

# CERPO

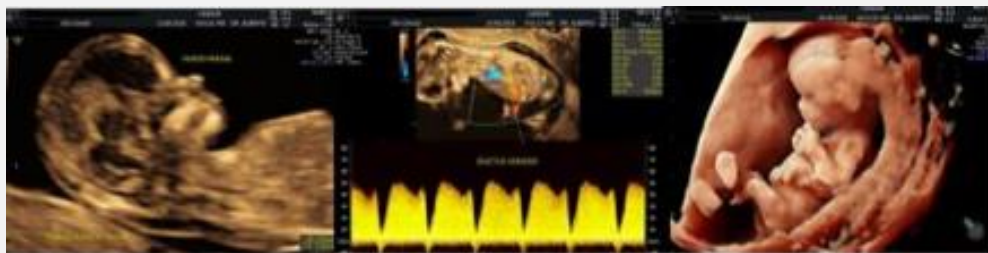
Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



## Seminario N° 6

### Ecografía 11- 14 Semanas



Drs. Claudia Campanella Ravera, Daniel Martin Navarrete,  
Daniela Cisternas Olguín, Juan Guillermo Rodríguez Arís.

# Introducción



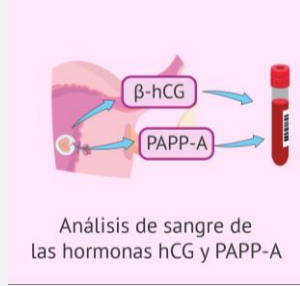
- Las aneuploidías constituyen una de las causas relevantes de mortalidad y morbilidad perinatal e infantil en Chile.
- Dentro de las aneuploidías la de mayor frecuencia e impacto social y económico la constituye la trisomía 21 (Síndrome de Down).
- Debemos identificar aquellos embarazos de mayor riesgo, con el objetivo de realizar una asesoría perinatal eficiente y minimizar el número de procedimientos invasivos diagnósticos, las complicaciones y costos derivados de ellos.

# Introducción



- El cribado en medicina materno-fetal, corresponde a la selección rigurosa, mediante marcadores específicos, de aquellos individuos de alto riesgo de presentar algún evento de interés en una población determinada.
- El cribado se aplica a la población y la prueba diagnóstica se aplica al individuo seleccionado por el cribado.

# Evolución del Cribado



Edad materna

1970

Bioquímica 2T

1980

Translucidez nucal

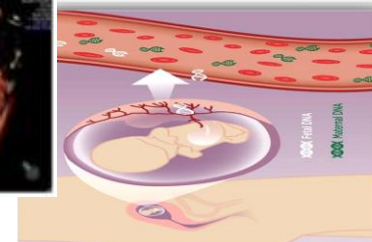
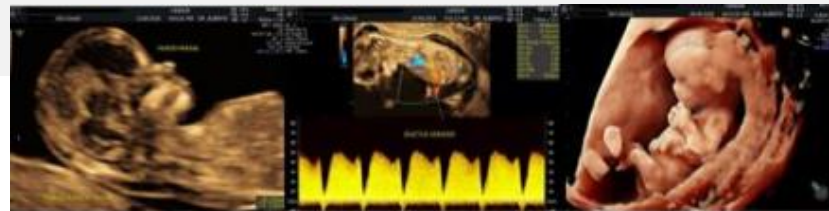
1990

Cribado combinado 1T

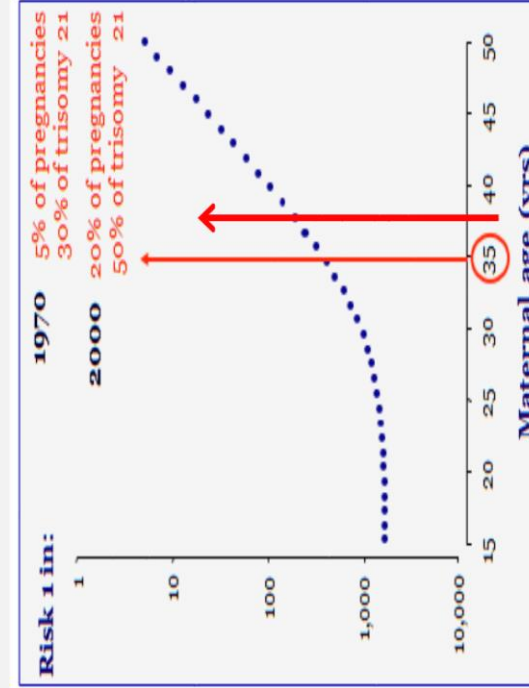
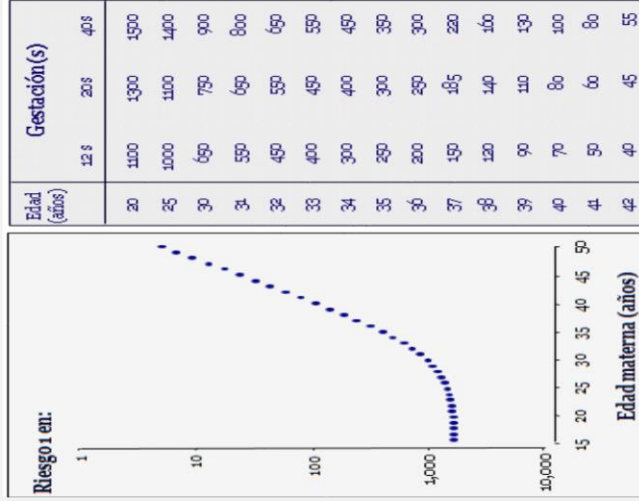
2000

DNA fetal libre

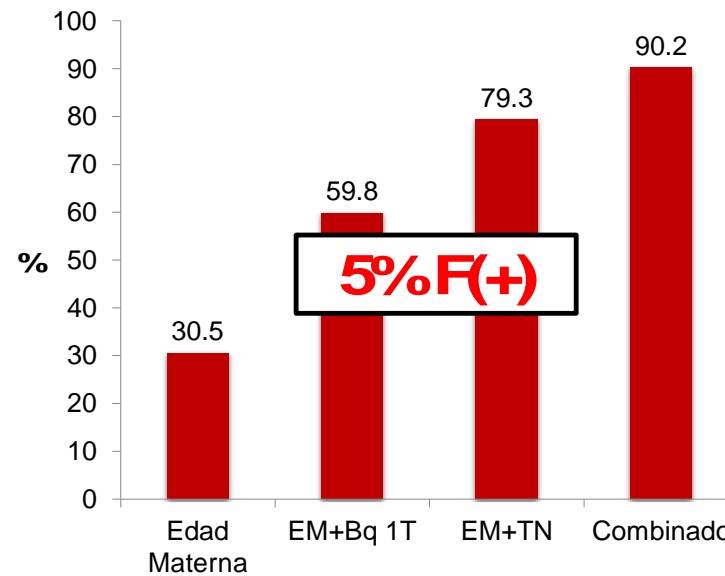
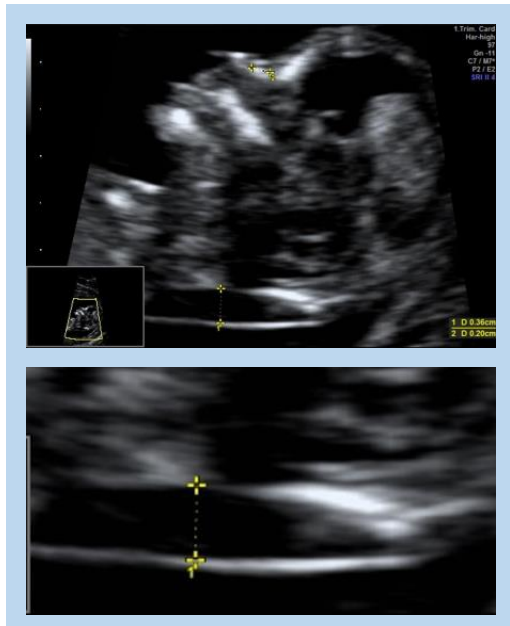
2010



# Edad Materna y Aneuploidías



# Cribado Combinado básico de Aneuploidías



Nicolaides KH. Am J Obstet Gynecol 2004.

- Trisomía 21 a las 11-14 sem,  $\uparrow$   $\beta$ -hCG and  $\downarrow$  PAPP-A
- Bioquímica materna es independiente del grosor de la TN



## Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing

K. O. KAGAN\*†, I. STABOULIDOU\*, J. CRUZ\*, D. WRIGHT‡ and K. H. NICOLAIDES\*§

\*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital and §Department of Fetal Medicine, University College Hospital, London and ‡School of Computing and Mathematics, University of Plymouth, Plymouth, UK and †Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

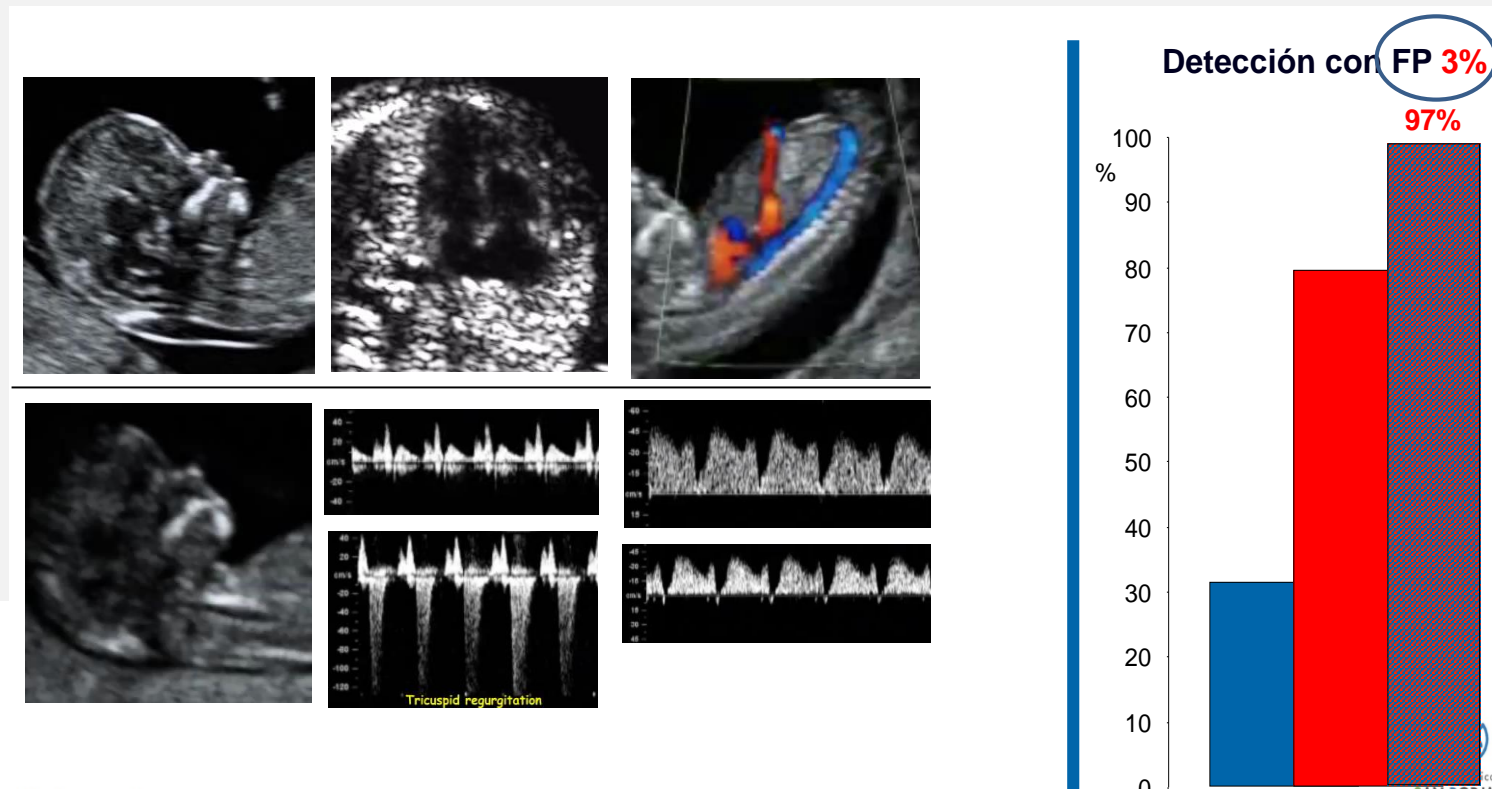
**Table 2** Effectiveness of screening, with a risk cut-off of 1 in 100, for different policies incorporating maternal age (MA), fetal nuchal translucency (NT) thickness, maternal serum-free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), fetal nasal bone, ductus venosus flow and flow across the tricuspid valve

Screening policy	Euploid (n = 19 614)	Trisomy 21 (n = 122)
MA and fetal NT thickness	1.9	76
MA and serum biochemistry	4.8	62
MA, NT and serum biochemistry	2.3	89
MA, NT and fetal nasal bone	2.9	83
MA, NT and ductus venosus flow	2.7	85
MA, NT and flow across the tricuspid valve	2.7	85
MA, NT, serum biochemistry and fetal nasal bone	2.5	91
MA, NT, serum biochemistry and ductus venosus flow	2.5	96
MA, NT, serum biochemistry and flow across the tricuspid valve	2.6	96

Este esquema de evaluación fundamentalmente ecográfica del primer trimestre es avalado por modelo publicado por Kagan et al, en el cual la utilización de edad materna más translucidez nuchal, hueso nasal, ductus venoso o regurgitación tricuspídea logra una tasa de detección de 85% con 2,7% de falsos positivos

# Marcadores Ecográficos Adicionales de Primer Trimestre

La evaluación de los nuevos marcadores mejora el test combinado aumentando la tasa de detección o reduciendo la tasa de falsos positivos





# 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

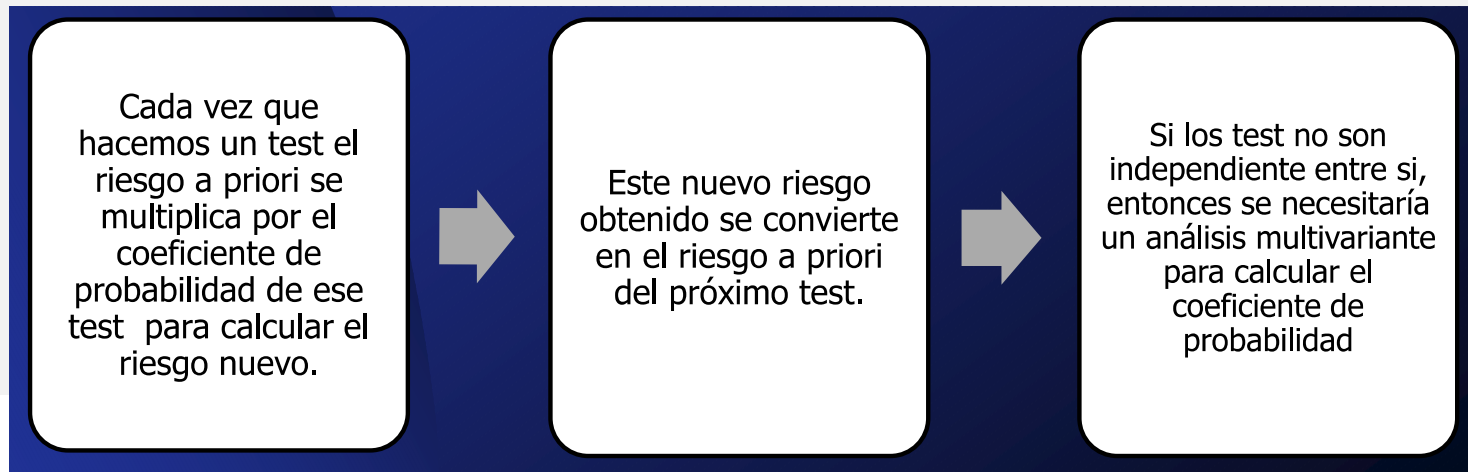
## Recurrencia de anomalías cromosómicas

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

Nuevos

# Screening de Defectos Cromosómicos

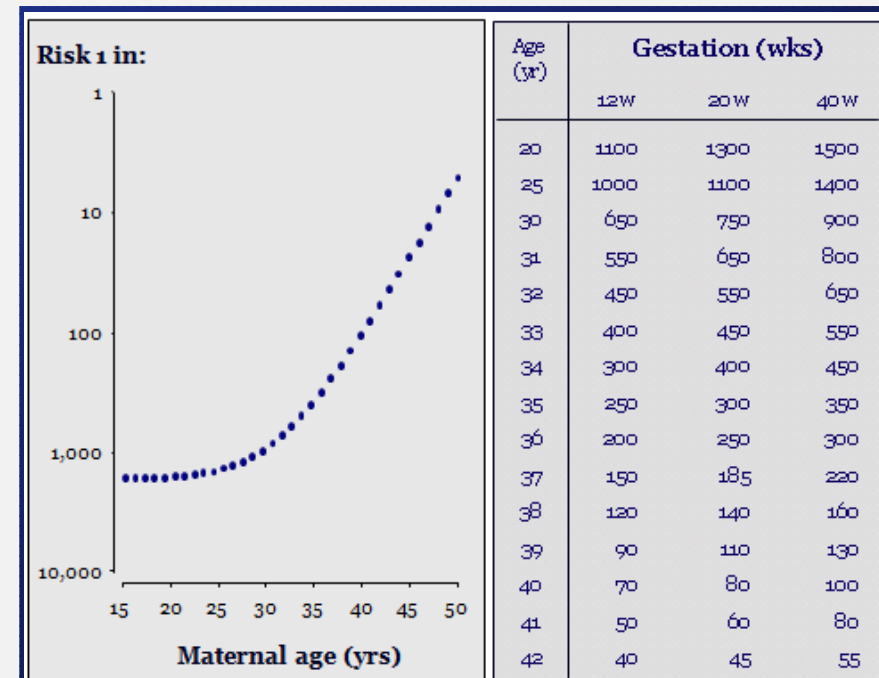
- El coeficiente de probabilidad de una medida ecográfica o bioquímica, se calcula dividiendo el porcentaje de fetos afectados cromosómicamente entre el de fetos normales con esa misma medida.



# Edad Materna

## Riesgo de trisomía 21

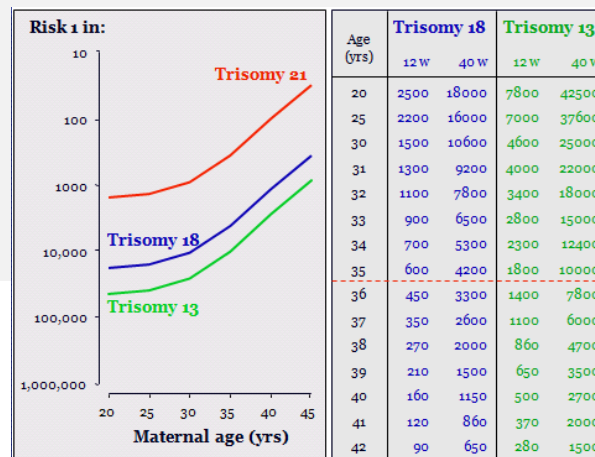
1. Aumenta con la edad materna
2. Disminuye con la edad gestacional porque un 30% de los fetos afectados mueren entre las semanas 12 y 40 de gestación
3. El riesgo de trisomía 21 aumenta con la edad materna, pero como hay muchas más mujeres en el grupo de edad menor de 35 años, la mayoría de los fetos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



# Edad Materna

## Riesgo de trisomía 18 y 13

1. Aumenta con la edad materna y disminuye con la edad gestacional.
  2. La tasa de muerte fetal entre las semanas 12 y 40 es de un 80%
- El síndrome de Turner no se relaciona con la edad materna. La tasa de muerte fetal entre las semanas 12 y 40 es de un 80%. La prevalencia es de 1 en 1500 en la semana 12 y 1 en 4000 en la semana 40
  - La triploidía no se relaciona con la edad materna. La prevalencia en la semana 12 es de 1 en 2000 pero al ser altamente letal es muy raro observarla en recién nacidos



# Translucidez 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

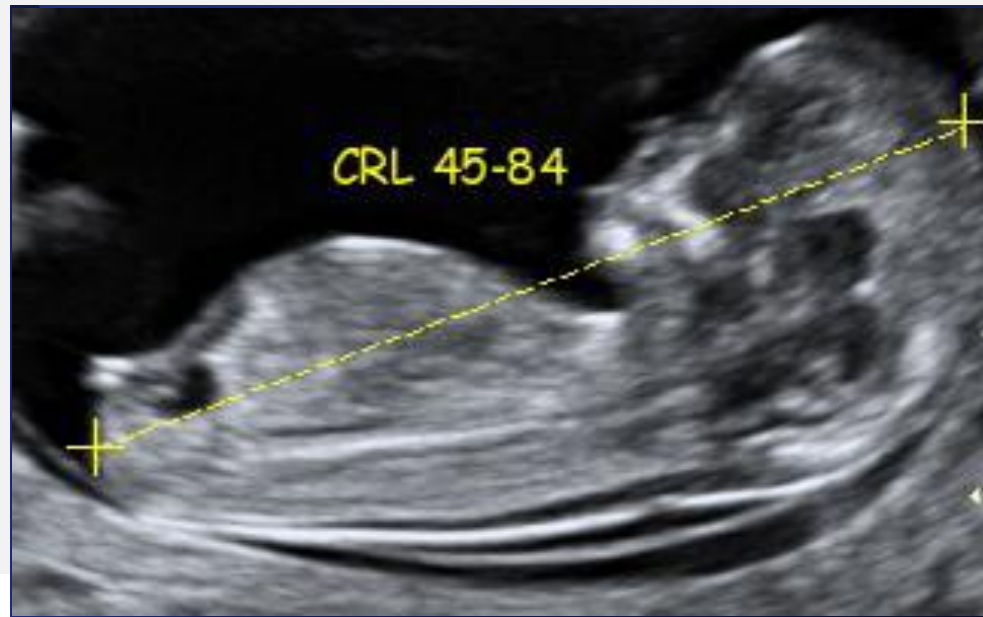
- Este término se usa independientemente de si tiene septos o no, o de si se sitúa únicamente detrás del cuello o envuelve todo el cuerpo del feto.
- Durante el segundo trimestre la translucencia normalmente se resuelve, y en algunos casos progresa a edema nucal o a higromas quísticos con o sin hidrops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



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

# Translucidez 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.



# Translucidez 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:

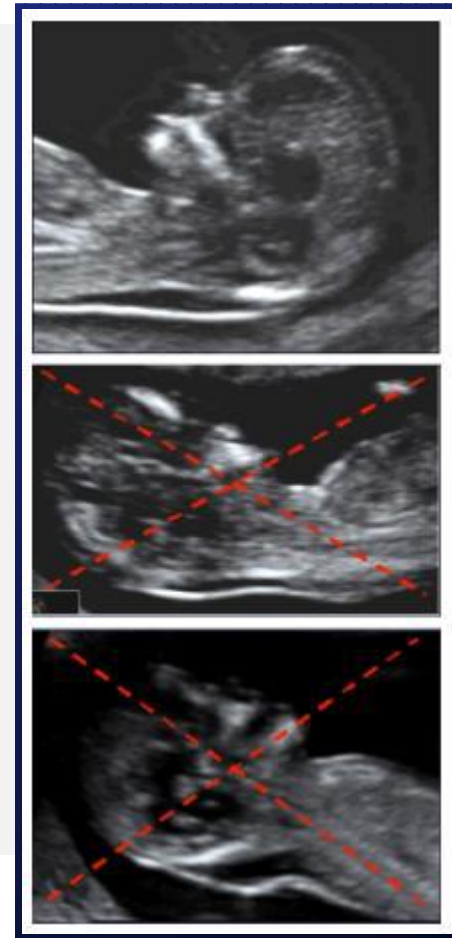
- Proporcionar opción de abortar en el 1er trimestre en lugar del 2o trimestre.
- La incidencia de TN aumentada en los fetos anormales decrece tras la semana 13 de gestación
- Las probabilidades de obtener esta medida disminuyen tras la semana 13 puesto que el feto adopta una posición vertical que dificulta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

# Translucidez 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

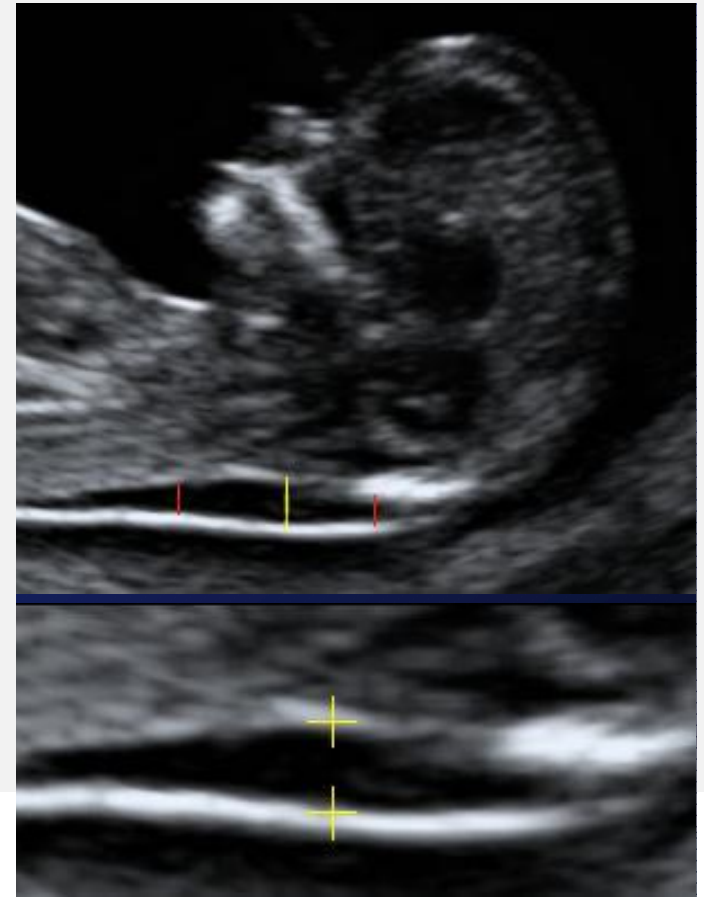




# Translucidez Nucal

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

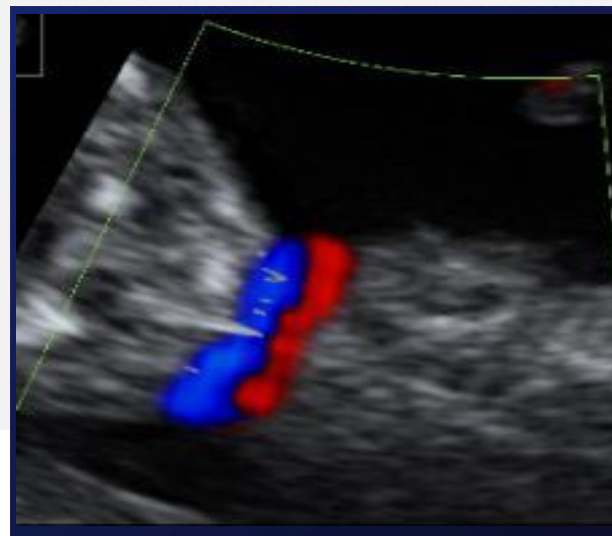
- Las medidas deben tomarse con el borde interno de la línea horizontal del cáliper situado EN la línea que define el grosor de la translucencia nucal.
- La cruz del cáliper se observa con dificultad puesto que la línea horizontal se confunde con el borde de la translucencia.
- Se debe medir mas de una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



# Translucidez 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



# Translucidez 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.



# Translucidez Nucal

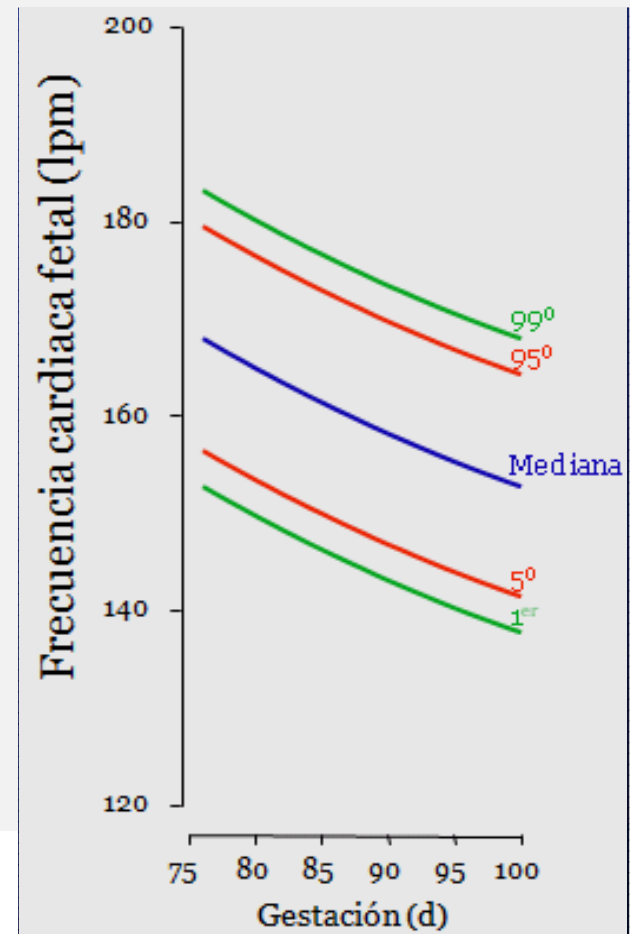
- Cuanto mayor es la TN, mayor es el coeficiente de probabilidad y por lo tanto mayor es el nuevo riesgo.
  - El riesgo de una mujer de 20 años cuando el feto tiene un aumento de la TN es mayor que el de una mujer de 40 años cuando el feto tiene una TN pequeña
- En la distribución del grosor de la TN 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 Cardíaca Fetal

Medición de la frecuencia cardiaca fetal (FCF):

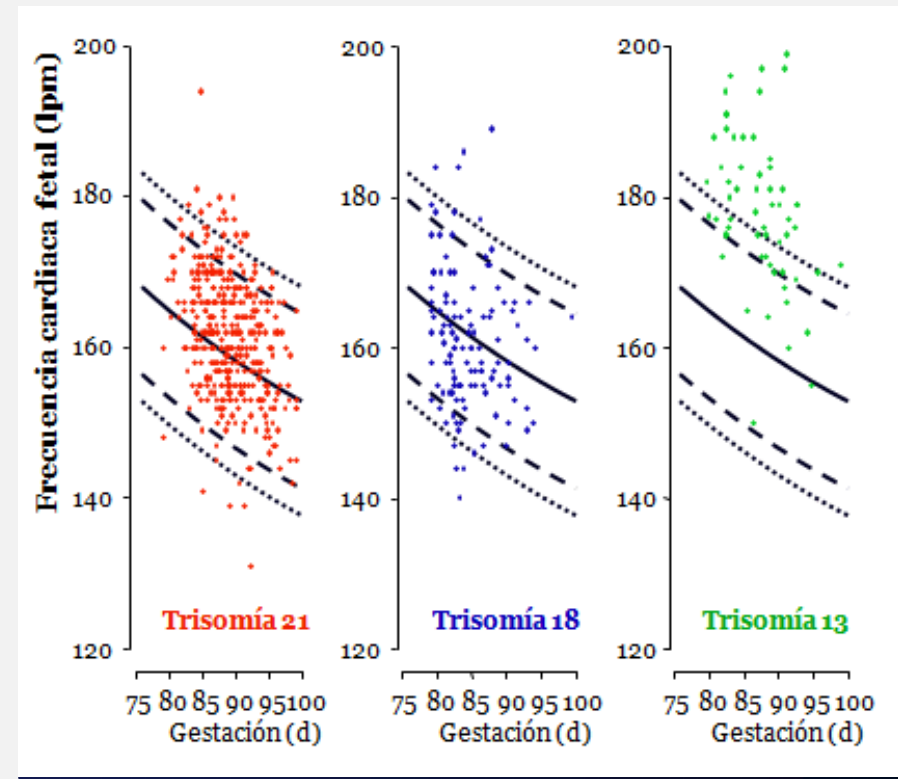
- Se obtiene un corte transverso o longitudinal del corazón
- Se usa la onda de Doppler pulsado para obtener de 6-10 ciclos cardiacos durante el reposo fetal

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

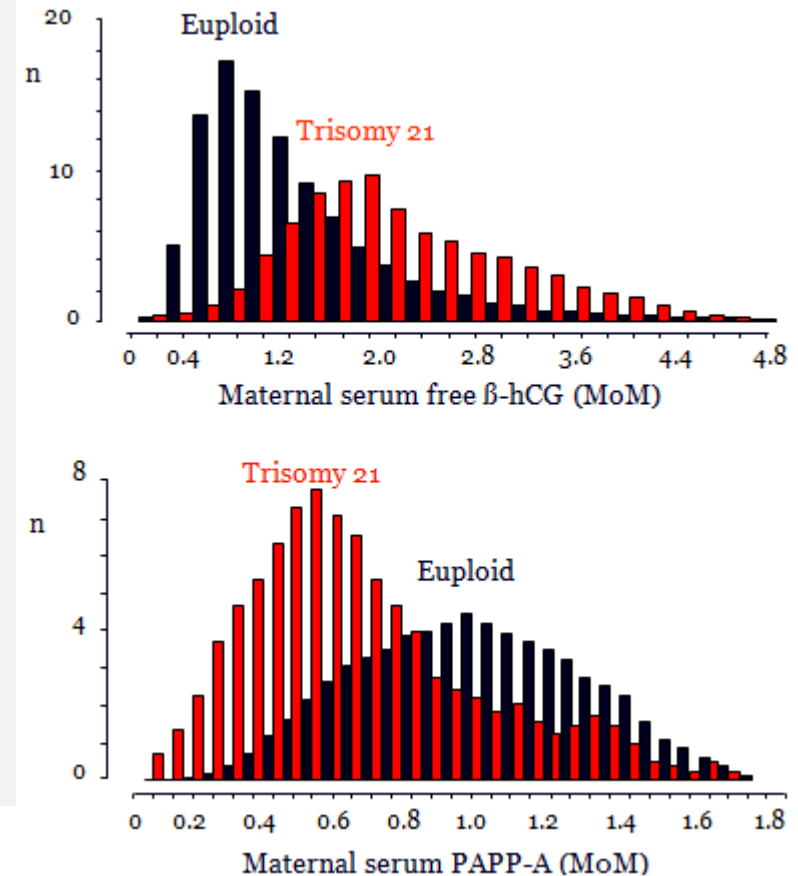
- En la trisomía 21 la FCF está levemente aumentada, y sobre el percentil 95 en un 15% de los casos.
- En la trisomía 18 la FCF está levemente disminuida, y bajo el percentil 5 en un 15% de los casos.
- En la trisomía 13 la FCF está sustancialmente aumentada, y sobre el percentil 95 en un 85% de los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



# Bioquímica Sérica

## En embarazos con trisomía 21:

- La  $\beta$ -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,  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A en suero materno es:
- Tasa de detección 65%
  - Falsos positivos 5%



# Bioquímica Sérica

**En embarazos euploides** la media de la  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A es de 1,0 MoM

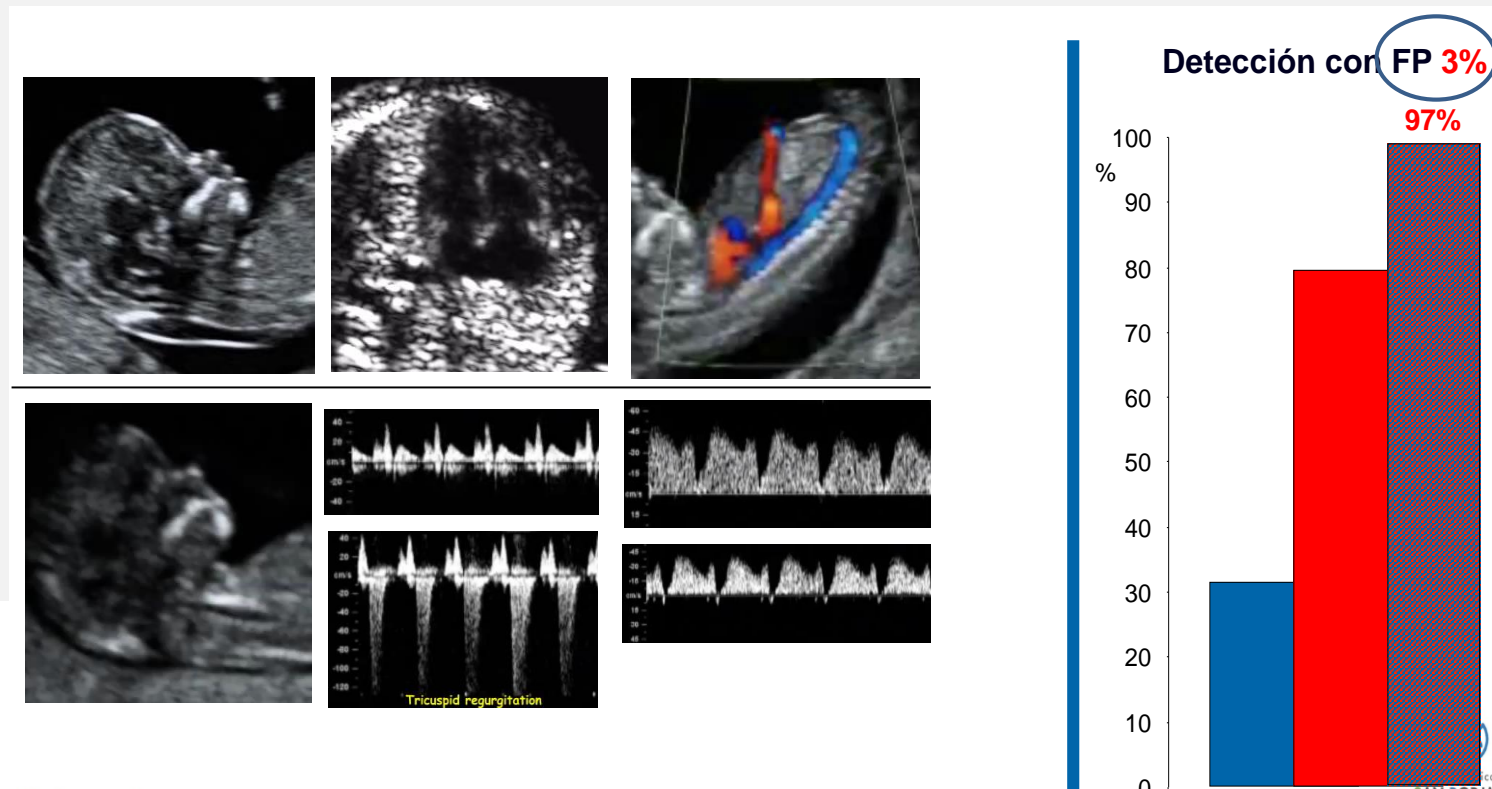
•En las cromosomopatías los valores son:

	<b><math>\beta</math>-hCG libre</b>	<b>PAPP-A</b>
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



# Marcadores Ecográficos Adicionales de Primer Trimestre

La evaluación de los nuevos marcadores mejora el test combinado aumentando la tasa de detección o reduciendo la tasa de falsos positivos



# 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:

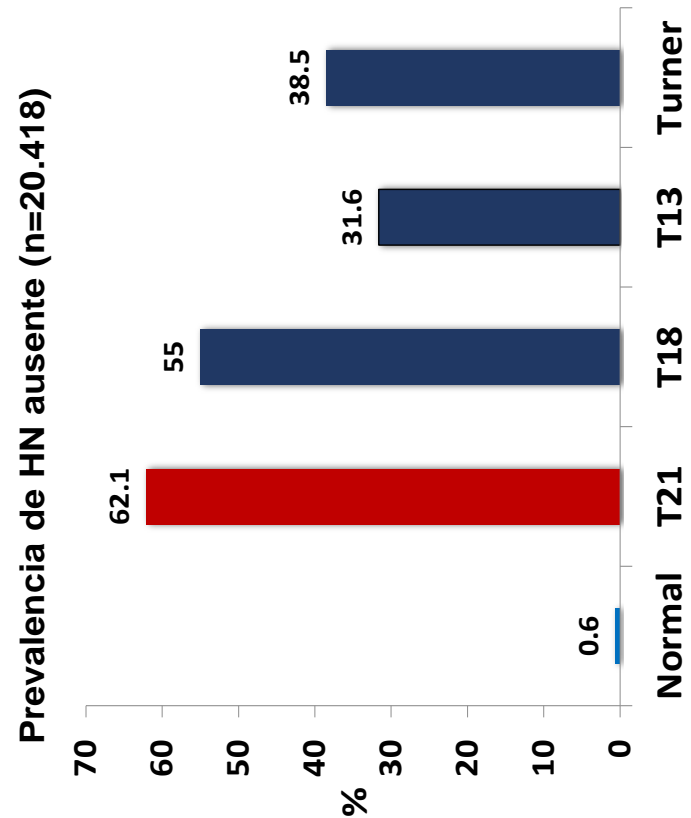
- La punta ecogénica de la nariz y la forma rectangular del paladar anteriormente
- El diencéfalo translúcido en el centro
- La membrana nuczal posteriormente



# Hueso Nasal



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



Cicero S, et al. Am J Obstet Gynecol 2006.

# Ductus Venoso

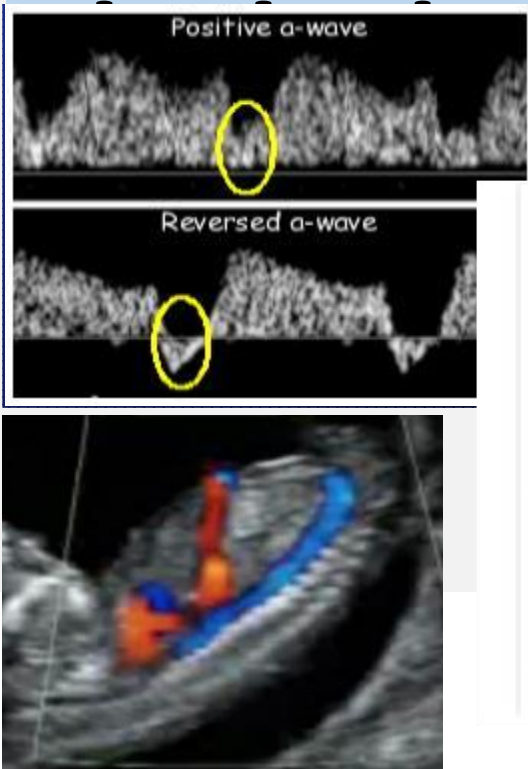
LCN: 45 - 84mm

Ángulo cercano a 0°

Tórax y abdomen en total de la pantalla

• Evitar contaminación en espectral (sample)

volumen 0.5-1 mm)



Fetal Diagnosis  
Therapy

Fetal Diagn Ther 2012;31:221-229  
DOI: 10.1159/000337322

Received: December 19 2011  
Accepted after revision: February 6, 2012  
Published online: May 17, 2012

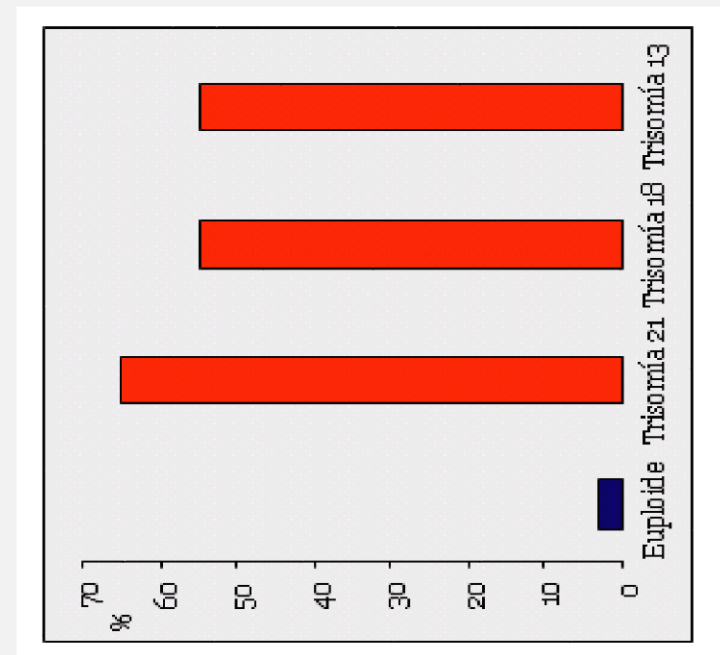
## A Mixture Model of Ductus Venosus Pulsatility Index in Screening for Aneuploidies at 11–13 Weeks' Gestation

Nerea Maiz<sup>a,c</sup> David Wright<sup>b</sup> Ana Fatima A. Ferreira<sup>c</sup> Argyro Syngelaki<sup>c</sup>  
Kypros H. Nicolaides<sup>c,d</sup>

Metabolic screening	Risk (conf.) in 0%		Risk (conf.) in 10%		Risk (conf.) in 20%		Risk (conf.) in 30%		Risk (conf.) in 40%	
	PPV	DR	PPV	DR	PPV	DR	PPV	DR	PPV	DR
Pre-BAC/CPA	2.6	5.3	5.6	6.0	9.0	7.0	12.8	8.5		
	(2.1-2.9)	(4.9-5.8)	(5.1-5.9)	(6.2-6.9)	(8.0-9.8)	(7.6-7.8)	(12.0-12.7)	(8.5-9.4)		
NT	1.0	7.6	2.2	7.5	4.7	8.5	6.9	8.0		
	(1.0-1.0)	(6.7-9.6)	(2.0-2.3)	(7.0-8.1)	(4.4-5.0)	(7.6-9.4)	(6.7-7.0)	(8.2-8.2)		
DP/PT	1.6	9.4	2.9	7.3	4.9	7.3	6.4	7.9		
	(1.4-1.9)	(6.5-14.4)	(2.6-3.0)	(6.7-7.9)	(4.6-5.7)	(7.1-8.5)	(5.9-6.9)	(7.5-8.7)		
NT and/DP/PT	0.0	8.0	2.1	8.7	3.0	9.0	4.9	9.7		
	(0.0-0.0)	(6.4-8.3)	(1.9-2.0)	(8.0-8.8)	(2.8-3.2)	(8.1-9.4)	(6.9-7.8)	(10.4-10.7)		
Pre-BAC/CPA	1.3	6.9	2.4	8.7	4.5	9.9	6.7	9.4		
	(1.1-1.6)	(6.1-8.0)	(2.2-2.6)	(8.1-9.3)	(4.0-4.9)	(9.0-9.9)	(5.9-6.6)	(10.1-10.7)		
Pre-BAC/CPA, NT	1.6	7.9	2.5	8.6	4.6	8.0	6.7	8.2		
	(1.5-1.8)	(6.8-9.3)	(2.3-2.8)	(7.8-9.1)	(4.4-5.7)	(8.1-9.0)	(6.0-6.9)	(9.3-9.9)		
Pre-BAC/CPA, NT	1.0	9.0	1.6	9.5	2.1	9.0	3.6	9.0		
	(0.9-1.1)	(8.3-9.8)	(1.5-1.7)	(9.0-9.6)	(2.0-2.3)	(8.5-9.4)	(3.1-3.8)	(9.1-9.9)		

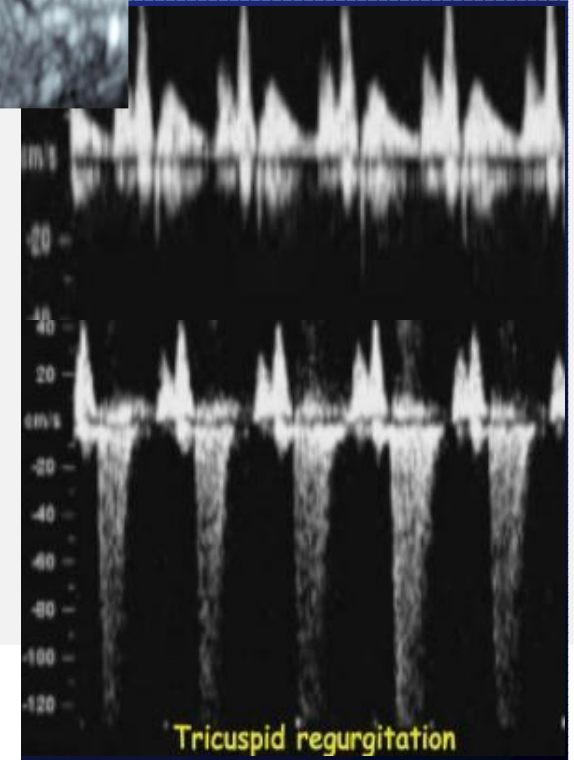
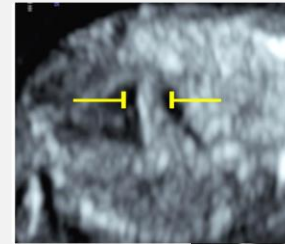
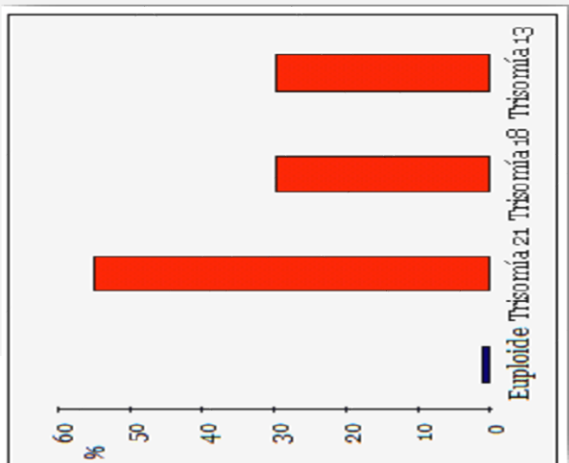
# Ductus Venoso

- 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

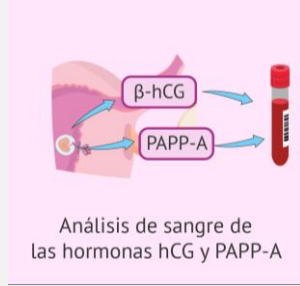


# Reflujo Tricuspídeo

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



# Evolución del Cribado



Edad materna

1970

Bioquímica 2T

1980

Translucidez nucal

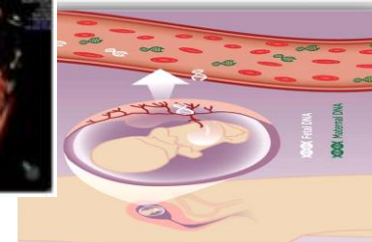
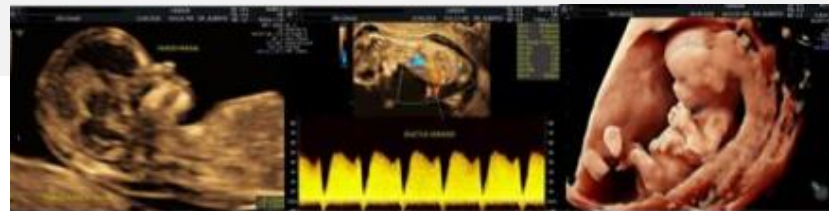
1990

Cribado combinado 1T

2000

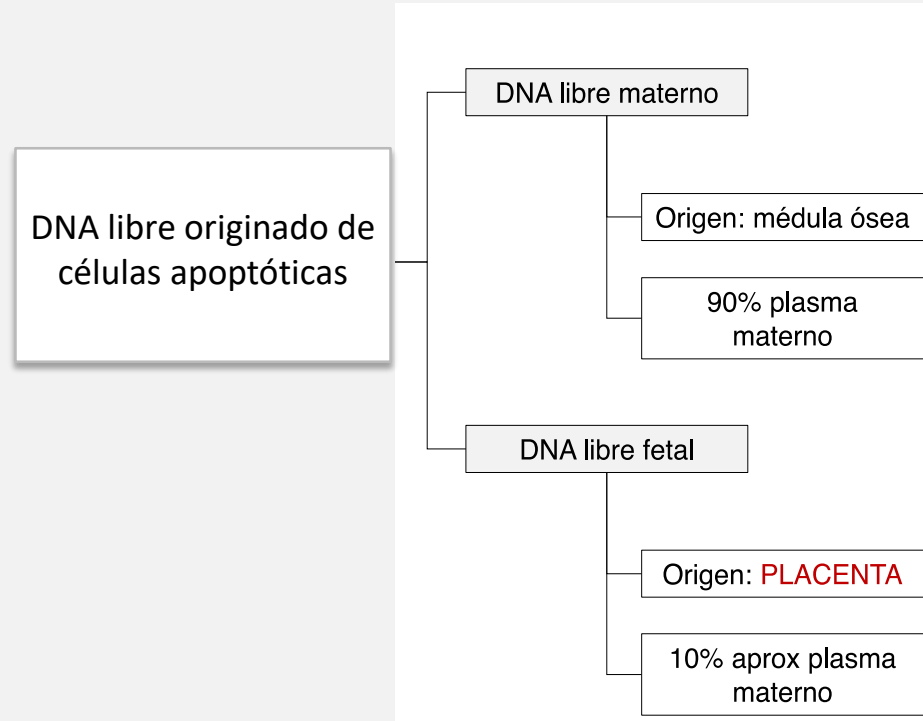
DNA fetal libre

2010



# DNA libre fetal

## *“Cribado Avanzado”*





# DNA libre fetal

## “Cribado Avanzado”

### DNA Libre Fetal/NIPT



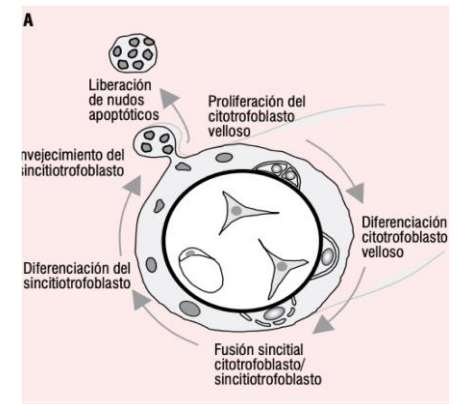
Diferentes tipos cels fetales en circulación materna (trofoblastos, leucocitos, eritrocitos)----  
> es mayor el DNA libre en plasma → NIPT

#### Fuentes DNA Libre

Apoptosis de cels hematopoyéticas

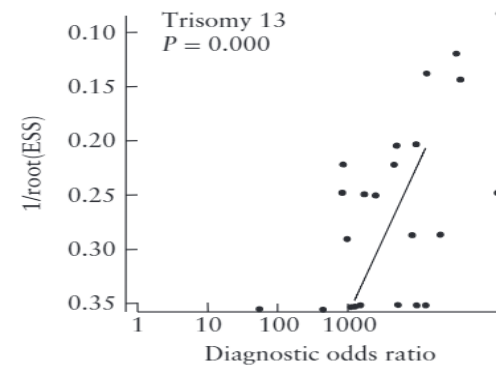
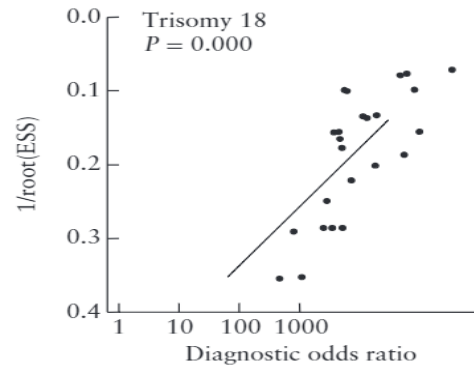
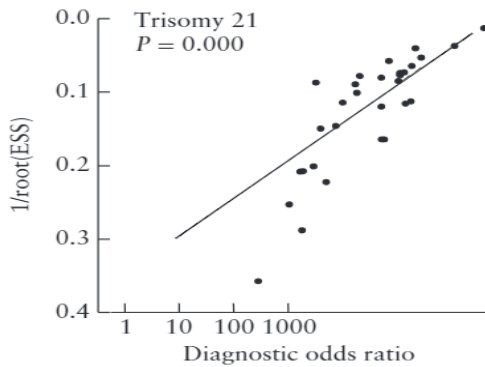
Transferencia de DNA libre a través de la placenta

**Destrucción del trofoblasto → apoptosis → microvesículas en plasma materno**



# DNA libre fetal

## “Cribado Avanzado”



ANEUPLOIDÍA	SENSIBILIDAD	FALSOS (+)	SENSIBILIDAD COMBINADO	FALSOS (+) COMBINADO
T21	99.7%	0.04%	90%	3.97%
T18	97.9%	0.04%	97%	3.97%
T13	99.0%	0.04%	92%	3.97%
XO	95.8%	0,14%	92%	3.97%

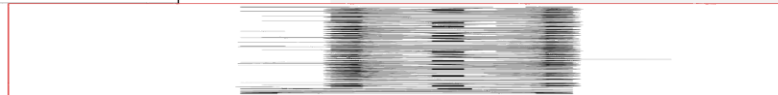
# DNA libre fetal

La cantidad de DNA no sólo depende de la EG

- Enfermedades maternas
- Peso materno
- Presencia de aneuploidías
- Embarazo múltiple

DESVENTAJAS

Alteraciones  
estructurales





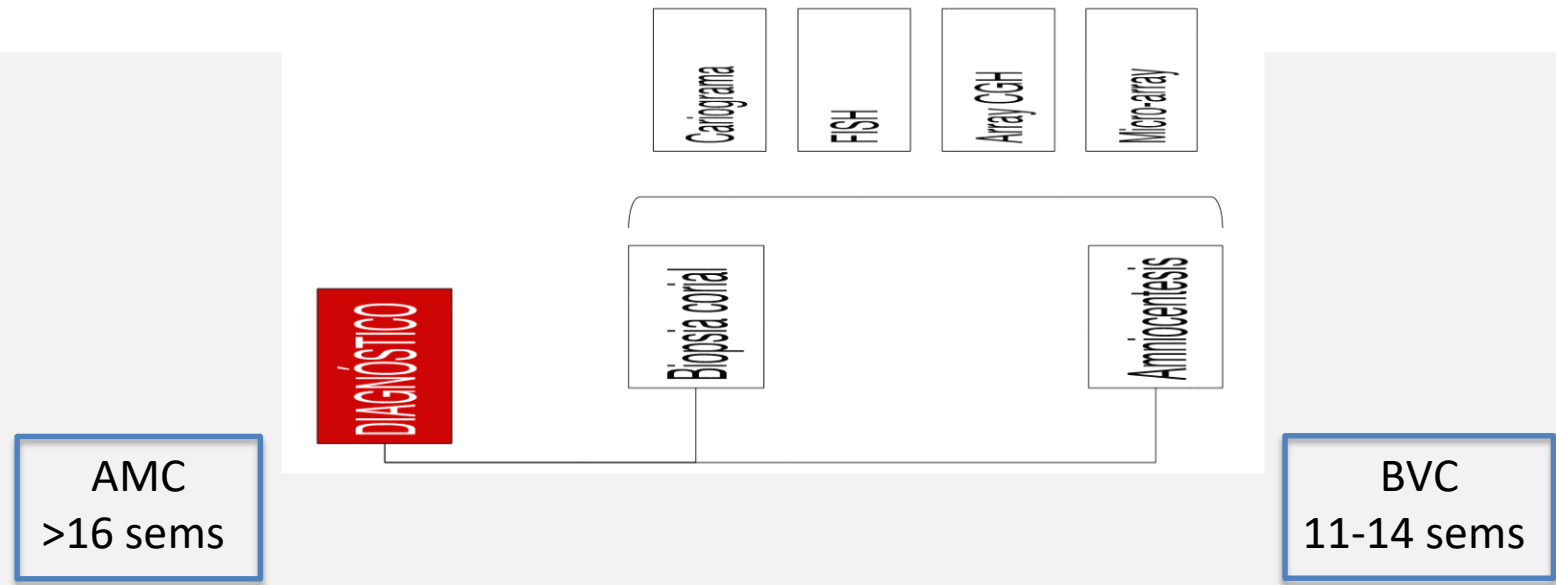
# DNA libre fetal

En algunas ocasiones (4%) no se puede obtener un resultado.

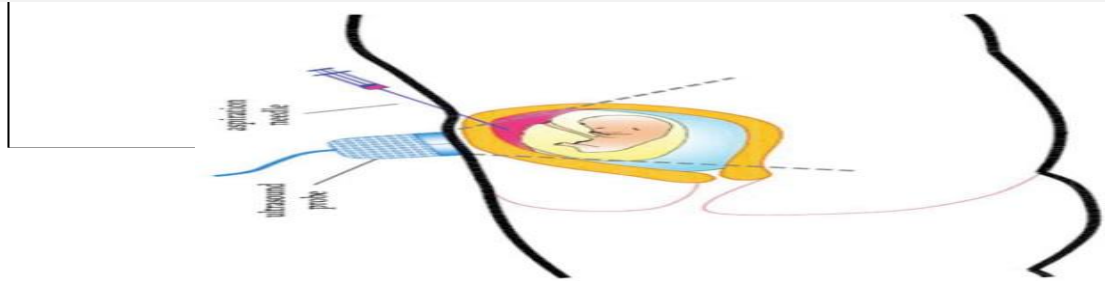
1. En la mitad de los casos esto se debe a una muestra inadecuada de sangre materna
2. En la otra mitad a que la fracción fetal (porcentaje de DNA fetal sobre el total del DNA libre en circulación materna) es demasiado baja para obtener un resultado fiable ( $FF < 3\%$ ).

*En estos casos se ha observado que hay un riesgo del 2-4% de trisomía 18- 13 o triploidía y se puede optar por la repetición de la extracción de sangre materna a una edad gestacional más avanzada o bien por la realización de un procedimiento invasivo, opción que está especialmente indicada en gestantes con un alto índice de masa corporal ( $IMC > 30$ ).*

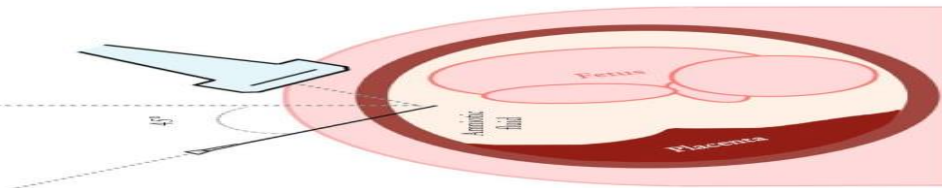
# Diagnóstico Invasivo de Aneuploidías



11-14



Amniocentesis >16 sems



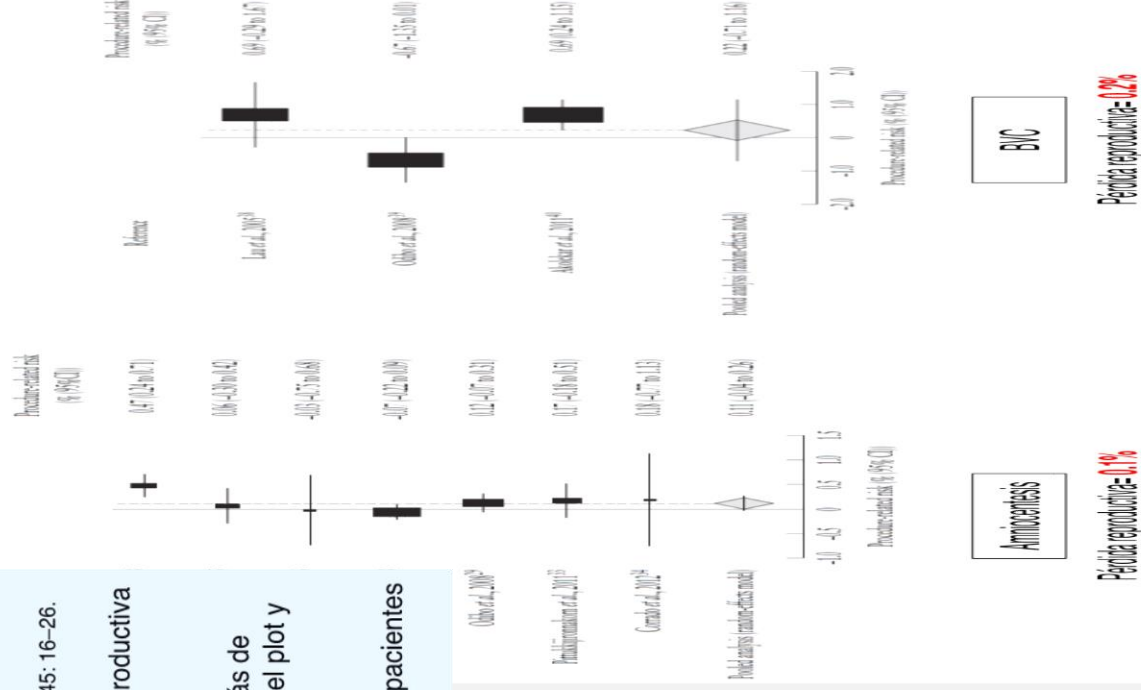
## Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis.

Alkolekar R et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 16–26.

**Objetivo:** estimar el riesgo de pérdida reproductiva relacionada con AMCT y BVC.

**Método:** Metaanálisis de estudios con más de 1000 procedimientos. Uso de test  $I^2$ , Funnel plot y test de Egger para bias.

**Resultado:** 21 estudios incluidos, 42.716 pacientes con 324 pérdidas reproductivas.



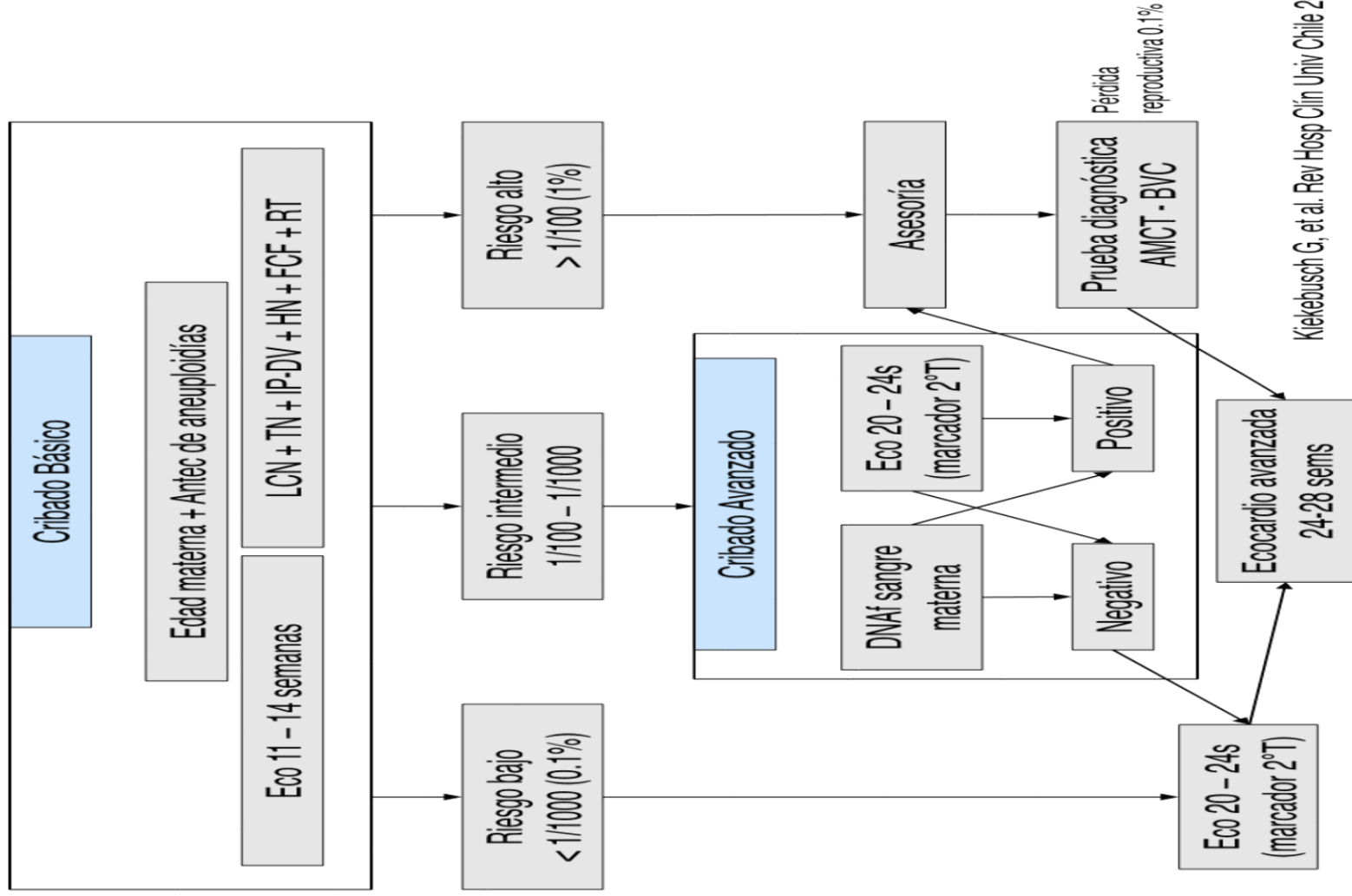
Alkolekar R et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2015.

# Conclusiones



1. El cribado de aneuploidías debe incluir la edad materna, TN y marcadores secundarios para disminuir los procedimientos invasivos innecesarios (F+).
2. La incorporación del DNA-f libre en sangre materna es un método caro pero con tasas de detección y falsos(+) muy superiores al cribado combinado.
3. Un uso racional del DNA fetal es ofrecerlo a pacientes con riesgo intermedio según valores de corte elegidos en cada población.
4. Los procedimientos invasivos no están exentos de riesgo, pero actualmente tanto la amniocentesis como la biopsia de vellosidades coriales presentan un riesgo bajo.

## Asesoría previo a cribado





# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Gracias...