



SEMINARIO 6: SCREENING DE DEFECTOS CROMOSÓMICOS EN ECOGRAFIA 11- 13+6 SEMANAS

**Drs. Rosa María Barrios Rojas, Daniela Cisternas,
Rodrigo Terra, Susana Aguilera**

CERPO

**Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile**



Introducción

- Durante los últimos 30 años, muchos estudios han intentado desarrollar un método no invasivo de diagnóstico prenatal basado en el aislamiento y análisis de células fetales, ADN o ARN en la circulación materna.
 - Sin embargo, esos métodos a día de hoy no son útiles para diagnosticar defectos cromosómicos.
- El diagnóstico de defectos cromosómicos requiere la realización de un **procedimiento invasivo** mediante una amniocentesis o una biopsia de vellosidades coriales (BVC).

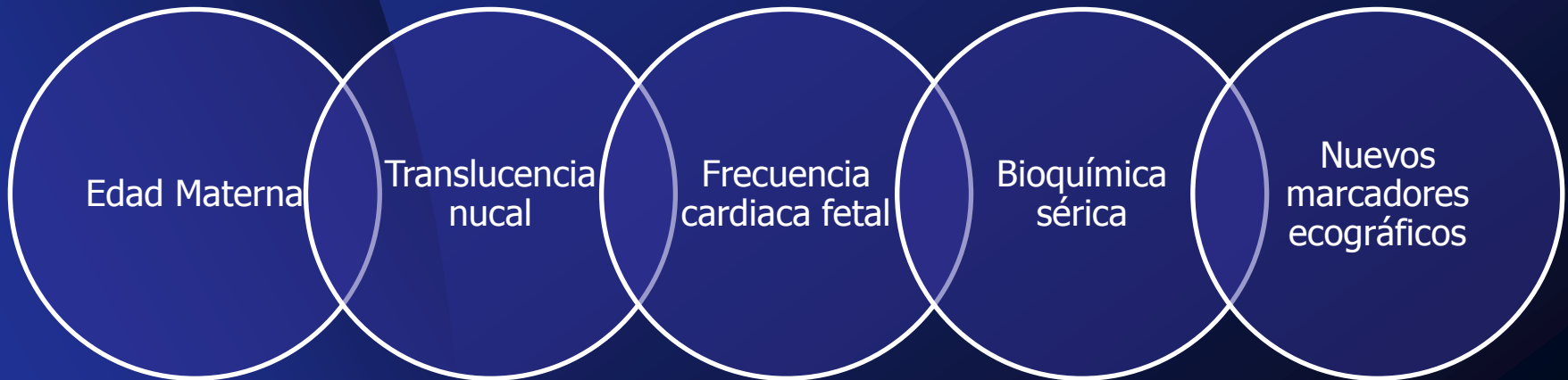


Introducción

- Estudios aleatorizados han demostrado que el riesgo de aborto tras una BVC en el primer trimestre es el mismo que tras una amniocentesis en el segundo trimestre y es de un 1%.
 - No se debe realizar una amniocentesis antes de la semana 16 porque con la amniocentesis precoz, la tasa de aborto es de un 2% mayor y la incidencia de pies equino-varos es de un 1.5% mayor que tras la BVC en el primer trimestre o amniocentesis posterior.
 - No se debe realizar una BVC antes de la semana 11 puesto que se asocia con defectos fetales transversales en las extremidades, micrognatia y microglosia. Las pruebas invasivas deben ser realizadas por operadores con la experiencia y el entrenamiento apropiados.

Screening de Defectos Cromosómicos

- *Cada mujer tiene un riesgo* de que su feto tenga un defecto cromosómico
 - El riesgo a priori depende de la edad materna y de la edad gestacional
 - El riesgo individual de la paciente se calcula multiplicando el riesgo a priori por una serie de coeficientes de probabilidad que dependen del resultado obtenido en los test de screening



Screening de Defectos Cromosómicos

- El coeficiente de probabilidad de una medida ecográfica o bioquímica, se calcula dividiendo el porcentaje de fetos afectados cromosómicamente entre el de fetos normales con esa misma medida.

Cada vez que hacemos un test el riesgo a priori se multiplica por el coeficiente de probabilidad de ese test para calcular el riesgo nuevo.



Este nuevo riesgo obtenido se convierte en el riesgo a priori del próximo test.



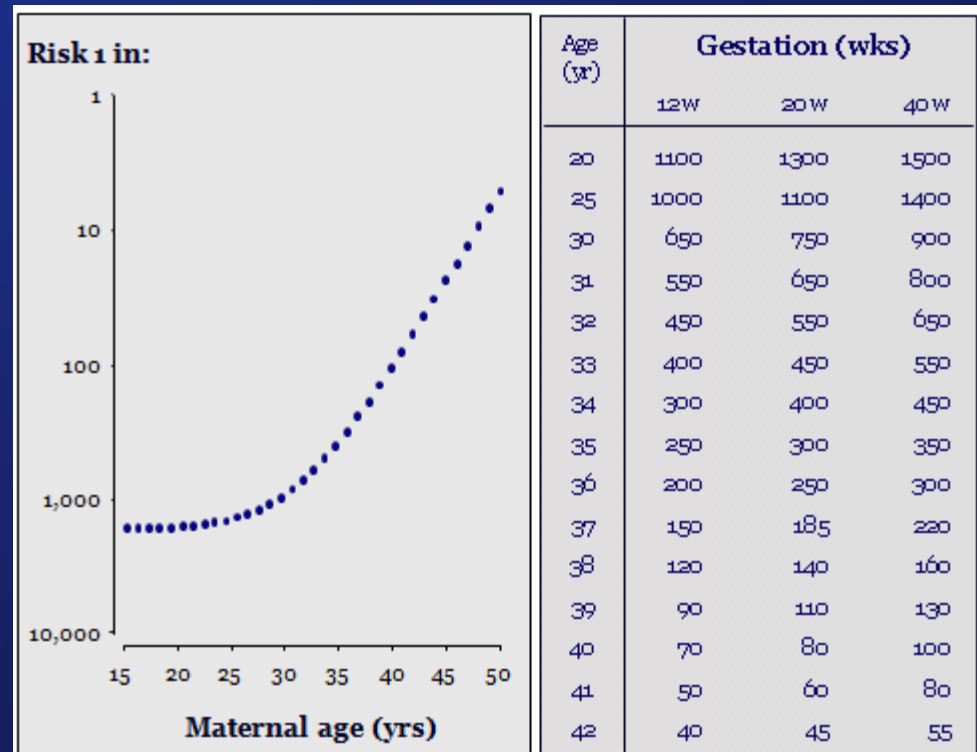
Si los test no son independiente entre si, entonces se necesitaría un análisis multivariante para calcular el coeficiente de probabilidad

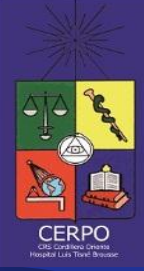


Edad Materna

El riesgo de trisomía 21:

- Aumenta con la edad materna
- Disminuye con la edad gestacional porque un 30% de los fetos afectados mueren entre las semanas 12 y 40 de gestación
- El riesgo de trisomía 21 aumenta con la edad materna, pero como hay muchas más mujeres en el grupo de edad menor de 35 años, la mayoría de los fetos con trisomía 21 nacen de mujeres en este grupo

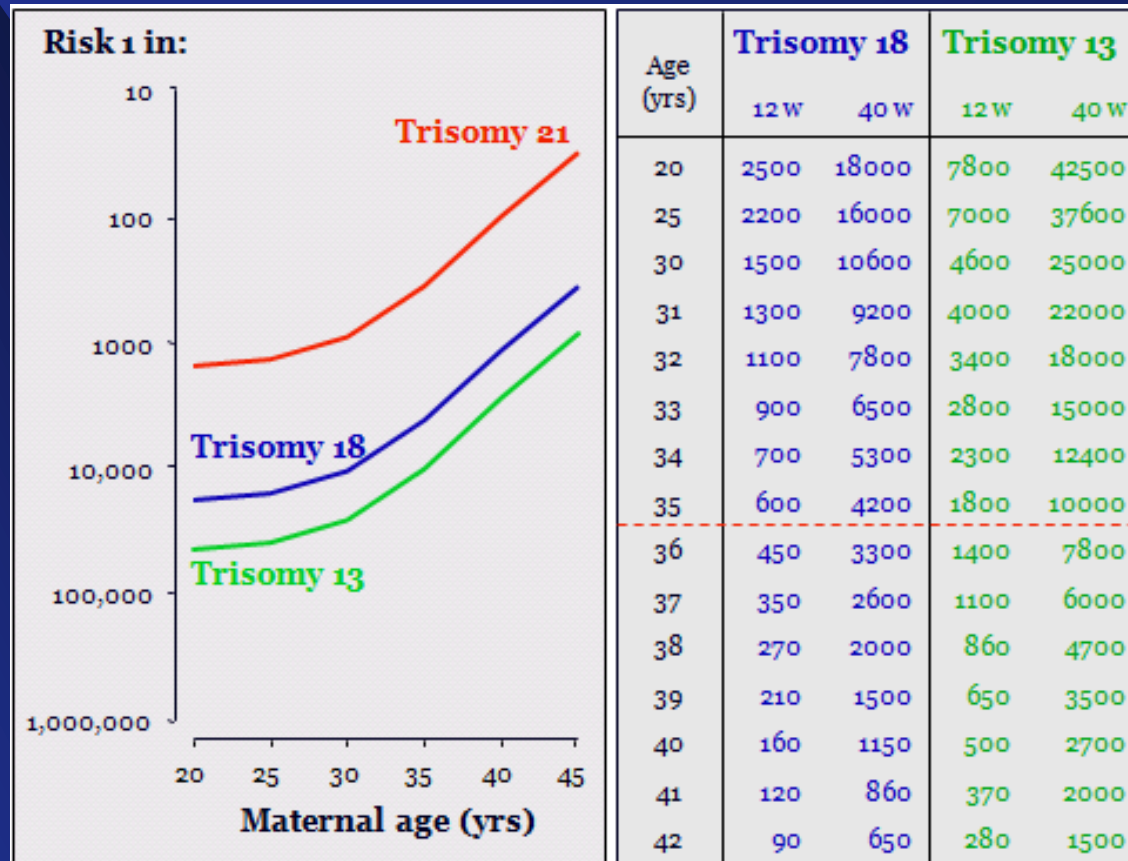




Edad Materna

El riesgo de trisomías 18 y 13

- Aumenta con la edad materna y disminuye con la edad gestacional.
- La tasa de muerte fetal entre las semanas 12 y 40 es de un 80%



Translucencia Nucal

La Translucencia Nucal (TN) es la representación ecográfica de la colección de líquido bajo la piel en la nuca del feto en el primer trimestre de embarazo.

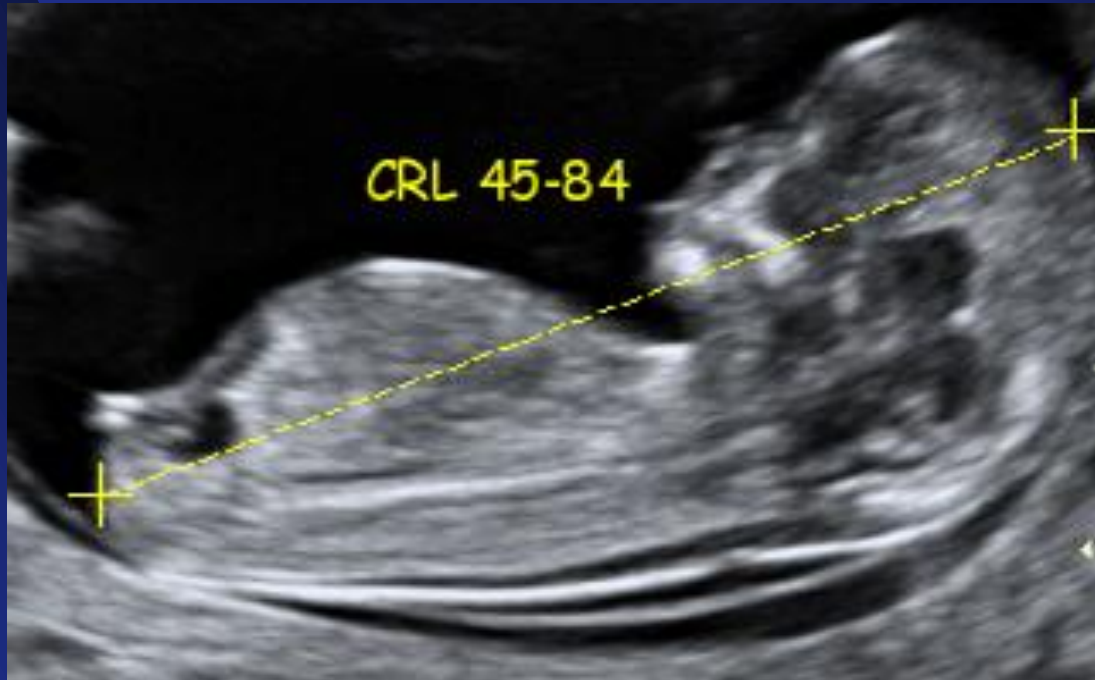
- Este término se usa independientemente de si tiene septos o no, o de si se sitúa únicamente detrás del cuello o envuelve todo el cuerpo del feto.
- Durante el segundo trimestre la translucencia normalmente se resuelve, y en algunos casos progresa a edema nucal o a higromas quísticos con o sin hidrops generalizado.



La incidencia de cromosomopatías y otras anomalías se relaciona con el tamaño, más que con la apariencia de la TN.

Translucencia Nucal

- *La edad óptima para medir la TN es entre las semanas 11⁺⁰-13⁺⁶. La longitud cráneo-caudal (LCC) mínima debe ser de 45 mm y la máxima de 84mm.*





Translucencia Nucal

Las razones para seleccionar 11 semanas como la edad gestacional más precoz son:

- El screening necesita disponer de test diagnósticos, y una biopsia corial antes de esta edad gestacional se asocia con deficiencias transversales de las extremidades.
- Muchas anomalías fetales mayores se pueden diagnosticar en esta ecografía a partir de la semana 11 de gestación.

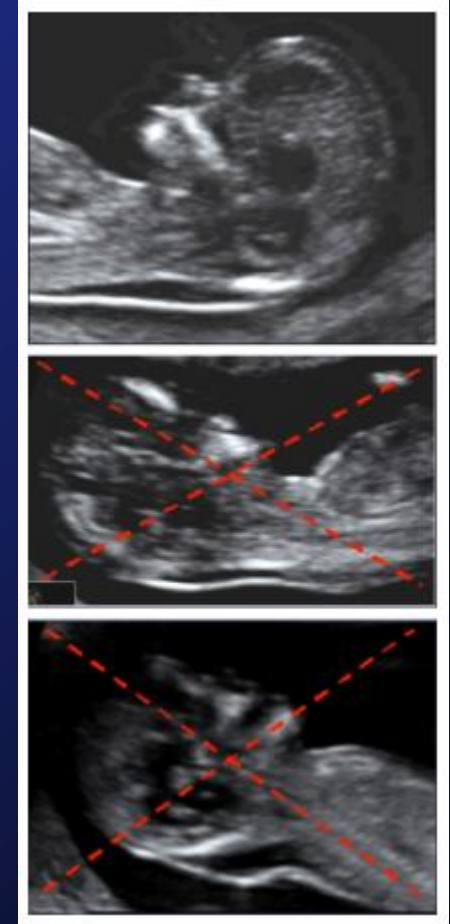
Las razones para elegir 13 semanas y 6 días como límite superior son:

- Proporcionar opción de abortar en el 1er trimestre en lugar del 2º trimestre.
- La incidencia de TN aumentada en los fetos anormales decrece tras la semana 13 de gestación
- Las probabilidades de obtener esta medida disminuyen tras la semana 13 puesto que el feto adopta una posición vertical que dificulta obtener la imagen adecuada.

Translucencia Nucal

El tamaño de la imagen debe ser tal que la cabeza y el tórax fetal ocupen toda la pantalla

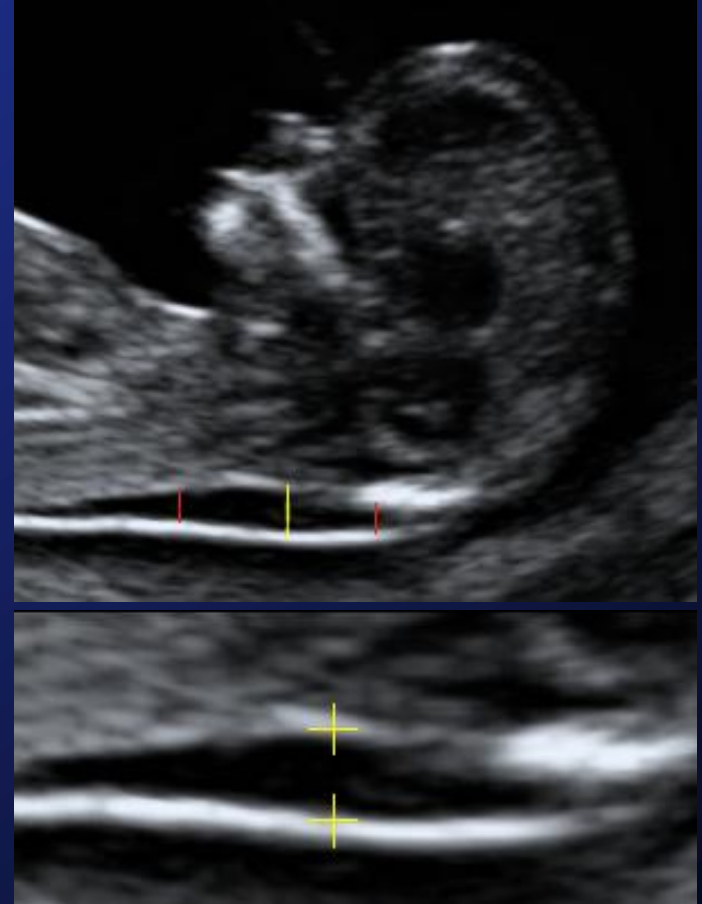
- Se debe obtener un corte sagital medio del feto
- El feto debe de estar en una posición neutral, con la cabeza en línea con la columna.
- Cuando el cuello está hiperextendido la medida se encuentra erróneamente aumentada y cuando el cuello está flexionado aparece reducida
- Se debe distinguir entre la piel fetal y el amnios



Translucencia Nucal

La medida se debe realizar en la parte más ancha de la translucencia nugal

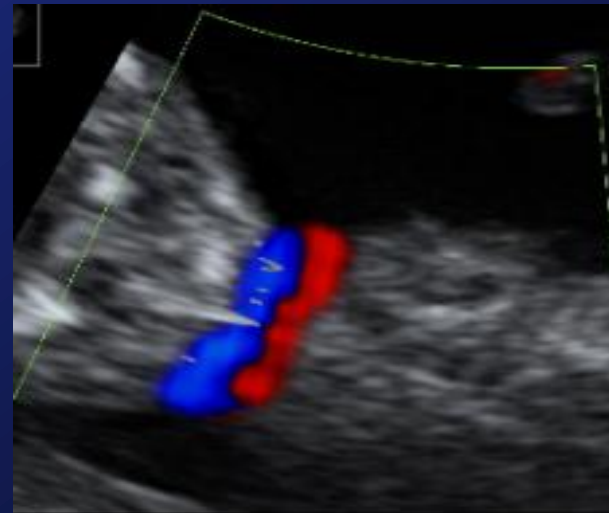
- Las medidas deben tomarse con el borde interno de la línea horizontal del calíper situado EN la línea que define el grosor de la translucencia nugal.
- La cruz del calíper se observa con dificultad puesto que la línea horizontal se confunde con el borde de la translucencia.
- Se debe medir mas de una vez y registrar como valor la mayor medida.



Translucencia Nucal

El cordón umbilical está alrededor del cuello en un 5% de los casos y esto puede dar lugar a un aumento erróneo de la TN.

- En estos casos, la medida de la TN sobre y bajo el cordón es diferente, y es más apropiado usar el promedio de ambas mediciones para el cálculo del riesgo





Translucencia Nucal

El grosor de la TN en fetos euploides aumenta con la LCC. Para cada LCC cada medida de TN representa un coeficiente de probabilidad que se multiplica por el riesgo a priori basado en edad materna y gestacional para calcular el nuevo riesgo.

En un 75-80% de los fetos con trisomía 21 el grosor de la TN está sobre el percentil 95 del rango de normalidad.

En fetos con trisomía 21 no hay relación entre el grosor de la TN y la edad materna.

Es por esto que la edad materna se puede combinar con la TN fetal para proporcionar un screening eficaz de defectos cromosómicos en el primer trimestre.



Translucencia Nucal

- Cuanto mayor es la TN, mayor es el coeficiente de probabilidad y por lo tanto mayor es el nuevo riesgo.
 - El riesgo de una mujer de 20 años cuando el feto tiene un aumento de la TN es mayor que el de una mujer de 40 años cuando el feto tiene una TN pequeña
- *En la distribución* del grosor de la TN en fetos normales:
 - La mediana y los percentiles 1, 5, y 95 aumentan con la LCC fetal
 - El percentil 99 es aproximadamente 3,5 mm y no cambia con la LCC.

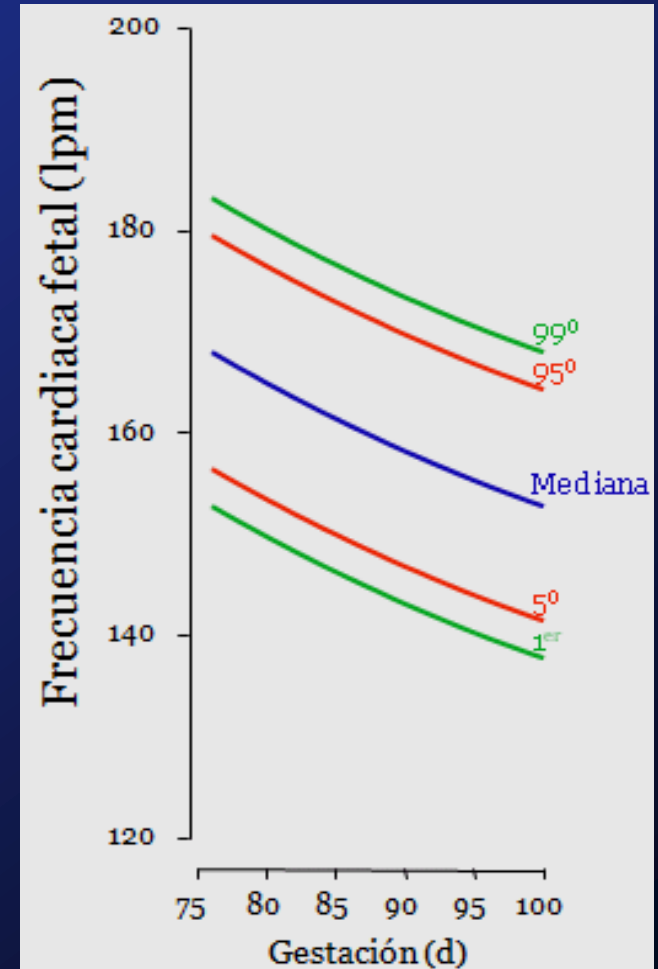


Frecuencia Cardiaca Fetal

Medición de la frecuencia cardiaca fetal (FCF):

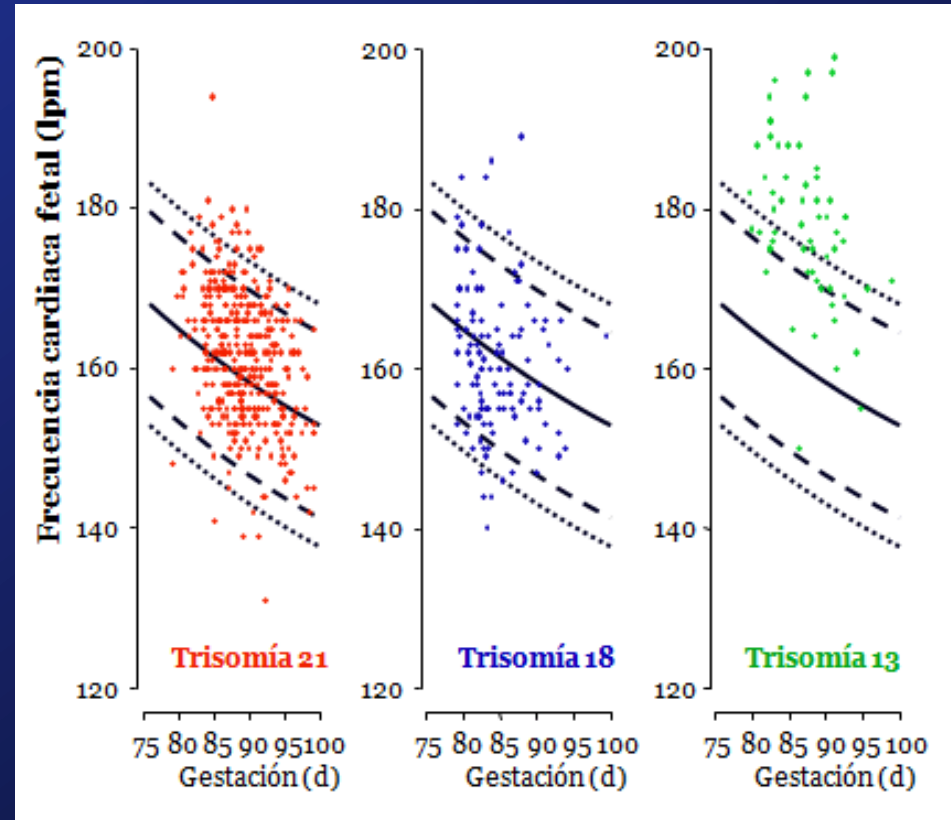
- Se obtiene un corte transverso o longitudinal del corazón
- Se usa la onda de Doppler pulsado para obtener de 6-10 ciclos cardiacos durante el reposo fetal

En embarazos normales, la FCF aumenta desde 110 lpm a las 5 semanas, a 170 lpm a las 10 semanas y luego decrece gradualmente a 150 lpm a las 14 semanas.



Frecuencia Cardíaca Fetal

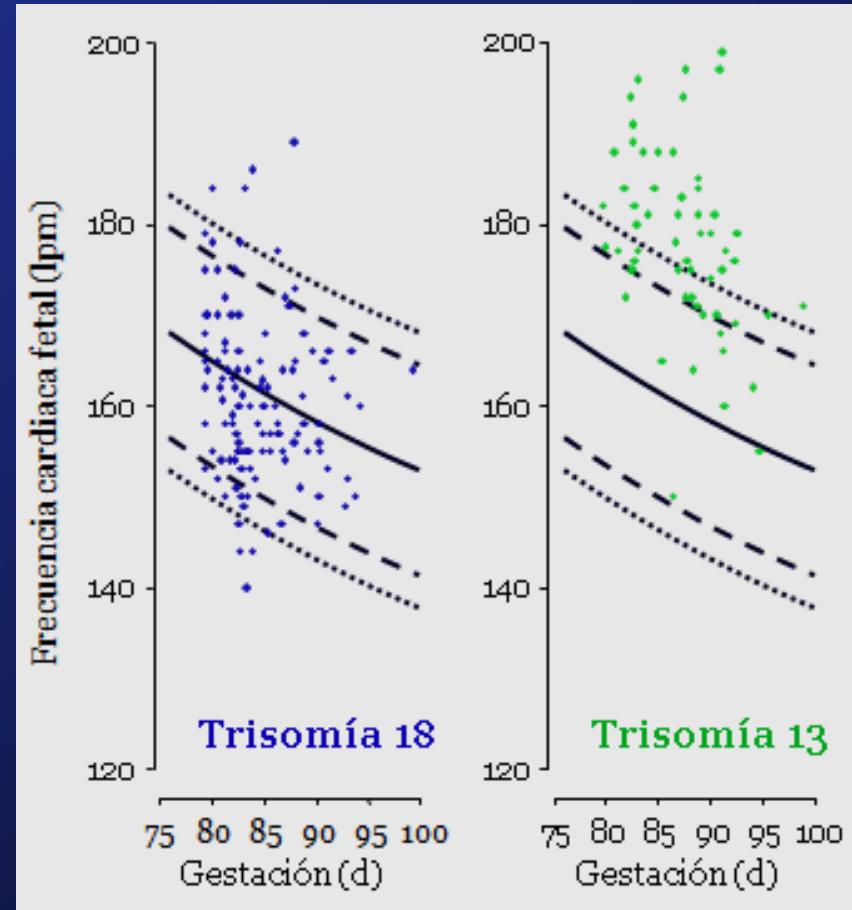
- En la trisomía 21 la FCF está levemente aumentada, y sobre el percentil 95 en un 15% de los casos.
- En la trisomía 18 la FCF está levemente disminuida, y bajo el percentil 5 en un 15% de los casos.
- En la trisomía 13 la FCF está sustancialmente aumentada, y sobre el percentil 95 en un 85% de los casos.



Frecuencia Cardíaca Fetal

La inclusión de la FCF en el screening combinado ecográfico y bioquímico, tiene un impacto pequeño en la detección de las trisomías 21 y 18, pero una mejora importante en la detección de trisomías 13

- Además, la inclusión de la FCF es importante para distinguir entre las trisomías 18 y 13, que tienen marcadores similares, ambas con aumento de la TN y descenso en suero materno de β -hCG libre y PAPP-A

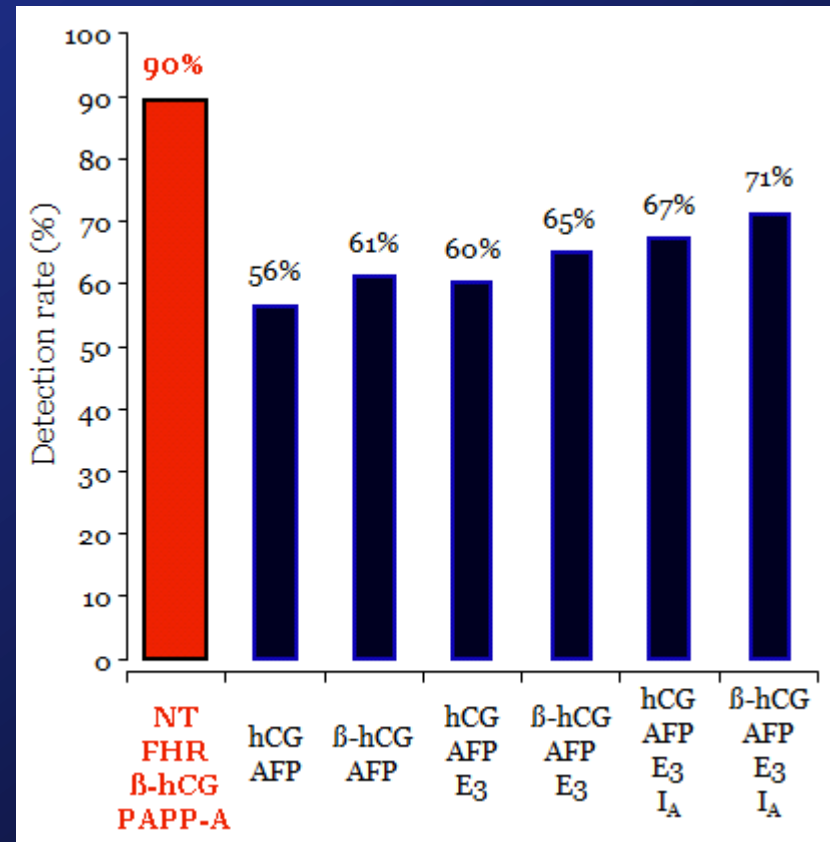




Bioquímica Sérica

Las trisomías se asocian con alteraciones en la concentración de suero materno de varios productos feto-placentarios.

- El **screening del primer trimestre** mediante la combinación de la edad materna, la TN fetal, FCF, β -hCG libre y PAPP-A detecta un 90% de los embarazos con trisomía 21 para una tasa de falsos positivos del 3%.
- El **screening del segundo trimestre** mediante edad materna y varias combinaciones de β -hCG total o libre, AFP, uE3 e Inhibina A puede identificar el 56-71% de los embarazos con trisomía 21, para una tasa de falsos positivos del 5%





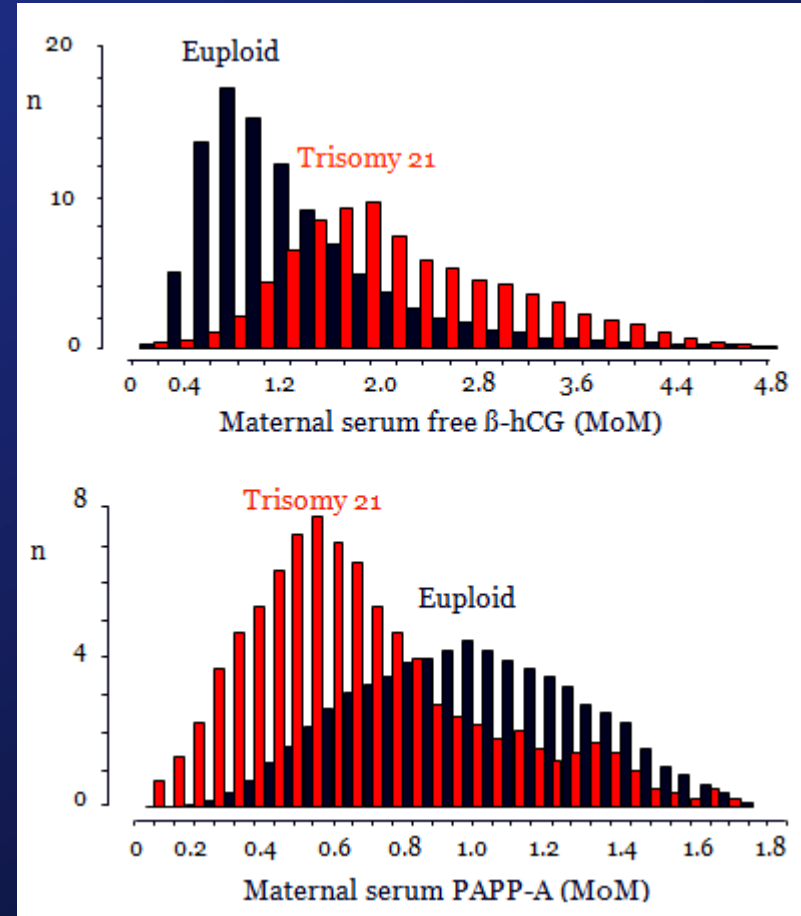
Bioquímica Sérica

En embarazos con trisomía 21:

- La β -hCG libre en suero materno es el doble que en los embarazos cromosómicamente normales
- La PAPP-A la mitad que en los embarazos cromosómicamente normales

El resultado del screening de trisomía 21 mediante edad materna, β -hCG libre y PAPP-A en suero materno es:

- Tasa de detección 65%
- Falsos positivos 5%

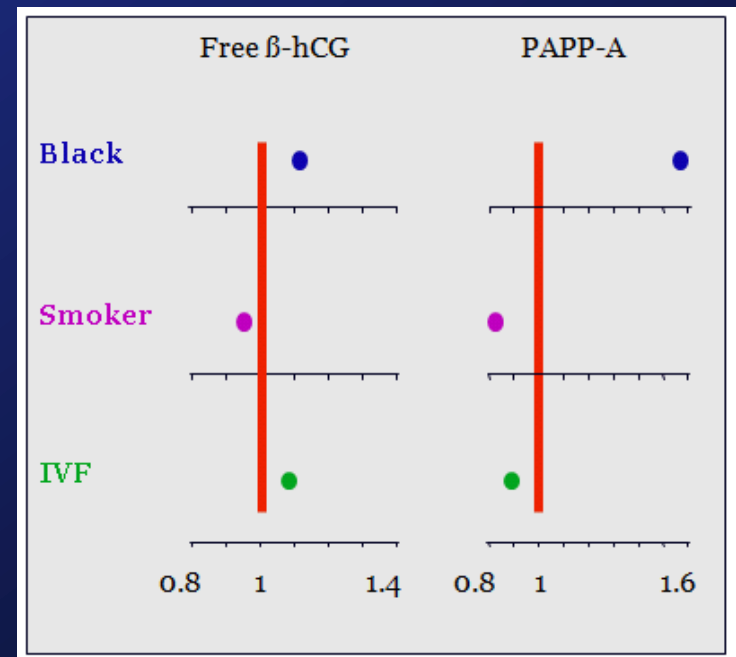




Bioquímica Sérica

La medida de β -hCG libre y PAPP-A está influenciada por la máquina y reactivos empleados, la edad gestacional, peso materno, etnicidad, hábito tabáquico y método de concepción.

En el cálculo correcto del riesgo específico para cada paciente es necesario realizar ajustes a las medidas de β -hCG libre y PAPP-A. Cada medida se convierte en un múltiplo de la mediana esperada (MoM), específica para un embarazo de la misma edad gestacional, peso materno, hábito tabáquico, etnicidad y método de concepción .

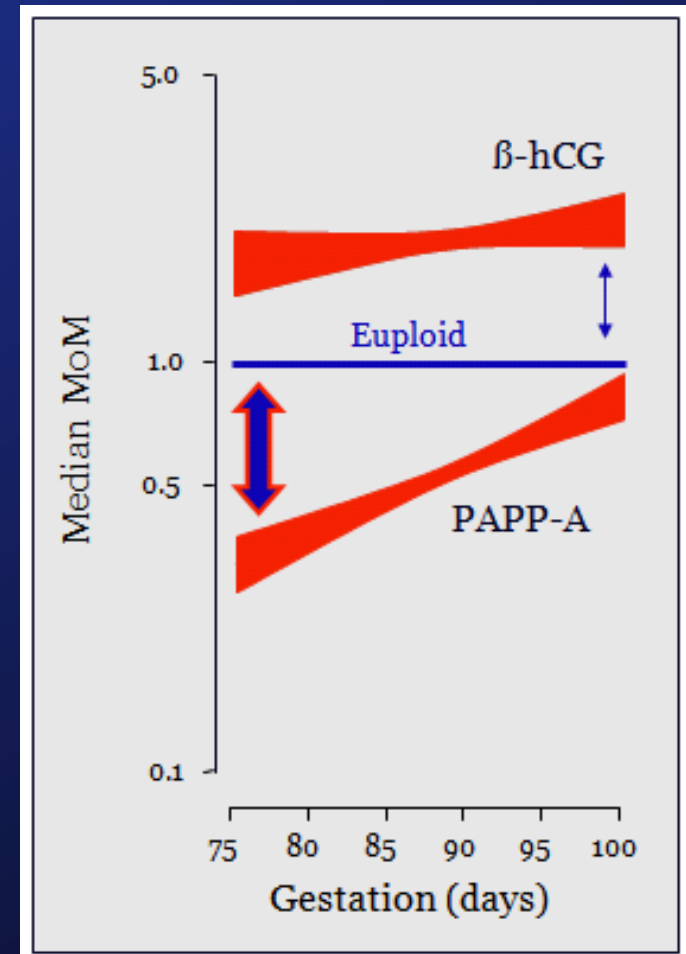




Bioquímica Sérica

En embarazos con trisomía 21:

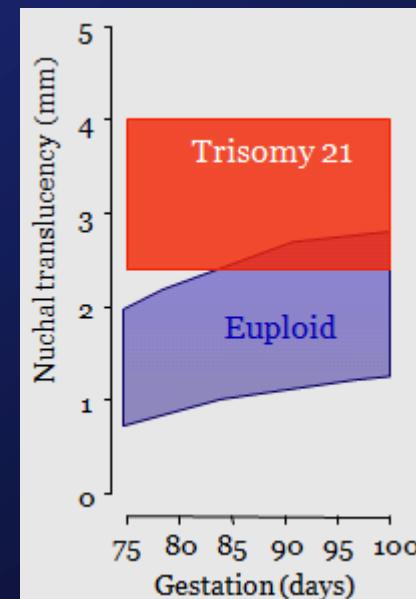
- La β -hCG libre es mayor que en embarazos euploides, y la diferencia entre ambos es mayor en la semana 13 de gestación que en la 11
- La PAPP-A en suero es menor que en embarazos euploides y la diferencia entre ambos es mayor en la semana 11 de gestación que en la 13
- La diferencia con embarazos euploides de PAPP-A en la semana 11 es mayor que la diferencia de β -hCG libre en la semana 13 y por tanto en conjunto el screening bioquímico es mejor en semana 11 que en la 13.



Bioquímica Sérica

En la trisomía 21, comparado con embarazos euploides:

- La diferencia en los marcadores bioquímicos es mayor en la semana 11 que en la 13.
- La diferencia en la TN fetal es mayor en la semana 11 que en la 13.
- Por tanto la eficacia del screening es mejor en la semana 11 que en la 13.

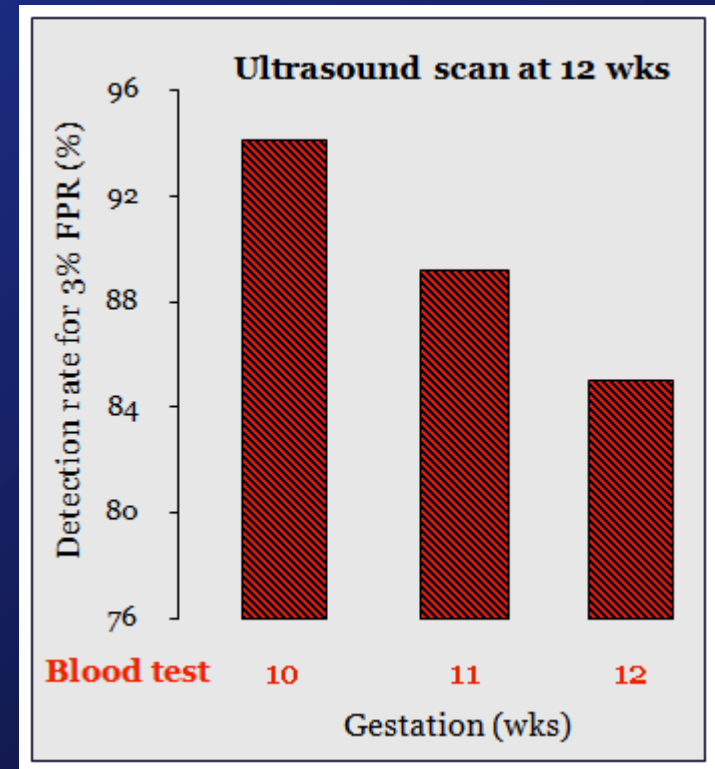




Screening Combinado

En conjunto la eficacia del test combinado es mejor en la semana 11 que en la 13 y sería mejor aún en la semana 10

- La ecografía para detectar anomalías fetales es mejor en la semana 12 que en la 11 y mucho mejor que en la semana 10
- Una buena forma de obtener un buen screening de trisomía 21 y diagnosticar defectos anatómicos mayores es realizando el análisis de sangre en la semana 10 u 11 y la ecografía en la semana 12





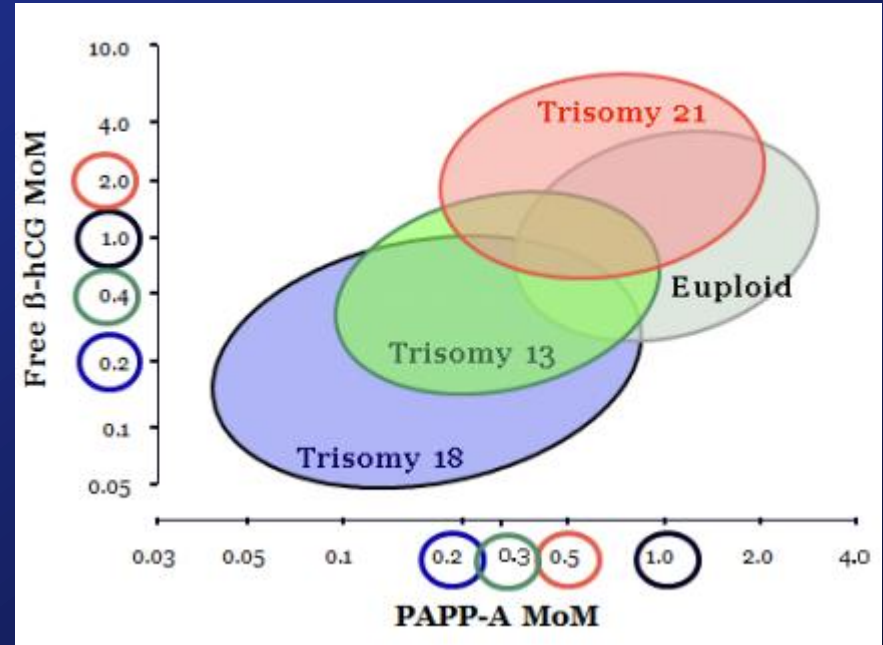
Screening Combinado

En embarazos euploides la media de la β -hCG libre y PAPP-A es de 1,0 MoM
•En las cromosomopatías los valores son:

| | β -hCG libre | PAPP-A |
|-------------|--------------------|--------|
| Trisomía 21 | 2.0 | 0.5 |
| Trisomía 18 | 0.2 | 0.2 |
| Trisomía 13 | 0.3 | 0.4 |
| Turner | 1.2 | 0.5 |
| Triploidía | | |
| Materna | 0.2 | 0.1 |
| Paterna | 9.0 | 0.7 |

Screening Combinado

- PAPP-A en suero es menor en las trisomías 18 y 13 que en la trisomía 21
- β -hCG libre en suero en la trisomía 21 está elevada, mientras que en las trisomías 18 y 13 está baja
- La frecuencia cardiaca fetal en la trisomía 13 está aumentada, a diferencia de las trisomías 18 y 21



El uso de algoritmos específicos para la trisomía 18 y, trisomía 13, además del algoritmo para la trisomía 21, mejora la detección de trisomía 18 y 13 desde un 75% a un 95%, con un incremento mínimo de la tasa de falsos positivos de un 3 a un 3,1%

Nuevos Marcadores Ecográficos

- La evaluación de los **nuevos marcadores** mejora el test combinado aumentando la tasa de detección o reduciendo la tasa de falsos positivos
- Los **nuevos marcadores** pueden realizarse en todos los pacientes o, alternativamente, sólo en el 15%, aquellas con un riesgo intermedio (1 en 51 a 1 en 1000) tras el test combinado.

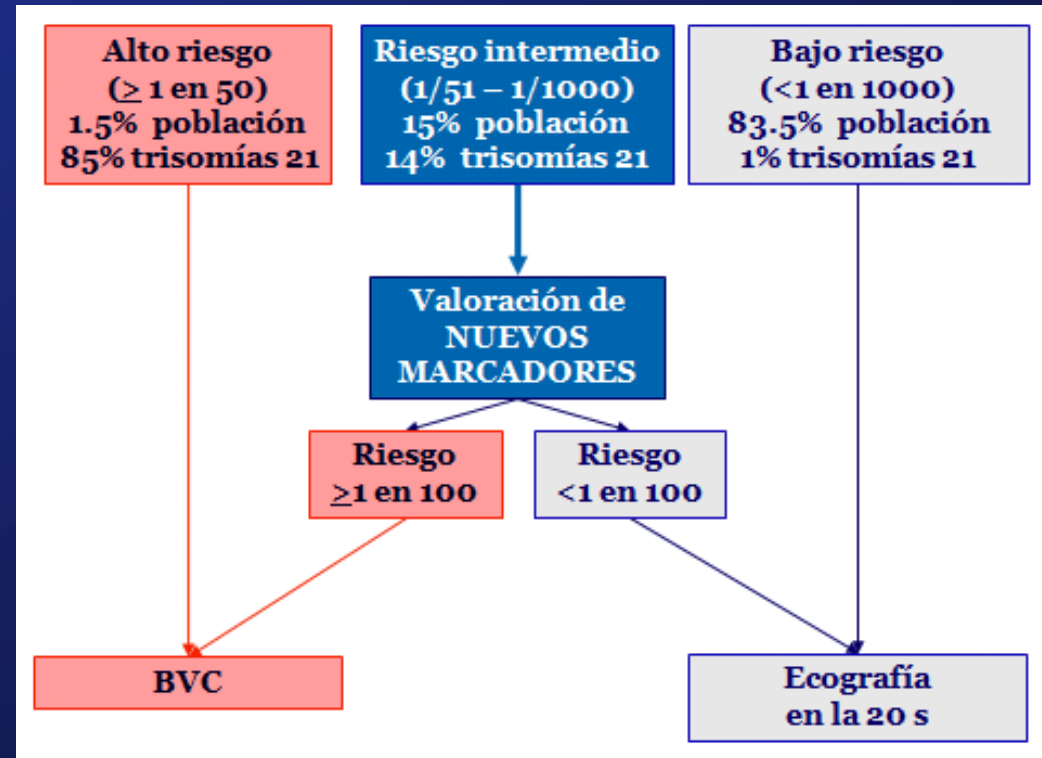




Nuevos Marcadores Ecográficos

Hay dos estrategias para la evaluación de los nuevos marcadores en el screening de trisomía 21 con tasas similares de detección y falsos positivos:

- Uno, algunos, o todos los marcadores se evalúan en todos los casos
- Los marcadores se evalúan sólo en el subgrupo de embarazadas con riesgo intermedio (entre 1 en 51 y 1 en 1000) tras el screening combinado con TN fetal, FCF, β -hCG libre y PAPP-A, que constituye tan sólo un sexto (15%) del total de la población



Hueso Nasal

Para la valoración del hueso nasal la gestación debe estar entre las semanas 11⁺⁰-13⁺⁶ y la LCC entre 45-84 mm.

- El tamaño de la imagen debe ser tal que la cabeza y el tórax superior ocupen toda la pantalla

Se debe obtener un plano sagital-medio del perfil fetal, que se define por:

- La punta ecogénica de la nariz y la forma rectangular del paladar anteriormente
- El diencéfalo translúcido en el centro
- La membrana nuczal posteriormente



Hueso Nasal

- Cumpliendo esos criterios, deberían verse **tres líneas** diferentes a nivel de la nariz fetal:
 - La línea superior representa la piel
 - La línea inferior, más gruesa y más ecogénica que la piel que lo recubre, representa el hueso nasal
 - Una tercera línea en frente del hueso y a un nivel superior de la piel representa la punta de la nariz



El hueso nasal se considera presente si es más ecogénico que la piel que lo recubre y ausente si no es visible o es menos ecogénico que la piel

Angulo Facial

El ángulo facial se mide en el perfil de la cara fetal.

- Este ángulo viene definido por la intersección de dos líneas, una sobre la superficie superior del paladar y otra que une la punta más anterior y superior del paladar con la frente fetal.
- En los fetos cromosómicamente normales el ángulo facial disminuye con la longitud cráneo-caudal (banda azul).
- El ángulo está por encima del rango normal en un 5% de fetos cromosómicamente normales y en el 45% de fetos con trisomía 21.





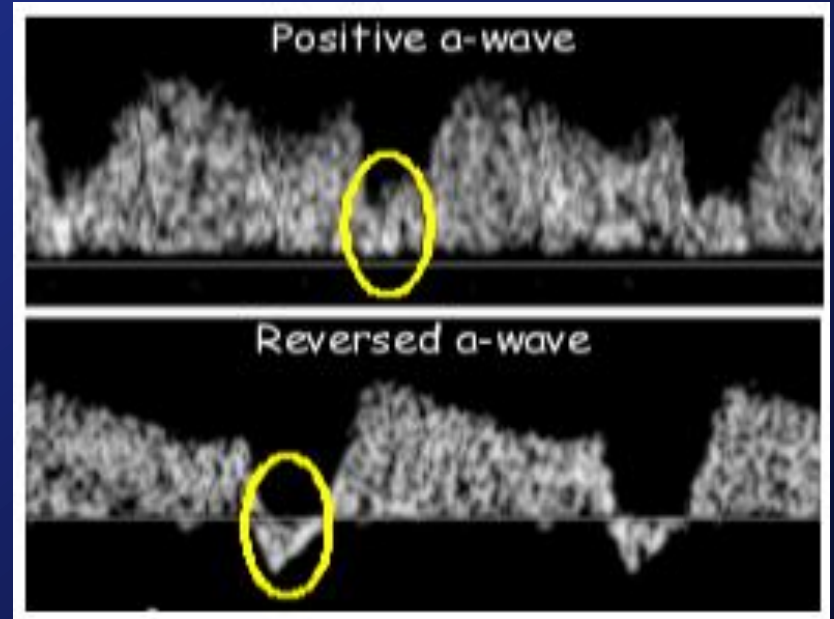
Flujo del Ductus Venoso

- *Para la correcta valoración* del flujo en el ductus venoso:
 - (a) el feto no debe estar en movimiento
 - la imagen debe ampliarse lo suficiente como para que el tórax y abdomen fetal ocupen toda la pantalla
 - el flujo color se debe usar para demostrar la vena umbilical (VU), el ductus venoso, la aorta y el corazón fetal



Flujo del Ductus Venoso

- La onda obtenida se puede clasificar en base a la onda-a entre positiva (normal) o reversa (anormal)
 - En las 11-13 semanas la onda-a anormal o reversa se puede observar en un 3% de fetos cromosómicamente normales (euploides) y en el 65% de fetos con trisomía 21.
 - Aún así, la gran mayoría de fetos con una onda-a reversa son cromosómicamente normales y tienen embarazos con resultados favorables





Flujo Tricuspideo

El flujo sanguíneo a través de la válvula tricuspídea produce una onda característica que puede ser normal o anormal (regurgitación)

- En las 11-13 semanas encontramos una onda anormal en un 1% de fetos cromosómicamente normales (euploides) y en el 55% de fetos con trisomía 21. Aún así, la gran mayoría de fetos con onda anormal son normales y tienen embarazos con resultados favorables

