

GENÉTICA

## EVALUACIÓN DE LA TRANSLUCENCIA DEL PLIEGUE NUCAL EN LA DETECCIÓN DE ANEUPLOIDIAS

Juan Manuel Hernández Herrera\*

### SUMMARY

**The prenatal diagnosis of the congenital anomalies allows the genetic advice and the obstetric and paediatric suitable managing, being the opportune diagnosis a therapeutic option on the detection of the aneuploidías, the present bibliographical review induces the reader to a reading directed to the importance in the accomplishment of complementary studies for the detection of these anomalies.**

*Palabras claves: aneuploidia, translucencia nugal, pliegue nugal, trisomia 21, diagnóstico prenatal*

### INTRODUCCIÓN

Las aberraciones cromosómicas más vistas en la práctica clínica son las aneuploidias. Esta aberración numérica resulta de la falla de separación de los cromosomas durante la meiosis o mitosis, lo cual hace que una de las células reciba ambos cromosomas de ese par. Las aneuploidias de mayor significado en los recién nacidos son las Trisomias 13,18, y 21; siendo esta última la de mayor incidencia(6). Una ecografía realizada durante el primer trimestre es capaz de detectar aproximadamente 50 % de todos los defectos estructurales y 75 % de todas las aneuploidias(6). Las

alteraciones cromosómicas y las anomalías estructurales fetales son complicaciones relativamente frecuentes; por tanto, es importante realizar un diagnóstico prenatal certero y precoz (4). Actualmente la evaluación integral, morfológica y fisiológica del feto durante el primer trimestre constituye el eje fundamental de la medicina fetal embrionaria. Dentro de ésta, destacan la evaluación ultrasonográfica de la translucencia nugal (TN) y la velocimetría Doppler del ductus venosus. (4,10). La translucencia nugal se define como el espacio normal anecoico que puede ser visualizado ecográficamente en el primer trimestre en el dorso

\* Centro Diagnóstico Nuestra Señora, Guápiles, Pococí. Limón

del cuello fetal, entre la piel y la columna cervical(4,5). Este espacio puede incrementarse en múltiples alteraciones cromosómicas, en especial el síndrome de Down y alteraciones estructurales principalmente cardíacas, coartación de la aorta, hernia diafragmática, artrogriposis congénita. Se han establecido valores normales absolutos o en percentiles para definir su incremento, con una tasa de detección de 39-100% y falsos positivos de 5-6%. (4) El valor medio para en la medida del pliegue nucal oscila entre 1.2 mm al inicio de la semana 11 y 1.9 mm al final de la semana 13(5). Estas mediciones se iniciaron en los años 90 con los trabajos de Nicolaides y col. en Venezuela los primeros trabajos fueron publicados en el año 2000 por Díaz y col. y Zurita y col. quienes encontraron una fuerte asociación entre las alteraciones de la translucencia nucal y el Doppler del ductus venosus con las cromosomopatías, así como en los defectos estructurales y funcionales del corazón fetal (8) considerándose actualmente como marcadores sonográficos para cromosomopatías.

## PROCEDIMIENTO

Según Sackett, 1989, los síntomas y signos producen, generalmente, pruebas de hipótesis diagnósticas mucho más poderosas que las que podemos derivar jamás del

laboratorio clínico. Los criterios que permiten racionalizar la elección de una prueba diagnóstica se relacionan con: la finalidad y capacidad de la prueba, el riesgo que supone y su costo. Las pruebas diagnósticas son imperfectas y se cometen frecuentemente errores al clasificar a una persona por su resultado (9).

Las pruebas diagnósticas se clasifican en:

1. Test de screening o tamizaje.
2. Búsqueda oportunista de casos.
3. Pruebas para la orientación, confirmación o exclusión de un diagnóstico

La técnica ecográfica descrita por Snijders y col. para la medición de la TN es la siguiente: (4,8)

- ✓ Obtención de la imagen por médicos calificados en la realización de este tipo de sonogramas.
- ✓ Escogencia de acercamiento transabdominal o transvaginal individualizado basado en la experiencia del ecografista, edad de gestación y hábitos corporales de la paciente.
- ✓ Inclusión de fetos entre 11-14 semanas (CRL: 45 a 84 mm).
- ✓ Examen del feto en plano medio sagital. Se debe asegurar que la posición del cuello fetal sea neutral, porque la medición en casos de cuellos

hiperextendidos resulta en una sobreestimación de 0,6 mm, y la medición en casos de cuellos hiperflexionados resulta en una submedición de 0,4 mm.

- ✓ Magnificar la imagen en el ultrasonido hasta que el feto abarque por lo menos el 75% de lo visible en la pantalla.
- ✓ Esperar los movimientos fetales para distinguir entre la piel fetal y la membrana amniótica.
- ✓ Ubicar correctamente los calipers en los bordes internos, perpendicular a la columna fetal.
- ✓ Obtener por lo menos tres medidas separadas y utilizar el valor mayor.
- ✓ Continuar registrando, por lo menos 20 minutos antes de concluir como un estudio fallido.

El ductus venosus es una estructura anatómica fetal de 20 mm de longitud al final del embarazo y constituye un área de cortocircuito fisiológico durante la vida intrauterina; comunica la sangre oxigenada que proviene de la vena umbilical hacia la aurícula derecha y a través del foramen oval hacia la aurícula izquierda, debido a su alta velocidad. La evaluación del mismo, por velocimetría Doppler, produce una onda trifásica que ha sido descrita por Kiserud y col. (4). Esta onda de velocidad de flujo (OVF), se obtiene en un

corte sagital durante el período de inmovilidad fetal. El Doppler color se pulsa para visualizar la circulación venosa fetal desde la vena umbilical, vena cava inferior hasta la mitad de la vena hepática, con la finalidad de identificar el sitio donde existe un flujo de alta velocidad o turbulencia denominado aliasing, en el espacio subdiafragmático. Luego se activa el Doppler pulsado y se coloca el volumen muestra (con un ángulo menor a 30 grados) en el lugar seleccionado para observar la OVF. Ésta tiene una morfología trifásica donde la onda S representa la sístole ventricular, la onda D la diástole ventricular y la onda A la contracción atrial(4). La presencia de una onda A borrada o en reversa se considera patológica, Borrell y col. encontraron alteración de la OVF en fetos afectados con trisomía 21, detectando hasta un 73% de cromosopatías por este método(4). Matias y col. diagnosticaron defectos cardíacos mayores en fetos con translucencia nucal aumentada y ductus venosus patológico, pero con cariotipo fetal normal. No obstante, Zoppi y col. evaluaron en conjunto la translucencia nucal y la velocimetría del ductus venosus y concluyeron que la probabilidad de cromosopatía en un feto con aumento de la translucencia nucal es mayor cuando se encuentra patológica la onda del ductus venosus (4).

## ANÁLISIS DE ESTUDIOS Y RESULTADOS

Según el estudio realizado por Quispe J en la revisión de casos de un total de 423 pacientes únicas y un embarazo gemelar fueron, se determinó que hubo 410 fetos con valores de 3 mm o menos, de los cuales nacieron 409 productos normales y un feto con trisomía 13. De un total de 14 fetos con valores mayores de 3 mm de translucencia nucal encontramos 3 neonatos normales, 7 con trisomía 21, dos con síndrome de Turner y 2 muertes fetales intrauterinas sin estudio genético. De lo que se logra demostrar que la medición de la translucencia nucal en el primer trimestre es un método efectivo de despistaje de anomalías cromosómicas fetales y que es posible la implementación de un programa de screening en la práctica rutinaria(8). Es necesario tener en cuenta que el aumento de la translucencia nucal en fetos de 10 a 14 semanas, es un signo común para alteraciones cromosómicas, defectos cardíacos y otros síndromes genéticos. La evaluación de la translucencia nucal por ultrasonido en el primer trimestre del embarazo combinada con amniocentesis en los casos en que la translucencia nucal fue mayor de 3 mm, debe ser considerada como el método de elección

para la detección de posibles alteraciones cromosómicas fetales(8). El trabajo presentado por Díaz et al publicado el año 2008, en donde demuestra la validez en la medición de la translucencia nucal fetal y la alteración del Doppler del ductus venosus, como marcadores ecográficos de cromosopatías, logro concluir a través del análisis de 200 gestantes, con embarazos entre 11 y 14 semanas que el incremento de la translucencia nucal presentó una sensibilidad del 100% y especificidad del 98,98%. El ductus venosus anormal presentó una sensibilidad del 100% y especificidad de 99,49%, condicionando así que la translucencia nucal y el ductus venosus son excelentes marcadores de cromosopatías, al documentar 5 fetos con translucencia nucal aumentada y 4 presentaron ductus venosus patológico, de quienes se confirmaron 3 cromosopatías (1,5%)(4). Basados en la investigación realizada por Díaz et al, podemos determinar ciertos valores importantes en el análisis de epidemiológico y estadístico ante la presencia de alteraciones de lo que partimos en el siguiente cuadro.

SENSIBILIDAD DE LOS MARCADORES ECOGRÁFICOS PARA LA DETECCIÓN DE CROMOSOMOPATÍAS				
Criterio	Sensibilidad	Especificidad	Valor de predicción positivo (%)	Valor de predicción negativo (%)
Translucencia nugal	100%	98,98%	60	100
Ductus venosus	100%	99,49%	75	100
Translucencia nugal más ductus venosus	100%	98,48%	75	100

Fuente: Díaz et al(4)

## CORRELACIÓN CON OTROS MARCADORES

**La edad materna;** si esta es avanzada por sí sola como factor de riesgo de aneuploidía, presenta según la bibliografía documentada una pobre sensibilidad (30-35%) (8,9), sensibilidad que aumentaba si a ésta se le asociaba el antecedente de hijos con cromosomopatía, ya que en ese caso el riesgo de recurrencia era un 0,75% mayor que aquellas gestantes de edad similar. Ambos antecedentes maternos en su conjunto aportaban la probabilidad conocida como riesgo basal(9). Los **marcadores bioquímicos** en el plasma materno entre las 11 y 14 semanas de gestación, la alfafetoproteína (AFP)(10), la Fracción libre de la sub-unidad beta de la Hormona Gonadotropina Coriónica Humana (HCG beta libre) y Proteína Plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)) con el objetivo de afinar aún más la probabilidad de que el producto sea portador de trisomía 21, biomarcadores que aportaron un nuevo factor

y que permitían conjuntamente con el riesgo basal alcanzar una sensibilidad cercana al 60%. (9) Otras referencias bibliográficas asocian un valor cercano al 90% si es correlacionado con el primer trimestre y la medición de hormona gonadotrofina coriónica beta libre y de proteína plasmática asociada al embarazo(8). Grupo del King's College, liderado por Nicolaidis (4) introdujo la utilización de la medición del grosor de la acumulación de fluido detrás de la nuca, que por su apariencia econegativa se denominó **Translucencia Nugal (TN)**, como un factor de corrección del riesgo de aneuploidía durante el periodo gestacional ya mencionado, publicando una sensibilidad cercana al 75%(9). Cuando ésta se asociaba al riesgo basal y a la cuantificación de la concentración de marcadores bioquímicos lograba una sensibilidad del 90% con un porcentaje de falsos positivos de un 5%(9). Últimamente, este screening ha sido enriquecido con un nuevo hallazgo ecográfico, la hipoplasia del hueso nasal (2,3,7,9), que según recientes publicaciones ha ayudado

a recalculer la probabilidad de portación de trisomía 21, entregando cifras de sensibilidad cercanas al 95%, manteniendo una tasa de falsos positivos de 5%(9). En numerosas publicaciones se ha demostrado tasas de detección del 56% al 80%, cuando se realiza el despistaje en asociación con el estudio bioquímico: triple despistaje (alfa fetoproteína, gonadotrofina subunidad beta y estriol) en el segundo trimestre, esta tasa se eleva al 60%(3). Caughey et al. (1) han recopilado la sensibilidad y la presencia de falsos positivos en publicaciones recientes para pesquisa de aneuploidía por translucencia nugal, las cuales se muestran en la siguiente tabla: (ver tabla página siguiente).

El mejor costo de efectividad del screening prenatal para la detección de aneuploidías está dada por la medición de la translucencia nugal, sin embargo, debido a una ausencia manifiesta de políticas prenatal en nuestro país estamos muy lejos todavía de masificar su medición con el objeto de optimizar estrategias para un mejor

Estudios	Pacientes (n)	Sensibilidad	Porcentaje de Falsos-positivos
Bewley et al, 1995	1368	0,33 (1/3)	0,051/ (70/1.368)
Kornman et al, 1996	923	0,29 (2/7)	0,039 (36/923)
Taipale et al, 1997	10.010	0,54 (7/13)	0,008 (76/10.010)
Orlandi et al, 1997	744	0,57 (4/7)	0,058 (43/744)
Pajkrt et al, 1998	1.473	0,67 (6/9)	0,022 (33/1.473)
Snijders et al, 1998	96.127	0,72 (234/326)	0,049 (4.672/96.127)
Hafner et al, 1998	4.233	0,43 (3/7)	0,017 (74/4.233)
Theodoropoulos et al, 1998	3.550	0,91 (10/11)	0,028 (101/3.550)
Total	118.428	0,70 (267/383)	0,043 (5.105/118.428)



Imagen 1.

Imagen sonográfica del Hueso nasal

Cortesía Dr. Esteban Ruíz Ramírez. Especialista en Radiología e Imágenes médicas. Centro Diagnóstico Nuestra Señora

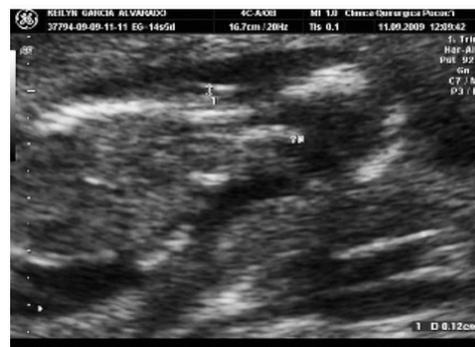


Imagen 2.

Imagen sonográfica del Translucencia nuchal normal

Cortesía Dr. Esteban Ruíz Ramírez. Especialista en Radiología e Imágenes médicas. Centro Diagnóstico Nuestra Señora



Imagen 3.

Imagen sonográfica del Translucencia nuchal aumentada

Cortesía Dr. Esteban Ruíz Ramírez. Especialista en Radiología e Imágenes médicas. Centro Diagnóstico Nuestra Señora

cuidado de la población portadora de aneuploidías compatibles con la vida y de la sociedad en general. (9).

#### Diagnóstico Diferencial asociado a alteraciones en el pliegue nucal: (5)

- Anomalías cardíacas
- Hernia Diafragmáticas
- Onfalocele
- Síndrome de cordón corto
- Secuencia aquínésica y defromación fetal
- Acondrosia tipo II
- Displasia torácica asfixiante
- Displasia tanatofórica
- Acondroplasia
- Megavejiga
- Asociación VACTERL
- Síndrome de Fryns
- Síndrome de Jarcho-levin
- Síndrome de MEckel-Gruber
- Síndrome de Noonan
- Síndrome Roberts
- Síndrome de Smithlemlí-Optiz
- Síndrome Zellweger
- Hiperplasia suprarrenal congenital
- Infecciones fetales

## RESUMEN

El diagnóstico prenatal de los defectos congénitos permite el asesoramiento genético y el manejo obstétrico y pediátrico adecuado, siendo ello el diagnóstico oportuno una opción terapéutica ante la detección de las aneuploidías, el presente trabajo de revisión bibliográfica induce al lector a una lectura dirigida hacia la importancia en la realización de estudios complementarios para la detección de estas anomalías.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Caughey et al: Am J Obstet Gynecol, 2002; 187(5): 1239-45.
- (2) Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-HCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. Prenat Diagn, 2003; 23 (4): 306-310
- (3) Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003; 22 (1): 31-35.
- (4) Díaz V, Guevara R et Brito J. Translucencia nucal fetal y ductus venosus como marcadores ecográficos de cromosomopatías. Invest. clín v.49 n.4 Maracaibo dic. 2008. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0535-51332008000400007&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0535-51332008000400007&script=sci_arttext), Accesado el 10 de Setiembre del 2009
- (5) Liao A, Brizot M et Zugaib M. Diagnóstico Prenatal en el primer trimestre. Capítulo 3. En: Cafuci D, Mejides A y Sepulveda W. Ultrasonografía en obstetricia y diagnóstico prenatal. 1 Edición. Argentina. Ediciones Journal 2003. P. 61-73.
- (6) Mahmoud F, Mariano L. Marcadores ecográficos de aneuploidías. Disponible en: <http://www.diagnomed.com.ar/Marcadoresecograficosdeaneuploid.pdf>. Accesado el 3 de Setiembre del 2009.
- (7) Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol, 2004; 191 (1): 45-67
- (8) Quispe J, Almandoza A, et Michelena M. TRANSLUCENCIA NUCAL FETAL UN MARCADOR DE ALTE-
- RACIONES CROMOSÓMICAS EN EL PRIMER TRIMESTRE. Ginecol Obstet. (Perú) 1999; 45 (3): 183-6. Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/Vol\\_45N3/translucencia.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/Vol_45N3/translucencia.htm), Accesado el 10 de Setiembre del 2009
- (9) Salinas H, Valdés E et Carmona S. SCREENING GENETICO ANTE-NATAL PARA LA DETECCION DE ANEUPLOIDIAS. REV CHIL OBSTET GINECOL 2003; 68(6): 529-535, disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262003000600014&lng=e&nrm=iso&tlng=e#t2](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262003000600014&lng=e&nrm=iso&tlng=e#t2) accesado el 8 de Setiembre del 2009
- (10) Wald NJ, et al. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of U.K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. Lancet, 1977; 1 (8026): 1323-1332.