (Tabla 2). El síndrome de Turner resulta generalmente de la pérdida del cromosoma X paterno y, por tanto, la frecuencia en la concepción de embriones con cariotipo 45X, al contrario que en las trisomías, no tiene relación con la edad materna. La prevalencia es de alrededor de 1/1.500 en la semana 12, 1/3.000 en la semana 20 y 1/4.000 en la semana 40. En lo que se refiere a las otras anomalías de los cromosomas sexuales (47,XXX, 47,XXY y 47,XYY) no existen cambios significativos con la edad materna, y dado que el porcentaje de muertes fetales no es mayor que en los fetos cromosómicamente normales, la prevalencia total (alrededor de 1/500) no disminuye con la edad gestacional. Las poliploidias afectan a alrededor del 2% de los embarazos detectados pero son altamente letales y por lo tanto muy rara vez se observan en recién nacidos vivos; las prevalencias a las 12 y 20 semanas son de alrededor de 1/2.000 y 1/25.000, respectivamente.

Tabla 2. Riesgo estimado para las trisomías 21, 18 y 13 (1/número que aparece en la tabla) en función de la edad materna y la edad gestacional.

Edad Materna (años)	Trisomía 21 Gestación (semanas)				Trisomía 18 Gestación (semanas)				Trisomía 13 Gestación (semanas)			
	12	16	20	40	12	16	20	40	12	16	20	40
20	1068	1200	1295	1527	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423
25	946	1062	1147	1352	2200	3179	4336	15951	6930	9778	12978	37567
30	626	703	759	895	1456	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856
31	543	610	658	776	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573
32	461	518	559	659	1072	1549	2114	7775	3378	4766	6326	18311
33	383	430	464	547	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209
34	312	350	378	446	725	1047	1429	5256	2284	3222	4277	12380
35	249	280	302	356	580	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876
36	196	220	238	280	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788
37	152	171	185	218	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050
38	117	131	142	167	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650
39	89	100	108	128	208	300	409	1505	654	922	1224	3544
40	68	76	82	97	157	227	310	1139	495	698	927	2683
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2020
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1516

### Efecto de la edad materna y la edad gestacional en el riesgo de cromosopatías

- El riesgo de las trisomías aumenta con la edad materna.
- El riesgo del síndrome de Turner y la triploidía no cambia con la edad materna.
- A menor edad gestacional, mayor riesgo de anomalías cromosómicas.
- El índice de muerte fetal en la trisomía 21 entre la semana 12 (cuando se lleva a cabo el cribado mediante la TN) y la semana 40 es alrededor de un 30%; mientras que entre la semana 16 (cuando se realiza el cribado bioquímico del segundo trimestre) y la semana 40 es alrededor de un 20%.
- En las trisomías 18 y 13 y en el síndrome de Turner, el porcentaje de muertes fetales entre las semanas 12 y 40 es de aproximadamente un 80%.

### *Embarazo previo afectado*

El riesgo de trisomías en mujeres que han tenido previamente un feto o hijo afectado con una trisomía es mayor que el esperado en función de su edad únicamente. En mujeres que han tenido un embarazo previo con trisomía 21, el riesgo de recurrencia en el siguiente embarazo es un 0.75% mayor que el riesgo basado en la edad materna y la edad gestacional. Por tanto, en una mujer de 35 años de edad que ha tenido un embarazo previo con trisomía 21, el riesgo a las 12 semanas de gestación aumenta de 1/249 (0.40%) a 1/87 (1.15%), y, en una mujer de 25 años, aumenta de 1/946 (0.106%) a 1/117 (0.856%).

Un posible mecanismo responsable de este aumento del riesgo es que una pequeña proporción (menos del 5%) de las parejas con un embarazo previamente afectado, tiene algún tipo de mosaicismo parental o defecto genético que interfiere con el proceso normal de la disyunción, por lo que en este grupo el riesgo de recurrencia se ve aumentado de forma considerable. En la mayoría de las parejas (mas del 95%), el riesgo de recurrencia no esta aumentado. La

evidencia disponible actualmente sugiere que la recurrencia es cromosomo-específica; por lo tanto, en la mayoría de los casos, el mecanismo más probable es el mosaicismo parental.

#### Recurrencia de anomalías cromosómicas

- Si una mujer ha tenido un feto o recién nacido con una trisomía, el riesgo en el actual embarazo es un 0.75% mayor que su riesgo *a priori*.
- La recurrencia es cromosomo-específica.

### *Translucencia nuchal fetal*

La TN fetal normalmente aumenta con la gestación (longitud cráneo-rabadilla o LCR). En un feto con una determinada LCR, la medida de la TN representa un cociente de probabilidad que se multiplica por el riesgo *a priori* basado en las edades materna y gestacional para calcular un nuevo riesgo. A mayor grosor de la TN, mayor es el cociente de probabilidad y, por lo tanto, mayor es el nuevo riesgo. Por el contrario, cuanto menor es el grosor de la TN, menor es el cociente de probabilidad y menor el nuevo riesgo (Figura 6).

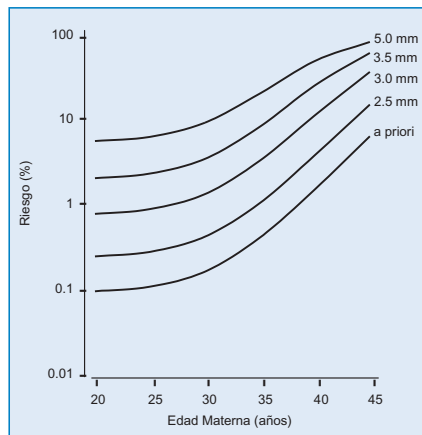


Figura 6. Riesgo de trisomía 21 en función de la edad materna a las 12 semanas de gestación (riesgo *a priori*), y efecto del grosor de la translucencia nuchal (TN).

## El hueso nasal y otros marcadores ecográficos del primer trimestre

El hueso nasal no es visible mediante ecografía entre las 11–13<sup>+6</sup> semanas en el 60–70% de los fetos con trisomía 21 y en alrededor del 2% de los fetos cromosómicamente normales. Anomalías en la onda de velocidad de flujo del *ductus* venoso se observan en alrededor del 80% de los fetos con trisomía 21 y en el 5% de los fetos con cariotipo normal.

De forma similar, la prevalencia de otros marcadores ecográficos, como el onfalocelo, la megavejiga, y la arteria umbilical única, es mayor en ciertas anomalías cromosómicas que en fetos cromosómicamente normales. Cada uno de estos marcadores ecográficos está asociado a un cociente de probabilidad, que puede multiplicarse por el riesgo *a priori* para calcular el nuevo riesgo.

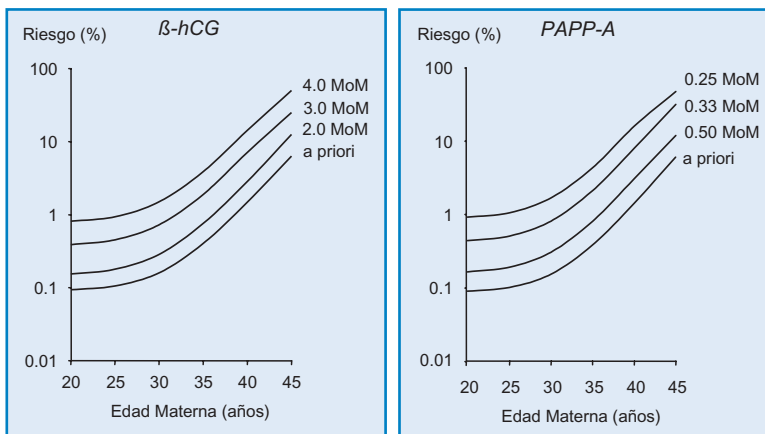
### ***Bioquímica del suero materno en el primer trimestre***

El nivel de  $\beta$ -hCG libre en la sangre materna normalmente disminuye a medida que progresa la gestación. En embarazos con trisomía 21, el nivel de  $\beta$ -hCG libre está aumentado. El nivel de PAPP-A en la sangre materna normalmente aumenta con la gestación, mientras que embarazos con trisomía 21 disminuye. En un determinado embarazo, cada nivel de  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A representa un cociente de probabilidad que se multiplica por el riesgo *a priori* para calcular el nuevo riesgo. A mayor nivel de  $\beta$ -hCG libre y menor nivel de PAPP-A, mayor riesgo de trisomía 21 (Figura 7).

## GROSOR DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL

### Higroma quístico, edema nucal y translucencia nucal

Durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, la acumulación excesiva de fluido detrás el cuello fetal puede clasificarse



**Figura 7.** Riesgo de trisomía 21 en función de la edad materna a las 12 semanas de gestación (riesgo *a priori*), y efecto de las concentraciones séricas maternas de  $\beta$ -hCG libre (izquierda) y PAPP-A (derecha).

como higroma quístico nucal o edema nucal. Alrededor del 75% de los fetos con higroma quístico presentan una anomalía cromosómica, y en el 95% de los casos se trata del síndrome de Turner. El edema nucal tiene una etiología diversa; un tercio de los fetos presentan anomalías cromosómicas, tratándose de trisomías 21 ó 18 en alrededor del 75% de los casos. El edema también se asocia a defectos cardiovasculares o pulmonares, displasias esqueléticas, infecciones congénitas y trastornos metabólicos y hematológicos. En consecuencia, el pronóstico de los fetos cromosómicamente normales con edema nucal es pobre.

En el primer trimestre se utiliza el término translucencia, independientemente de la presencia de septos o de si está limitado al cuello o envuelve a la totalidad del feto. Durante el segundo trimestre, la translucencia generalmente se resuelve y, en algunos casos, progresa a edema nucal o higroma quístico con o sin hidrops generalizado. Ni la incidencia de anomalías cromosómicas ni el pronóstico pueden predecirse por la apariencia ecográfica de la lesión.

El aumento de la TN se asocia a la trisomía 21, el síndrome de Turner y otras anomalías cromosómicas, así como a múltiples malformaciones fetales y síndromes genéticos. La incidencia de estas anomalías está relacionada con el grosor, más que con la apariencia, de la TN. Además, es posible estandarizar y auditar los resultados de una medida pero no los de una apariencia subjetiva.

#### Translucencia nual – definición

- La translucencia nual es la apariencia ecográfica del acumulo subcutáneo de líquido detrás del cuello fetal en el primer trimestre del embarazo.
- Se utiliza el término translucencia, independientemente de la presencia de septos o de si está limitado al cuello o envuelve a la totalidad del feto.
- La incidencia de anomalías cromosómicas y de otro tipo está relacionada con el grosor, más que con la apariencia de la translucencia nual.
- Durante el segundo trimestre, la translucencia generalmente se resuelve y, en algunos casos, progresa a edema nual o hígroma quístico con o sin hidrops generalizado.

#### *Medida de la translucencia nual*

La capacidad de medir la TN de forma fiable depende de una formación adecuada y de la adopción de una técnica estándar que permita conseguir uniformidad de resultados entre distintos ecografistas.

#### *Gestación y longitud cráneo-rabadilla*

La edad gestacional óptima para la medida de la TN fetal es entre las 11–13<sup>+6</sup> semanas. La longitud cráneo-rabadilla mínima es de 45 mm y la máxima de 84 mm.

Dos son los motivos para elegir la semana 11 como la mínima edad gestacional para medir la TN. En primer lugar, un método de cribado requiere la posibilidad de contar con un método

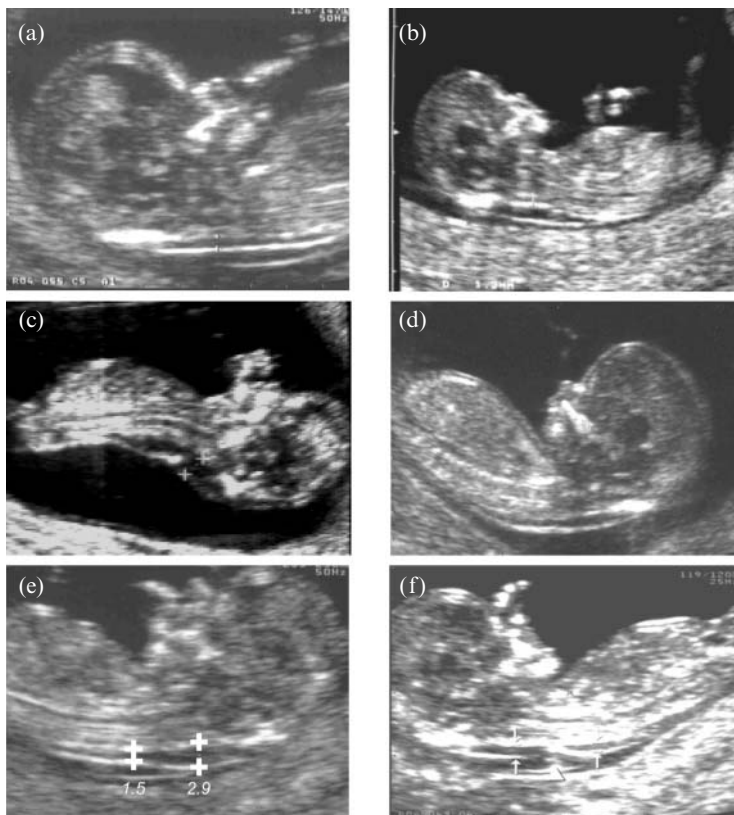


diagnóstico y la biopsia de vellosidades coriales antes de esta edad gestacional se asocia a amputaciones de las extremidades. En segundo lugar, muchas anomalías fetales mayores pueden ser diagnosticadas en la ecografía de la TN, siempre y cuando se trate de una gestación de al menos 11 semanas. Por ejemplo, el diagnóstico o la exclusión de acrania y por lo tanto de anencefalia, no es posible antes de la semana 11 dado que la valoración ecográfica de la osificación del cráneo fetal no es fiable antes de este momento. El examen de las cuatro cámaras cardiacas y los grandes vasos solo es posible tras la semana 10. Entre las 8–10 semanas todos los fetos presentan una herniación del intestino medio visualizada como una masa hiperecogénica en la base del cordón umbilical, y por lo tanto, el diagnóstico o la exclusión de un onfalocele no es fiable a esta edad gestacional. La vejiga fetal solo se visualiza en el 50% de los fetos a las 10 semanas, en el 80% a las 11 semanas y en la totalidad de los casos a las 12 semanas.

Los motivos para elegir 13 semanas y 6 días como límite máximo son, en primer lugar, ofrecer a la paciente con un feto afectado la opción de interrumpir el embarazo en el primer trimestre en lugar del segundo trimestre; en segundo lugar, la incidencia del acumulo excesivo de líquido nucal en fetos cromosómicamente anormales es menor a las 14–18 semanas que antes de las 14 semanas, y en tercer lugar, el porcentaje de éxito a la hora de realizar la medida entre las 10–13 semanas es del 98–100%, reduciéndose a un 90% a las 14 semanas, ya que el feto se sitúa en posición vertical y resulta más difícil obtener la imagen apropiada.

### ***Imagen y medida***

Para medir la TN es necesario utilizar un ecógrafo de alta resolución con función de *video-loop* y *calipers* o medidores que permitan medir décimas de milímetro. La TN fetal puede medirse con éxito mediante ecografía transabdominal en alrededor del 95% de los casos; en el resto, es necesario recurrir a la ecografía transvaginal. Los resultados utilizando una u otra vía son similares.



**Figura 8.** Imágenes ecográficas de fetos de 12 semanas. En todas ellas el corte sagital es bueno. La imagen (a) es apropiada para la medida de la translucencia nucal (TN) porque solo se incluyen la cabeza fetal y el tórax superior, y la membrana nucal, que es fina, puede verse separada de la membrana amniótica. En (b) la magnificación es demasiado pequeña para una medida precisa de la TN. En (c) el cuello fetal está hiperextendido y en (d) el cuello está excesivamente flexionado. En (e) debe tomarse la máxima medida de la TN. En (f) el cordón umbilical está alrededor del cuello. En este caso la TN debe medirse por encima y por debajo del cordón y la media entre las dos medidas debe usarse en el cálculo del riesgo.

Únicamente la cabeza fetal y el tórax superior deben estar incluidos en la imagen para la medida de la TN (Figura 8a). La magnificación debe ser la máxima posible y siempre tal que cada mínimo movimiento de los *calipers* produzca un cambio de 0,1 mm. A la hora de magnificar la imagen, antes o después de

congelarla, es importante reducir la ganancia. Esto evita el error de colocar los *calipers* en el borde difuminado de la línea, lo que causaría una subestimación de la medida de la TN.

Al igual que para la medida de la longitud cráneo-rabadilla, debe obtenerse un buen corte sagital del feto y la TN debe medirse con el feto en posición neutra. Cuando el cuello fetal se encuentra en hiperextensión la medida puede verse incrementada en 0,6 mm, y cuando el cuello está flexionado, la medida puede disminuir en 0,4 mm.

Debe prestarse especial atención a la hora de distinguir entre la piel fetal y el amnios, dado que en este momento de la gestación ambas estructuras aparecen como finas membranas (Figura 8a). Esto se consigue esperando por movimientos fetales espontáneos lejos de la membrana amniótica; alternativamente, el feto puede separarse del amnios invitando a la paciente a toser y/o percutiendo el abdomen materno.

Debe medirse el máximo grosor de translucencia subcutánea entre la piel y el tejido que cubre la columna cervical (Figura 8e). Los *calipers* deben situarse sobre las líneas que definen el grosor de la TN – la cruz del *caliper* debe ser difícilmente visible a medida que surge del borde de la línea y no debe verse en el fluido nucal. Durante la exploración debe tomarse más de una medida y anotar finalmente la mayor de ellas.

El cordón umbilical puede estar rodeando el cuello fetal en un 5–10% de los casos, lo que puede incrementar falsamente la medida de la TN. En estos casos, las medidas de la TN por encima y por debajo del cordón son distintas y, a la hora de calcular el riesgo, resulta más apropiado utilizar la media entre ambas (Figura 8f).

La medida de la TN no se ve afectada de forma clínicamente relevante por la raza, la paridad, el consumo de tabaco, el control de la diabetes, el uso de técnicas de reproducción asistida, el sexo fetal o el sangrado al comienzo del embarazo.

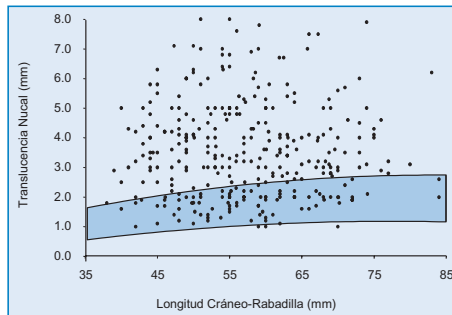
Las diferencias intra e interobservador en las medidas de la TN fetal son menores de 0,5 mm en el 95% de los casos.

### ***Desviaciones de la medida con respecto a la normalidad***

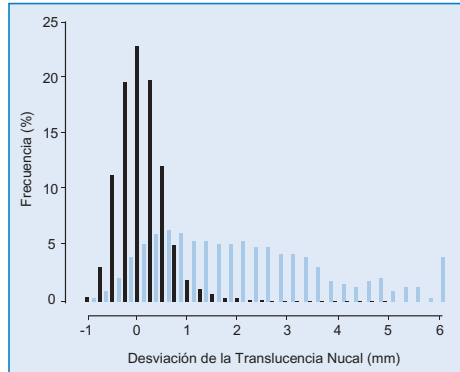
La TN fetal aumenta con la longitud cráneo-rabadilla y por lo tanto es esencial tener en cuenta la edad gestacional a la hora de determinar si un determinado grosor de la TN está aumentado. En un estudio que reclutó 96.127 embarazos, la mediana y el percentil 95 para una longitud cráneo-rabadilla de 45 mm fueron 1,2 y 2,1, y los respectivos valores para una longitud cráneo-rabadilla de 84 mm fueron 1,9 y 2,7 mm (Snijders et al 1998).

A la hora de realizar el cribado para anomalías cromosómicas, los riesgos paciente-específicos resultan de multiplicar el riesgo *a priori* en función de las edades materna y gestacional por un cociente de probabilidad, que depende de la diferencia (valor Delta en mm) entre la medida de la TN y la mediana normal para la misma longitud cráneo-rabadilla (Figuras 9–11).

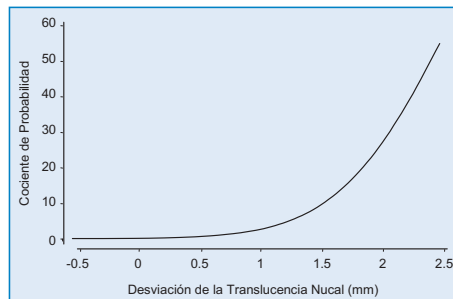
A la hora de utilizar marcadores bioquímicos en el suero materno como método de cribado se ha utilizado un abordaje distinto para tener en cuenta los cambios en los niveles del marcador relacionados con la edad gestacional. Este método supone



**Figura 9.** Medidas de la translucencia nucal en 326 fetos con trisomía 21 trazadas sobre el rango normal para la longitud cráneo-rabadilla (percentiles 95 y 5)<sup>111</sup>.



**Figura 10.** Distribución del grosor de la translucencia nucal expresada como desviación con respecto a la mediana normal para la longitud cráneo-rabadilla en fetos cromosómicamente normales (barras negras) y en 326 con trisomía 21 (barras azules)<sup>111</sup>.



**Figura 11.** Cocientes de probabilidad para la trisomía 21 en relación a la desviación en el grosor de la translucencia nucal fetal con respecto a la mediana normal para la longitud cráneo-rabadilla<sup>111</sup>.

convertir una concentración determinada en un múltiplo de la mediana (MoM) de aquellos embarazos no afectados de la misma edad gestacional. Básicamente, se calculan las distribuciones gaussianas del  $\log_{10}$  (NT MoM) en la trisomía 21 y en los embarazos no afectados. La cumbre de las distribuciones para un determinado MoM, que es el cociente de probabilidad para la trisomía 21, se utiliza para modificar el riesgo *a priori* basado en la edad materna para así calcular el riesgo paciente-específico.

En el cribado mediante la TN, el enfoque Delta proporciona riesgos paciente-específicos precisos (Spencer et al 2003a). Por el contrario, el enfoque mediante múltiplos de la mediana resulta ser inapropiado para este propósito, dado que ninguno de los tres supuestos básicos que respaldan éste método es válido. En primer lugar, en la población no afectada las distribuciones de la TN MoM y  $\log_{10}(\text{TN MoM})$  no son gaussianas; en segundo lugar, las desviaciones estándar no permanecen constantes con la gestación y, en tercer lugar, la mediana de los MoM en los embarazos con trisomía 21 no es una proporción constante de la mediana para los embarazos no afectados. El enfoque mediante múltiplos de la mediana resulta en una sobreestimación del riesgo de trisomía a las 11 semanas y una considerable subestimación del riesgo a las 13 semanas.

#### Translucencia nual – medida

- La edad gestacional debe ser de 11–13<sup>+6</sup> semanas y la longitud cráneo-rabadilla de 45–84 mm.
- Debe obtenerse un corte sagital medio del feto y la TN debe ser medida con el feto en posición neutra.
- Únicamente la cabeza fetal y el tórax superior deben incluirse en la imagen. La magnificación debe ser la máxima posible y siempre tal que cada mínimo movimiento de los *calipers* produzca un cambio de 0,1 mm.
- Debe medirse el máximo grosor de translucencia subcutánea entre la piel y el tejido que cubre la columna cervical. Debe prestarse especial atención a la hora de distinguir entre la piel fetal y el amnios.
- Los *calipers* deben situarse sobre las líneas que definen el grosor de la TN – la cruz del *caliper* debe ser difícilmente visible a medida que surge del borde de la línea y no debe verse en el fluido nual.
- Durante la exploración debe tomarse más de una medida y anotar finalmente la mayor de ellas.

## *Formación y valoración de la calidad en la medida de la TN*

Una formación adecuada y la adopción de una técnica estándar para la medida de la TN son requisitos esenciales para una buena práctica clínica. Es más, el éxito de un programa de cribado requiere un sistema de auditoría regular de resultados y una continua valoración de la calidad de las imágenes.

Todo ecografista que realice ecografías fetales debería ser capaz de medir la longitud cráneo-rabadilla y de obtener un buen corte sagital de la columna fetal. Para estos ecografistas es fácil adquirir, en unas horas, la habilidad para medir el grosor de la TN. Sin embargo, la capacidad de medir la TN y obtener resultados reproducibles mejora con la formación apropiada. Pueden obtenerse buenos resultados tras unas 80 ecografías por vía transabdominal y unas 100 por vía transvaginal.

Varios estudios han demostrado que la continua auditoría de las imágenes y de la distribución de las medidas de la TN es esencial para valorar la calidad de un centro, y resulta además útil en la identificación individual de aquellos ecografistas cuyos resultados se desvían con respecto a la media. La variabilidad interobservador en las medidas se reduce considerablemente tras una fase inicial de aprendizaje y tras la valoración de la distribución de las medidas de los ecografistas y la calidad de sus imágenes.

La *Fetal Medicine Foundation* (FMF), una organización benéfica registrada del Reino Unido, ha establecido un proceso de formación y valoración de calidad para la introducción apropiada del cribado mediante TN en la práctica clínica. El proceso de formación se basa en un curso teórico, instrucciones prácticas acerca de cómo obtener la imagen adecuada y medir correctamente la TN, y presentar un álbum de imágenes. Estas imágenes se examinan para determinar si la magnificación es la adecuada, el corte del feto es realmente sagital y la cabeza está en posición

neutra, el amnios se visualiza separado de la membrana nucal y los *calipers* están colocados correctamente. La valoración continuada de la calidad se basa en el análisis de la distribución de las medidas de la TN (Figura 12), y en el examen de una serie de imágenes obtenidas por cada ecografista implicado en el screening.

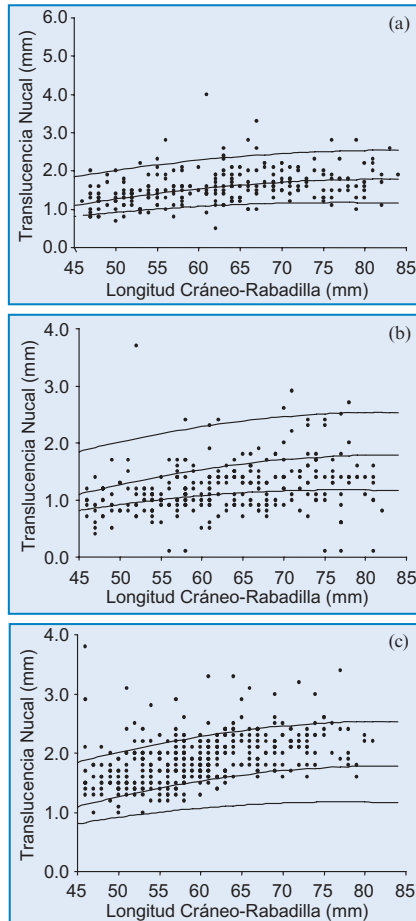


Figura 12. Distribución del grosor de la translucencia nucal. En (a) la distribución es buena, en (b) las medidas están subestimadas y en (c) las medidas están sobreestimadas.



### Translucencia nual – formación y valoración de calidad

- Una formación adecuada y la adopción de una técnica estándar para la medida de la TN son requisitos esenciales para una buena práctica clínica.
- El éxito de un programa de cribado requiere un sistema de auditoría de resultados y una continua valoración de la calidad de las imágenes.
- El proceso de formación se basa en un curso teórico, instrucciones prácticas acerca de cómo obtener la imagen adecuada y medir correctamente la TN, y presentar un álbum de imágenes.
- La valoración continuada de la calidad se basa en el análisis de la distribución de las medidas de la TN, y en el examen de una serie de imágenes obtenidas por cada ecografista implicado en el cribado.

### *Grosor de la translucencia nual y riesgo de anomalías cromosómicas*

En 1992, un estudio en el que se midió la TN fetal antes de la determinación del cariotipo fetal mediante biopsia de vellosidades coriales, informó que en un alto porcentaje de fetos cromosómicamente anormales el grosor de la TN estaba aumentado (Nicolaidis et al 1992).

Esta asociación fue confirmada posteriormente en varios estudios a principios de los años 90. En los datos combinados de 17 series que incluían a un total de 1.690 pacientes con aumento de la TN fetal, la incidencia de anomalías cromosómicas fue del 29% (Nicolaidis 2004). Sin embargo, existían grandes diferencias entre los distintos estudios en cuanto a la incidencia de anomalías cromosómicas, variando de un 11 a un 88%, debido a diferencias en la distribución de la edad materna de las poblaciones estudiadas y en la definición del grosor mínimo anormal de la TN, que variaba de 2 a 10 mm.

Diversos estudios a mediados de los años 90 demostraron que, primero, en embarazos normales el grosor de la TN aumenta con

la gestación, segundo, que en la trisomía 21 y en otras anomalías cromosómicas mayores la TN fetal está aumentada, y tercero, que el riesgo de trisomías puede calcularse multiplicando el riesgo *a priori* basado en las edades materna y gestacional, por un cociente de probabilidad, que depende del grado de desviación de la medida de la TN con respecto a la mediana normal para esa misma longitud cráneo-rabadilla (Nicolaidis et al 1994, Pandya et al 1995).

Se estimó que, en una población embarazada con una edad materna media de 28 años, el uso de un riesgo de 1/300 como punto de corte para definir al grupo positivo, detectaría alrededor del 80% de los fetos con trisomía 21 con una tasa de falsos positivos del 5%.

#### Translucencia nucal – cálculo del riesgo paciente-específico

- El riesgo de trisomías deriva de multiplicar el riesgo *a priori* en función de la edad materna y gestacional, por el cociente de probabilidad de la TN.
- El cociente de probabilidad de la TN depende del grado de desviación de la medida de la TN con respecto a la mediana normal para esa misma longitud cráneo-rabadilla.

### *Implantación del screening mediante translucencia nucal de forma rutinaria*

Varios estudios prospectivos han examinado la implantación del cribado mediante TN de forma rutinaria (Nicolaidis 2004).

En algunos estudios, el grupo positivo se definió mediante un punto de corte en la TN fetal o mediante un riesgo combinado entre la edad materna y la desviación de la TN con respecto a la mediana normal para la longitud cráneo-rabadilla.

Hallazgos importantes de estos estudios incluyen: primero, que la TN fetal fue medida con éxito en más del 99% de los casos, segundo, que hubieron diferencias inevitables en las tasas de detección y de falsos positivos entre los distintos estudios debido a diferencias en la distribución de la edad materna de las

poblaciones y en los puntos de corte utilizados para el riesgo y la TN y, tercero, que en los datos combinados de más de 200.000 embarazos, incluyendo a más de 900 fetos con trisomía 21, el cribado mediante TN identificó a más del 75% de los fetos con trisomía 21 y otras anomalías cromosómicas mayores con una tasa de falsos positivos del 5%, o una tasa de detección del 60% con una tasa de falsos positivos del 1% (Nicolaidis 2004).

En el mayor de los estudios, coordinado por la FMF, 100.311 embarazos únicos fueron examinados por 306 ecografistas adecuadamente formados en 22 centros del Reino Unido (Snijders et al 1998). En todos los casos se midieron la TN fetal y la longitud cráneo-rabadilla, y se calcularon riesgos paciente-específicos basados en la edad materna, la edad gestacional y la TN fetal. Se obtuvieron los resultados de 96.127 casos, incluyendo 326 con trisomía 21 y 325 con otras anomalías cromosómicas (Tabla 3). La media de la edad gestacional en el momento del cribado fue de 12 semanas, y la edad materna media fue de 31 años.

**Tabla 3.** Estudio multicéntrico coordinado por la *Fetal Medicine Foundation*. Número de embarazos con TN por encima del percentil 95 y riesgo estimado de trisomía 21 mayor o igual a 1/300 basado en la edad materna, la TN fetal y la LCR (Snijders et al 1998).

Cariotipo Fetal	N	TN >Percentil 95	Riesgo $\geq 1/300$
Normal	95.476	4.209 (4.4%)	7.907 (8.3%)
Trisomía 21	326	234 (71.2%)	268 (82.2%)
Trisomía 18	119	89 (74.8%)	97 (81.5%)
Trisomía 13	46	33 (71.7%)	37 (80.4%)
Síndrome de Turner	54	47 (87.0%)	48 (88.9%)
Triploidia	32	19 (59.4%)	20 (62.5%)
Otros*	64	41 (64.1%)	51 (79.7%)
Total	96.127	4.767 (5.0%)	8.428 (8.8%)

\*Deleciones, trisomías parciales, translocaciones no balanceadas, aneuploidias de los cromosomas sexuales

El riesgo estimado de trisomía 21 fue mayor o igual a 1/300 en el 8% de los embarazos normales, en el 82% de aquellos con trisomía 21 y en el 78% de los embarazos con otras anomalías cromosómicas. Para una tasa de falsos positivos del 5%, la tasa de detección fue del 77% (72–82% con un intervalo de confianza del 95%).

### ***La cuestión de la mortalidad fetal espontánea***

El cribado de anomalías cromosómicas en el primer, en lugar del segundo trimestre, presenta la ventaja de un diagnóstico prenatal más precoz y, en consecuencia, una interrupción del embarazo menos traumática para aquellas parejas que se decantan por esta opción. Una desventaja potencial es que un cribado más precoz identifica preferentemente aquellos embarazos cromosómicamente anormales que están destinados a abortar. Aproximadamente el 30% de los fetos afectados mueren entre la semana 12 y el término del embarazo. Este hecho de la mortalidad espontánea preferencial en los fetos con anomalías cromosómicas supone, por supuesto, una crítica potencial a cualquier método de cribado prenatal, incluida la bioquímica del suero materno en el segundo trimestre, ya que el porcentaje de muertes fetales entre la semana 16 y el término del embarazo es alrededor del 20%.

En estudios de cribado prenatal es imposible conocer cuantos de los embarazos con trisomía 21 que fueron interrumpidos hubieran resultado en nacidos vivos. Sin embargo, es posible estimar el impacto del cribado prenatal en la prevalencia de trisomía 21 en los nacidos vivos. Esto puede llevarse a cabo comparando el número de nacidos vivos afectados con el número estimado en base a la prevalencia de trisomía 21 en nacidos vivos en función de la edad materna, y la distribución de la edad materna en la población a estudio. En el estudio de cribado de la FFMF mediante la combinación de la edad materna y la TN fetal, un riesgo de 1/300 como punto de corte resultó en una tasa de falsos positivos del 8% y una tasa de detección del 82% (Snijders et al 1998). Se estimó

que el cribado prenatal seguido del diagnóstico invasivo e interrupción de los fetos afectados, hubiera reducido la prevalencia potencial de trisomía 21 en nacidos vivos en un 78–82%.

#### Translucencia nual – eficacia del cribado para la trisomía 21

- Estudios prospectivos en más de 200.000 embarazos, incluyendo a más de 900 fetos con trisomía 21, han demostrado que el cribado mediante la TN puede identificar a más del 75% de los fetos con trisomía 21 con una tasa de falsos positivos del 5%.
- El aumento de la TN no identifica necesariamente a aquellos fetos trisómicos que están destinados a morir intraútero.
- La tasa de detección de la trisomía 21 observada utilizando el cribado del primer trimestre mediante la TN es solo de un 2–3% superior a la tasa de detección de fetos afectados que hubieran resultado en nacidos vivos.

#### *Estudios observacionales*

La capacidad de conseguir una medida fiable de la TN depende de una formación adecuada, la utilización de una técnica estándar y la motivación del ecografista. Estos tres componentes quedan reflejados en los diferentes resultados entre estudios de intervención y observacionales, en los que se pide a los ecografistas que midan la TN pero no actúen en función de los resultados (Nicolaidis 2004). La medición satisfactoria de la TN se consiguió en más del 99% de los casos en los estudios de intervención, frente a un 75% de los casos en los estudios observacionales. Es más, en los estudios de intervención la TN estaba incrementada en el 76,8% de los fetos con trisomía 21 y en el 4,2% de los fetos cromosómicamente normales, comparado con los respectivos porcentajes del 38,4% y el 5,0% en los estudios observacionales.

En los estudios observacionales, las ecografías eran realizadas a una edad gestacional errónea y por personal no lo suficientemente preparado o motivado para medir la TN. Por ejemplo, en uno de los estudios, en los que no se permitió a los ecografistas más tiempo

que el necesario para medir la longitud cráneo-rabadilla, la TN fetal se midió con éxito en solo el 66% de los casos (Roberts et al 1995). En otro estudio, la longitud cráneo-rabadilla era menor de 33 mm en el 54% de los casos y los ecografistas, que disponían de tres minutos para medir la TN, no lo hicieron con éxito en el 42% de los casos (Kornman et al 1996). Estos problemas en la metodología fueron resaltados de nuevo en un estudio de 47.053 embarazos únicos examinados entre las 6–16 semanas (Wald et al 2003a). En el 23% de las pacientes no se tomó ninguna medida válida de la TN porque se examinó a las pacientes a una edad gestacional inapropiada, porque los ecografistas eran incapaces de obtener la medida o ninguna de las imágenes eran de suficiente calidad.

Más evidencia acerca de la diferencia entre estudios observacionales y de intervención fue aportada por Crossley et al (2002). En este estudio observacional, se reclutaron 17.229 embarazos donde la TN fue medida con éxito en el 73% de los casos. En un estudio posterior de más de 2.000 embarazos en el que las pacientes eran informadas del resultado de la ecografía, la TN fue medida con éxito en el 99,8% de los casos.

### *Translucencia nuchal y bioquímica del suero materno*

Los embarazos trisómicos se asocian a concentraciones alteradas de ciertos productos feto-placentarios en el suero materno, incluyendo AFP,  $\beta$ -hCG libre,  $E_3$ , inhibina A y PAPP-A. El cribado en el segundo trimestre mediante la edad materna y varias combinaciones de  $\beta$ -hCG libre, AFP,  $E_3$  e inhibina-A puede identificar del 50–75% de las trisomías 21 con una tasa de falsos positivos del 5%. El cribado en el primer trimestre mediante la combinación de la edad materna,  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A identifica alrededor del 60% de los embarazos afectados con una tasa de falsos positivos del 5%. Sin embargo, datar el embarazo con precisión mediante ecografía es un componente esencial del cribado bioquímico, de lo contrario, el porcentaje de detección se reduce alrededor de un 10%.

### *TN fetal y suero materno en el primer trimestre*

En embarazos con trisomía 21 a las 12 semanas, la concentración sérica materna de  $\beta$ -hCG libre es mayor (alrededor de 2 MoM) que en embarazos cromosómicamente normales, mientras que la concentración de PAPP-A es menor (alrededor de 0,5 MoM). A medida que progresa la gestación, la diferencia en la concentración materna de  $\beta$ -hCG libre entre embarazos normales y con trisomía 21 aumenta, mientras que la diferencia en la concentración de PAPP-A disminuye. Estas variaciones en el tiempo de las concentraciones de los marcadores, su interrelación, y su asociación con el peso materno, deben tenerse en cuenta a la hora de desarrollar algoritmos para calcular riesgos paciente-específicos con precisión.

No existe ninguna asociación significativa entre la TN fetal y las concentraciones séricas maternas de  $\beta$ -hCG libre o PAPP-A en embarazos normales o con trisomía 21 y, por tanto, los marcadores ecográficos y bioquímicos pueden ser combinados para proveer un método de cribado más eficaz que cualquiera de los dos por separado (Spencer et al 1999). Seis estudios prospectivos de cribado han confirmado lo factible y efectivo de la combinación entre la TN y las concentraciones de  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A en el suero materno. En los datos combinados de un total de 38.804 embarazos, incluyendo 182 con trisomía 21, la tasa de detección para la trisomía 21 fue del 86,3% con una tasa de falsos positivos del 5% (Nicolaidis 2004).

En las trisomías 18 y 13 los niveles de  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A están disminuidos. En las anomalías cromosómicas sexuales la  $\beta$ -hCG libre es normal y la PAPP-A está disminuida. En la triploidía de origen paterno la  $\beta$ -hCG libre está muy aumentada mientras que la PAPP-A está ligeramente disminuida. La triploidía de origen materno se asocia a niveles muy bajos de  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A. El cribado mediante la combinación de la TN fetal y las concentraciones séricas de  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A puede identificar alrededor del 90% de todas estas anomalías

cromosómicas con una tasa de falsos positivos del 1%, además del 5% necesario en el cribado de la trisomía 21.

Un importante avance en el análisis bioquímico ha sido la introducción de una nueva técnica (*random access immunoassay analyzer using time-resolved-amplified-cryptate-emission*), que proporciona mediciones automatizadas, precisas y reproducibles a los 30 minutos de la obtención de la muestra sanguínea. Esto ha hecho posible la combinación de la ecografía y las pruebas bioquímicas para asesorar a la paciente acerca del riesgo de cromosomopatías en una sola visita (*One-Stop Clinics for Assessment of Risk*, OSCAR) (Bindra et al 2002, Spencer et al 2003b).

### ***TN fetal y suero materno en el segundo trimestre***

En mujeres sometidas a cribado bioquímico en el segundo trimestre tras un primer cribado mediante TN en el primer trimestre, el riesgo *a priori* necesita ser ajustado para tener en cuenta los resultados obtenidos en el primer trimestre. Estudios prospectivos de cribado mediante la combinación de TN en el primer trimestre y bioquímica en suero materno en el segundo trimestre han informado que, para una tasa de falsos positivos del 5%, la tasa de detección de la trisomía 21 (85–90%) es similar al cribado combinado en el primer trimestre (Nicolaidis 2004).

### ***Integración de las pruebas del primer y el segundo trimestre***

Un modelo estadístico combinando la TN y la PAPP-A en el primer trimestre junto con la determinación de  $\beta$ -hCG libre,  $E_3$  e inhibina A en el segundo trimestre, estimó que la tasa de detección de la trisomía 21 podría ser de un 94% con una tasa de falsos positivos del 5% (Wald et al 1999). Este enfoque asume aceptar tres aspectos por parte de la mujer embarazada: primero, la participación en un proceso de dos pasos separados por un mes, segundo, aceptar una ecografía y no recibir información acerca de si el feto es aparentemente normal o no, y tercero, aceptar el diagnóstico y la interrupción del embarazo en el segundo trimestre



en lugar del primero. Por tanto, es probable que, incluso si las estimaciones de este hipotético método de cribado resultaran ser ciertas en estudios prospectivos, no ganara una amplia aceptación en la práctica clínica.

Algunos de los problemas logísticos a la hora de implantar un método integrado fueron resaltados en un estudio multicéntrico observacional (SURUSS) que investigó el cribado del primer y el segundo trimestre para la trisomía 21 (Wald et al 2003a). El objetivo era obtener una medida de la translucencia nucal en el primer trimestre y recoger muestras de sangre y orina maternas en el primer y el segundo trimestre. La intervención se basó en los resultados de la bioquímica del segundo trimestre y el resto de la información se analizó de forma retrospectiva. Sin embargo, de las 47.053 mujeres reclutadas, solo el 60% completó todos los componentes del protocolo. Hubo 101 fetos con trisomía 21 y solo se obtuvieron imágenes satisfactorias de la TN en 75 de ellos. Los datos se utilizaron para diseñar un modelo estadístico que sugirió que, con una tasa de falsos positivos del 5%, podría detectar al 93% de los fetos con trisomía 21. Sin embargo, es probable que este modelo no sea preciso. Por ejemplo, las tasas de detección, para un 5% de falsos positivos, fueron del 71% para la prueba doble, del 77% para la prueba triple y del 83% para la prueba cuádruple; sustancialmente superiores a los respectivos 61%, 66% y 75% publicados por los mismos autores en sus estudios prospectivos de cribado (Wald et al 2003b).

Un estudio similar en los EEUU (estudio FASTER), publicó sus resultados en un subgrupo de 33.557 embarazos con datos completos del primer y el segundo trimestre, incluyendo 84 casos de trisomía 21 (Malone et al 2004). Se calculó que, con una tasa de falsos positivos del 5,4%, podría detectarse al 90% de los fetos con trisomía 21.

Estudios prospectivos han demostrado que tales resultados pueden conseguirse con el cribado mediante TN fetal y  $\beta$ -hCG y

PAPP-A en suero materno en el primer trimestre (Bindra et al 2002, Spencer et al 2003b). Es por tanto esencial proveer servicios ecográficos y bioquímicos de calidad a la hora de diagnosticar precozmente las anomalías cromosómicas, en lugar de desarrollar modelos teóricos que retrasarían el diagnóstico hasta el segundo trimestre y que, en cualquier caso, es poco probable que se apliquen en la práctica clínica.

#### Cribado mediante la translucencia nuchal y la bioquímica sérica

- En embarazos con trisomía 21 a las 11–13<sup>+6</sup> semanas, la concentración sérica materna de  $\beta$ -hCG libre es mayor (alrededor de 2 MoM) y la de PAPP-A es menor (alrededor de 0,5 MoM) que en los fetos cromosómicamente normales.
- No existe asociación significativa entre la TN fetal y las concentraciones séricas maternas de  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A, ni en embarazos normales ni en aquellos con trisomía 21. Los marcadores ecográficos y bioquímicos pueden combinarse para proveer un método de cribado más eficaz que cualquiera de ellos por separado.
- Estudios prospectivos en más de 50.000 embarazos, incluyendo a más de 250 fetos con trisomía 21, han demostrado que el cribado mediante la combinación de la TN y la bioquímica en suero materno del primer o del segundo trimestre, puede identificar del 85 al 90% de los fetos con trisomía 21, con una tasa de falsos positivos del 5%.
- En las trisomías 18 y 13 los niveles de  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A están disminuidos. En las anomalías cromosómicas sexuales la  $\beta$ -hCG libre es normal y la PAPP-A está disminuida. En la triploidía de origen paterno la  $\beta$ -hCG libre está muy aumentada mientras que la PAPP-A está ligeramente disminuida. La triploidía de origen materno se asocia a niveles muy bajos de  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A. El cribado mediante la combinación de la TN fetal y las concentraciones séricas de  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A puede identificar alrededor del 90% de todas estas anomalías cromosómicas con una tasa de falsos positivos del 1%, además del 5% necesario en el cribado de la trisomía 21.

## ACTITUD DE LA MUJER ANTE EL CRIBADO DEL PRIMER Y EL SEGUNDO TRIMESTRE

Los estudios que han investigado las preferencias de la mujer embarazada a la hora de elegir un método de cribado, han informado que la gran mayoría lo prefiere en el primer, en lugar del segundo trimestre. Se ha criticado al cribado mediante la TN el hecho de que algunas mujeres con aumento de la TN fetal deben enfrentarse a decisiones innecesarias en lo referente a técnicas invasivas e interrupción del embarazo en una gestación que, de otro modo, hubiera terminado en aborto espontáneo. En un estudio sobre las preferencias de la mujer, alrededor del 70% contestó que hubieran elegido el cribado mediante la TN incluso aunque todos los embarazos con síndrome de Down identificados con éste método hubiesen terminado en aborto antes del segundo trimestre (Mulvey y Wallace 2000). Las mujeres querían saber si su feto estaba afectado por el síndrome de Down independientemente del resultado final del embarazo, y valoraron positivamente el hecho de conocer la causa del aborto si éste tenía lugar.

### Importancia clínica del respeto a la autonomía

El respeto a la autonomía es un principio básico de la medicina legal. Este principio ético obliga al médico a obtener y a poner en práctica las preferencias del paciente. La importancia del respeto a la autonomía en el cribado del primer trimestre se multiplica por dos. En primer lugar, el diagnóstico precoz de una anomalía cromosómica y la opción de interrumpir el embarazo son importantes para cualquier mujer. En segundo lugar, la mayoría de los métodos de cribado del primer trimestre proporcionan la confianza necesaria para muchas mujeres que prefieren evitar un procedimiento invasivo si el riesgo de cromosopatías es bajo.

En consecuencia, proveer un servicio de cribado de alta calidad en el primer trimestre realza significativamente la autonomía de la mujer embarazada (Chasen et al 2001).

#### La elección de la mujer

- La gran mayoría de las mujeres embarazadas prefieren someterse al cribado y al diagnóstico prenatal en el primer, en lugar del segundo trimestre.

## REFERENCIAS

- Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: A prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219–25.
- Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, Chervenak FA. Prenatal informed consent for sonogram: the time for first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med* 2001;20:1147–52.
- Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002;109:667–76.
- Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259–62.
- Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994;14:729–38.
- Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, DeWolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996;16:797–805.
- Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *SMFM 2004*, Abstract 1.
- Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000;107:1302–5.
- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867–9.
- Nicolaides KH, Brizot ML, Sniijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994;101:782–6.
- Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45–67.
- Pandya PP, Sniijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG* 1995;102:957–62.
- Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1. *BJOG* 1995;102:381–5.

Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995;10:356–67.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167–70.

Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231–7.

Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. Delta- NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003a;22:142–8.

Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience. *BJOG* 2003b;110:281–6.

Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287–93.

Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461–7.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003a;7:1–77.

Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003b;361:835–6.



# 2

## CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Cada anomalía cromosómica tiene su propio patrón sindrómico de anomalías detectables. Este capítulo describe las características ecográficas de la trisomía 21 y de otras anomalías cromosómicas mayores en el primer y el segundo trimestre del embarazo.

### ECOGRAFÍA DEL PRIMER TRIMESTRE

En las semanas 11–13<sup>+6</sup>, todas las anomalías cromosómicas mayores se asocian a un aumento en el grosor de la translucencia nucal (TN) (Snijders et al 1998). En las trisomías 21, 18 y 13 el patrón del aumento en la TN es similar y la mediana de la TN en estas anomalías está alrededor de 2,5 mm por encima de la mediana normal para la longitud cráneo-rabadilla. En el síndrome de Turner, la mediana de la TN está aproximadamente 8 mm por encima de la mediana normal.

Además del aumento de la TN, en la trisomía 21, el 60–70% de los fetos carece de hueso nasal, el 25% tiene un hueso maxilar pequeño, y el 80% muestra ondas anormales en el Doppler del *ductus* venoso. En la trisomía 18, existe un retraso del crecimiento fetal de aparición precoz, tendencia a la bradicardia, onfalocele en el 30% de los casos, carencia de hueso nasal en



el 55% y una única arteria umbilical en el 75% de los casos. La trisomía 13 se presenta con taquicardia en alrededor del 70% de los casos, retraso del crecimiento fetal de aparición precoz, megavejiga, holoprosencefalia u onfalocele en aproximadamente el 40% de los casos. En el síndrome de Turner, existe taquicardia en alrededor del 50% de los casos y retraso del crecimiento fetal de aparición precoz. En la triploidía, existe un retraso asimétrico del crecimiento fetal de aparición precoz, bradicardia en el 30% de los casos, holoprosencefalia, onfalocele o quiste de fosa posterior en aproximadamente el 40% y degeneración molar de la placenta en alrededor del 30%.

## Ausencia del hueso nasal

En 1866 Langdon Down observó que una característica común de los pacientes con trisomía 21 era una nariz pequeña. Estudios antropométricos en pacientes con síndrome de Down han informado que la profundidad de la raíz nasal es anormalmente pequeña en el 50% de los casos (Farkas et al 2001). Igualmente, estudios radiológicos *post mortem* en fetos abortados con trisomía 21 han descrito la ausencia de osificación o hipoplasia del hueso nasal en aproximadamente el 50% de los casos. Estudios ecográficos a las 15–24 semanas de gestación han informado que en alrededor del 65% de los fetos con trisomía 21 el hueso nasal está ausente o es hipoplásico.

El hueso nasal fetal puede visualizarse mediante ecografía a las 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestación (Cicero et al 2001). Varios estudios han demostrado una fuerte asociación entre la ausencia del hueso nasal a las 11–13<sup>+6</sup> semanas y la trisomía 21, además de otras anomalías cromosómicas (Nicolaidis 2004). En la combinación de datos de estos estudios sobre un total de 15.822 fetos, el perfil fetal se examinó con éxito en el 97,4% de los casos y el hueso nasal estaba ausente en el 1,4% de los fetos

### Examen del hueso nasal

- La gestación debe ser de 11–13<sup>+6</sup> semanas y la longitud cráneo-rabadilla debe ser de 45–84 mm.
- La imagen debe aumentarse de tal modo que sólo se incluyan en la pantalla la cabeza y la parte superior del tórax.
- Se debe obtener un plano sagital medio del perfil fetal manteniendo el transductor ecográfico paralelo a la dirección de la nariz.
- En la imagen de la nariz deben aparecer tres líneas distintas. La línea superior representa la piel y la inferior, que es más gruesa y más ecogénica que la piel, representa el hueso nasal. Una tercera línea, casi en continuidad con la piel pero en un nivel más alto, representa la punta de la nariz.
- En las semanas 11–13<sup>+6</sup> el perfil fetal puede ser examinado con éxito en más del 95% de los casos.
- En los fetos cromosómicamente normales, la incidencia de ausencia del hueso nasal es menor al 1% en la población caucásica y alrededor del 10% en los afro-caribeños.
- El hueso nasal está ausente en el 60–70% de los fetos con trisomía 21, en alrededor del 50% de los fetos con trisomía 18, y en el 30% de los fetos con trisomía 13.
- Para una tasa de falsos positivos del 5%, el cribado mediante una combinación de la ecografía para la TN y el hueso nasal, y la  $\beta$ -hCG libre y la PAPP-A en el suero materno, puede identificar potencialmente a más del 95% de los embarazos con trisomía 21.
- Es imprescindible que los ecografistas que emprendan el cálculo del riesgo mediante el examen del perfil fetal reciban la formación adecuada y el certificado de capacitación para realizar tal ecografía.

cromosómicamente normales y en el 69% de los fetos con trisomía 21.

Un hallazgo importante de estos estudios es que la incidencia de la ausencia del hueso nasal disminuye con la longitud

cráneo-rabadilla, aumenta con el grosor de la TN y es considerablemente mayor en afro-caribeños que en caucasianos. Por lo tanto, a la hora de calcular cocientes de probabilidad en el cribado de la trisomía 21, deben realizarse ajustes que tengan en cuenta estos factores de confusión (Cicero et al 2004).

### *Integración del cribado ecográfico y bioquímico en el primer trimestre*

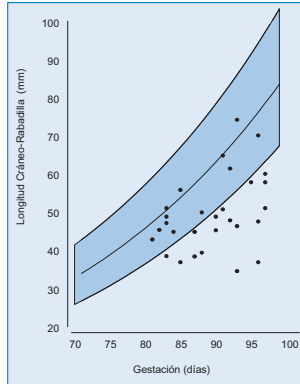
Un estudio de casos y controles compuesto por 100 embarazos únicos con trisomía 21 y 400 embarazos únicos cromosómicamente normales a las 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestación, examinó el posible rendimiento del cribado de la trisomía 21 mediante la combinación de la ecografía para la medida de la TN y la valoración de la presencia o ausencia del hueso nasal, y la determinación de la  $\beta$ -hCG libre y la PAPP-A en el suero materno (Cicero et al 2003). Se estimó que, para una tasa de falsos positivos del 5%, la tasa de detección de la trisomía 21 sería del 97%.

## Longitud cráneo-rabadilla

La trisomía 18 y la triploidía se asocian a un retraso de crecimiento moderadamente severo, la trisomía 13 y el síndrome de Turner con un retraso de crecimiento leve, mientras que en la trisomía 21 el crecimiento es prácticamente normal (Figura 1; Nicolaides et al 1996).

### Longitud cráneo-rabadilla y anomalías cromosómicas

- La trisomía 18 y la triploidía se asocian a un retraso de crecimiento moderadamente severo.
- La trisomía 13 y el síndrome de Turner se asocian a un retraso de crecimiento leve.
- En la trisomía 21 el crecimiento es prácticamente normal.

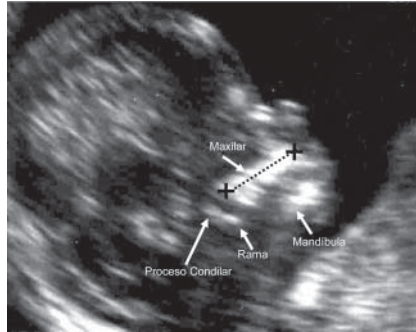


**Figura 1.** Longitud craneo-rabadilla en los fetos con triploidía trazada sobre el rango de referencia con la gestación (media, percentiles 95 y 5) de los fetos cromosómicamente normales.

## La longitud del maxilar

Langdon Down descubrió que en los individuos con trisomía 21 “la cara es achatada”. Esto puede ser consecuencia del subdesarrollo del hueso maxilar. Estudios antropométricos y radiológicos en pacientes con síndrome de Down han demostrado un subdesarrollo del maxilar en más del 50% de los casos (Farkas et al 2001).

El maxilar del feto puede visualizarse fácilmente y medirse mediante ecografía a las 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestación (Cicero et al 2004). Se obtiene primero un plano sagital medio del perfil fetal para luego orientar ligeramente el transductor de forma lateral de manera que puedan verse a la vez el hueso maxilar y la mandíbula, incluyendo la rama y el proceso condilar (Figura 2). En fetos cromosómicamente normales, la longitud del maxilar aumenta de forma lineal con la gestación aproximadamente en 0,1 mm por cada milímetro que aumenta la longitud craneo-rabadilla. En los fetos con trisomía 21, la mediana de la longitud del maxilar es significativamente menor que la mediana normal para la longitud craneo-rabadilla en 0,7 mm. Sin embargo, existe una asociación significativa entre la longitud del maxilar y el grosor de la TN, y en fetos con ausencia del hueso nasal el



**Figura 2.** Imagen ecográfica de un feto de 12 semanas que muestra la medición de la longitud del maxilar.

maxilar es más pequeño que en aquellos con presencia del hueso nasal. Como consecuencia, la contribución independiente de la longitud del maxilar en el cribado de la trisomía 21 está aún por determinarse. En fetos con otras anomalías cromosómicas no existen diferencias significativas con respecto a la normalidad en la longitud del maxilar.

## Longitud de la oreja

En la vida postnatal, las orejas pequeñas constituyen la característica clínica más consistente de los pacientes con síndrome de Down. Las orejas del feto pueden verse y medirse fácilmente mediante ecografía a las 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestación (Sacchini et al 2003). Aunque en los fetos con trisomía 21 la mediana de la longitud auricular es significativamente menor que la mediana normal para la longitud cráneo-rabadilla, el grado de desviación es demasiado pequeño como para que esta medida resulte útil en el cribado de la trisomía 21.

## Longitud del fémur y el húmero

La trisomía 21 se caracteriza por una baja estatura y, durante el segundo trimestre, se asocia a un acortamiento relativo del fémur

y aún más del húmero. A las 11–13<sup>+6</sup> semanas, en los fetos con trisomía 21 la mediana de la longitud del fémur y el húmero es significativamente menor que la mediana normal para la longitud cráneo-rabadilla, pero el grado de desviación es demasiado pequeño como para que estas medidas sean útiles en el cribado (Longo et al 2004).

## Arteria umbilical única

La arteria umbilical única, encontrada en alrededor del 1% de los partos, se relaciona con malformaciones de todos los órganos principales y anomalías cromosómicas. En el primer trimestre las arterias umbilicales pueden visualizarse mediante Doppler color a ambos lados de la vejiga y en continuidad con la inserción del cordón umbilical en un corte transversal y oblicuo a nivel del abdomen inferior del feto. A las 11–13<sup>+6</sup> semanas, la arteria umbilical única se encuentra en alrededor del 3% de los fetos cromosómicamente normales y en el 80% de los fetos con trisomía 18 (Rembouskos et al 2003). En los fetos con arteria umbilical única el número observado de casos con trisomía 21 no es significativamente diferente del número estimado en base a la edad materna y la TN fetal. Por el contrario, la arteria umbilical única multiplica por siete el riesgo de trisomía 18. Sin embargo, un gran porcentaje de los fetos con trisomía 18 tiene otras anomalías mayores detectables fácilmente en la ecografía de las 11–13<sup>+6</sup> semanas y muchas otras anomalías que se detectan a las 16–20 semanas. Es por lo tanto poco probable que el hallazgo de una arteria umbilical única sea por sí sola una indicación para la determinación del cariotipo fetal.

## Megavejiga

La vejiga fetal se puede visualizar mediante ecografía en alrededor del 80% de los casos a las 11 semanas de gestación y en

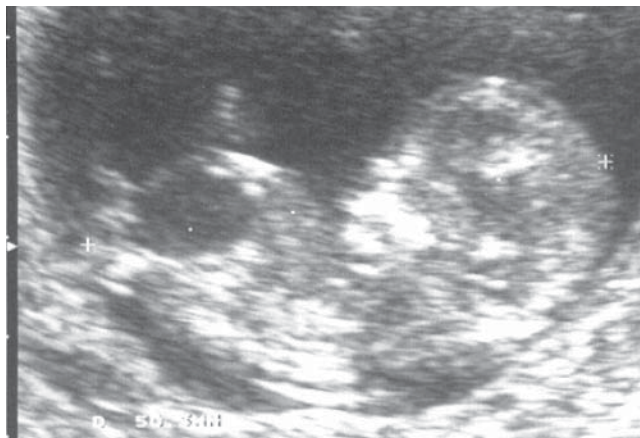


Figura 3. Imagen ecográfica de un feto de 12 semanas con megavejiga.

todos los casos alrededor de las 13 semanas. A esta edad gestacional, la longitud de la vejiga fetal es normalmente menor de 6 mm. La megavejiga fetal en el primer trimestre, definida por un diámetro longitudinal de la vejiga de 7 mm o más, se encuentra aproximadamente en 1 de cada 1.500 embarazos (Figura 3). Cuando el diámetro longitudinal de la vejiga está entre 7–15 mm la incidencia de anomalías cromosómicas, principalmente trisomías 13 y 18, es aproximadamente del 20%, pero en el grupo cromosómicamente normal la megavejiga se resuelve espontáneamente en alrededor del 90% de los casos (Liao et al 2003). Por el contrario, en la megavejiga con un diámetro mayor de 15 mm, la incidencia de anomalías cromosómicas es aproximadamente del 10% y en el grupo cromosómicamente normal, la afección se asocia invariablemente con una uropatía obstructiva progresiva. La megavejiga está asociada al aumento de la TN, que se observa en alrededor del 75% de aquellos con anomalías cromosómicas y en alrededor del 30% de aquellos con cariotipo normal. Tras tener en cuenta la edad materna y la TN fetal, la presencia de megavejiga aumenta el riesgo de trisomía 13 ó 18 por 6,7.



**Figura 4.** Imagen ecográfica de un feto con trisomía 18 a las 12 semanas con onfalocele y aumento del grosor de la translucencia nucal.

## Onfalocele

A las 11–13<sup>+6</sup> semanas, la prevalencia de onfalocele (Figura 4) es alrededor de 1/1.000, cuatro veces mayor que en los nacidos vivos. La incidencia de anomalías cromosómicas, principalmente la trisomía 18, es aproximadamente del 60%, comparada con alrededor del 30% a mediados de la gestación y el 15% en los neonatos. El riesgo de trisomía 18 aumenta con la edad materna, y dado que se asocia a un alto índice de mortalidad intrauterina, su prevalencia disminuye con la edad gestacional. Por el contrario, el índice de muertes fetales en fetos cromosómicamente normales con onfalocele no es mayor que en aquellos fetos sin esta anomalía. Por lo tanto, la prevalencia de onfalocele y el riesgo asociado de anomalías cromosómicas aumenta con la edad materna y disminuye con la edad gestacional (Snijders et al 1995).



## Quistes de plexo coroideo, pielectasia y foco hiperecogénico cardíaco

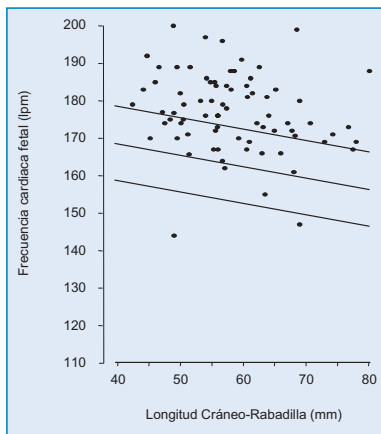
A las 11–14 semanas, las prevalencias de quistes de plexo coroideo, pielectasia y foco hiperecogénico cardíaco son del 2,2, 0,9 y 0,6% (Whitlow et al 1998). Resultados preliminares sugieren que, al igual que en el segundo trimestre, la prevalencia de estos marcadores podría ser mayor en fetos con anomalías cromosómicas que en fetos normales. Sin embargo, el cálculo de cocientes de probabilidad requiere el estudio de muchos más fetos con anomalías cromosómicas para determinar la verdadera prevalencia de estos marcadores.

## Volumen placentario

El volumen de la placenta, medido a las 11–13<sup>+6</sup> semanas mediante ecografía tridimensional, aumenta con la longitud cráneo-rabadilla. En fetos con trisomía 21 el volumen de la placenta no es significativamente diferente de lo normal, pero en embarazos con trisomía 18 el volumen placentario es significativamente menor.

## Frecuencia cardíaca fetal

En los embarazos normales, la frecuencia cardíaca fetal (FCF) aumenta desde aproximadamente 100 lpm a las 5 semanas de gestación hasta 170 lpm a las 10 semanas, disminuyendo a 155 lpm a las 14 semanas. A las 10–13<sup>+6</sup> semanas, la trisomía 13 y el síndrome de Turner se asocian con taquicardia, mientras que en la trisomía 18 y la triploidía existe bradicardia fetal (Figura 5; Liao et al 2001). En la trisomía 21, existe un aumento moderado de la frecuencia cardíaca fetal. Es poco probable que la medida



**Figura 5.** Frecuencia cardíaca fetal en los fetos con trisomía 13 trazada sobre el rango de referencia con la longitud cráneo-rabadilla (media, percentiles 95 y 5) de los fetos cromosómicamente normales.

de la FCF mejore el cribado de la trisomía 21 en el primer trimestre, pero es una medida útil para identificar a los fetos con trisomía 13.

## Doppler del *ductus* venoso

El *ductus* venoso es un *shunt* único que dirige sangre oxigenada desde la vena umbilical hacia la circulación coronaria y cerebral gracias a un paso preferencial de sangre hacia la aurícula izquierda a través del *foramen ovale*. La onda de velocidad de flujo a nivel del *ductus* tiene una forma característica, con una alta velocidad durante la sístole ventricular (onda-S) y la diástole ventricular (onda-D), y un flujo positivo o hacia adelante durante la sístole auricular (onda-a). En el segundo y en el tercer trimestre del embarazo se observa un flujo anormal con ausencia o inversión de la onda-a en casos de inminente o manifiesto fallo cardíaco.

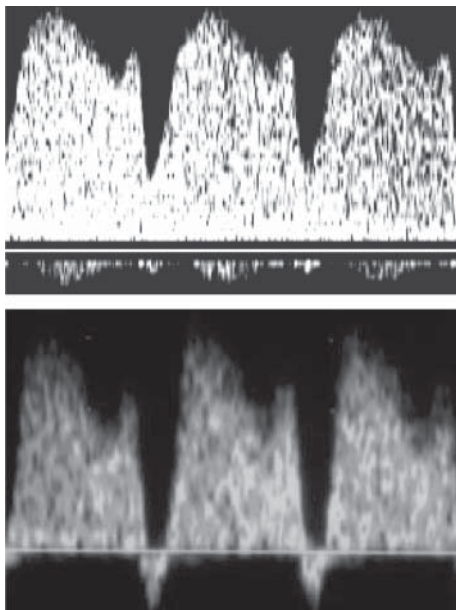


Figura 6. Ondas de velocidad de flujo del *ductus* venoso fetal a las 12 semanas de gestación, mostrando un patrón normal (superior) y una onda-a anormal (inferior).

A las 11–13<sup>+6</sup> semanas el flujo anormal del *ductus* (Figura 6) se asocia a anomalías cromosómicas, cardiopatías y resultados perinatales adversos (Matias et al 1998, Borrell et al 2003). Estudios en centros especializados, con más de 5.000 embarazos incluyendo a unos 280 fetos con trisomía 21, han demostrado que a las 11–13<sup>+6</sup> semanas existe un flujo anormal en el *ductus* venoso en alrededor del 80% de los fetos con trisomía 21 y en alrededor del 5% de los fetos cromosómicamente normales (Nicolaidis 2004). No existe relación, o sólo una relación muy débil, entre el aumento de la TN y la incidencia de flujo anormal a nivel del *ductus*. Estos hallazgos indican que la evaluación del *ductus* venoso puede combinarse con la medida de la TN para mejorar la eficacia del cribado ecográfico precoz para la trisomía 21.

El examen del flujo a través del *ductus* requiere tiempo y personal altamente cualificado, y actualmente no es seguro si será incorporado en la ecografía de rutina del primer trimestre. Sin embargo, podría utilizarse en centros especializados para reevaluar el riesgo de aquellas pacientes con un resultado *borderline* o límite tras el cribado mediante la TN y la bioquímica en suero materno.

#### Flujo anormal en el *ductus* venoso y anomalías cromosómicas

- A las 11–13<sup>+6</sup> semanas el flujo anormal del *ductus* se observa en el 5% de los fetos cromosómicamente normales y en aproximadamente el 80% de los fetos con trisomía 21.
- La evaluación del *ductus* venoso puede combinarse con la medida de la TN fetal para mejorar la eficacia del cribado ecográfico precoz de la trisomía 21.
- El examen del flujo a través del *ductus* requiere tiempo y personal altamente cualificado. Es por tanto poco probable que sea utilizado en el cribado de rutina, pero podría utilizarse en centros especializados para reevaluar el riesgo de aquellas pacientes con un resultado *borderline* o límite tras el cribado mediante la TN y la bioquímica en suero materno.

## Doppler de otros vasos

### *Arterias uterinas*

Estudios sobre el Doppler de las arterias uterinas en las semanas 11–13<sup>+6</sup> no han encontrado diferencias significativas en el índice de pulsatilidad entre fetos cromosómicamente normales y anormales. Por lo tanto, es poco probable que la alta mortalidad intrauterina y el retraso del crecimiento fetal en las principales anomalías cromosómicas se deban a insuficiencia placentaria en el primer trimestre del embarazo. El Doppler de las arterias

uterinas no es un método de cribado eficaz para las anomalías cromosómicas.

### ***Arteria umbilical***

El Doppler de las arterias umbilicales no es eficaz en el cribado de la trisomía 21. Sin embargo, la trisomía 18 se asocia a un aumento en los índices de resistencia y en aproximadamente el 20% de los casos, existe flujo diastólico reverso de forma persistente.

### ***Vena umbilical***

En el segundo y el tercer trimestre, la presencia de flujo pulsátil en la vena umbilical es un signo tardío y evidente de compromiso fetal. A las 11–13<sup>+6</sup> semanas existe flujo pulsátil en la vena umbilical en alrededor del 25% de los fetos cromosómicamente normales y en el 90% de los fetos con trisomía 18 ó 13. Sin embargo, en los fetos con trisomía 21, la prevalencia de flujo venoso pulsátil no es significativamente diferente de la de los fetos cromosómicamente normales.

### ***Vena yugular y arteria carótida***

No existen asociaciones significativas entre el índice de pulsatilidad en la vena yugular y la arteria carótida y la TN fetal, como tampoco existen diferencias significativas entre los fetos cromosómicamente normales y anormales.

## **ECOGRAFÍA DEL SEGUNDO TRIMESTRE**

En la ecografía del segundo trimestre, al igual que en el primer trimestre, cada anomalía cromosómica tiene su propio patrón

sindrómico de anomalías detectables (Tabla 1, Snijders y Nicolaidis 1996, Nicolaidis et al 1992). Se recomienda por lo tanto que, una vez detectada una anomalía/marcador en un examen ecográfico de rutina, se realice una rigurosa revisión de aquellas características de la anomalía cromosómica relacionada con ese marcador; si se identificaran anomalías adicionales, el riesgo se vería incrementado de forma dramática. En el caso de anomalías aparentemente aisladas, la decisión de llevar a cabo una prueba invasiva depende del tipo de anomalía.

**Tabla 1.** Anomalías cromosómicas comunes en fetos con anomalías ecográficas.

	Trisomía 21	Trisomía 18	Trisomía 13	Triploidía	Turner
Ventriculomegalia	+	+	+	+	
Holoprosencefalia			+		
Quistes de plexos coroideos		+			
Complejo Dandy Walker		+	+		
Hendidura facial		+	+		
Micrognatia		+		+	
Hipoplasia nasal	+				
Edema nual	+	+	+		
Higroma quístico					+
Hernia diafragmática		+	+		
Anomalías cardiacas	+	+	+	+	+
Onfalocele		+	+		
Atresia duodenal	+				
Atresia esofágica	+	+			
Anomalías renales	+	+	+	+	+
Miembros cortos	+	+		+	+
Clinodactilia	+				
Dedos superpuestos		+			
Polidactilia			+		
Sindactilia				+	
Talipes		+	+	+	
Retraso del crecimiento		+		+	+

### Ecografía del segundo trimestre: expresión fenotípica de las anomalías cromosómicas

- La trisomía 21 se asocia a hipoplasia nasal, aumento del grosor del pliegue nucal, anomalías cardíacas, foco hiperecogénico cardíaco, atresia duodenal e intestino hiperecogénico, hidronefrosis leve, acortamiento del fémur y aun más del húmero, signo de la sandalia (*sandal gap*) y clinodactilia o hipoplasia de la falange media del quinto dedo.
- La trisomía 18 se asocia con el cráneo en forma de fresa, quistes de plexos coroideos, agenesia del cuerpo calloso, aumento de la cisterna magna, hendidura facial, micrognatia, edema nucal, anomalías cardíacas, hernia diafragmática, atresia esofágica, onfalocele (generalmente con contenido únicamente intestinal), arteria umbilical única, anomalías renales, intestino hiperecogénico, mielomeningocele, retraso del crecimiento y acortamiento de las extremidades, aplasia radial, dedos superpuestos y talipes o pie en mecedora.
- La trisomía 13 se asocia con holoprosencefalia, microcefalia, anomalías faciales, anomalías cardíacas, riñones grandes e hiperecogénicos, onfalocele y polidactilia post axial.
- La triploidía de origen paterno se asocia con una placenta molar y el embarazo rara vez persiste más allá de las 20 semanas. En la triploidía de origen materno, el embarazo puede persistir hasta el tercer trimestre. La placenta es de consistencia normal aunque fina y el feto muestra un severo retraso del crecimiento de tipo asimétrico. Frecuentemente existe una ventriculomegalia leve, micrognatia, anomalías cardíacas, mielomeningocele, sindactilia y “dedo del autoestopista”.
- El síndrome de Turner se asocia con grandes higromas quísticos nucales, edema generalizado, derrame pleural leve y ascitis, anomalías cardíacas y riñón en herradura, que se sospecha por la presencia de una hidronefrosis bilateral leve.

### *Ventriculomegalia*

La prevalencia de ventriculomegalia al nacimiento es de aproximadamente 1/1.000. Las causas incluyen anomalías

cromosómicas y genéticas, hemorragias cerebrales o infecciones intrauterinas, pero en muchos casos no se identifica una etiología de forma clara. La prevalencia global de anomalías cromosómicas en la ventriculomegalia fetal es aproximadamente del 10% y las anomalías cromosómicas más comunes son las trisomías 21, 18, 13 y la triploidía. La prevalencia de anomalías cromosómicas es mayor en los casos con ventriculomegalia leve a moderada que en aquellos con ventriculomegalia severa.

### ***Holoprosencefalia***

La prevalencia de holoprosencefalia al nacimiento es de aproximadamente 1/10.000. Aunque en muchas ocasiones la causa es una anomalía cromosómica o genética, en la mayoría de los casos se desconoce la etiología. La prevalencia global de anomalías cromosómicas en la holoprosencefalia fetal es aproximadamente del 30%, siendo las más comunes las trisomías 13 y 18. La holoprosencefalia se asocia habitualmente con una amplia variedad de anomalías faciales leves, pero la incidencia de anomalías cromosómicas solo se ve aumentada en los fetos con holoprosencefalia y anomalías extrafaciales, no en aquellos con holoprosencefalia aislada o asociada únicamente con anomalías faciales.

### ***Quistes de plexos coroideos***

Se encuentran en aproximadamente el 2% de los fetos a las 16–24 semanas de gestación, pero en más del 95% de los casos se resuelven espontáneamente a las 28 semanas y carecen de significado patológico. Existe una asociación entre los quistes de plexos coroideos y las anomalías cromosómicas, particularmente la trisomía 18. Sin embargo, la gran mayoría de los fetos con trisomía 18 tienen otras múltiples anomalías y por consiguiente, la detección de quistes de plexos coroideos debe alentar al



ecografista a buscar otras características de la trisomía 18. Si los quistes están aparentemente aislados, el riesgo de trisomía 18 aumenta sólo muy ligeramente.

### ***Complejo de Dandy-Walker***

Éste término hace referencia a un espectro de anomalías del vermis cerebeloso, la dilatación quística del cuarto ventrículo y el aumento de la cisterna magna. La afección se clasifica en la malformación de Dandy-Walker (agenesia completa o parcial del vermis cerebeloso y aumento de la fosa posterior), la variante del Dandy-Walker (agenesia parcial del vermis cerebeloso sin aumento de la fosa posterior), y la mega cisterna magna (vermis cerebeloso y cuarto ventrículo normales). La prevalencia de la malformación de Dandy-Walker al nacimiento es aproximadamente de 1/30.000. Las causas incluyen anomalías cromosómicas, más de 50 síndromes genéticos, infecciones congénitas o teratógenos como la warfarina, aunque también puede tratarse de un hallazgo aislado. La prevalencia global de anomalías cromosómicas es aproximadamente del 40%, habitualmente trisomías 18 ó 13 y triploidías.

### ***Hendidura facial***

El labio leporino y/o la fisura palatina se encuentran en aproximadamente 1 de cada 800 nacidos vivos, y factores genéticos a la vez que ambientales están implicados en su etiología. Tras el parto, se encuentran anomalías cromosómicas en menos del 1% de los recién nacidos con labio leporino. Sin embargo, en las series prenatales la prevalencia es aproximadamente del 20%, habitualmente trisomías 13 y 18. Esta discrepancia aparente se debe a que en los estudios prenatales las poblaciones examinadas son preseleccionadas e incluyen a muchos fetos con otras múltiples anomalías.

### ***Micrognatia***

La prevalencia de micrognatia al nacimiento es aproximadamente de 1/1.000. Se trata de un hallazgo inespecífico en un amplio rango de síndromes genéticos y anomalías cromosómicas, principalmente la trisomía 18 y la triploidía. En dos estudios acerca de la micrognatia fetal, la prevalencia de anomalías cromosómicas fue aproximadamente del 60%, pero todos los fetos presentaban malformaciones adicionales o retraso del crecimiento.

### ***Hipoplasia nasal***

Estudios ecográficos a las 15–24 semanas de gestación han informado que alrededor del 65% de los fetos con trisomía 21 tienen hipoplasia del hueso nasal, definida como el hueso nasal que no es visible o que tiene una longitud menor de 2,5 mm (Sonek y Nicolaides 2002, Cicero et al 2003). En fetos cromosómicamente normales, la prevalencia de hipoplasia nasal se relaciona con el origen étnico de la madre, siendo menor del 1% en los caucasianos y hasta del 10% en los afro-caribeños. Es prematuro especular sobre las tasas de detección precisas que se podrían conseguir en el segundo trimestre mediante una combinación de la edad materna, la bioquímica sérica y el examen ecográfico del hueso nasal del feto y otros marcadores ecográficos. Sin embargo, en base a los datos disponibles en la actualidad, es probable que la hipoplasia nasal constituya el marcador aislado más sensible y específico de la trisomía 21 en el segundo trimestre.

### ***Hernia diafragmática***

La prevalencia de hernia diafragmática al nacimiento es de aproximadamente 1/4.000 y generalmente se presenta de forma esporádica. La prevalencia de anomalías cromosómicas, principalmente la trisomía 18, es aproximadamente del 20%.

### ***Anomalías cardíacas***

Las anomalías del corazón y los grandes vasos se encuentran en 4–7 de cada 1.000 nacidos vivos y en aproximadamente 30 de cada 1.000 mortinatos. La etiología de las anomalías cardíacas es heterogénea y probablemente depende de la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales. Las anomalías cardíacas están presentes en más del 90% de los fetos con trisomías 18 ó 13 y en el 40% de aquellos con trisomía 21 o síndrome de Turner. Estudios prenatales de anomalías cardíacas detectables mediante ecografía han descrito anomalías cromosómicas en aproximadamente el 25% de los casos.

### ***Onfalocele***

La prevalencia de onfalocele al nacimiento es aproximadamente de 1/4.000. La afección es generalmente esporádica pero en algunos casos puede existir una anomalía genética asociada. Anomalías cromosómicas, principalmente trisomías 18 y 13, se encuentran en aproximadamente el 30% de los casos a mediados de la gestación y en el 15% de los neonatos. Cuando el onfalocele es de contenido únicamente intestinal, la prevalencia de anomalías cromosómicas es cuatro veces mayor que en aquellos casos en los que el hígado está incluido.

### ***Atresia esofágica***

La prevalencia de atresia esofágica al nacimiento es aproximadamente de 1/3.000. En el 90% de los casos existe una fístula traqueoesofágica asociada. La afección es esporádica. En el 3–4% de los neonatos afectados se encuentran anomalías cromosómicas. Prenatalmente, se encuentran anomalías cromosómicas en alrededor del 20% de los casos, principalmente trisomía 18.

### ***Atresia duodenal***

La prevalencia de atresia o estenosis duodenal al nacimiento es aproximadamente de 1/5.000. Generalmente la afección es esporádica, aunque en algunos casos existe un patrón de herencia autosómica recesiva. La trisomía 21 se encuentra en aproximadamente el 40% de los casos.

### ***Anomalías del tracto urinario***

Estudios prenatales han descrito que en muchas anomalías cromosómicas se encuentran con frecuencia anomalías del tracto urinario. El riesgo de anomalías cromosómicas es similar en los fetos con una afección unilateral o bilateral, con diferentes tipos de anomalías renales, con obstrucción uretral o ureteral, y con oligohidramnios o con volumen normal de líquido amniótico. Sin embargo, la prevalencia de anomalías cromosómicas en los fetos de sexo femenino es doble que en los fetos varones. El patrón de anomalías cromosómicas, y por tanto el de las malformaciones asociadas, se relaciona con los diferentes tipos de anomalías renales. De este modo, en la hidronefrosis leve, la anomalía cromosómica más común es la trisomía 21; mientras que en la hidronefrosis moderada/severa, los riñones poliústicos o la agenesia renal, las anomalías cromosómicas más comunes son las trisomías 18 y 13.

### ***Anomalías de las extremidades***

Las trisomías 21 y 18, la triploidía y el síndrome de Turner se asocian con un acortamiento relativo de los huesos largos. La sindactilia se asocia con la triploidía, la clinodactilia y el signo de la sandalia con la trisomía 21, la polidactilia con la trisomía 13, la superposición de dedos, talipes y el pie en mecedora con la trisomía 18.

## ***Retraso del crecimiento fetal***

El bajo peso al nacimiento es una característica común de muchas anomalías cromosómicas, pero la prevalencia de anomalías cromosómicas en neonatos pequeños para la edad gestacional es sólo de aproximadamente el 1%. Sin embargo, los datos procedentes de estudios postnatales subestiman la asociación entre las anomalías cromosómicas y el retraso del crecimiento, ya que muchos de los embarazos con anomalías cromosómicas terminan en abortos espontáneos o muertes intraútero. Las anomalías cromosómicas más comunes asociadas con el retraso del crecimiento son la triploidía y la trisomía 18.

La prevalencia más alta de anomalías cromosómicas se encuentra en aquellos casos donde, además del retraso del crecimiento, existen anomalías estructurales en el feto, el volumen del líquido amniótico es normal o está aumentado, y en el grupo con ondas de velocidad de flujo Doppler normales en las arterias uterinas y umbilicales. Por lo tanto, el retraso del crecimiento debido a las anomalías cromosómicas se presenta de modo distinto al retraso del crecimiento debido a una insuficiencia placentaria, que se caracteriza por la disminución del volumen de líquido amniótico y el aumento de la resistencia al flujo en las arterias uterinas y/o umbilicales con redistribución de la circulación fetal.

## **Anomalías o marcadores mayores**

Si el examen del segundo trimestre muestra anomalías o marcadores mayores, es conveniente proponer un cariotipo fetal, incluso si estas anomalías se presentan aparentemente aisladas. La prevalencia de tales anomalías es baja y por consiguiente las implicaciones económicas son de poca importancia.

Si las anomalías son letales o se asocian a una minusvalía severa, como la holoprosencefalia, el cariotipo fetal constituye una de una

serie de investigaciones para determinar la posible causa y de este modo el riesgo de recurrencia.

Si la anomalía es potencialmente corregible mediante cirugía intrauterina o postnatal, como la hernia diafragmática, parece lógico excluir una anomalía cromosómica subyacente – especialmente porque, en muchas de estas afecciones, la anomalía usual es la trisomía 18 ó 13.

## Anomalías o marcadores menores

Las anomalías fetales menores o marcadores menores son comunes y no se suelen asociar a ninguna minusvalía, a menos que exista una anomalía cromosómica subyacente. La obtención del cariotipo fetal de forma rutinaria en todos los embarazos con estos marcadores tendría serias implicaciones, tanto en costes económicos como en el número de abortos. Lo mejor es basar el asesoramiento en un riesgo estimado individual de una anomalía cromosómica, en lugar de aconsejar una técnica invasiva de forma arbitraria porque el riesgo es “alto”.

El riesgo estimado se puede obtener multiplicando el riesgo inicial o *a priori* (basado en la edad materna, la edad gestacional, la historia de embarazos previos afectados y, cuando sea apropiado, los resultados de anteriores métodos de cribado mediante la TN y/o la bioquímica sérica en el embarazo actual), por el cociente de probabilidad de cada anomalía o marcador específico.

Las mejores estimaciones de los cocientes de probabilidad positivos y negativos para cada uno de los marcadores comunes de la trisomía 21 se muestran en la Tabla 2 (Nyberg et al 2001, Bromley et al 2002, Nicolaides 2003).

**Tabla 2.** Prevalencia de anomalías o marcadores mayores y menores en la ecografía del segundo trimestre en fetos con trisomía 21 y cromosómicamente normales a partir de los datos combinados de dos series mayores (Nyberg et al 2001, Bromley et al 2002). A partir de estos datos pueden calcularse los cocientes de probabilidad positivos y negativos (con un intervalo de confianza del 95%) para cada marcador. En la última columna se muestra el cociente de probabilidad para cada marcador encontrado de forma aislada.

Marcador ecográfico	Trisomía 21	Normal	CP Positivo	CP Negativo	CP para el marcador aislado
Edema nucal	107/319 (33.5%)	59/9331 (0.6%)	53.05 (39.37–71.26)	0.67 (0.61–0.72)	9.8
Húmero corto	102/305 (33.4%)	136/9254 (1.5%)	22.76 (18.04–28.56)	0.68 (0.62–0.73)	4.1
Fémur corto	132/319 (41.4%)	486/9331 (5.2%)	7.94 (6.77–9.25)	0.62 (0.56–0.67)	1.6
Hidronefrosis	56/319 (17.6%)	242/9331 (2.6%)	6.77 (5.16–8.80)	0.85 (0.74–0.96)	1.0
Foco ecogénico	75/266 (28.2%)	401/9119 (4.4%)	6.41 (5.15–7.90)	0.75 (0.69–0.80)	1.1
Intestino ecogénico	39/293 (13.3%)	58/9227 (0.6%)	21.17 (14.34–31.06)	0.87 (0.83–0.91)	3.0
Anomalías mayores	75/350 (21.4%)	61/9384 (0.65%)	32.96 (23.90–43.28)	0.79 (0.74–0.83)	5.2

CP = Cociente de probabilidad

En aproximadamente el 75% de los fetos con trisomía 21 y en el 10–15% de los fetos cromosómicamente normales se encuentran anomalías mayores o menores. En base a estos datos, el cociente de probabilidad para la trisomía 21 si no se detecta ninguna anomalía o marcador es de 0,30. En cada caso el cociente de probabilidad se calcula dividiendo la prevalencia de un marcador dado en los embarazos con trisomía 21 por su prevalencia en embarazos cromosómicamente normales. Por ejemplo, un foco cardíaco hiperecogénico se encuentra en el 28,2% de los fetos con trisomía 21 y en el 4,4% de los fetos cromosómicamente

normales, resultando un cociente de probabilidad positivo de 6,41 (28,2/4,4) y un cociente de probabilidad negativo de 0,75 (71,8/95,6). Por lo tanto, el hallazgo de un foco hiperecogénico aumentaría el riesgo inicial por un factor de 6,41, pero al mismo tiempo, la ausencia de este marcador reduciría el riesgo un 25%.

La misma lógica se aplica a cada uno de los seis marcadores de la Tabla 2. De este modo, una mujer de 25 años que se somete a un examen ecográfico a las 20 semanas de gestación tiene un riesgo *a priori* de alrededor de 1/1.000. Si la ecografía muestra un foco cardíaco hiperecogénico, pero el pliegue nucal no está aumentado, el húmero y el fémur no son cortos y no existen hidronefrosis, intestino hiperecogénico o anomalías mayores, el cociente de probabilidad combinado será de 1,1 ( $6,41 \times 0,67 \times 0,68 \times 0,62 \times 0,85 \times 0,87 \times 0,79$ ) y por lo tanto el riesgo se mantiene en alrededor de 1/1.000. Lo mismo ocurre si la única anomalía detectada es una hidronefrosis leve (cociente de probabilidad de 1). Por el contrario, si el feto tiene a la vez un foco cardíaco hiperecogénico e hidronefrosis leve pero ninguna otra anomalía, el cociente de probabilidad combinado será de 8,42 ( $6,41 \times 6,77 \times 0,67 \times 0,68 \times 0,62 \times 0,87 \times 0,79$ ), y por lo tanto el riesgo aumenta de 1/1.000 a 1/119.

No existen datos sobre la interrelación entre estos marcadores de la ecografía del segundo trimestre y la TN o la  $\beta$ -hCG libre y la PAPP-A en el suero materno a las 11–13<sup>+6</sup> semanas. Sin embargo, no existe una razón fisiológica clara que explique tal interrelación y es por lo tanto razonable asumir que son independientes. Por consiguiente, a la hora de estimar el riesgo en un embarazo con un determinado marcador, es lógico tener en cuenta los resultados de anteriores métodos de cribado. Por ejemplo, una mujer de 32 años a las 20 semanas de gestación (riesgo inicial de 1/559), en la que se estimó un riesgo 7 veces menor mediante la valoración de la TN a las 11–13<sup>+6</sup> semanas (hasta 1/3.913),



el riesgo estimado se multiplicaría por 3 (hasta 1/1.304) tras diagnosticar un intestino ecogénico aislado en la ecografía de las 20 semanas. Sin embargo, para el mismo hallazgo ecográfico y a falta de un cribado anterior mediante la TN, el riesgo se incrementaría de 1/559 hasta 1/186.

Existen excepciones a este proceso de cribado secuencial, que asume la independencia entre los hallazgos de los diferentes métodos de cribado. Los hallazgos de un edema nuczal o una cardiopatía en la ecografía del segundo trimestre no pueden considerarse independientes del cribado mediante la TN a las 11–13<sup>+6</sup> semanas.

## REFERENCIAS

- Borrell A, Martínez 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* 2003;23:921–6.
- Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087–96.
- Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665–7.
- Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23:306–10.
- Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15–22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:15–8.
- Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:218–23.
- Cicero 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.
- Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259–62.
- Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001;12:373–9.
- Liao AW, Sniijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:610–3.
- Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338–41.
- Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:143–7.
- Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;2:380–4.

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses. In Nicolaides KH (Ed) *The 11–14-week scan-The diagnosis of fetal abnormalities*. New York: Parthenon Publishing, 1996, pp31–3.

Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden RJM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992;340:704–7.

Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313–21.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45–67.

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053–63.

Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single Umbilical Artery at 11–14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:567–70.

Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaides KH. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:460–3.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Sonek J, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:139–41.

Whitlow BJ, Lazanakis ML, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:385–90.

# 3

## AUMENTO DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL CON CARIOTIPO NORMAL

El aumento de la TN fetal es un rasgo fenotípico común de la trisomía 21 y de otras anomalías cromosómicas, pero también se asocia con la muerte del feto y un amplio espectro de malformaciones fetales, deformidades, disgenesias, y síndromes genéticos. Este capítulo repasa los resultados perinatales de aquellos fetos cromosómicamente normales con aumento de la TN. En base a esta información es posible estimar, para cada grupo de TN, las posibilidades de supervivencia intrauterina y parto de un recién nacido sano sin anomalías mayores. Esta información es útil a la hora de asesorar a los padres en aquellos embarazos con aumento de la TN y planear el seguimiento adecuado.

En los fetos normales, el grosor de la TN aumenta con la longitud cráneo-rabadilla (LCR). La mediana y el percentil 95 de la TN para una LCR de 45 mm son 1,2 y 2,1 mm y los respectivos valores para una LCR de 84 mm son 1,9 y 2,7 mm (Snijders et al 1998). El percentil 99 no cambia significativamente con la LCR y es aproximadamente 3,5 mm. El aumento de la TN se refiere a una medida superior al percentil 95 y el término se utiliza independientemente de si la colección de líquido está septada o no, y de si se limita al cuello o envuelve a la totalidad del feto. Después de la semana 14 el aumento de la TN generalmente se resuelve, pero en algunos casos evoluciona hacia edema nucal o higroma quístico.

**Tabla 1.** Relación entre el grosor de la TN y la prevalencia de anomalías cromosómicas, abortos o muertes fetales y anomalías fetales mayores. En la última columna aparece la prevalencia estimada del parto de un recién nacido sano sin anomalías mayores.

Translucencia nucal	Anomalías Cromosómicas	Cariotipo Normal		Recién Nacido sano
		Muerte Fetal	Anomalías mayores fetales	
< Percentil 95	0.2%	1.3%	1.6%	97%
Percentiles 95–99	3.7%	1.3%	2.5%	93%
3.5–4.4 mm	21.1%	2.7%	10.0%	70%
4.5–5.4 mm	33.3%	3.4%	18.5%	50%
5.5–6.4 mm	50.5%	10.1%	24.2%	30%
≥6.5 mm	64.5%	19.0%	46.2%	15%

## RESULTADO PERINATAL DE LOS FETOS CON AUMENTO DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL

La relación entre el grosor de la TN y la prevalencia de anomalías cromosómicas, abortos o muertes fetales y anomalías fetales mayores se resume en la Tabla 1 (Souka et al 2004).

### Anomalías cromosómicas

La prevalencia de anomalías cromosómicas aumenta con el grosor de la TN de forma exponencial (Tabla 1; Snijders et al 1998). En el grupo cromosómicamente anormal, alrededor del 50% tiene trisomía 21, el 25% trisomía 18 ó 13, el 10% síndrome de Turner, el 5% triploidía y el 10% tiene otras anomalías cromosómicas.

### Muerte Fetal

En los fetos cromosómicamente normales, la prevalencia de muertes fetales aumenta exponencialmente con el grosor de la

TN, de 1,3% en aquellos con TN entre los percentiles 95 y 99, a aproximadamente el 20% en aquellos con una TN mayor o igual a 6,5 mm (Tabla 1; Souka et al 2001, Michailidis y Economides 2001). La mayoría de los fetos que mueren lo hacen antes de la semana 20 y en ellos, el aumento de la TN suele progresar a hidrops severo.

## Anomalías fetales

Las anomalías fetales mayores se definen como aquellas que requieren tratamiento médico y/o quirúrgico, o aquellas que se asocian a retraso mental. Varios estudios han descrito como el aumento de la TN fetal se asocia a una alta prevalencia de anomalías fetales mayores. En los datos combinados de 28 estudios con un total de 6.153 fetos cromosómicamente normales con aumento de la TN, la prevalencia de anomalías mayores fue del 7,3% (Souka et al 2004). Sin embargo, existían grandes diferencias entre los distintos estudios en cuanto a la prevalencia de anomalías mayores, de un 3% a un 50%, debido al uso de diferentes valores mínimos anormales del grosor de la TN, que variaban entre 2 y 5 mm.

La prevalencia de anomalías fetales mayores en fetos cromosómicamente normales aumenta con el grosor de la TN, de un 1,6% en aquellos con una TN por debajo del percentil 95, a un 2,5% en aquellos con una TN entre los percentiles 95 y 99, aumentado posteriormente de forma exponencial hasta aproximadamente un 45% en aquellos con una TN mayor o igual a 6,5 mm (Tabla 1; Souka et al 2001, Michailidis y Economides 2001).

## Retraso psicomotor

Estudios de seguimiento a largo plazo de los fetos cromosómica y anatómicamente normales con aumento de la TN han

informado que la prevalencia de retraso psicomotor es de un 2–4% (Souka et al 2004). Sin embargo, resulta difícil estimar el valor real de estos hallazgos porque solo uno de los estudios disponía de un grupo control. Brady et al (1998) realizaron un estudio de seguimiento de 89 niños que habían tenido una TN fetal mayor o igual a 3,5 mm y 302 niños cuya TN fue menor de 3,5 mm. Se observó un retraso en la realización de los hitos del desarrollo en un niño de cada grupo.

## ANOMALÍAS ASOCIADAS AL AUMENTO DE LA TN

Un gran número de anomalías fetales ha sido descrito en fetos con aumento de la TN y se resumen en la Tabla 2.

La prevalencia observada de algunas anomalías, como la anencefalia, la holoprosencefalia, la gastrosquisis, la espina bífida y las anomalías renales, puede que no sea diferente a la de la población general.

Sin embargo, la prevalencia de anomalías cardíacas mayores, hernia diafragmática, onfalocele, anomalía *body stalk*, displasias esqueléticas, y ciertos síndromes genéticos como la hiperplasia suprarrenal congénita, la secuencia deformante de aquinesia fetal, el síndrome de Noonan, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz y la atrofia muscular espinal, parece ser considerablemente mayor que en la población general, lo que hace probable que exista una verdadera asociación entre estas anomalías y el aumento de la TN.

### Anomalías cardíacas

Existe una fuerte asociación entre el aumento de la TN y las anomalías cardíacas, tanto en fetos cromosómicamente anormales como en aquellos con cariotipo normal (Hyett et al 1997, 1999).

Tabla 2. Anomalías fetales en fetos con aumento de la translucencia nucal.

<b>Defectos del SNC</b>	<b>Defectos del TGI</b>	<b>Anemia fetal</b>
Acrania / anencefalia	Enfermedad de Crohn	Anemia de Blackfan Diamond
Agnesia del cuerpo calloso	Atresia duodenal	Porfiria eritropoyética congénita
Craneosinóstosis	Atresia esofágica	Anemia diseritropoyética
Dandy Walker	Obstrucción intestinal	Anemia de Fanconi
Diastematomelia		Infección por Parvovirus B19
Encefalocele	<b>Defectos del TGU</b>	$\alpha$ -Talasemia
Síndrome de Fowler	Genitales ambiguos	
Holoprosencefalia	Hiperplasia suprarrenal congénita	<b>Defectos neuromusculares</b>
Síndrome hidroletal	Síndrome nefrótico congénito	Secuencia deformante de aquinesia fetal
Inienciafalia	Hidronefrosis	Distrofia miotónica
Síndrome de Joubert	Hipospadias	Atrofia muscular espinal
Macrocefalia	Poliquistosis renal infantil	
Microcefalia	Síndrome de Meckel-Gruber	<b>Defectos metabólicos</b>
Espina bifida	Megavejiga	Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Trigonocefalia C	Displasia renal multiquistica	Gangliosidosis GM1
Ventriculomegalia	Agnesia renal	Déficit de la cadena larga de la 3-hidroxiacil-coenzima A dehidrogenasa
		Mucopolisacaridosis tipo VII
<b>Defectos faciales</b>	<b>Defectos esqueléticos</b>	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Agnatia / micrognatia	Acondrogénesis	Raquitismo vitamina D resistente
Labio leporino / paladar hendido	Acondroplasia	Síndrome de Zellweger
Microftalmia	Distrofia torácica asfixiante	
Síndrome de Treacher-Collins	Osteocondrodisplasia de Blomstrand	<b>Otros defectos</b>
	Displasia campomélica	Anomalia <i>body stalk</i>
<b>Defectos nucleas</b>	Displasia cleidocraneal	Síndrome de Brachmann-Cornelia de Lange
Higroma quístico	Hipocondroplasia	Asociación CHARGE
Lipoma nucal	Hipofosfatasa	Inmunodeficiencia
	Síndrome de Jarcho-Levin	Linfedema congénito
<b>Defectos cardiacos</b>	Cifoescoliosis	Síndrome de Ectrodactilia-Displasia Ectodérmica-Hendidura
Síndrome de Di George	Reducción de miembros	Encefalopatía mioclónica neonatal
	Síndrome de Nance-Sweeney	Síndrome de Noonan
<b>Defectos pulmonares</b>	Osteogénesis imperfecta	Síndrome de Perlman
Malformación adenomatoide quística	Síndrome de Roberts	Síndrome de Stickler
Hernia diafragmática	Síndrome de Robinow	Síndromes inespecificos
Síndrome de Fryn	Síndrome de costilla corta y polidactilia	Retraso psicomotor severo
	Sirenomelia	
<b>Defectos de la pared abdominal</b>	Talipes equinovaro	
Exstrofia cloacal	Displasia tanatofórica	
Onfalocele	Asociación VACTER	
Gastroquisis		



Ocho estudios han informado acerca del cribado mediante TN para la detección de anomalías cardíacas (Souka et al 2004). Un total de 67.256 embarazos fueron examinados y la prevalencia de anomalías cardíacas mayores fue de un 2,4 por mil. Para una tasa de falsos positivos del 4,9%, la tasa de detección de anomalías cardíacas fue del 37,5%.

Un meta-análisis de estudios de cribado informó que las tasa de detección fueron aproximadamente de un 37 y un 31% para los respectivos percentiles 95 y 99 de la TN (Makrydimas et al 2003). En los fetos cromosómicamente normales, la prevalencia de anomalías cardíacas mayores aumenta con el grosor de la TN de forma exponencial, del 1,6 por mil en aquellos con una TN por debajo del percentil 95, a aproximadamente el 1% para una TN de 2,5–3,4 mm, el 3% para una TN de 3,5–4,4 mm, el 7% para una TN de 4,5–5,4 mm, el 20% para una TN de 5,5–6,4 y el 30% para una TN de 6,5 mm o más (Souka et al 2004).

La implicación clínica de estos hallazgos es que el aumento de la TN constituye una indicación para realizar una ecocardiografía fetal especializada. La prevalencia global de anomalías cardíacas mayores en este grupo de fetos (1–2%), es similar a la encontrada en embarazos complicados con diabetes mellitus o en madres con un embarazo previo afectado por una cardiopatía, todas ellas claras indicaciones de ecocardiografía fetal.

En la actualidad, es posible que no existan suficientes especialistas en ecocardiografía fetal para cubrir el aumento potencial en la demanda si se utiliza el percentil 95 como punto de corte del grosor de la TN. Sin embargo, la adopción del percentil 99 como punto de corte supondría solo un ligero incremento en la sobrecarga de trabajo y, en este grupo, la prevalencia de anomalías cardíacas mayores sería muy alta.

Aquellas pacientes clasificadas como de alto riesgo de cardiopatía congénita mediante la ecografía de la TN, no necesitan esperar a la semana 20 para una ecocardiografía especializada. La mejora en la resolución de los ecógrafos permite hoy día realizar un examen detallado del corazón fetal en el primer trimestre del embarazo. Una ecografía en detalle a partir la semana 13 puede asegurar a la mayoría de las pacientes que no existe una anomalía cardíaca mayor. En aquellos casos con anomalías mayores, la ecografía precoz puede llevar al diagnóstico correcto o, al menos, suscitar la sospecha para planear el seguimiento adecuado.

La mejor estrategia para el cribado de anomalías cardíacas mayores es derivar al especialista en ecocardiografía fetal a aquellas pacientes con un aumento de la TN a las 11–13<sup>+6</sup> semanas, y a aquellas con una imagen anormal de las cuatro cámaras en la ecografía de la mitad del embarazo. Estas dos indicaciones son complementarias. Ciertas anomalías mayores como la tetralogía de Fallot, la transposición de los grandes vasos y la coartación de aorta, raramente se detectan mediante un examen rutinario de las cuatro cámaras cardíacas. Sin embargo, un alto porcentaje de estas anomalías se presentan con un aumento de la TN en el primer trimestre.

## Anomalía body stalk

Esta anomalía, letal y esporádica, se encuentra en aproximadamente 1 de cada 10.000 fetos a las 10–13<sup>+6</sup> semanas. Las características ecográficas son un defecto de la pared abdominal, cifoescoliosis severa y un cordón umbilical corto con una única arteria (Daskalakis et al 1997). La mitad superior del cuerpo fetal se encuentra en la cavidad amniótica, mientras que la mitad inferior está en la cavidad celómica, sugiriendo como posible causa del síndrome la rotura precoz del amnios antes de la obliteración de la cavidad celómica. Aunque la TN está

aumentada en alrededor del 85% de los casos, el cariotipo suele ser normal.

## Hernia diafragmática

El grosor de la TN está aumentado en aproximadamente el 40% de los fetos con hernia diafragmática, incluyendo a más del 80% de aquellos que resultan en muerte neonatal debido a hipoplasia pulmonar, y a aproximadamente el 20% de los supervivientes (Sebire et al 1997). Es posible que en los fetos con hernia diafragmática y aumento de la TN, la herniación intratorácica del contenido abdominal ocurra en el primer trimestre y la compresión prolongada de los pulmones resulte en hipoplasia pulmonar. En los casos asociados a un buen pronóstico, puede que la herniación de las vísceras se retrase hasta el segundo o tercer trimestre del embarazo.

## Onfalocele

A las 11–13<sup>+6</sup> semanas la incidencia de onfalocele es alrededor de 1 de cada 1.000 embarazos y la incidencia de anomalías cromosómicas, principalmente trisomía 18, es de un 60% (Snijders et al 1995). La TN está aumentada en aproximadamente el 85% de los fetos cromosómicamente anormales con onfalocele y en el 40% de los fetos con onfalocele y cariotipo normal.

## Megavejiga

La megavejiga fetal a las 11–13<sup>+6</sup> semanas, definida como un diámetro longitudinal de la vejiga mayor o igual a 7 mm, se encuentra en alrededor de 1 de cada 1.500 embarazos. La megavejiga se asocia a un aumento de la TN, que se observa en

aproximadamente el 75% de los fetos con anomalías cromosómicas, principalmente trisomía 13, y en el 30% de aquellos con cariotipo normal (Liao et al 2003).

## Síndromes genéticos

Los síndromes genéticos asociados a un aumento en la TN se resumen en la Tabla 3.

## FISIOPATOLOGÍA DEL AUMENTO DE LA TN FETAL

La gran variedad de anomalías asociadas al aumento de la TN sugiere un mecanismo multifactorial. Los posibles mecanismos incluyen fallo cardiaco, congestión venosa en el cuello y la cabeza, alteración en la composición de la matriz extracelular, interrupción del drenaje linfático, infecciones congénitas, anemia e hipoproteinemia fetal.

### Fisiopatología del aumento de la translucencia nucal

- Fallo cardiaco
- Congestión venosa en el cuello y la cabeza
- Alteración en la composición de la matriz extracelular
- Interrupción del drenaje linfático
- Anemia fetal
- Hipoproteinemia fetal
- Infecciones congénitas

## Fallo cardiaco

La fuerte asociación entre el aumento de la TN y las anomalías del corazón y los grandes vasos en fetos cromosómicamente normales y anormales, constituye el principal argumento en la

**Tabla 3.** Síndromes genéticos descritos en fetos con aumento del grosor de la translucencia nucal.

Síndrome genético		Herencia	Prevalencia al nacimiento	Pronóstico y anomalías comunes detectables mediante ecografía
Acondrogénesis	AR	1 cada 40.000	Displasia esquelética letal. Aortamiento severo de los miembros, tórax estrecho, hipomeralización de los cuerpos vertebrales. Mineralización del cráneo normal en el tipo II y pobre en el tipo I.	
Acondroplasia*	AD	1 cada 26.000	Inteligencia y esperanza de vida normales. Macrocefalia, hundimiento del puente nasal, lordosis lumbar y miembros cortos, habitualmente después de la semana 22.	
Hiperplasia suprarrenal*	AR	1 cada 5.000	Déficit de una de las enzimas de la síntesis de cortisol, resulta en una excesiva producción de precursores del cortisol y andrógenos. TN aumentada, genitales ambiguos en niñas.	
Distrofia torácica asfíxica	AR	1 cada 70.000	Pronóstico variable desde muerte neonatal hasta supervivencia normal. Tórax estrecho y aortamiento rizomélico de los miembros, que puede no ser aparente hasta después de la semana 22.	
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Esporádica	1 cada 14.000	Retraso mental ocasional, puede que secundario a hipoglucemias. Alrededor del 5% desarrollan tumores en la infancia, generalmente nefroblastomas o hepatoblastomas. Las características ecográficas incluyen macrosomía y onfalocéle.	
Anemia de Blackfan-Diamond	AD, AR	1 cada 200.000	Anemia hipoplásica congénita que requiere tratamiento con corticoides y transfusiones sanguíneas de repetición. El riesgo de neoplasias hematológicas malignas, principalmente leucemias agudas, está incrementado. Defectos del pulgar, hipertelorismo, anomalías cardíacas y urogenitales.	
Osteocondrodisplasia de Blomstrand	AR	Rara	Displasia esquelética letal. Aortamiento severo de los miembros, tórax estrecho, densidad ósea aumentada.	
Síndrome de Brachmann-Cornelia de Lange	AD	1 cada 160.000	Retraso mental. Retraso del crecimiento intrauterino, miembros cortos, anomalías cardíacas, hernia diafragmática.	
Displasia campomélica	AR	1 cada 200.000	Displasia esquelética letal. Miembros inferiores cortos y curvos, tórax estrecho.	
Asociación CHARGE	Esporádica	Rara	Coloboma del ojo, anomalía cardíaca; Alresia coanal, Retraso mental y de crecimiento, hipoplasia Gonadal y anomalías de las orejas y/o sordera. Puede que no se encuentren anomalías ecográficas prenatalmente.	

Tabla 3. Continuado

Síndrome genético	Herencia	Prevalencia al nacimiento	Pronóstico y anomalías comunes detectables mediante ecografía
Displasia cleidocraneal	AD	Rara	Esperanza de vida normal. Hipoplasia clavicular y del hueso nasal.
Síndrome de Di George	Esporádica	1 cada 4.000	Resultado de la delección 22q11 en el 90% de los casos. Hipocalcemia neonatal por hipoplasia de las glándulas paratiroides, aumento en la susceptibilidad a las infecciones por aplasia o hipoplasia del timo. Anomalías cardíacas, incluyendo tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico, truncus o arco aórtico derecho. Estatura corta y dificultad de aprendizaje leve-moderada.
Anemia diseritropoyética	AD, AR	Rara	Anemia congénita, generalmente leve. Ocasionalmente, anemia severa con hidrops fetal.
Síndrome de Ectrodactilia-Displasia Ectodérmica-Hendidura	AD	Rara	Expresión fenotípica muy amplia. Manos y pies divididos, labio leporino y/o paladar hendido
Porfiria eritropoyética (Enfermedad de Gunther)	AR	Rara	Se presenta en la infancia con anemia hemolítica crónica, fotosensibilidad cutánea severa y lesiones bullosas que conducen a infección, absorción ósea y deformidades cutáneas. Los casos severos se presentan con hidrops fetal.
Anemia de Fanconi	AR	1 cada 22.000	Anemia aplásica congénita caracterizada por pancitopenia e inestabilidad cromosómica espontánea. El fenotipo y la edad de comienzo son variables. Puede que no se encuentren anomalías ecográficas prenatalmente.
Secuencia deformante de aquinesia fetal	AR, esporádica	Rara	Grupo heterogéneo de anomalías que resultan en contracturas múltiples. Con frecuencia se asocia a miopatía fetal, neuropatía o anomalías del tejido conectivo. Los casos severos se presentan con artrogriposis y aumento de la TN en el primer trimestre.
Síndrome de Fowler	AR	Rara	Vasculopatía progresiva del sistema nervioso central que produce disrupción y necrosis hemorrágica del cerebro en desarrollo. Las características prenatales incluyen hidrancefalia y artrogriposis.
Síndrome de Fryn	AR	1 cada 15.000	Generalmente letal. Hernia diafragmática, defectos digitales, cuello corto.

Tabla 3. Continuado

Síndrome genético	Herencia	Prevalencia al nacimiento	Pronóstico y anomalías comunes detectables mediante ecografía
Gangliosidosis-GM1*	AR	Rara	Deterioro neurológico progresivo, retraso severo y precoz del desarrollo psicomotor. Muerte en los 10 primeros años de vida debido a infecciones respiratorias. Los hallazgos ecográficos prenatales incluyen visceromegalia y edema generalizado.
Síndrome hidroletal	AR	1 cada 20.000	Hidrocefalia, ausencia del cuerpo calloso, hendidura facial, micrognatia, polidactilia, talipes y anomalías cardíacas.
Hipocondroplasia	AD	1 cada 26.000	Se asemeja a la acondroplasia. Enanismo con acortamiento de los miembros que se manifiesta en la infancia. Prenatalmente puede que se detecte macrocefalia y acortamiento de los miembros.
Hipofostasia	AR	1 cada 100.000	Se subdivide en las formas perinatal, infantil y del adulto, según la edad de comienzo de los síntomas. La de tipo perinatal se presenta con hipomineralización del cráneo y la columna, acortamiento de los miembros y tórax estrecho.
Poliquistosis renal infantil	AR	1 cada 10.000	Se subdivide en las formas perinatal, neonatal, infantil y juvenil, según la severidad y la edad de presentación. Las características ecográficas prenatales incluyen riñones grandes e hiperecogénicos con oligohidramnios.
Síndrome de Jarcho-Levin	AR	1 cada 500.000	Trastorno heterogéneo caracterizado por escoliosis y desorganización de la columna. Existen dos tipos. La displasia espondilolátrica se presenta con un tórax estrecho e insuficiencia respiratoria letal en la infancia. La displasia espondilolátrica se asocia a una supervivencia hasta la edad adulta pero con un cierto grado de minusvalía física.
Síndrome de Joubert	AR	Raro	Profundo retraso mental y del desarrollo. La muerte ocurre generalmente en los 5 primeros años de vida. Ausencia parcial o completa del vermis cerebeloso.
Déficit de la cadena larga de la 3-hidroxiácil-coenzima A dehidrogenasa*	AR	Rara	Letal. Hipotonía muscular, miocardiopatía, hidrops.

**Tabla 3.** Continuada

Síndrome genético	Herencia	Prevalencia al nacimiento	Pronóstico y anomalías comunes detectables mediante ecografía
Linfedema	AD	Rara	Aplasia/hipoplasia de vasos linfáticos, generalmente afectando a los miembros inferiores. Existen tres subtipos clínicos: congénito (enfermedad de Milroy, presente al nacimiento), precoz (en la pubertad) y tardía (en la edad media de la vida), siendo el linfedema congénito el menos frecuente y más severo de los tres. Puede que no se encuentren anomalías ecográficas prenatalmente.
Síndrome de Meckel-Gruber	AR	1 cada 10.000	Letal. Encefalocele, riñones poliquísticos bilaterales y polidactilia.
Mucopolisacaridosis tipo VII*	AR	Rara	Retraso mental, estatura corta, macrocefalia, sordera, opacidad corneal e infecciones de repetición del tracto respiratorio inferior.
Distrofia mitocondrial*	AD	1 cada 25.000	El defecto se debe a una repetición amplificada de un trinucleótido de una proteína kinasa del cromosoma 19. La edad de presentación y la severidad de los síntomas dependen del número de repeticiones. La mutación puede empeorar progresivamente en generaciones sucesivas. La forma congénita severa se da casi exclusivamente en descendencia de mujeres afectadas. Los hallazgos ecográficos podrían incluir una disminución de los movimientos fetales y polihidramnios en el tercer trimestre.
Síndrome de Nance-Sweeney	AR	Rara	Inteligencia y esperanza de vida normales. Acortamiento de miembros y anomalías vertebrales.
Síndrome nefrítico*	AR	1 cada 8.000 en Finlandia	Fallo renal, requiriendo trasplante en los primeros 4 años de vida. Prenatalmente puede presentarse con hidrops transitorio.
Síndrome de Noonan	AD	1 cada 2.000	La esperanza de vida probablemente es normal en aquellos sin anomalías cardíacas severas. Retraso mental leve en un tercio de los casos. La mayoría de los casos se diagnostican en el periodo postnatal. Los hallazgos ecográficos prenatales incluyen edema de piel, hidrotórax, polihidramnios y anomalías cardíacas como estenosis pulmonar y miocardiopatía hipertrófica, aunque puede que solo sean aparentes en el tercer trimestre.
Osteogénesis imperfecta tipo II*	AR	1 cada 60.000	Displasia esquelética letal. Acortamiento de miembros y costillas con múltiples fracturas, hipomineralización del cráneo.



Tabla 3. Continuada

Síndrome genético	Herencia	Prevalencia al nacimiento	Pronóstico y anomalías comunes detectables mediante ecografía
Síndrome de Perlman	AR	Rara	Similar al síndrome de Beckwith-Wiedemann. Mortalidad fetal y neonatal superior al 60%, con una alta incidencia de retraso psicomotor en los supervivientes. Las características ecográficas incluyen macrosomía progresiva y riñones aumentados de tamaño.
Síndrome de Roberts	AR	Rara	Asociado al hallazgo citogenético de la separación prematura de los centrómeros o "puffing". Se caracteriza por defectos simétricos de los miembros de severidad variable (tetrafocomelia), hendidura facial, microcefalia y retraso del crecimiento.
Síndrome de Robinow	AR	Rara	Defectos esqueléticos con acortamiento de los antebrazos, achatamiento frontal, hipertelorismo y anomalías vertebrales.
Síndrome de costilla corta-polidactilia	AR	Rara	Displasia esquelética letal. Existen cuatro tipos: Tipo I (Saldino-Noonan) con metafisis estrechas, tipo II (Majewski) con hendidura facial y tibias desproporcionadamente cortas, tipo III (Naumoff) con metafisis anchas y espolones, y tipo IV (Beemer-Langer) con labio leporino medial, costillas muy cortas y abdomen prominente con hernia umbilical. Los hallazgos ecográficos prenatales incluyen miembros cortos, tórax estrecho y polidactilia.
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz*	AR	1 cada 20.000	Alta mortalidad perinatal e infantil, retraso mental severo. Las características ecográficas prenatales incluyen polidactilia, anomalías cardíacas, genitales externos ambiguos o femeninos en el varón.
Atrofia muscular espinal tipo 1*	AR	1 cada 7.000	Debilidad muscular progresiva que lleva a la muerte en los primeros dos años de vida debido a fallo respiratorio. Los síntomas generalmente comienzan desde el nacimiento o en los seis primeros meses. Con frecuencia se describe una disminución en los movimientos fetales.
Síndrome de Stickler	AD	1 cada 10.000	Miopia progresiva desde la primera década de la vida que resulta en desprendimiento de retina y ceguera, sordera, hábito marfanóide con estatura normal, cambios degenerativos prematuros en las articulaciones. Puede que no se encuentren anomalías ecográficas prenatalmente aunque algunos casos presentan hendidura facial o micrognatia.

**Tabla 3.** Continuada

Síndrome genético	Herencia	Prevalencia al nacimiento	Pronóstico y anomalías comunes detectables mediante ecografía
Talasemia- $\alpha$ *	AR	Común en poblaciones de Asia y del Mediterráneo	El locus alfa determina una cadena polipeptídica, la cadena- $\alpha$ , que está presente en la hemoglobina adulta ( $\alpha 2/\beta 2$ ), en la hemoglobina fetal ( $\alpha 2/\gamma 2$ ), y en la hemoglobina embrionaria ( $\alpha 2/\delta 2$ ). Normalmente existen cuatro copias del gen alfa. La ausencia de los cuatro genes $\alpha$ resulta en la forma homocigótica de la talasemia- $\alpha$ , que se presenta con hidrops fetal generalmente en el segundo trimestre.
Displasia tanatofórica*	Esporádica	1 cada 10.000	Displasia esquelética letal. Acoriatación severo de los miembros, tórax estrecho, cabeza grande con frente prominente.
Síndrome de Treacher Collins	AD	1 cada 50.000	Esperanza de vida normal. Micrognatia, deformidades de las orejas.
Trigonocefalia 'C'	AR	1 cada 15.000	La mitad de los individuos afectados mueren en la infancia, los supervivientes sufren retraso mental severo con microcefalia progresiva. Trigonocefalia, nariz corta y maxilar prominente.
Asociación VACTER	Esporádica, AR	1 cada 6.000	Anomalías Vertebrales, atresia Anal, anomalías Cardíacas, fistula Traqueo-Esofágica con atresia esofágica, anomalías Renales y del Radio. El pronóstico depende de la combinación y la severidad de las anomalías. La capacidad intelectual es generalmente normal.
Raquitismo vitamina D resistente	AR	Rara	Ninguna.
Síndrome de Zellweger*	AR	1 cada 25.000	Muerte en los dos primeros años de vida, habitualmente debida a infecciones respiratorias y fallo hepático. Las características ecográficas prenatales incluyen hipertelorismo, anomalías cardíacas y cerebrales, hepatomegalia y retraso del crecimiento.

\* Anomalías genéticas susceptibles de diagnóstico prenatal mediante análisis de ADN

hipótesis de la contribución del fallo cardíaco al aumento de la TN. Además, los estudios Doppler han demostrado un flujo anormal en el *ductus* venoso de aquellos fetos con anomalías cromosómicas y/o anomalías cardíacas mayores y aumento de la TN (Matias et al 1999).

## Congestión venosa en el cuello y la cabeza

La congestión venosa a nivel del cuello y la cabeza puede ser el resultado de la constricción del cuerpo fetal como ocurre en el síndrome de banda amniótica, la compresión mediastínica en la hernia diafragmática o el tórax estrecho en las displasias esqueléticas. Sin embargo, en algunas displasias esqueléticas como la osteogénesis imperfecta, puede que la alteración en la composición de la matriz extracelular juegue un papel adicional o alternativo.

## Alteración en la composición de la matriz extracelular

Muchas de las proteínas que componen la matriz extracelular se codifican en los cromosomas 21, 18 ó 13. Estudios inmunohistoquímicos que han examinado la piel de fetos cromosómicamente anormales han demostrado alteraciones específicas de la matriz extracelular que pueden ser atribuidas a anomalías genéticas (von Kaisenberg et al 1998). La alteración en la composición de la matriz extracelular podría ser el mecanismo responsable del aumento de la TN en un gran número de anomalías genéticas asociadas a alteraciones del metabolismo del colágeno (como la acondrogénesis tipo II, el síndrome de Nance-Sweeney o la osteogénesis imperfecta de tipo II), anomalías en los receptores de los factores de crecimiento de fibroblastos (como la acondroplasia o la displasia tanatofórica), o alteraciones en el metabolismo de los peroxisomas (como el síndrome de Zellweger).

## Interrupción del drenaje linfático

Un posible mecanismo responsable del aumento de la TN es la dilatación de los sacos linfáticos yugulares debido a un defecto en la conexión con el sistema venoso, o a una dilatación primaria anormal de los vasos linfáticos que interfiere con el flujo normal entre los sistemas linfático y venoso. Estudios inmunohistoquímicos de la piel del cuello de fetos con síndrome de Turner han demostrado una hipoplasia de los vasos linfáticos de la dermis superior (von Kaisenberg et al 1999). En fetos cromosómicamente normales con aumento de la TN, se observa un déficit en el drenaje linfático debido a hipoplasia o aplasia de los vasos linfáticos en el síndrome de Noonan y en el linfedema congénito. En trastornos neuromusculares congénitos como la secuencia deformante de aquinesia fetal, la distrofia miotónica y la atrofia muscular espinal, el aumento de la TN puede ser consecuencia de la reducción en el drenaje linfático secundario a la disminución de los movimientos fetales.

## Anemia fetal

La anemia fetal se asocia con circulación hiperdinámica, apareciendo hidrops fetal cuando el déficit de hemoglobina es superior a 7 g/dL (Nicolaidis et al 1988). Esto es válido tanto para el hidrops inmune como para el no inmune. Sin embargo, en la isoimmunización eritrocitaria la anemia fetal severa no aparece antes de la semana 16 de gestación, probablemente porque el sistema reticuloendotelial fetal es demasiado inmaduro como para destruir los eritrocitos envueltos en anticuerpos. Por lo tanto, la isoimmunización eritrocitaria no se presenta con un aumento de la TN. En cambio, la anemia fetal de origen genético ( $\alpha$ -talasemia, anemia de Blackfan-Diamond, porfiria eritropoyética congénita, anemia diseritropoyética, anemia de Fanconi), y posiblemente la anemia asociada a las infecciones congénitas, pueden presentarse con un aumento de la TN fetal.

## Hipoproteinemia fetal

La hipoproteinemia esta implicada en la fisiopatología del hidrops fetal inmune y no inmune (Nicolaidis et al 1995). En el primer trimestre, la hipoproteinemia secundaria a proteinuria puede ser el mecanismo responsable del aumento de la TN en fetos con síndrome nefrótico congénito.

## Infecciones congénitas

En alrededor del 10% de los casos de hidrops fetal “inexplicable” en el segundo o tercer trimestre, existe evidencia de infección materna reciente y, en estos casos, el feto también esta infectado. En cambio, en embarazos con aumento de la TN y cariotipo normal, solo existe evidencia de infección reciente en el 1,5% de las madres y es raro que los fetos estén infectados (Sebire et al 1997).

Estos hallazgos sugieren que, en los embarazos con aumento de la TN, la prevalencia de infección materna por los organismos del grupo TORCH no es superior a la de la población general. Es mas, en aquellos casos de infección materna, el aumento de la TN no implica la presencia de infección fetal. Por tanto, el aumento de la TN en fetos cromosómicamente normales no constituye una indicación para investigar la presencia de infección materna, a no ser que la translucencia evolucione a edema nuczal o hidrops generalizado en el segundo o tercer trimestre.

La infección por parvovirus B19 es la única que se ha asociado a un aumento de la TN. En este caso, el aumento de la TN se ha atribuido a disfunción miocárdica o a anemia fetal secundaria a la supresión de la hematopoyesis.

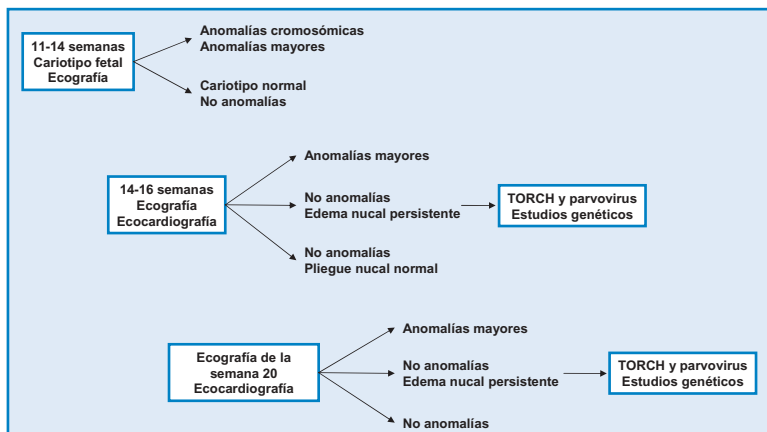


Figura 1. Manejo de los embarazos con aumento del grosor de la translucencia nuchal.

## MANEJO DE LOS EMBARAZOS CON AUMENTO DE LA TN

La relación entre el grosor de la TN y las anomalías cromosómicas, el aborto o la muerte fetal, y la prevalencia de anomalías fetales mayores se resume en la Tabla 1. En base a estos datos es posible estimar, para cada grupo de TN, la probabilidad de supervivencia intrauterina y parto de un recién nacido sano sin anomalías mayores. Esta información es útil a la hora de aconsejar a los padres en aquellos embarazos con aumento de la TN y a la hora de planificar el seguimiento adecuado (Figura 1).

### TN fetal por debajo del percentil 99

En embarazos con una TN fetal por debajo del percentil 99 (3,5 mm), la decisión de los padres a favor o en contra del cariotipo fetal dependerá del riesgo paciente-específico de anomalías cromosómicas, que resulta de la combinación de la edad materna, los hallazgos ecográficos, y las concentraciones maternas de  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A a las 11–13<sup>+6</sup> semanas.

Se puede asegurar a los padres que la probabilidad de dar a luz a un recién nacido sin anomalías mayores es alrededor del 97% cuando la TN esta por debajo del percentil 95, y del 93% cuando la TN esta entre los percentiles 95 y 99. Es mas, muchas de las anomalías fetales mayores pueden ser diagnosticadas o sospechadas en el momento de la ecografía de alta resolución a las 11–13<sup>+6</sup> semanas.

En lo que respecta al manejo posterior del embarazo, lo más adecuado es realizar una ecografía detallada en la semana 20 para evaluar el crecimiento fetal y diagnosticar o excluir anomalías mayores que no son identificables mediante la ecografía de las 11–13<sup>+6</sup> semanas.

En el 4% de los fetos con TN entre los percentiles 95 y 99, debe prestarse especial atención a la hora de confirmar que el pliegue nucal no está aumentado, a la hora de examinar la anatomía fetal (sabiendo que la prevalencia de anomalías mayores en este grupo es de aproximadamente un 2,5% en lugar del 1,6% en aquellos con una TN por debajo del percentil 95) y, finalmente, a la hora de examinar el corazón fetal. Sería preferible que este último aspecto fuera llevado a cabo por un especialista en ecocardiografía fetal, aunque ello dependerá de las facilidades disponibles.

## TN fetal por encima del percentil 99

Una TN fetal por encima de 3,5 mm se encuentra en alrededor del 1% de los embarazos. El riesgo de anomalías cromosómicas mayores es muy alto y aumenta de aproximadamente el 20% para una TN de 4,0 mm al 33% para una TN de 5,0 mm, el 50% para una TN de 6,0 mm, y el 65% para una TN mayor o igual a 6,5 mm. Por lo tanto, el primer paso en el manejo de estos embarazos debe ser el ofrecimiento de la determinación del cariotipo fetal mediante una biopsia de vellosidades coriales.

En aquellas pacientes con historia familiar de anomalías genéticas asociadas al aumento de la TN y susceptibles de diagnóstico prenatal mediante análisis de ADN (Tabla 3), la muestra de la biopsia corial puede utilizarse para el diagnóstico o exclusión de estas anomalías. De forma complementaria, debe llevarse a cabo una exploración ecográfica detallada a las 11–13<sup>+6</sup> semanas para buscar las múltiples anomalías mayores que han sido descritas en asociación al aumento de la TN (Tabla 3).

### ***Resolución del aumento de la TN***

En el grupo con cariotipo normal, una ecografía detallada que incluya una ecocardiografía fetal, debe llevarse a cabo a las 14–16 semanas para determinar la evolución de la TN y para excluir o diagnosticar múltiples anomalías fetales. Si se demuestra la resolución de la TN y la ausencia de cualquier anomalía mayor, puede asegurarse a los padres que el pronóstico es generalmente bueno y que la probabilidad de dar a luz a un recién nacido sin anomalías mayores es superior al 95%.

La única investigación adicional necesaria es una ecografía detallada a las 20–22 semanas para la exclusión o el diagnóstico tanto de anomalías mayores como de aquellos defectos más sutiles que se asocian a las anomalías genéticas resumidas en la Tabla 3. Si ninguna de ellas está presente, puede informarse a los padres de que el riesgo de dar a luz a un recién nacido con una anomalía severa o retraso psicomotor severo no es mayor que el de la población general.

### ***Evolución a edema nuchal***

La persistencia de un aumento inexplicado de la TN a las 14–16 semanas o la evolución a edema nuchal o hidrops fetal a las 20–22 semanas, hace sospechar la posibilidad de una infección



congénita o una anomalía genética. Debe tomarse sangre materna para el estudio de toxoplasmosis, citomegalovirus y parvovirus B19. Deben realizarse ecografías de seguimiento cada cuatro semanas para determinar la evolución del edema nuczal. Además, debe considerarse la posibilidad del estudio de ADN para ciertas anomalías genéticas, como la atrofia muscular espinal, incluso en la ausencia de historia familiar.

En aquellos embarazos con edema nuczal inexplicado a las 20–22 semanas, debe informarse a los padres de que existe un riesgo de un 10% de evolución a hidrops fetal y muerte perinatal, o de nacimiento de un recién nacido con una anomalía genética como el síndrome de Noonan. El riesgo de retraso psicomotor es de un 3–5%.

- El aumento de la TN fetal a las 11–13<sup>+6</sup> semanas es un rasgo fenotípico común de las anomalías cromosómicas y de una gran variedad de malformaciones fetales y síndromes genéticos.
- La prevalencia de anomalías fetales y de resultados perinatales adversos aumenta exponencialmente con el grosor de la TN. Sin embargo, puede asegurarse a los padres que la probabilidad de dar a luz a un recién nacido sin anomalías mayores es superior al 90% si la TN está entre los percentiles 95 y 99, alrededor del 70% para una TN entre 3,5–4,4 mm, 50% para una TN entre 4,5–5,4 mm, 30% para una TN entre 5,5–6,4 mm y un 15% para una TN mayor o igual a 6,5 mm.
- La gran mayoría de las anomalías fetales asociadas al aumento de la TN puede ser diagnosticada mediante una serie de investigaciones que pueden completarse antes de la semana 14 de gestación.

## REFERENCIAS

- Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10–14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998;35:222–4.
- Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69:207–16.
- Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81–5.
- Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338–41.
- Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1330–5.
- Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307–10.
- Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102–5.
- Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985;1:152:341–4.
- Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan R, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;1:1073–5.
- Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943–7.
- Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *BJOG* 1997;104:212–5.
- Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.
- Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2004; in press

Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9-17.

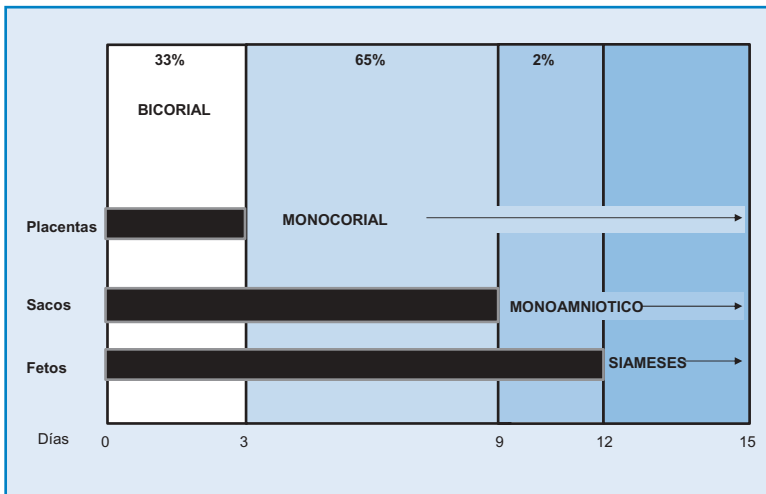
von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12-18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998;197:105-24.

von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:823-6.

# 4

## EMBARAZO MÚLTIPLE

Los embarazos múltiples se producen como resultado de la ovulación y posterior fecundación de más de un ovocito. En tales casos los fetos son genéticamente distintos (policigóticos o no-idénticos). Los embarazos múltiples pueden ser también resultado de la división de una única masa embrionaria para formar dos o más fetos genéticamente idénticos (monocigóticos). En todos los casos de embarazos múltiples policigóticos, cada



**Figura 1.** En los gemelos monocigóticos, la división durante los primeros tres días tras la fecundación da lugar a un embarazo biamniótico y bicorial, la división entre el tercer y el noveno día a un embarazo biamniótico y monocorial, entre el noveno y decimosegundo día a un embarazo monoamniótico y monocorial, y la división después del decimosegundo día da lugar a gemelos unidos o siameses.

cigoto desarrolla su propio amnios, corion y placenta (policoriales). En los embarazos monocigóticos, puede compartirse la misma placenta (monocoriales), saco amniótico (monoamnióticos) o incluso órganos fetales (unidos o siameses).

Si la masa embrionaria se divide en dos en los tres primeros días tras la fecundación, lo que ocurre en la tercera parte de los gemelos monocigóticos, cada feto tiene su propio saco amniótico y placenta (biamnióticos y bicoriales) (Figura 1). Si la división se produce después del tercer día tras la fecundación, existen conexiones vasculares entre las dos circulaciones placentarias (monocoriales). La división del embrión después del noveno día tras la fecundación da como resultado gemelos monoamnióticos monocoriales y después del duodécimo día da como resultado gemelos unidos o siameses.

## PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Los gemelos representan alrededor del 1% de todos los embarazos, siendo dos tercios dicigóticos y un tercio monocigóticos.

La prevalencia de gemelos dicigóticos varía según el grupo étnico (hasta cinco veces mayor en ciertas zonas de África y la mitad en zonas de Asia), la edad materna (2% a los 35 años), la paridad (2% después de cuatro embarazos) y el método de concepción (20% con inducción de la ovulación).

La prevalencia de gemelos monocigóticos es similar para todos los grupos étnicos y no varía con la edad materna o con la paridad, pero puede ser dos o tres veces mayor tras procedimientos de fecundación *in-vitro*, posiblemente porque se altera la arquitectura de la zona pelúcida, aunque se desconoce el mecanismo.

El porcentaje de gemelos ha aumentado en los últimos 20 años. Este aumento es más acusado para los gemelos dicigóticos. Se

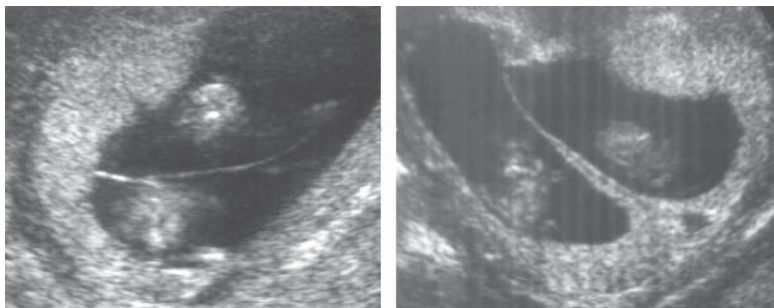
estima que alrededor de un tercio del aumento en los embarazos múltiples es consecuencia de la maternidad tardía, aunque la mayoría se debe al uso de técnicas de reproducción asistida.

## DETERMINACIÓN DE LA CIGOSIDAD Y LA CORIONICIDAD

La cigosidad puede ser determinada únicamente mediante pruebas de ADN, que requieren amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales o cordocentesis. La determinación de la corionicidad puede realizarse mediante ecografía y depende del examen del sexo del feto, del número de placentas y de las características de la membrana entre los dos sacos amnióticos (Monteagudo et al 1994).

Los gemelos de diferentes sexos son dicigóticos y por lo tanto bicoriales, pero en aproximadamente dos tercios de los embarazos gemelares, los fetos son del mismo sexo y éstos pueden ser monocigóticos o dicigóticos. Igualmente, si existen dos placentas separadas el embarazo es bicorial, pero en la mayoría de los casos las dos placentas son contiguas y con frecuencia existen dificultades para distinguir entre placentas bicoriales fusionadas y placentas monocoriales.

En los embarazos bicoriales, la membrana entre los gemelos se compone de una capa central de tejido corial intercalada entre dos capas de amnios, mientras que en los gemelos monocoriales no existe esta capa de corion. La mejor manera de determinar la corionicidad es mediante un examen ecográfico a las 6–9 semanas de gestación. Los gemelos bicoriales se pueden distinguir fácilmente por la presencia de un grueso tabique entre los sacos coriales. Este tabique se vuelve progresivamente más delgado para formar el componente corial de la membrana inter-gemelar, pero permanece más grueso y fácil de identificar



**Figura 2.** Apariencia ecográfica de embarazos gemelares monocoriales (izquierda) y bicoriales (derecha) a las 12 semanas de gestación. Nótese que en ambos parece existir una única masa placentaria pero en el tipo bicorial se aprecia una prolongación de tejido placentario hacia la base de la membrana inter-gemelar formando el signo lambda.

en la base de la membrana como una proyección triangular de tejido, o signo lambda (Bessis et al 1981, Sepúlveda et al 1996, 1997, Monteagudo et al 2000).

El examen ecográfico de la base de la membrana inter-gemelar a las 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestación proporciona una distinción fiable entre embarazos bicoriales y monocoriales en función de la presencia o ausencia del signo lambda (Figura 2). Con el avance de la gestación, hay una regresión de la hoja corial y el signo lambda resulta progresivamente más difícil de identificar. A las 20 semanas, solo el 85% de los embarazos bicoriales presentan el signo lambda.

Por lo tanto, la ausencia del signo lambda a partir de la semana 20 no constituye evidencia de monocorionicidad y no excluye la posibilidad de dicorionicidad o dicigosidad. Por el contrario, como ninguno de los embarazos clasificados como monocoriales en la ecografía de las 11–13<sup>+6</sup> semanas desarrolla posteriormente el signo lambda, la identificación de esta característica en cualquiera de las etapas del embarazo debe considerarse como evidencia de dicorionicidad.

## CORIONICIDAD Y COMPLICACIONES DEL EMBARAZO

### Aborto

En los embarazos únicos con un feto vivo en la ecografía de las 11–13<sup>+6</sup> semanas, la probabilidad de un aborto posterior o muerte del feto antes de las 24 semanas es de aproximadamente el 1%. El porcentaje de pérdidas fetales en gemelos bicoriales es aproximadamente del 2% y en gemelos monocoriales del 10% (Sebire et al 1997a). Esta alta mortalidad limitada a los embarazos monocoriales es consecuencia de un síndrome de transfusión feto-fetal (STFF) severo de inicio precoz.

La reducción del exceso de pérdidas fetales en gemelos, en comparación con los embarazos únicos, puede conseguirse únicamente mediante la identificación precoz de los embarazos monocoriales mediante el examen ecográfico de las semanas 11–13<sup>+6</sup>, un estrecho seguimiento, y un tratamiento adecuado mediante la coagulación endoscópica con láser de los vasos comunicantes placentarios en aquellos casos con STFF severo (Ville et al 1995, Senat et al 2004).

### Mortalidad perinatal

La mortalidad perinatal en gemelos es aproximadamente cinco veces mayor que en embarazos únicos. Este aumento de la mortalidad, debido principalmente a complicaciones derivadas de la prematuridad, es mayor en los embarazos gemelares monocoriales (5%) que en los bicoriales (2%) (Sebire et al 1997a). En los gemelos monocoriales, el STFF supone una complicación adicional a la prematuridad.

### Parto prematuro

La complicación más importante de cualquier embarazo es el parto prematuro, especialmente antes de las 32 semanas. Casi



todos los recién nacidos que nacen antes de las 24 semanas mueren, y casi todos los que lo hacen después de las 32 semanas sobreviven. El parto entre las semanas 24 y 32 se asocia a una alta probabilidad de muerte neonatal y discapacidad en los supervivientes. La probabilidad de parto espontáneo entre las semanas 24 y 32 es aproximadamente del 1% en los embarazos únicos, del 5% en los gemelos bicoriales y del 10% en los gemelos monocoriales (Sebire et al 1997a).

## Retraso del crecimiento

En embarazos únicos, la prevalencia de recién nacidos con un peso al nacimiento por debajo del percentil 5 es del 5%, en gemelos bicoriales de aproximadamente el 20% y en gemelos monocoriales del 30% (Sebire et al 1997a, 1998a). Además, la probabilidad de retraso del crecimiento en ambos gemelos es aproximadamente del 2% en los embarazos bicoriales y del 8% en los embarazos monocoriales.

En embarazos únicos, los dos factores principales que determinan el crecimiento fetal son el potencial genético y la función placentaria. En los embarazos gemelares monocoriales ambos factores deberían ser iguales en los dos fetos. Por lo tanto, es probable que las discordancias en el crecimiento de los gemelos reflejen el grado de división desigual de la masa celular única inicial o la magnitud de desequilibrio en el flujo bidireccional de sangre fetal a través de las conexiones vasculares placentarias entre las dos circulaciones. Por el contrario, dado que alrededor del 90% de los embarazos bicoriales son dicigóticos, la discordancia en el tamaño de los gemelos sería consecuencia de las diferencias en la constitución genética de los fetos y sus placentas.

## Preeclampsia

La prevalencia de preeclampsia es aproximadamente cuatro veces mayor en embarazos gemelares que en embarazos únicos, pero no es significativamente diferente entre gemelos monocoriales y bicoriales (Savvidou et al 2001).

## Muerte de uno de los fetos

La muerte intrauterina de uno de los fetos en un embarazo gemelar puede asociarse a un resultado perinatal adverso en el otro gemelo, pero el tipo y el grado de riesgo dependen de la corionicidad del embarazo. En los embarazos únicos, la muerte y retención del feto puede asociarse a una coagulación intravascular diseminada en la madre; sin embargo, esta complicación ha sido rara vez descrita en embarazos gemelares con muerte de uno de los fetos.

La muerte de uno de los fetos en embarazos bicoriales conlleva un riesgo para el feto superviviente, principalmente debido al parto prematuro, que puede ser consecuencia de la liberación de citoquinas y prostaglandinas de la placenta muerta en reabsorción. En los gemelos bicoriales el riesgo de muerte o discapacidad en estos casos es aproximadamente del 5–10%, mientras que en los gemelos monocoriales existe al menos un 30% de riesgo de muerte o discapacidad neurológica para el gemelo superviviente debido a episodios de hipotensión, además del riesgo de parto prematuro. El episodio de hipotensión aguda es resultado de la hemorragia del feto vivo hacia la unidad fetoplacentaria muerta (Fusi et al 1991). Una transfusión de sangre intrauterina en las primeras 24 horas tras la muerte fetal puede prevenir la muerte del gemelo superviviente.

## Anomalías estructurales

Las anomalías estructurales fetales en embarazos gemelares pueden agruparse en las que ocurren igualmente en embarazos

únicos, y aquellas específicas de los procesos gemelares; estas últimas exclusivas de los gemelos monocigóticos. Para un defecto dado, el embarazo puede ser concordante o discordante en lo que se refiere a la presencia o al tipo de anomalía y a su severidad. La prevalencia de anomalías estructurales por feto en los gemelos dicigóticos es la misma que en embarazos únicos, mientras que es dos o tres veces superior en gemelos monocigóticos (Burn et al 1991, Baldwin et al 1994). La concordancia de anomalías estructurales (que afecten a los dos fetos) no es común, estando presente en aproximadamente el 10% de los embarazos bicoriales y en el 20% de los monocoriales.

Los embarazos múltiples discordantes para una anomalía fetal pueden manejarse de forma expectante o mediante el fetocidio selectivo del gemelo anómalo (Sebire et al 1997b). En aquellos casos en los que la anomalía no es letal pero pueda suponer una minusvalía seria, los padres deben decidir si la carga potencial de un niño discapacitado es suficiente como para arriesgar la pérdida del feto normal debido a las complicaciones relacionadas con el fetocidio. En aquellos casos en los que la anomalía es letal es mejor evitar ese riesgo al feto normal, a menos que la afección por sí misma amenace la supervivencia del gemelo normal. En los embarazos bicoriales, el fetocidio puede llevarse a cabo mediante una inyección intracardiaca de cloruro potásico, mientras que en los embarazos monocoriales el fetocidio requiere la oclusión de los vasos del cordón umbilical.

## Síndrome de transfusión feto-fetal

Los embarazos gemelares monocoriales presentan anastomosis vasculares placentarias que permiten la comunicación de las dos circulaciones fetoplacentarias; estas anastomosis pueden ser de naturaleza arterio-arterial, arterio-venosa, o veno-venosa. Estudios anatómicos han demostrado que las anastomosis

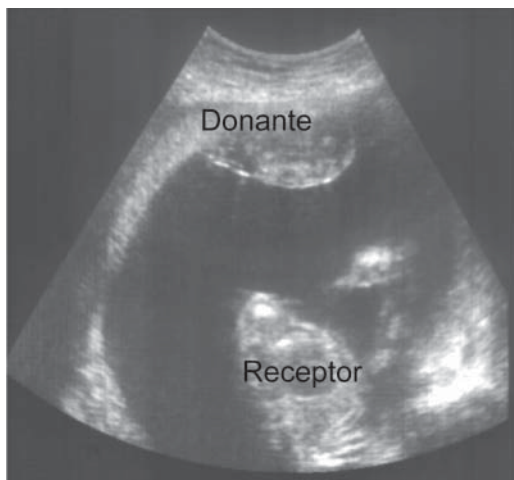
arterio-venosas están situadas en la parte profunda de la placenta, pero los vasos alimenticios están siempre en la superficie (Benirschke et al 1973). En alrededor del 30% de los embarazos gemelares monocoriales, el desequilibrio del flujo sanguíneo a través de las conexiones vasculares arterio-venosas de la placenta de un feto, el donante, hacia el otro, el receptor, resulta en el síndrome de transfusión feto-fetal; en la mitad de ellos aproximadamente, la afección es severa.

El grado severo de la enfermedad, con el desarrollo de polihidramnios, se hace aparente a las 16–24 semanas de gestación. Las características patognomónicas del STFF severo mediante el examen ecográfico son la presencia de una vejiga prominente en el feto receptor poliúrico y con polihidramnios, y una vejiga “ausente” en el donante anúrico que se encuentra “atascado” e inmóvil en el borde de la placenta o de la pared uterina, donde se mantiene fijo mediante las membranas colapsadas del saco anhidrámnico (Figura 3).

## Predicción precoz del síndrome de transfusión feto-fetal

Las características ecográficas de los cambios hemodinámicos subyacentes en el STFF severo pueden presentarse tan pronto como a las 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestación y manifestarse con un aumento en el grosor de la TN en uno o en ambos fetos. En los embarazos gemelares monocoriales a las 11–13<sup>+6</sup> semanas, la prevalencia del aumento del grosor de la TN en al menos uno de los fetos de aquellos que posteriormente desarrollan el STFF es aproximadamente del 30%, en comparación con el 10% en aquellos que no desarrollan el STFF (Sebire et al 2000).

Otro marcador ecográfico precoz del STFF severo puede ser una onda de velocidad de flujo Doppler anormal en el *ductus* del gemelo receptor (Matias et al 2000). Las discordancias en



**Figura 3.** Síndrome de transfusión feto-fetal severo a las 20 semanas de gestación. En el receptor poliúrico existe polihidramnios y el donante anúrico se mantiene fijo a la placenta mediante las membranas colapsadas del saco anhidrámico.

la longitud cráneo-rabadilla entre los gemelos no predicen el desarrollo posterior del STFF.

Una manifestación precoz de discordancia en el volumen de líquido amniótico debido al STFF es el pliegue de la membrana inter-gemelar (Figura 4). En alrededor del 30% de los embarazos gemelares monocoriales a las, 15–17 semanas de gestación existe un pliegue en la membrana, y en alrededor de la mitad de estos casos (15% del total) existe una progresión hacia la secuencia polihidramnios/anidramnios del STFF severo; en el otro 15% existe un STFF moderado con grandes discrepancias en el volumen de líquido amniótico y el tamaño fetal que persisten a lo largo el embarazo (Sebire et al 1998b).

En dos tercios de los embarazos gemelares monocoriales, no existe el pliegue en la membrana y el riesgo de aborto o muerte perinatal debido al STFF no se encuentra incrementado.

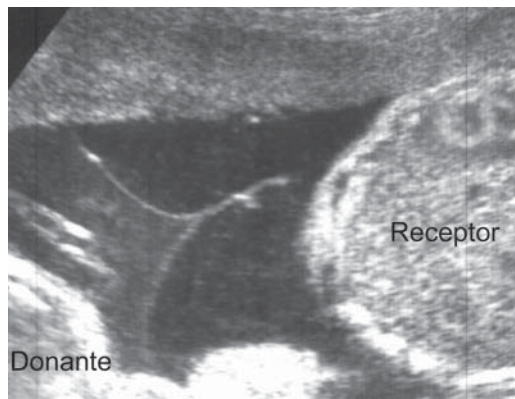


Figura 4. Embarazo gemelar monocorial a las 16 semanas de gestación complicado con un síndrome de transfusión feto-fetal precoz que muestra el pliegue de la membrana inter-gemelar, apuntando hacia el saco amniótico del receptor y el aumento de ecogenicidad del líquido amniótico en el donante.

## Secuencia de perfusión arterial reversa de gemelos (secuencia TRAP)

La manifestación más extrema del síndrome de transfusión feto-fetal, que se encuentra en aproximadamente el 1% de los embarazos gemelares monocigóticos, es el feto acardio. Este trastorno ha sido denominado secuencia de perfusión arterial reversa de gemelos (secuencia TRAP) porque se piensa que el mecanismo subyacente es una alteración en la perfusión vascular normal y el desarrollo del gemelo receptor debido a una anastomosis umbilical arterio-arterial con el donante o gemelo bombeador (Van Allen et al 1983). Al menos el 50% de los gemelos donantes mueren debido a un fallo cardíaco congestivo o a un parto prematuro debido al polihidramnios. Todos los gemelos perfundidos mueren debido a las múltiples malformaciones asociadas. El tratamiento prenatal consiste en la oclusión del flujo sanguíneo del feto arcadio mediante diatermia del cordón umbilical guiada por ecografía o la coagulación con láser de los vasos del cordón umbilical dentro del abdomen del feto arcadio, llevándose a cabo alrededor de la semana 16 de gestación.

### Importancia de la determinación prenatal de la corionicidad

- La corionicidad, más que la cigosidad, es el factor principal que determina el resultado perinatal.
- En los gemelos monocoriales, los índices de aborto, muerte perinatal, parto prematuro, retraso del crecimiento y anomalías fetales son mucho mayores que en los gemelos bicoriales.
- La muerte de un feto monocorial se asocia a una alta probabilidad de muerte súbita o daño neurológico severo en el gemelo superviviente.

## ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN EMBARAZOS MÚLTIPLES

En los embarazos múltiples, en comparación con los únicos, el diagnóstico prenatal de las anomalías cromosómicas es complicado porque, en primer lugar, las técnicas invasivas pueden proporcionar resultados inciertos o pueden asociarse a un mayor riesgo de aborto y, en segundo lugar, los fetos pueden ser discordantes para la anomalía, en cuyo caso una de las opciones para el manejo del embarazo es el fetocidio selectivo.

El fetocidio selectivo puede dar lugar a un aborto espontáneo o a un parto prematuro, pudiendo ocurrir varios meses después del procedimiento. El riesgo de estas complicaciones está relacionado con la edad gestacional en el momento del fetocidio. El fetocidio selectivo después de la semana 16 se asocia a un riesgo tres veces superior a la reducción antes de la semana 16, y existe una relación inversa entre la edad gestacional en el momento del fetocidio y la edad gestacional en el momento del parto (Evans et al 1994).

La amniocentesis en los gemelos es un procedimiento eficaz para proporcionar un cariotipo fiable de ambos fetos, siendo el índice de pérdidas fetales asociado al procedimiento de aproximadamente un 2%. En el caso de la biopsia de vellosidades coriales, el índice de pérdidas fetales asociado al procedimiento es

aproximadamente del 1%, pero en alrededor del 1% de los casos puede existir un error de diagnóstico, debido al muestreo doble de la misma placenta o a la contaminación cruzada. La principal ventaja de la biopsia de vellosidades coriales es que proporciona resultados lo suficientemente tempranos como para permitir un fetocidio selectivo más seguro.

## Cribado mediante la edad materna

En los embarazos dicigóticos, el riesgo de anomalías cromosómicas asociado a la edad materna para cada gemelo es el mismo que en embarazos únicos y, por lo tanto, la posibilidad de que al menos un feto esté afectado es dos veces mayor que en embarazos únicos. Además, dado que el índice de gemelos dicigóticos aumenta con la edad materna, la proporción de embarazos gemelares con anomalías cromosómicas es mayor que en embarazos únicos.

En los embarazos monocigóticos, el riesgo de anomalías cromosómicas es el mismo que en los embarazos únicos, y en la gran mayoría de los casos, ambos fetos están afectados.

La proporción relativa de embarazos gemelares espontáneos dicigóticos *versus* monocigóticos en la población caucasiana es aproximadamente de dos a uno y, por lo tanto, la prevalencia de anomalías cromosómicas que afecten al menos a uno de los fetos en embarazos gemelares sería alrededor de 1,6 veces mayor que en embarazos únicos.

A la hora de asesorar a los padres, es posible ofrecer estimaciones más específicas de la afección de uno o ambos fetos dependiendo de la corionicidad. De este modo, en gemelos monocoriales, se puede informar los padres de que ambos fetos estarían afectados y de que este riesgo es similar al de los embarazos únicos. Si el



embarazo es bicorial, entonces puede informarse a los padres de que el riesgo de discordancia para una anomalía cromosómica es aproximadamente el doble que en los embarazos únicos, mientras que el riesgo de que ambos fetos estén afectados puede obtenerse elevando al cuadrado el riesgo en un embarazo único. Por ejemplo, una mujer de 40 años con un riesgo de trisomía 21 basado en la edad materna de alrededor de  $1/100$ , con un embarazo gemelar bicorial, el riesgo de que uno de los fetos esté afectado es de  $1/50$  ( $1/100 + 1/100$ ), mientras que el riesgo de que ambos fetos estén afectados es de  $1/10.000$  ( $1/100 \times 1/100$ ). Esto es en realidad una simplificación, ya que a diferencia de los embarazos monocoriales que siempre son monocigóticos, sólo alrededor del 90% de los embarazos bicoriales son dicigóticos.

## Cribado mediante bioquímica del suero materno en el segundo trimestre

En los embarazos únicos, el cribado de la trisomía 21 mediante la combinación de la edad materna y la bioquímica del suero materno en el segundo trimestre, puede detectar el 50–70% de los casos de trisomía 21 con una tasa de falsos positivos del 5% (Cuckle 1998).

En los embarazos gemelares, el valor de la mediana de los marcadores séricos maternos, como la AFP, hCG,  $\beta$ -HCG libre e inhibina A, es aproximadamente el doble que en los embarazos únicos. Al tener esto en cuenta en el modelo matemático para calcular los riesgos, se ha estimado que el cribado sérico en gemelos puede identificar alrededor del 45% de los fetos afectados con una tasa de falsos positivos del 5% (Cuckle 1998).

Incluso si estudios prospectivos demostraran que las pruebas séricas en gemelos son eficaces, sería aún necesario discutir los

siguientes problemas: (a) la tasa de detección con una tasa de falsos positivos aceptablemente baja, especialmente porque que las técnicas invasivas en embarazos múltiples son técnicamente más exigentes, (b) en aquellos casos con un resultado positivo, no existe ninguna característica que sugiera cual de los fetos podría estar afectado, y (c) si el embarazo es discordante para una anomalía cromosómica, el manejo posterior mediante fetocidio selectivo en el segundo trimestre conlleva un riesgo superior comparado con el primer trimestre.

## Cribado mediante el grosor de la translucencia nuchal

En los embarazos gemelares bicoriales, la tasa de detección (75–80%) y la tasa de falsos positivos (5% por feto o 10% por embarazo) de la TN en el cribado de la trisomía 21, son similares a las de los embarazos únicos (Sebire et al 1996a, 1996b). Los riesgos paciente-específicos de trisomía 21 se calculan para cada feto en base a la edad materna y la TN. Un eficaz cribado y diagnóstico de anomalías cromosómicas es posible en el primer trimestre del embarazo, ofreciendo la posibilidad de un fetocidio selectivo precoz, y por lo tanto más seguro, a aquellos padres que se declinen por esta opción.

Una ventaja importante del cribado mediante la TN en gemelos bicoriales es que, cuando existe discordancia para una anomalía cromosómica, la presencia de un marcador detectable mediante ecografía ayuda a asegurar la identificación correcta del gemelo anormal cuando los padres eligen la interrupción selectiva.

En los gemelos monocoriales, la tasa de falsos positivos del cribado mediante TN (8% por feto o 14% por embarazo) es mayor que en los gemelos bicoriales, porque el aumento de la TN es una manifestación precoz del STFF. El riesgo de trisomía 21 se calcula para cada feto en base a la edad materna y la TN, y

la media de los riesgos entre los dos fetos se considera como el riesgo global del embarazo.

## **Cribado mediante el grosor de la TN y la bioquímica sérica materna**

En los embarazos gemelares cromosómicamente normales, en comparación con los embarazos únicos, la mediana de las concentraciones séricas de  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A, ajustada al peso materno, es alrededor de 2,0 MoM. En los embarazos gemelares con trisomía 21, la mediana de los niveles de  $\beta$ -hCG libre es significativamente mayor y la de la PAPP-A menor que en los gemelos cromosómicamente normales. Con una tasa de falsos positivos del 10% (comparado con el 5% en los embarazos únicos), el cribado mediante la combinación de la TN y la bioquímica sérica materna puede identificar al 85–90% de los embarazos con trisomía 21 (Spencer y Nicolaides 2003). La corionicidad no se asocia con diferencias significativas en los valores séricos de la  $\beta$ -hCG libre o la PAPP-A en el primer trimestre.

## **Manejo de los embarazos gemelares con anomalías cromosómicas**

Cuando ambos fetos están afectados por una anomalía cromosómica, los padres suelen optar por la interrupción del embarazo. En embarazos discordantes para una anomalía cromosómica las opciones principales son el fetocidio selectivo o la actitud expectante. En estos casos, la decisión se basa esencialmente en el riesgo relativo de que el fetocidio selectivo pueda provocar un aborto y por lo tanto la muerte del gemelo normal, comparado con la carga potencial de cuidar a un niño discapacitado (Sebire et al 1997c).

El fetocidio selectivo después de la semana 16 se asocia a un riesgo tres veces superior a la reducción antes de la semana 16,

y existe una relación inversa entre la edad gestacional en el momento del fetocidio y la edad gestacional en el momento del parto (Evans et al 1994). Es posible que el tejido fetoplacentario muerto en reabsorción inicie un proceso inflamatorio intrauterino proporcional a la cantidad de tejido muerto y, por lo tanto, a la edad gestacional en el momento del fetocidio. Este proceso inflamatorio puede resultar en la liberación de citoquinas y prostaglandinas que inducirían la actividad uterina con el consecuente aborto o parto prematuro.

En embarazos discordantes para la trisomía 21, la opción habitual es el fetocidio selectivo, ya que con la conducta expectante la mayoría de los fetos afectados sobrevivirían. En el caso de anomalías más letales, como la trisomía 18, alrededor del 85% de los fetos afectados mueren intraútero y aquellos que nacen vivos normalmente mueren en el primer año de vida. En este sentido, la conducta expectante puede ser la opción preferida ya que con seguridad evitaría las complicaciones asociadas al fetocidio selectivo. Por otro lado, la cantidad de tejido fetoplacentario muerto (y por lo tanto el riesgo de un consecuente aborto o parto prematuro) sería menor después de un fetocidio a las 12 semanas, en comparación con la muerte espontánea del feto con trisomía 18 en una fase posterior del embarazo.

#### Cribado de la trisomía 21 en gemelos monocoriales

- En los gemelos monocigóticos, el riesgo de anomalías cromosómicas es el mismo que en los embarazos únicos.
- En los gemelos monocoriales, la tasa de falsos positivos del cribado mediante la TN (8% por feto o 14% por embarazo) es mayor que en los gemelos bicoriales, porque el aumento de la TN es una manifestación precoz del STFF.
- El riesgo de trisomía 21 se calcula para cada feto en base a la edad materna, la TN y la bioquímica en suero materno, y la media de los riesgos entre los dos fetos se considera como el riesgo global del embarazo.

### Cribado de la trisomía 21 en gemelos bicoriales

- El cribado mediante la combinación de la TN y la bioquímica sérica materna identifica a alrededor del 85–90% de los fetos con trisomía 21 con una tasa de falsos positivos del 10% (comparado con el 5% en los embarazos únicos).
- En embarazos discordantes para las anomalías cromosómicas las opciones principales son el fetocidio selectivo o la conducta expectante.
- El fetocidio selectivo después de las 16 semanas de gestación se asocia a un riesgo de aborto espontáneo tres veces superior a la reducción previa a las 16 semanas.

## REFERENCIAS

- Baldwin VJ. Anomalous development of twins. In Pathology of Multiple Pregnancy. In Baldwin VJ (Ed). Springer-Verlag, New York, 1994, pp169–97.
- Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. *N Eng J Med* 1973;288:1276–84.
- Bessis R, Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. In: Gedda L, Parisi P, eds. Twin research 3: Twin biology and multiple pregnancy. New York: Alan R. Liss, 1981, pp183–7.
- Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans. *Ciba Found Symp* 1991;162:282–96.
- Cuckle H. Down's syndrome screening in twins. *J Med Screen* 1998;5:3–4.
- Evans MI, Goldberg JD, Dommergues M, Wapner RJ, Lynch L, Dock BS, et al. Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:90–4.
- Fusi L, MacOharland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monozygotic twin. *Obstet Gynecol* 1991;78:517–22.
- Matias A, Montenegro N, Areias JC. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11–14 weeks? *Twin Res* 2000;3:65–70.
- Monteagudo A, Timor-Tritsch I, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first 14 weeks by high frequency transvaginal ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:824–9.
- Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Second- and third-trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amnionicity in twin pregnancy. A simple algorithm. *J Reprod Med* 2000;45:476–80.
- Savidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaidis KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:228–31.
- Sebire NJ, Sniijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaidis KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *BJOG* 1996a;103:999–1003.
- Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, Papapanagiotou G, Nicolaidis KH. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. *BJOG* 1996b;103:887–90.
- Sebire NJ, Sepulveda W, Hughes KS, Noble P, Nicolaidis KH. Management of twin pregnancies discordant for anencephaly. *BJOG* 1997b;104:216–9.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG* 1997a;104:1203-7.

Sebire NJ, Snijders RJM, Santiago C, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies with fetal trisomies. *BJOG* 1997c;104:220-2.

Sebire NJ, Carvalho M, D'Ercole C, Souka A, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998a;91:82-5.

Sebire NJ, Souka A, Carvalho M, Nicolaides KH. Inter-twin membrane folding as an early feature of developing twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998b;11:324-27.

Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2008-10.

Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136-44.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:421-3.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin/chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;89:439-41.

Spencer K, Nicolaides KH. 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;110:276-80.

Van Allen MI, Smith DW & Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol* 1983;7:285-93.

Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides KH. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:224-7.