

## Valor de los marcadores epidemiológicos y sonográficos del primer trimestre como indicadores de riesgo de cromosopatías

### Value of first trimester epidemiologic and sonographic markers as chromosome-diseases risk indicators

Celia Llanusa Ruiz<sup>I</sup>; Alfredo Nodarse Rodríguez<sup>II</sup>; Yovany Enrique Vázquez<sup>III</sup>; Lourdes Carrillo Bermúdez<sup>IV</sup>; Rita Sánchez Lombana<sup>V</sup>

<sup>I</sup>Especialista en Genética. Máster en Ciencias. Profesor Asistente. Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro". La Habana, Cuba.

<sup>II</sup>Especialista en Ginecoobstetricia. Profesor Auxiliar. Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro". La Habana, Cuba.

<sup>III</sup>Especialista Ginecoobstetricia. Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro". La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup>Especialista Ginecoobstetricia. Máster en Ciencias. Profesora Auxiliar. Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro". La Habana, Cuba.

<sup>V</sup>Especialista en Genética. Máster en Ciencias. Profesora Auxiliar. Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La pesquisa prenatal de anomalías cromosómicas mediante el uso de marcadores epidemiológicos y sonográficos del primer trimestre, permite identificar gestantes con riesgo incrementado de cromosopatías, se ofrece la opción del diagnóstico prenatal citogenético.

**OBJETIVOS:** realizar una evaluación preliminar de la utilidad de los marcadores ecográficos del primer trimestre, como predictores de anomalías cromosómicas en las gestantes que se realizaron diagnóstico prenatal citogenético.

**MÉTODOS:** se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal con el objetivo de realizar una evaluación preliminar de la utilidad de los marcadores ultrasonográficos, como predictores de anomalías cromosómicas durante el primer trimestre. Para la realización de esta investigación fue analizada una muestra de 2 507 gestantes que se realizaron el estudio citogenético indicado en la consulta citogenética del Departamento Provincial de Genética de Ciudad de la Habana, perteneciente al Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro", en el período comprendido entre enero del año 2006 y diciembre de 2007.

**RESULTADOS:** la translucencia nucal elevada incrementó de forma significativa el

riesgo de anomalías cromosómicas. El hueso nasal, no mostró asociación con los cariotipos positivos. Dada la no realización sistemática del ductus venoso, no se pudo establecer una asociación estadística.

**CONCLUSIONES** la translucencia nuchal aumentada, incrementó significativamente el riesgo de defectos cromosómicos, no obstante, su sensibilidad estuvo por debajo de lo previamente descrito en otras investigaciones.

**Palabras clave:** Marcadores ecográficos, diagnóstico prenatal, translucencia nuchal, hueso nasal.

---

## ABSTRACT

Prenatal screening of chromosomal anomalies using epidemiological and sonographic markers during the first trimester, allow identifying pregnant with high risk of chromosome disease; we offer the cytogenetics prenatal diagnosis as option.

**OBJECTIVES:** to made a preliminary assessment on usefulness of echographic marker during the first trimester like predictors of chromosomal anomalies in pregnant with a cytogenetics prenatal diagnosis.

**METHODS:** a descriptive, retrospective and cross-sectional study was conducted for a preliminary assessment on usefulness of ultrasonographic markers like predictors of chromosomal anomalies during the first trimester. In research a sample including 2 507 pregnants with cytogenetics study prescribed in cytogenetics consultation of Genetics Provincial department of Havana City from the "Ramón González Cor" Gynecology-Obstetrics Hospital during January, 2006 and December, 2007.

**RESULTS:** the high transillumination nuchal increased in a significant way the risk of chromosomal anomalies. Nasal bone has not association with other positive karyotypes. Given the no systemic performing of ductus venous, it was impossible to establish a statistical association.

**CONCLUSIONS:** the increase nuchal transillumination increases significantly the risk of chromosomal defects; however, its sensitivity was below the previously described in other researches.

**Key words:** Echographic markers, prenatal diagnosis, nuchal transillumination, nasal bone.

---

## INTRODUCCIÓN

Como parte del programa de atención materno-infantil, nuestro país desarrolla actividades dirigidas al diagnóstico prenatal. Hasta hace pocos años, el cribado prenatal de las cromosopatías fetales más comunes, dependía exclusivamente de datos epidemiológicos: historia familiar, edad materna > 35 años y antecedentes clínicos. Es sencillo, pero su eficacia es mínima como cribado primario y tiene una sensibilidad muy baja, inferior al 30 %, con una tasa de falsos positivos del 10 %.<sup>1</sup>

El diagnóstico prenatal de cromosomopatías incluye dos pasos fundamentales: la identificación de las gestantes con riesgo y la aplicación de la prueba diagnóstica a través de procedimientos invasivos, para la obtención de las células fetales. Su objetivo es establecer de forma precoz la existencia de una anomalía cromosómica fetal.

En nuestro país durante el primer trimestre se realiza la determinación del riesgo utilizando marcadores epidemiológicos y ecográficos. Considerando esto, es necesario conocer si nuestro cribaje a través de los marcadores ecográficos del primer trimestre, alcanza una sensibilidad y especificidad óptimas permitiendo una evaluación correcta del riesgo de cromosomopatías. Las pacientes con riesgo incrementado, serían tributarias de diagnóstico prenatal citogenético, a través de procedimientos invasivos, lo que conlleva a un significativo grado de riesgo, lo que hace deseable su aplicación exclusivamente en la población de riesgo elevado.

## **MÉTODOS**

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal. El universo poblacional lo constituyen las gestantes que se realizaron el estudio citogenético (Amniocentesis y Cordocentesis) indicadas en la consulta citogenética del Departamento Provincial de Genética de Ciudad de la Habana, perteneciente al Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro", en el período comprendido entre enero del año 2006 y diciembre del año 2007.

### Criterios de inclusión

- Examen ultrasonográfico entre las 10 y las 13,6 sem de edad gestacional, para evaluar marcadores de cromosomopatías.
- Aquellas pacientes cuya historia clínica tenga los siguientes datos: edad, motivo de indicación del estudio citogenético, sem de gestación al momento de realizárselo, resultado del cariotipo.
- Haberse realizado el estudio prenatal citogenético.

### Criterios de exclusión

- No disponer de la información que nos permita dar salida a los objetivos.

Para la recolección de los datos se confeccionó una planilla por el médico a partir de la revisión del registro de amniocentesis y cordocentesis, así como las historias clínicas.

## **Operacionalización de las variables**

### Variables independientes

Estas variables fueron utilizadas con el fin de predecir la probabilidad de que las gestantes tuvieran un feto con una anomalía cromosómica numérica o estructural. Estas son variables por naturaleza cuantitativas continuas, que en algunos casos fueron llevadas a una escala cualitativa nominal, con valores dicotómicos (positivos o negativos) para su evaluación en esta investigación:

- Edad materna en el momento del estudio citogenético.
- Translucencia nugal: Se realizó su medición según las disposiciones técnicas establecidas por la Fundación de Medicina Fetal de Londres. Se valoró tanto cualitativamente utilizando como punto de corte 3 mm y considerándose a partir de este como patológicos y cuantitativamente utilizando tablas percentiladas propuestas por Nicolaides. Se consideraron como positivos, valores por encima del 95 percentil.
- Ductus venoso: Su medición se realizó sobre la misma base que la variable anterior. Se valoró tanto cuantitativamente, utilizando similares tablas percentiladas y se consideraron como patológicos valores por encima del 95 percentil y cualitativamente basado en el criterio si hay ausencia o inversión de la onda A.
- Hueso nasal: Medición realizada con similares normativas. Evaluación realizada mediante las tablas comentadas, considerándose el percentil 5 como punto por debajo del cual era patológica dicha medida y cualitativamente basado en ausencia de dicho hueso.

#### Variables control

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

#### Variables dependientes

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

- Cariotipo normal (CN) y anomalías balanceadas.
- Cariotipo positivo(CARIOTIPO +, C+).

#### Diseño de la investigación y análisis de resultados

Se revisaron 3 745 Historias Clínicas de la consulta citogenética del Departamento Provincial de Genética de Ciudad de la Habana correspondientes a las consultas realizadas durante los años 2006 y 2007.

Se seleccionó una muestra de 2 504 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión anteriormente establecidos. La información de interés se obtuvo de las historias clínicas y del registro de amniocentesis y cordocentesis. Esta información se recogió en una planilla de recolección de datos. Se creó una base de datos con el auxilio del Sistema Microsoft Excel del paquete Microsoft Office 2007 para el almacenamiento y posterior procesamiento de la información.

Se empleó la estadística descriptiva para hacer una caracterización general de la muestra en estudio. Para dar cumplimiento a los objetivos se utilizó el test de Chi Cuadrado con la prueba exacta de Fisher, las razones de disparidad (Odds Ratio) se calcularon por regresión logística según el método de estimación de máximo-verosímiles.

Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS Versión 13.1. En todos los casos se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se calculó la sensibilidad (SEN), la especificidad (ESP), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN), siempre que fue posible, de los marcadores del primer trimestre de la gestación como predictores de la ocurrencia de defectos cromosómicos.

## RESULTADOS

Se evalúa la utilidad de la translucencia nucal empleando los puntos de corte preestablecidos y definidos en la metodología. La tabla que exponemos a continuación muestra los resultados obtenidos ([tabla 1](#)).

**Tabla 1.** Valor de la Translucencia Nucal según resultado de cariotipo

	Cariotipo +	Cariotipo normal	Total
TN +	9	34	43
TN-	64	2400	2464
Total	73	2434	2507

$\chi^2 = 50,24$      $p = 0,0000003$   
 OR = 9,25    IC - (4,16-20,5)     $p < 0,001$   
 SEN: 12 %    ESP: 98,6 %    VPP: 21 %    VPN: 97 %

En nuestro estudio, de las 73 cromosomopatías diagnosticadas, solo 9, que representa 12,3 % del total, fueron positivas para translucencia nucal. No obstante la razón de disparidad (OR) se incrementó hasta 9, siendo estadísticamente significativa, por tanto hay una asociación importante entre este marcador y la detección de aneuploidías.

Otro de los marcadores que se valoró en nuestra investigación fue el ductus venoso, cuyos parámetros flujométricos no fueron establecidos en todos los fetos que constituyeron la muestra en estudio, sino a un número limitado de casos. De las 2 507 pacientes sometidas a examen ultrasonográfico, solo 3 resultaron positivos. La escasa muestra (menos de 20 casos), no nos permitió arribar a conclusiones al respecto.

En la [tabla 2](#), que a continuación se muestra, se observa como se comporta la evaluación del hueso nasal en nuestra investigación.

**Tabla 2.** Valor del hueso nasal según resultado del cariotipo

	Cariotipo +	Cariotipo normal -	Total
HN +	1	1	2
HN -	72	2433	2505
Total	73	2434	2507

$\chi^2 = 15,7$        $p = 0,0001$   
 OR = 12,4    IC - (0,48- 31,5)     $p$  NS  
 SEN: 1 %    ESP: 99,9 %    VPP: 50 %    VPN: 97,1 %

La tabla muestra que el análisis del marcador, dio la posibilidad de diagnosticar solo uno de los 73 defectos cromosómicos que hallamos en nuestro estudio para una sensibilidad escasa del 1%. Sin embargo el riesgo se incrementó en un 12,4 con marcador positivo, aunque estadísticamente no sea significativo.

## DISCUSIÓN

Los marcadores ecográficos del primer trimestre del embarazo como predictores de riesgo de anomalías cromosómicas, han sido incluidos entre los servicios de atención a la salud prenatal que de manera rutinaria se ofrecen a nuestra población.

Como primera medida se utiliza la translucencia nucal,<sup>2-10</sup> si esta se encuentra alterada, se aplicará uno solo de los signos ecográficos que componen el cuádruple marcador (*ductus* venoso, hueso nasal o regurgitación tricuspídea) según las preferencias del ecografista. Con esto se recalcula el riesgo y se deñe la necesidad de procedimientos invasivos.<sup>2</sup>

Se confirma la presencia de asociación importante entre la translucencia nucal (TN) elevada y las anomalías cromosómicas, lo que justifica realizar evaluación de los marcadores del primer trimestre para identificar el riesgo individual, el cual se puede modificar en función de este marcador. Este resultado ayuda al asesoramiento genético en los casos de TN aumentada, siendo útil para explicar a la gestante el significado de este valor positivo.

Lo que nos llama poderosamente la atención es la baja sensibilidad de este marcador que no se corresponde con ninguna hallada en la literatura.<sup>11-16</sup> *Orlandi* y otros, *Komman* (1996) reportan un 57 %; *Taiple* en su estudio y *Bewley* (1995) obtuvieron un 66 %; *Pandya* (1995), *Scabo* (1995), *Zimmerman* (1996), *Taipale* (1997), *Hafner* (1998) y *Pajkr* (1998) describen la sensibilidad entre el 96 y el 100 %.<sup>17-21</sup> Todos presentan una tasa de falsos positivos alrededor del 5 %, sin embargo la nuestra es casi del 80 % para una población de alto riesgo que constituye el 84 % de la muestra.

Las posibles explicaciones para estos resultados pudieran ser que no existe uniformidad de criterio a la hora de medir la translucencia nucal, que no se le dedica el tiempo necesario que debe durar como mínimo 10 min, o que la calidad de los equipos no es la idónea. El tema abre un paréntesis a la reflexión, deberían

buscarse las causas de la baja sensibilidad de este marcador, con el objetivo de no someter a las gestantes a pruebas invasivas innecesarias que impliquen riesgos para la madre y el feto.

Al analizar el comportamiento del *ductus* venoso, cuyos parámetros flujométricos no fueron establecidos en todos los fetos, no pudo establecerse su utilidad. De las 2 507 pacientes sometidas a examen ultrasonográfico, solo 3 resultaron positivos, de un grupo de menos de 20 pacientes donde se evaluó dicho marcador. La escasa muestra puede haber estado influida por numerosos factores, entre ellos la no existencia de equipos de ecografía que cumplan los requerimientos técnicos necesarios para la realización de este examen en cada uno de los municipios de la ciudad y asimismo la falta de personal debidamente entrenado. Considerando lo anterior, se hizo imposible valorar la razón de disparidad, por lo que este marcador no pudo ser evaluado adecuadamente y no puede llegarse a conclusiones sobre su utilidad.

Resta analizar el tercer marcador: el hueso nasal. Este es uno de los llamados marcadores menores de aneuploidías. En general su valor es menor que el de la translucencia nuchal y el *ductus* venoso. Sin embargo, su uso combinado con el resto de estos marcadores podría incrementar la capacidad predictiva de estos.

En ocasiones, para evaluar el hueso nasal solo se analiza su presencia o no y se dice según *Viora, Masturzo, Errante, Sciarrone, Bastonero y Campogrande*, entre otros, que el hueso nasal ausente sugiere Síndrome de Down en el 73 % de los casos, mientras que su presencia raramente indica este diagnóstico, aunque no lo excluye.<sup>15,22</sup>

A pesar de que este marcador, dio la posibilidad de sospechar solo uno de los 73 defectos cromosómicos hallados en nuestro estudio, con una sensibilidad del 1%, el riesgo se incrementó en un 12,4 % con dicho marcador positivo, aunque estadísticamente no sea significativo. Suponemos que esto se deba a la presencia de solo 2 casos positivos en una muestra de 2 507 gestantes, donde el 84 % pertenece al grupo de alto riesgo genético, lo que llama poderosamente a considerar la realización consciente de este marcador por parte de nuestros ecografistas. Y más aún cuando su VPP, fue superior que con el empleo de cualquiera de los otros dos marcadores.

Durante la revisión bibliográfica, se pudo comprobar que a diferencia del *Ductus* venoso y la TN, la utilidad del hueso nasal como predictor de aneuploidías, no está completamente establecida.<sup>23</sup> Los resultados del análisis de grandes series de casos con y sin anomalías cromosómicas, muestra resultados en ocasiones contradictorios. Sin embargo, hay autores que afirman que si la medida del hueso nasal se asocia a la de la TN, su sensibilidad mejora cuantiosamente, llegando a alcanzar valores que oscilan entre un 75 y un 90 % de detección de aneuploidías.<sup>17</sup> En relación con la especificidad y los valores predictivos negativos los resultados de nuestro análisis son muy similares a los ya descritos para el resto de los marcadores y no difieren esencialmente de lo que plantea la literatura.<sup>24</sup>

Finalmente podemos concluir que la translucencia nuchal aumentada, incrementó significativamente el riesgo de defectos cromosómicos, no obstante, su sensibilidad estuvo por debajo de lo previamente descrito en otras investigaciones. Por otra parte, el hueso nasal no mostró asociación significativa con las aneuploidías, a diferencia de los resultados de la literatura.

Al evaluar el *ductus* venoso, fue imposible establecer una asociación estadística dado los insuficientes casos positivos en la muestra y la realización no sistemática de ellos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fortuni Estivill A, Borrell Vilaseca A, Cortés León M, Gallo Vallejo M, González de Agüero Laborda R, González González A, et al. Screening de cromosopatías fetales. Documentos de Consenso S.E.G.O. 2000;139-77.
2. Victoria-Gómez PA. Valoración por ultrasonografía Doppler en medicina materno-fetal. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2006;57(3).
3. Biggio JR Jr, Morris TC, Owen J, Stringer JS. An outcomes analysis of five prenatal screening strategies for trisomy 21 in women younger than 35 years. Am J Obstet Gynecol. 2004 Mar; 190(3):721-9.
4. Eiben B, Glaubitz R. First-trimester screening: an overview. J Histochem Cytochem. 2005;53(3):281-3.
5. Muller F, Benattar C, Audibert F, Roussel N, Dreux S, Cuckle H. First-trimester screening for Down syndrome in France combining fetal nuchal translucency measurement and biochemical markers. Prenat Diagn. 2003 Oct;23(10):833-6.
6. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. N Engl J Med. 2003 Oct 9;349(15):1405-13.
7. Chasen ST, Sharma G, Kalish RB, Chervenak FA. First-trimester screening for aneuploidy with fetal nuchal translucency in a United States population. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Aug; 22(2):149-51.
8. Haak MC, Twisk JW, Bartelings MM, Gittenberger-de Groot AC, van Vugt JM. Ductus venosus flow velocities in relation to the cardiac defects in first-trimester fetuses with enlarged nuchal translucency. Am J Obstet Gynecol. 2003 Mar;188(3):727-33.
9. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJ. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. Br J Obstet Gynecol. 1994;101:782-6.
10. Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. Br J Obstet Gynecol. 1995;102:957-62.
11. Snijders Rj. UK multicenter projet on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-tranlucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Lancet. 1998;351:343.
12. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol. 2004 Jul;191(1):45-67.



13. Nicolaides K, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:221-6.
14. Avgidou K, Papageorgiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides K. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1761-7.
15. Ward P, Gray M. National Down's Syndrome Screening Programme for England. A Handbook for Staff. National Screening Committee Programmes Directorate. [acceso 14 Mar 2209]. Disponible en: <http://www.screening.nhs.uk>
16. Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylostalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Eng J Med.* 1997;337:1654-8.
17. Kornman LH. 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.
18. Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylostalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J med.* 1997;337:1654.
19. Hafner E. Results of routine fetal nuchal translucency measuremental weeks 10-13 in 4233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn.* 1998;18:29.
20. Orlandi F. First- trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Utrasound Obstet Gynecol.* 1997;19:381.
21. Pajkrt E. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. *Utrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:163.
22. Viora E, Masturzo B, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Campogrande M. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. *Prenat Diagn.* 2003 Oct;23(10):784-7.
23. Bekker MN, Twisk JW, van Vugt JM. Reproducibility of the fetal nasal bone length measurement. *J Ultrasound Med.* 2004 Dec;23(12):1613-8.
24. Montenegro N. Increase fetal nuchal translucency; possible involvement of early cardiac failure. *Utrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:380.

Recibido: 30 de abril de 2009.  
Aprobado: 15 de mayo de 2009.

Dra. *Celia Llanusa Ruiz*. Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro ". Calle 21 y 4. Vedado. La Habana, Cuba. E-mail: [celia@infomed.sld.cu](mailto:celia@infomed.sld.cu)