

ARTÍCULO ORIGINAL

## Marcadores genéticos ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo en la determinación de aberraciones cromosómicas

### Ultrasonographic genetic markers of the first trimester of pregnancy to determine chromosome aberrations

Sandor Varela Iraola\*, Oriol Fabelo Bonet\*\*, Idalmis Esquivel Expósito\*, Idalia Zaldívar Rodríguez\*\*\*, Caridad Agüero Betancourt\*\*\*\*

\*Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. \*\*Policlínico Universitario "Tula Aguilera". Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. \*\*\*Policlínico Universitario "Ignacio Agramonte". \*\*\*\*Policlínico Universitario "Ignacio Agramonte". Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Camagüey, Cuba. **Correspondencia a:** Sandor Varela Iraola, correo electrónico: adiazc.cmw@infomed.sld.cu.

Recibido: 17 de marzo de 2017

Aprobado: 13 de octubre de 2017

#### RESUMEN

**Fundamento:** las aberraciones cromosómicas y las anomalías estructurales fetales son condiciones genéticas relativamente frecuentes y contribuyen de forma importante a la mortalidad en etapas tempranas de la vida intraútero.

**Objetivo:** determinar la relación de los marcadores genéticos ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo en la aparición de aberraciones cromosómicas, en pacientes atendidas en el Centro Provincial de Genética Médica de la provincia Camagüey, en los años 2013 a 2015.

**Métodos:** se realizó un estudio analítico transversal en gestantes de la referida provincia y durante el período de tiempo declarado. La población de estudio fueron las 160 gestantes que se les realizó estudio citogenético por ser el feto portador de algún marcador ultrasonográfico del primer trimestre del embarazo. Los datos fueron registrados a través de los libros de entrada y salida del laboratorio de citogenética de ese centro.

**Resultados:** la translucencia nucal presentó el mayor valor predictivo positivo con el 76,92 %, seguida del quiste del plexo coroideo con 38,46 %, y con el 30,77 % la hiperecogenicidad intestinal en el primer trimestre del embarazo, según la relación de los marcadores genéticos ultrasonográficos con los estudios citogenéticos. Se diagnosticaron 18 cromosomopatías que representaron un 11,2 %, con una relación mayor entre 2 o más marcadores ultrasonográficos. La trisomía del par 21 fue la cromosomopatía más frecuente con el 6,2 %.

**Conclusiones:** se encontró relación entre los marcadores genéticos ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo y el diagnóstico de cromosomopatías, teniendo estos marcadores valor predictivo para el diagnóstico precoz de aberraciones cromosómicas.

**Palabras clave:** MARCADORES GENÉTICOS ULTRASONOGRÁFICOS; ABERRACIONES CROMOSÓMICAS; PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO; CROMOSOMOPATÍAS.

**Descriptores:** MARCADORES GENÉTICOS; ABERRACIONES CROMOSÓMICAS; PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO.

#### ABSTRACT

**Background:** chromosome aberrations and fetal structural anomalies are important causes of mortality in early stages of intrauterine life.

**Objective:** to determine the relation of the ultrasonographic genetic markers in the first trimester of pregnancy with in the onset of chromosome aberrations in pregnant women attended to at the Provincial Center of Medical Genetics of Camagüey, from January 2013 to December 2015.

**Methods:** a cross-sectional, analytic and observational study was carried out with these pregnant women. The universe was made up of 160 patients of the province who underwent a chromosomal cytogenetic study for having a fetus with some positive ultrasonographic genetic marker related to the first trimester of

Citar como: Varela Iraola S, Fabelo Bonet O, Esquivel Expósito I, Zaldívar Rodríguez I, Agüero Betancourt C. Marcadores genéticos ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo en la determinación de aberraciones cromosómicas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2017; 42(5). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1077>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas  
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas  
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

pregnancy, during the period herein mentioned. The cytogenetic study was performed from the amniotic fluid by amniocentesis. The chromosomes were obtained according Ram S. Verma and Harbin Babu procedures. A routine Giemsa-Tripsina banding was carried out, analyzing 20 metaphases in each case, ending each of them with its corresponding chromosomal formula.

**Results:** translocation presented the highest positive predictive value with 76,92 %, followed by the cyst of the choroid plexus with 38,46 %, and with 30,77 % the intestinal disorder in the first trimester of the pregnancy, according to the relationship of the ultrasonographic genetic markers with the cytogenetic studies. 18 chromosomal anomalies were diagnosed representing 11,2 %, with a higher relationship among 2 or more ultrasonographic markers. Trisomy 21 was the most frequent chromosomal anomaly with 6,2 %.

**Conclusions:** there was relationship between the ultrasonographic genetic markers in the first trimester of pregnancy and the diagnosis of chromosomal anomalies, having a positive predictive value for the early diagnosis of chromosome aberrations.

**Key words:** ULTRASONOGRAPHIC GENETIC MARKERS; CHROMOSOME ABERRATIONS; FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY; CHROMOSOMAL ANOMALIES.

**Descriptors:** GENETIC MARKERS; CHROMOSOME ABERRATIONS; PREGNANCY TRIMESTER, FIRST.

## INTRODUCCIÓN

Las aberraciones cromosómicas y las anomalías estructurales fetales son condiciones genéticas relativamente frecuentes. Las malformaciones congénitas contribuyen de forma importante a la mortalidad en etapas tempranas de la vida intraútero y en el período perinatal, constituyendo la primera causa de muerte infantil en países desarrollados y la incidencia acumulada es aún mayor en los subdesarrollados. (1) En Cuba, constituye la segunda causa de muerte en el primer año de vida, por tanto, es importante realizar un diagnóstico prenatal certero y precoz. (2)

El diagnóstico de una determinada anomalía cromosómica permite individualizar el riesgo y alertar la probabilidad de una enfermedad, además, precisar eventos que pueden influir como complicación de la gestación, disponiendo de un arsenal de información que ofrece la posibilidad de asesorar a la pareja en relación al pronóstico de la gestación y, de ser necesario, realizar acciones que mejoren los resultados perinatales. (3)

Los marcadores genéticos ultrasonográficos del primer trimestre de la gestación por sí solo no representan una enfermedad genética, solo incrementan el riesgo de base de la mujer por su edad y sus antecedentes, que debe ser evaluado individualmente, cuando son aislados y no tienen etiología genética demostrable, no constituyen un criterio para considerar la interrupción del embarazo como opción reproductiva a ninguna edad gestacional, pero, cuando se detectan más de dos marcadores, existe una asociación significativa con aneuploidías. (4)

Laboratorios citogenéticos altamente especializados en Canadá y Suecia, (5) dedicados específicamente al estudio de las aneuploidías, han demostrado que dichas entidades cromosómicas se encuentran entre las aberraciones genéticas más frecuentes en el ser humano, entre el 3 a 4 % de todos los embarazos. La variante aneuploide más común es la trisomía 21 con cariotipo 47, XX+21 o 47, XY+21, constitución cromosómica que se observa en el 95 % de las personas con síndrome Down, el cual constituye la primera causa de retraso mental moderado o grave

de origen genético, con una frecuencia mundial de 13:10 000 nacidos vivos. La prevalencia de este síndrome en hijos de mujeres de 15 a 19 años es de 1:2000, con un aumento progresivo en la medida que se incrementa la edad materna, llegando a ser alta de los 35 a 39 años, con una proporción de 1:40, y siendo significativamente elevada después de los 40 años, donde alcanza una relación de 1:50. (6) En Cuba, la tasa de incidencia del síndrome Down es de 0,9:1000 nacidos vivos. (7)

Los marcadores genéticos ultrasonográficos se definen como hallazgos ecográficos, que constituyen signos predictivos de cromosopatías, entre ellos están la translucencia nucal, la ausencia o depresión del hueso nasal, las alteraciones del flujo sanguíneo del ducto venoso, la identificación de los quistes del plexo coroideo, el higroma quístico del cuello, la hiperecogenicidad intestinal y la ectasia renal. (8)

En el año 2001 se encontró que en el 60-70 % de los fetos con trisomía 21 el hueso nasal no es visible mediante ultrasonografía entre las semanas 11,6 y 13,6; y que el examen del mismo puede incrementar la tasa de detección del síndrome Down a más del 95 %. (9)

Otros marcadores ultrasonográficos, como el onfalocelo, la ectasia renal, la arteria umbilical única y los quistes del plexo coroideo, son más frecuentes en otras anomalías cromosómicas que en fetos normales. (10)

La mayor importancia del estudio ultrasonográfico consiste en que constituye una guía diagnóstica inocua y económica de posibles aberraciones cromosómicas, las cuales deben ser corroboradas por medio del estudio citogenético. Estos resultados han sido posibles debido a la ganancia de experiencia y persistencia técnica de los sonografistas, así como en la estabilidad en su desempeño en los diferentes niveles de atención. (9)

El Programa Nacional de Atención Integral a la Mujer y al Niño en Cuba se ha visto favorecido con el uso de los marcadores ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo, como proceder eficaz, económico y rápido, el cual sirve de alerta ante cualquier alteración del desarrollo de un embarazo normal y ayuda a la madre y/o pareja en la toma de

decisión del seguimiento de su gestación, evaluando diferentes opciones terapéuticas previas al tratamiento definitivo, mejorando el pronóstico y calidad de vida del producto de su concepción y de estas gestantes. (10)

En la provincia de Camagüey existen antecedentes de estudios sobre los marcadores ecográficos de cromosomopatías y resultados del diagnóstico prenatal citogenético en el periodo del 2007-2013, realizado por en el Centro Provincial de Genética Médica, el cual arroja que existe una relación entre los marcadores y el diagnóstico citogenético. (6)

Basados en la evidencia de los análisis estadísticos que anualmente se realizan y estudios anteriores, en el Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey, se ha observado que existe un gran número de indicaciones de estudios cromosómicos prenatales a partir de la presencia de marcadores ultrasonográficos, que resultan en diagnósticos normales, lo que resalta como una gran preocupación para los investigadores del campo de la genética. Motivados en esto, se realiza esta investigación, con el objetivo de determinar la relación entre los marcadores genéticos ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo con el desarrollo de aberraciones cromosómicas, en Camagüey, en el trienio comprendido del 2013-2015.

Actualizar los conocimientos acerca de cómo se comporta la presencia de estos marcadores ultrasonográficos en primer trimestre en la provincia Camagüey, y cómo se asocian a las cromosomopatías, permitirá sostener las políticas de pesquisas diagnósticas, a fin de optimizar los cuantiosos recursos que utiliza el país en los programas de Atención Materno Infantil.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico transversal, con el objetivo de determinar la relación entre los marcadores genéticos ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo y la aparición de aberraciones cromosómicas, en el período comprendido entre enero del 2013 hasta diciembre del 2015, en el Centro Provincial de Genética Médica de la provincia Camagüey.

El universo de estudio quedó constituido por las 160 gestantes de la provincia, que presentaron algún marcador genético positivo detectado en el primer trimestre del embarazo, ultrasonográficamente y por estudios del líquido amniótico por amniocentesis. Los cromosomas se obtuvieron según el procedimiento seguido por Ram S. Verma y Harbin Babu, se realizó bandeado cromosómico Giemsa-Tripsina de rutina, se analizaron 20 metafases en cada caso, concluyendo cada uno de ellos su correspondiente fórmula cromosómica. (12)

Las embarazadas, que se les detectó marcador genético ultrasonográfico positivo del primer trimestre del embarazo, fueron remitidas al Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey, donde se les confirmó, se les brindó asesoramiento

genético y se les propuso el diagnóstico prenatal cromosómico. Se les confeccionó la historia clínica de riesgo genético y se les anexó un formulario con los datos necesarios para llevar a cabo la investigación.

Para determinar la asociación entre el marcador de riesgo y la aparición de cromosomopatías se calculó el riesgo relativo (OR); (13) se plantea que si:

OR > 1: la exposición es un posible factor de riesgo.

OR < 1: la exposición es posible factor de protección.

OR = 1: no hay asociación entre exposición y enfermedad.

Se determinaron los valores de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos para los diferentes marcadores.

La sensibilidad (SEN) se definió como la capacidad del ultrasonido para detectar a un sujeto enfermo, expresa cuan sensible es este a la presencia de la enfermedad, para su determinación se empleó la fórmula siguiente:

$$\text{Sensibilidad} = a / (a+c)$$

donde: a = resultados verdaderos positivos y a+c = total de pacientes con la enfermedad.

La especificidad (ESP) indica la capacidad que tiene el ultrasonido de identificar como sano a los que efectivamente lo son, para su determinación se empleó la fórmula siguiente:

$$\text{Especificidad} = d / (b+d)$$

donde: d = resultados verdaderos negativos y b+d = total de pacientes no enfermos.

Se definió como el valor predictivo positivo (VPP) la probabilidad de que el producto de la gestación con un resultado positivo sea efectivamente un enfermo, para su determinación se empleó la fórmula siguiente:

$$\text{Valor predictivo positivo} = a / (a+b)$$

donde: a = número de individuos enfermos positivos y a+b = total de positivos.

El valor predictivo negativo (VPN) se definió como la probabilidad de que el producto de la gestación con un resultado negativo esté efectivamente libre de cromosomopatía en el ultrasonido, para su determinación se empleó la fórmula siguiente:

$$\text{Valor predictivo negativo} = d / (d + c)$$

donde: d = número de individuos sanos negativos y d+c = total de negativos.

Se crearon bases de datos custodiadas por el investigador principal, con el fin de preservar la información. En dependencia de los resultados se aplicaron pruebas estadísticas y se estableció índice de correlación entre variables.

Los resultados obtenidos se contrastaron con los encontrados en estudios nacionales e internacionales, lo cual permitió arribar a conclusiones pertinentes mediante análisis inductivos y deductivos de los resultados.

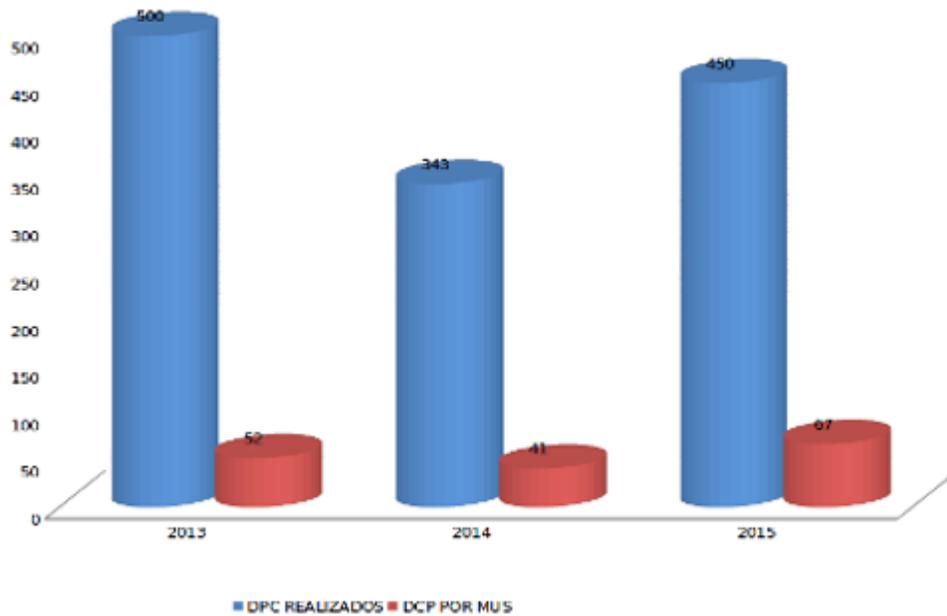
Con el fin de predecir la probabilidad de que las gestantes tuvieran un feto con una anomalía cromosómica numérica o estructural se midieron las

trisomías 13, 18 y 21, síndrome de Turner y poliploidías. Se realizó el diagnóstico cromosómico, la clasificación quedó conformada de la siguiente forma: cariotipo normal (CN), fórmula cromosómica

normal para la especie con sus variantes normales; cariotipo positivo (CARIOTIPO +), los casos con anomalías cromosómicas numéricas y estructurales.

**RESULTADOS**

**GRÁFICO 1. Diagnósticos prenatales cromosómicos, Camagüey 2013-2015**



Fuente: registros del laboratorio de citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey

En el **grafico 1** se muestran los 1293 diagnósticos prenatales cromosómicos realizados en Camagüey entre los años 2013-2015, se observa que en el año 2013 se realizó mayor número de estudios citogenéticos, con 500 para un 38,7 %, seguido del 2015 y 2014, con 450 y 343 para un 34,8 y 26,5 %, respectivamente. De ellos, 160 se corresponden con marcadores ultrasonográficos positivos del primer trimestre del embarazo, en el 2013 con 52, 41 en el 2014 y 67 en el 2015.

En la **tabla 1** se expone la frecuencia de presentación de los marcadores ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo, donde se observa que la translucencia nucal y los quistes del plexo coroideo son los mayormente encontrados con el 31,25 %, respectivamente, seguidos de la hiperecogenicidad intestinal con el 21,25 %, la ectasia renal bilateral en el 12,5 %, con el 5,6 % y el 3,1 % el ductus venoso y el hueso nasal.

**TABLA 1. Frecuencia de presentación de los marcadores ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo**

Marcadores ultrasonográficos	Nº	%
Translucencia nucal	50	31,25
Quiste plexo coroideo	50	31,25
Hiperecogenicidad intestinal	34	21,25
Ectasia renal bilateral	20	12,5
Ductus venoso	9	5,6
Hueso nasal	5	3,1

Fuente: registros del laboratorio de citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey

En la **tabla 2** se muestra el valor predictivo de los marcadores ultrasonográficos relacionados con los citogenéticos en el primer trimestre del embarazo, donde la translucencia nucal (TN) muestra el mayor valor predictivo positivo (VPP) con el 76,92 %, siendo el quiste del plexo coroideo (QPC) el que lo sigue con 38,46 % y con el 30,77 % la hiperecogenicidad intestinal (HEI), con porcentos bajos de valor predictivo con el 7,69 % están la ectasia renal bilateral (EB), el ductus venoso (PDV) y el hueso nasal (HN).

**TABLA 2. Valor predictivo de los marcadores ultrasonográficos relacionados con los citogenéticos en el primer trimestre del embarazo**

Marcadores	Cromosomopatía		Sensibilidad	Especificidad	VPP
	NO	SI	%	%	%
TN	3	10	20	55	76,92
QPC	8	5	10	88,06	38,46
HEI	9	4	11,76	89,16	30,77
ER	12	1	5	87,63	7,69
PDV	12	1	11,11	88,29	7,69
HN	12	1	20	89,29	7,69

Fuente: registros del laboratorio de citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey

La **tabla 3** muestra la distribución de la relación entre la alteración cromosómica comprobada por el diagnóstico citogenético y la presencia de uno o más marcadores ecográficos positivos diagnosticados. La presencia de dos o más marcadores reportó un valor predictivo positivo (VPP) de un 22 %, mientras que

para un solo marcador este valor fue de un 7,49 %. Se aprecia que, del total de la muestra analizada, solo se diagnosticaron 18 cromosomopatías con una relación mayor de dos o más marcadores ultrasonográficos.

**TABLA 3. Relación de marcadores ultrasonográficos y el diagnóstico prenatal citogenético en el primer trimestre del embarazo**

Marcadores ultrasonográficos	Total	Marcadores citogenéticos		VPP
		Alteraciones cromosómicas		
		NO	SI	%
1 marcador	106	99	7	7,49
2 o más marcadores	54	43	11	22
Total	160	142	18	-

Fuente: registros del laboratorio de citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey

**TABLA 4. Distribución del resultado de estudios citogenéticos en relación con los marcadores ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo**

Diagnóstico cromosómico	Nº	%
46 XY	63	39,4
46 XX	79	49,4
Trisomía 21	10	6,2
Trisomía 18	2	1,25
Monosomía del X	2	1,25
Translocación	2	1,25
Mosaico de Poliploidía	2	1,25
Total	160	100

Fuente: registros del laboratorio de citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey

En la **tabla 4** se expone la distribución del resultado de estudios citogenéticos en relación con los marcadores ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo, donde se puede observar que el 88,8 % de la población estudiada presentó un cariotipo

normal; de estos, el 39,4 % resultaron fetos masculinos (46XY) y el 49,4 % del sexo femenino (46XX). Siendo la trisomía del par 21 la cromosomopatía más frecuente con el 6,2 %, el resto de los desórdenes cromosómicos diagnosticados en todos los casos representan el 1,25 % de la muestra. Solo se diagnosticaron 18 cromosomopatías, las que representaron un 11,2 %.

## DISCUSIÓN

En el período estudiado, correspondiente al trienio 2013-2015, en la provincia Camagüey se realizaron un total de 1293 diagnósticos prenatales cromosómicos, de ellos, en 160 los motivos de indicación corresponden a marcadores ultrasonográficos positivos del primer trimestre del embarazo. Durante los años de estudio fue el 2013 donde se realizó un mayor número de estudios citogenéticos, cuya cifra es 500, que representan el 38,7 % del total, seguido por los años 2015 y 2014 con 450 y 343 estudios, respectivamente; y por marcadores ultrasonográficos los dos últimos años representan el 61,3 % de la totalidad, esto se refleja en el **gráfico 1**.

La introducción de la actividad ultrasonográfica en la provincia Camagüey, como elemento de apoyo a las labores emprendidas en el marco del Programa de Diagnóstico Precoz de Malformaciones Genéticas a partir del 1985, bajo el nombre de Diagnóstico Prenatal Ultrasonográfico de Defectos Congénitos Severos, ha venido resaltando su valor en la práctica diagnóstica no invasiva. (3)

Estudio realizado por Pimentel Bravo H y García Borges A, en Madrid, publicado en 2013, sobre ultrasonografía transvaginal en el diagnóstico de malformaciones en el primero y comienzo del segundo trimestre, reveló que el examen a través del ultrasonido detecta defectos en 1416 fetos, representando 36,7 % del universo estudiado de 3854 casos. (11)

Los marcadores ultrasonográficos han demostrado desde su incorporación ser una herramienta útil en el diagnóstico de las diferentes alteraciones cromosómicas de número, aunque a lo largo del tiempo en su transitar han sido objeto de diferentes estudios y evaluaciones. Es notorio señalar la sistematicidad y continuidad del Programa de Diagnóstico Prenatal ultrasonográfico a lo largo de estos años de estudios, permitiendo crear un gran compromiso social con las embarazadas, a la par de otras sociedades en el mundo, (6) materializado por medio del Programa de Atención Materno Infantil (PAMI), el cual procura por una atención universal y especial, tratando de mitigar todos los riesgos o factores negativos relacionados con el mismo, además de servir como guía y asesoramiento no sólo de carácter obstétrico, sino incluyendo un gran conjunto multidisciplinario, donde se incluye el personal de genética.

En cuanto a la frecuencia de presentación de los marcadores ultrasonográficos, en la **tabla 1** se muestra que la translucencia nucal y los quistes del plexo coroideo son los marcadores ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo, mayormente encontrados en los fetos de las embarazadas analizadas con el 31,25 %, respectivamente, seguidos de la hiperecogenicidad intestinal con el 21,25 %.

La TN constituye el marcador de mayor incidencia en la mayoría de las investigaciones publicadas. Estudio con similares características al presente, realizado por Galan M y colaboradores en el Instituto de Genética Médica en la Universidad de Zúrich, Suecia, donde fueron analizadas 1400 embarazadas entre la 10-ma y 12-va semana de gestación, obtuvo como resultado que de los 28 diagnósticos citogenéticos de trisomía 21 en 15 de los mismos se halló previamente un aumento de translucencia nucal. (12)

De igual manera, el estudio realizado por Méndez LA sobre el diagnóstico prenatal citogenético, encontró que la translucencia nucal, los quistes del plexo coroideo y el ductus venoso fueron los mayormente detectados, con un número de casos de 72,71 y 69 %, respectivamente. (8)

En relación a la frecuencia de los quistes del plexo coroideo, de los cuales la literatura reporta una incidencia entre 0,6-3 % del total de fetos examinados ultrasonográficamente, se ha planteado la benignidad de los mismos, sin embargo, también lo han asociado con aneuploidías del par 21 y 18. (6)

Respecto al resto de los marcadores, se observa en este estudio que la ectasia renal, la persistencia del ductus venoso y la ausencia del hueso nasal son los marcadores menos representados, resultados que se corresponden con los obtenidos por Pimentel Bravo. (11)

El valor predictivo positivo de los marcadores ultrasonográficos relacionados con los estudios citogenéticos en el primer trimestre del embarazo se exponen en la **tabla 2**, y es de señalar que la translucencia nucal muestra el mayor valor predictivo con el 76,92 %, la medición de la TN se ha demostrado en numerosos estudios que incluyen a más de 100 000 pacientes, que tiene una sensibilidad entre 40 y 80 %, con un índice de falsos positivos de 4,3 %. (13) Además de su importancia en la detección de trisomía 21, la translucencia nucal aumentada puede identificar una alta proporción de otras anomalías cromosómicas y se asocia con defectos mayores de corazón, grandes arterias, displasias esqueléticas, hernia diafragmática y síndromes genéticos. (13) Es preciso resaltar la baja sensibilidad de este marcador en el presente estudio, que no se corresponde con ninguna hallada en la literatura. (4, 7, 11) Las posibles explicaciones para estos resultados pudieran ser que no existe uniformidad de criterio para medir la translucencia nucal, que no se le dedica el tiempo necesario, que debe durar como mínimo diez minutos, 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. (15, 16)

El análisis estadístico fue utilizado para mostrar la precisión global de la sensibilidad y la especificidad de los marcadores del primer trimestre del embarazo en el diagnóstico de cromosopatías, este hecho permite interpretar que la translucencia nucal es la única variable que, utilizada de forma aislada, posee capacidad predictiva sobre las aberraciones cromosómicas. (3, 7)

Durante la revisión bibliográfica se pudo comprobar que, a diferencia de la TN, la utilidad de los marcadores ecográficos, como la persistencia del ductus venoso y la ectasia renal como predictor de aneuploidías, no está completamente establecida. (1, 9) Los resultados del análisis de grandes series de casos, con y sin anomalías cromosómicas, muestran 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. (7)

En relación con la especificidad y los valores predictivos, los resultados del análisis son muy similares a los ya descritos para el resto de los marcadores y no difieren esencialmente de lo que plantea la literatura. (1, 3, 7)

Se muestra también la baja sensibilidad que presentan los marcadores ecográficos del primer trimestre del embarazo, lo que se corresponde con lo reportado en la literatura, que plantea que estos tienen una sensibilidad inferior al 30 % y una tasa de falsos positivos del 10 %, o sea, alta especificidad. (1, 7, 11)

En el presente estudio los marcadores que mostraron mayor sensibilidad fueron la TN y la ausencia del hueso nasal con el 20 %. El resto de los marcadores estudiados presentaron baja sensibilidad y alta especificidad con valores por encima del 80 %. El VPP fue alto para los marcadores translucencia nucal (76,92 %), quistes del plexo coroideo (38,46 %) y la hiper ecogeneidad intestinal (30,77 %). Estos resultados avalan la elevada probabilidad de que el producto de la gestación esté cromosómicamente afectado.

En todos los desórdenes cromosómicos, detectados en este estudio, el motivo de indicación para la realización del diagnóstico prenatal citogenético lo constituyó la presencia de uno de estos marcadores, de forma aislada o combinados.

La **tabla 3** muestra la distribución de la relación entre la alteración cromosómica comprobada por el diagnóstico prenatal citogenético y la presencia de uno o más marcadores ecográficos positivos diagnosticados. La presencia de dos o más marcadores, reportó un valor predictivo positivo (VPP) del 22 %, mientras que para un solo marcador este valor fue de un 7,49 %.

La proporción de casos para el diagnóstico de cromosomopatías en las gestantes del estudio, como ha podido observarse en los análisis previos, es baja; este resultado tiene un comportamiento similar al reportado por Houlsbergen MH (14) en su investigación, utilizando un solo marcador como predictor de anomalías cromosómicas, donde evalúa dicha proporción en pacientes de bajo riesgo, siendo de uno en 1 132 y en un grupo de alto riesgo, siendo de uno en 770. Sin embargo, mostró que las posibilidades de detección de cromosomopatías mejoraban cuando se combinaban dos o más marcadores ecográficos, lo cual coincide con este estudio.

Un grupo importante de autores plantean que muchas de las indicaciones para estudio prenatal citogenético se basan en la combinación de un marcador suave más la translucencia nucal aumentada, la existencia de dos marcadores o más, o simplemente una anomalía estructural mayor, que justifique la indicación del proceder invasivo. (1, 3, 7, 11) Este análisis ha mostrado la utilidad de los

marcadores ecográficos del primer trimestre del embarazo como indicadores del riesgo de cromosomopatías cuando se combinan, aumentando la probabilidad de asociación con aneuploidías.

Los marcadores ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo se han empleado como predictores de riesgo de anomalías cromosómicas y otros defectos congénitos. No obstante, estos marcadores se han venido evaluando en los servicios de diagnóstico prenatal en Cuba, desde hace relativamente corto tiempo. (8, 10)

En la **tabla 4** se muestra la distribución del resultado citogenético en relación con los marcadores ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo encontrados en el estudio, donde se aprecia que, del total de la muestra analizada, solo se diagnosticaron 18 cromosomopatías, las que representaron un 11,2 %. Más del 88,8 % de la población estudiada presentó un cariotipo normal, de estos el 39,4 % resultaron fetos masculinos y el 49,4 % del sexo femenino. La cromosomopatía más frecuente fue la trisomía 21, representando un 6,2 % de la muestra. El resto representa individualmente el 1,25 % de los desórdenes cromosómicos diagnosticados.

Estos resultados se corresponden con los publicados por Illescas M, quien reportó un 5 % para el síndrome Down, seguido de la trisomía 18, con un 1,9 %, y luego la trisomía 13, con 1,3 %, respectivamente. (4) Malespín Bendaña W en el año 2009 reportó porcentajes similares al autor anterior. (5) La Fundación de Medicina Fetal del colegio inglés, ha realizado varias investigaciones sobre el tema, donde el propio Nicolaides y Kagan han reportado en este mismo orden el porcentaje de presentación de estas trisomías. (15) El incremento del porcentaje del síndrome de Turner, reportado por Nicolaides, se debió a un aumento de la translucencia nucal del primer trimestre, correspondiente a la pesquisa y diagnóstico en esta etapa de la gestación. A diferencia de otras investigaciones, en ésta el síndrome de Turner estuvo poco representado. Esto puede deberse a que en Cuba no se realizan estudios citogenéticos en el primer trimestre de la gestación, a diferencia de otros países primermundistas, donde sí lo realizan.

En resumen, existe relación entre los marcadores genéticos ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo con el diagnóstico de cromosomopatías en la población estudiada. Estos marcadores tienen valor predictivo para el diagnóstico precoz de aberraciones cromosómicas, donde la translucencia nucal y los quistes del plexo coroideo fueron los mayormente encontrados, seguidos de la hiperecogenicidad intestinal, teniendo estos también mayores valores predictivos positivos. Con porcentajes bajos de valor predictivo se encuentran la ectasia renal bilateral, el ductus venoso y el hueso nasal. La trisomía del par 21 es la cromosomopatía más frecuente.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Orive Rodríguez NM, Reyes Reyes E. Impacto del diagnóstico prenatal en la incidencia al nacer de defectos congénitos. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en internet]. 2016 [citado 8 de octubre 2016]; 41(5). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/713>.
2. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud. La Habana, Cuba: MINSAP; 2014. ISSN: 1561-4425. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuarioestadistico-de-salud-2014.pdf>.
3. Warner MJ, Ozanne SE. Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochem J* [revista en internet]. 2010 [citado 8 de octubre 2016]; 427(3): 333-347. Disponible en: <http://www.biochemj.org/content/427/3/333.abstract>.
4. Varela Iraola S, Pérez de Zayas K, Pimentel Benítez HI, Cruz Morales M, Fernández Lastre M. Marcadores ultrasonográficos como signos predictivos de cromosomopatías en el período fetal precoz. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en internet]. 2016 [citado 8 de octubre 2016]; 41(5). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/691>.
5. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómica. *Diagnóstico Prenatal* [revista en internet]. 2013 [citado 8 de octubre 2017]; 24(2): 57-72. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173412712001059>.
6. Pimentel Benítez HI, Tru Martínez FA, Arrieta García R, Figueroa Barciela N, Peña García F, Paz Román M. Marcadores ecográficos de cromosomopatías y resultados del diagnóstico prenatal citogenético en Camagüey: 2007-2013. *Rev. Cubana Genet Comunit* [revista en internet]. 2014 [citado 8 de octubre 2017]; 8(1). Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rgc/v4n3/rgc081310.pdf>.
7. Renna MD, Pisani P, Conversano F, Perrone E, Casciaro E, Renzo GC, Paola MD, Perrone A, Casciaro S. Sonographic markers for early diagnosis of fetal malformations. *World J Radiol* [revista en internet]. 2013 [citado 8 de octubre 2017]; 5(10): 356-71. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1949-8470/full/v5/i10/356.htm>.
8. Varona de la Peña F, Hechavarría Rodríguez N, Orive Rodríguez Nora M. Pesquisa de los riesgos preconcepcional y prenatal. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [revista en internet]. 2010, Dic [citado 8 de octubre 2017]; 36(4): 565-572. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X201000400010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X201000400010&lng=es).
9. López Baños L, Fernández Pérez Z, García Baños LG, García Cartaya Z. Dilemas bioéticos del diagnóstico prenatal. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [revista en internet]. 2013, Sep [citado 8 de octubre 2017]; 39(3): 273-280. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2013000300007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2013000300007&lng=es).
10. Martínez de Santelices A, Rizo D, Amor MT, Fuentes LE. Eficiencia del subprograma de Diagnóstico Prenatal Citogenético en Ciudad de La Habana en el período 2005-2006. *Rev Cubana Genet Comunit*. [revista en internet]. 2010 [citado 8 de octubre 2017]; 4(3). Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rgc/v4n3/rgc081310.pdf>.
11. Pimentel Bravo H, García Borges A. Ultrasonografía transvaginal en el diagnóstico de malformaciones en el primero y comienzo del segundo trimestre. En: Bajo Arenas E, editor. *Ultrasonografía Obstétrica*. Madrid: Marban; 2013. p.49-64.
12. Reyes Reyes E, Silva González GK, Ochoa Hidalgo A, Rodríguez Peña Y, Figueroa Regueiro A. Resultados de seis años de estudios citogenéticos en líquido amniótico. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en internet]. 2015 [citado 8 de octubre 2017]; 40(11). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/369>.
13. Mason CA, Kirby RS, Sever LE, et al. Prevalence is the preferred measure of frequency of birth defects. *Birth Defects Research (Part A)* [revista en internet]. 2005 [citado 8 de octubre 2017]; 73(10): 690-2. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdra.20211/full>.
14. Houlsbergen MH, Van Calenbergh SG, Fryns JP. Abnormal first trimester screen in partial deletion of chromosome 6p21: a case report. *JP. Gent. Couns.* [revista en internet]. 2006 [citado 8 de octubre 2017]; 18(2): 243-5. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/17710877>.
15. Oliva Rodríguez JA. Ultrasonografía diagnóstica fetal, obstet y ginec. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p.9-26.
16. Senat MV, Frydman R. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Gynecol Obstet Fertil* [revista en internet]. 2007 [citado [revista en internet]. 2015 [citado 8 de octubre 2017]; 35(6): 507-15. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/17521948>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.