

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**MÉTODOS INVASIVOS Y NO INVASIVOS PARA LA DETECCIÓN DE
CROMOSOMOPATÍAS EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN**

MONOGRAFÍA

**Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de
la Universidad de San Carlos de Guatemala.**

Susan Michelle Dominguez Puente

Médico y Cirujano

Guatemala, 6 de mayo del 2022.

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que la estudiante:

1. SUSAN MICHELLE DOMINGUEZ 201500736 3001333670101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

MÉTODOS INVASIVOS Y NO INVASIVOS PARA LA DETECCIÓN DE CROMOSOMOPATÍAS EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN

Trabajo asesorado por la Dra. Jenniefer Cumes Macz y revisado por el Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veinte de junio del año dos mil veintidós


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohorán
Coordinadora

**USAC**
TRICENTENARIA
COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-


Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO
Vo.Bo.

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que la estudiante:

1. SUSAN MICHELLE DOMINGUEZ 201500736 3001333670101

Presentó el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

MÉTODOS INVASIVOS Y NO INVASIVOS PARA LA DETECCIÓN DE CROMOSOMOPATÍAS EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN

El cual ha sido revisado y aprobado por el **Dr. Melvin Fabricio López Santizo**, profesor de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veinte de junio del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



USAC
TRICENTENARIA
CENTRO UNIVERSITARIO METROPOLITANO -CUM-

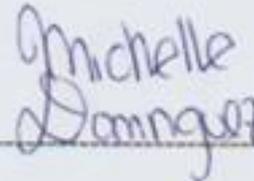
**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**

Guatemala, 19 de junio del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informo que yo:

1. SUSAN MICHELLE DOMINGUEZ



Presenté el trabajo de graduación titulado:

MÉTODOS INVASIVOS Y NO INVASIVOS PARA LA DETECCIÓN DE CROMOSOMOPATÍAS EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN

Del cual la asesora y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

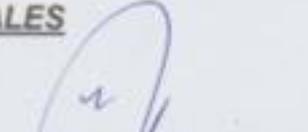
Asesora:

Dra. Jenniefer Cumes Macz

Revisor:

Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán

Registro de personal: 260540


Dra. Jenniefer Cumes Macz
MSc. Ginecología y Obstetricia
Colegiada No. 12.023


Dr. Rony Ríos
MSc. Pediatría
Colegiado 6498

De la responsabilidad del trabajo de graduación

El autor es el único responsable de la originalidad y validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegará a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor deberá someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

Dedicatoria

A Dios por darme la vida y permitirme ser la persona que soy. Por darme la oportunidad de poder culminar esta etapa tan significativa en mi carrera.

A mis padres, José Luis Dominguez Rueda y Clara Liliana Puente Arredondo, las personas más importantes de mi vida, por creer en mi y por su sacrificio para yo poder desarrollarme profesionalmente en me apasiona.

A mi abuelita, mis hermanas y cuñados por apoyarme en todo momento, brindarme palabras de ánimo y por compartir el mismo sueño de futuro que hoy estoy viviendo al convertirme en médico.

A mis amigos por acompañarme en este camino, por estar siempre en los momentos más dulces y amargos a lo largo de esta carrera tan sacrificada y servicial.

SUSAN MICHELLE DOMINGUEZ PUENTE

Agradecimientos

A Dios por su amor eterno, por darme la vida, acompañarme en cada una de mis etapas, por brindarme cada oportunidad, por iluminarme y apoyarme en los momentos difíciles.

A mis padres y familia por estar siempre a mi lado, por su amor incondicional y sacrificios de todos estos años y sobre todo por esos consejos que me han servido para tomar las decisiones de la vida.

A la Universidad San Carlos de Guatemala, mi segunda casa, lugar que me vio formarme y crecer en las distintas áreas de la vida.

Al Dra. Jenniefer Cumes, Dr. Rony Ríos y Dr. Fabricio López por su sabiduría, guía y apoyo a largo de este proceso.

“La vida es corta, pero la ciencia es larga”. - Hipócrates

SUSAN MICHELLE DOMINGUEZ PUENTE

Índice

Introducción	i
Planteamiento del problema	v
Objetivos	vii
Metodología	ix
Contenido temático	
Capítulo 1: Cromosomopatías	1
Capítulo 2: Métodos no invasivos: Ecografía	13
Capítulo 3: Cribado neonatal	41
Capítulo 4: Métodos invasivos	49
Capítulo 5: Análisis	57
Conclusiones	63
Recomendaciones	65
Referencias bibliográficas	67
Anexos	75

Prólogo

Se presenta a la comunidad científica el trabajo titulado: “Métodos invasivos y no invasivos para la detección de cromosomopatías en el primer trimestre de gestación”, en el que fungí como revisor y que evidencia el esfuerzo de la autora para presentar un trabajo académico de alta calidad, al realizar una exhaustiva revisión de la literatura.

Se comienzan definiendo las cromosomopatías y su clasificación de acuerdo con las variaciones en el número o en la estructura de los cromosomas, las características clínicas importantes en las cromosomopatías más frecuentes y se destacan los principales factores de riesgo para que el feto presente alteraciones cromosómicas

Posteriormente se desarrolla un capítulo acerca de la utilidad de la ecografía en el diagnóstico de cromosomopatías, resaltando las indicaciones para la realización de ultrasonido en el primer trimestre de gestación y los aspectos a evaluar en la realización de dicho examen, entre los que se encuentran la biometría fetal, el estudio anatómico y los marcadores ultrasonográficos mayores y de segunda línea, colocando imágenes claras que los ilustran.

En el capítulo III se presentan las pruebas prenatales no invasivas, incluyendo el ADN fetal circulante, los marcadores bioquímicos y el cribado combinado, incluyendo también el costo internacional medio de dichas pruebas.

Como siguiente punto se desarrollan los métodos invasivos para el diagnóstico de cromosomopatías y la importancia de realizar el cariotipo prenatal para brindar información adecuada a los padres sobre la salud del feto y un adecuado asesoramiento del embarazo. Se desarrollan las indicaciones y contraindicaciones de los métodos invasivos, incluyendo el costo estimado de cada uno de ellos, en moneda extranjera ya que no son procedimientos realizados con frecuencia en nuestro medio.

Finalmente se analiza toda la información presentada concluyendo que la ecografía obstétrica, practicada en el primer trimestre del embarazo, permite evaluar la morfología fetal y la detección de diversas patologías. Si bien el diagnóstico no es definitivo como el que se puede emitir con los métodos invasivos, en países en vías de desarrollo como Guatemala, se tiene las ventajas del bajo riesgo para el binomio madre hijo, los costos accesibles para la mayoría de la población y el poco requerimiento de equipo sofisticado y personal altamente capacitado para la realización de estos análisis, lo que posiciona al ultrasonido, como una técnica adecuada para la detección temprana de fetos con anomalías cromosómicas .

Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán

cual fue realizado por la estudiante Susan Michelle Domínguez Puente, registro

INTRODUCCIÓN

El ser humano posee 46 cromosomas, divididos en 23 pares, de los cuales 22 se denominan autosomas; el último par se denomina cromosoma sexual. Los cromosomas contienen los genes que codifican la información para que el organismo funcione y proveen las características de cada individuo.^{1,2}

Las cromosomopatías se deben a alteraciones en los cromosomas y pueden ocasionarse por alteraciones numéricas, que se deben, por un lado, al aumento o disminución del número de cromosomas o, por alteraciones estructurales, donde la propia estructura del cromosoma es la que se ve afectada.^{1,2}

La alteración cromosómica más frecuente se denomina síndrome de Down, o Trisomía 21, y es la causa de 1.5 % de los abortos. Asimismo, es causa de disminución de la esperanza de vida y de la calidad de la misma. Dentro de sus manifestaciones, se puede hallar retraso en el desarrollo, cardiopatías, paladar hendido y otras. La siguiente alteración en orden de frecuencia, es el síndrome de Turner, que es una monosomía que afecta a 1 de cada 25,000 mujeres y es causa de abortos en el primer trimestre de gestación. Dentro de sus manifestaciones se pueden encontrar retardo en el crecimiento intrauterino, higroma quístico, bajo peso al nacer, etc.³⁻⁵

El síndrome de Edwards, o Trisomía 18, es la tercera cromosomopatía más habitual. Puede presentarse con más de 130 anomalías diferentes, dentro de las cuales, las más frecuentes son: cardiopatías congénitas, bajo peso al nacer, orejas displásicas, anomalías oftálmicas, entre otros.^{6,7}

Toda gestante debe recibir control prenatal y, con este, la evaluación de riesgo de presentar un feto con alguna aberración cromosómica. Se debe iniciar siempre con la anamnesis, para conocer la edad materna. Si esta es de más de 35 años de edad, combinada con otros métodos, puede detectar hasta el 75 % de afecciones cromosómicas. Este control constituye una de las principales indicaciones para la evaluación fetal por métodos tanto invasivos como no invasivos.⁸

Se diseñaron diversos métodos que permiten detectar o diagnosticar dichas patologías, en madres que presentan factores de riesgo, aparte de la edad materna avanzada, como embarazo previo con alteración cromosómica, aborto a repetición, ansiedad de los padres, etc.

El ultrasonido obstétrico es uno de los métodos que se puede utilizar para este fin y resulta necesario realizarlo como mínimo cada trimestre de gestación. El ultrasonido del primer trimestre informa sobre la presencia de embarazo intrauterino, la viabilidad del feto, el número de fetos, la corionicidad y amnionicidad, la edad gestacional, las medidas fetales. Permite, además, la evaluación de la anatomía y, con ello, la detección de diversas anomalías las cuales se pueden asociar a diferentes patologías, en este caso a alteraciones cromosómicas.⁹⁻¹¹

Las anomalías halladas por medio de la ecografía se denominan marcadores mayores y menores. Los marcadores ecográficos mayores que se efectúan en el primer trimestre de gestación son la translucencia nucal aumentada, la hipoplasia del hueso nasal, regurgitación tricúspidea y onda de ductus venoso anormal. Dentro de los menores, se presentan el ángulo maxilofacial, arteria subclavia derecha aberrante, flujo anómalo de la arteria hepática y la frecuencia cardíaca.^{11,12}

Entre las ventajas del ultrasonido se pueden mencionar: que su realización no representa un riesgo para la salud fetal ni materna, así como su menor costo y que se puede llevar a cabo varias veces a lo largo del embarazo, desde etapas tempranas. La combinación de los marcadores ecográficos logra tasas de detección de alteraciones cromosómicas de hasta el 90 %, principalmente de Trisomías 21, 13 y 18, lo cual disminuye la necesidad de utilizar métodos invasivos para su diagnóstico.^{12,13}

Sin embargo, presenta desventajas dentro de las que se pueden mencionar que requieren de personal capacitado y equipo ecográfico para su adecuada realización. Además, que estos no realizan diagnóstico de patologías, únicamente detectan alteraciones estructurales, las cuales pueden orientar a diversas afecciones.⁹

Otro método no invasivo es el cribado prenatal, el cual incluye dos grupos, el primero se denomina prueba prenatal no invasiva, conformada por el estudio de células fetales y el ADN fetal libre, el segundo grupo son los marcadores bioquímicos, integrado por la fracción β libre de la gonadotropina coriónica ($f\beta$ -HCG), la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), alfafetoproteína (AFP), estriol no conjugado ($uE3$) e inhibina A.^{18,46}

Ambos grupos son métodos no invasivos para la detección de alteraciones cromosómicas, la realización de estos métodos no representa ningún tipo de riesgo para la salud de la madre y del feto, se obtienen diagnósticos relativamente rápidos, dependiendo del estudio realizado, no obstante, son costosos, requieren de laboratorios especializados para su análisis y de los

marcadores bioquímicos, solo la β -HCG y la PAPP-A se pueden utilizar en el primer trimestre de gestación,^{18,46,59}

Debido a la necesidad de hacer diagnósticos confirmatorios de alteraciones cromosómicas, se desarrollaron diversos métodos que implican la toma de una muestra para obtener el cariotipo fetal y realizar una valoración definitiva. Entre ellos se encuentran la amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas y cordocentesis, las cuales analizan el líquido amniótico, las vellosidades coriónicas o la sangre fetal del cordón umbilical, respectivamente, y comprenden el grupo de métodos invasivos para el diagnóstico de cromosomopatías.¹⁴

Con dichos métodos se puede hacer diagnóstico hasta el 99 % de los casos. Sin embargo, su realización conlleva una serie de desventajas como su alto costo, la necesidad de personal altamente capacitado y equipo adecuado para el procedimiento. También representan riesgo para la salud de la madre y el feto, debido a que pueden ocasionar pérdida fetal, pérdida de líquido amniótico y hemorragia. De estos, únicamente la biopsia de vellosidades coriónicas se puede realizar en el primer trimestre de gestación debido a que presenta menores tasas de complicaciones por su realización.¹⁴

Para determinar cuáles son las ventajas y las desventajas de la utilización de métodos invasivos y de métodos no invasivos para la detección de alteraciones cromosómicas en el primer trimestre de gestación, se hizo la recopilación de información en libros, artículos y guías, entre otros; de fuentes primarias, secundarias y terciarias, en los idiomas inglés y español, por medio de buscadores como; Scielo, Google Académico, National Center for Biotechnology Information (NCBI), Biblioteca y centro de documentación “Dr. Julio de León Méndez”, etc.

Para seleccionar un método determinado, resulta importante conocer las ventajas y desventajas que presenta cada uno y considerar los riesgos para la gestante, la edad gestacional del feto, la preparación del personal que ejecutará el procedimiento y la disponibilidad del método en la región de residencia de la gestante. Su realización forma parte de la atención prenatal de calidad, con el objetivo de preparar física y psicológicamente a la gestante y proporcionar la atención obstétrica adecuada a la madre y pediátrica al neonato.

Debido a las causas anteriores, en este trabajo se trataron las principales alteraciones cromosómicas, los marcadores ecográficos para su detección, el cribado prenatal, que incluye el ADN fetal libre y marcadores bioquímicos y diagnóstico definitivo por métodos invasivos. Asimismo, las indicaciones de cada uno, los riesgos para la salud del feto y de la madre y el análisis de la utilización de estos en el contexto de Guatemala.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las alteraciones cromosómicas son patologías causadas por la variación en la estructura del cromosoma o en el número de cromosomas. Se han descrito alrededor de 20,000 alteraciones cromosómicas posibles. Dichas alteraciones causan el 50 % de los abortos en el primer trimestre de gestación y están presentes hasta en el 0.4 % de los nacimientos. La detección temprana de las mismas es de importancia para el seguimiento del neonato, por lo que se deben evaluar los riesgos de que el feto posea alguna alteración cromosómica desde el control prenatal, tales como la edad materna y antecedentes.^{5,16-18}

Para su diagnóstico se pueden utilizar métodos invasivos y no invasivos; de estos se deben identificar las ventajas y desventajas de cada uno para seleccionar el más adecuado para la gestante, tomando en cuenta el trimestre en el que se encuentra la gestación y los riesgos que su realización presente. En el primer grupo, se encuentra la amniocentesis, la cual sirve para confirmar el diagnóstico de alteraciones cromosómicas. Este método no se recomienda realizar en el primer trimestre de gestación debido al riesgo de complicaciones como el aborto espontáneo. Otro método invasivo que permite detectar trastornos genéticos es el muestreo de vellosidades coriónicas, pero ambos métodos requieren de mayor capacitación, representan un mayor costo económico, conllevan riesgo de pérdida fetal y otra serie de complicaciones.^{19,20}

Dentro de los métodos no invasivos se encuentran los marcadores ecográficos y el cribado prenatal. El primer grupo comprende el ultrasonido en el primer trimestre de gestación el cual se usa para evaluar la anatomía fetal, que incluye la evaluación de estructuras como la translucencia nuchal, el hueso nasal y el flujo tricúspideo, entre otros. Este método presenta ventajas porque no es invasivo, por lo cual ni la madre ni el feto presentan riesgos por su realización. Además, es de bajo costo, toma menor tiempo de realización, y puede ser realizado por cualquier médico radiólogo u obstetra capacitado.²⁰⁻²²

El segundo grupo está conformado por la prueba prenatal no invasiva y los marcadores bioquímicos. Estos estudios se obtienen de sangre materna, la cual es procesada y analizada. Presenta ventajas ya que no confiere riesgo a la salud fetal ni materna y hace diagnóstico de forma rápida y oportuna. Sin embargo, son costosos y requiere de laboratorios especializados.^{18,46,59}

OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar los métodos invasivos y no invasivos para para la detección de cromosomopatías en el primer trimestre de gestación.

Objetivos específicos

1. Definir las alteraciones cromosómicas más frecuentes en la gestación.
2. Describir los métodos invasivos y no invasivos para para la detección de cromosomopatías en el primer trimestre de gestación.
3. Analizar las ventajas y desventajas de la utilización de métodos invasivos y no invasivos para la detección de cromosomopatías en el primer trimestre de gestación.

METODOLOGÍA

Se efectuó una monografía de compilación. Por medio de la selección de información de libros y artículos de fuentes primarias, secundarias y terciarias, en español e inglés y se utilizaron buscadores como Scielo, Google Académico, National Center for Biotechnology Information (NCBI), Biblioteca y centro de documentación “Dr. Julio de León Méndez” facultad de Ciencias Médicas. Esta recopilación consideró el periodo entre los años 2010-2020. Se realizó el análisis de los marcadores ecográficos que se pueden emplear para la detección de alteraciones cromosómicas en el primer trimestre de gestación, así como su diagnóstico definitivo por medio de métodos no invasivos como los marcadores bioquímicos y el cribado prenatal o por medio de métodos invasivos como amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas y cordocentesis. Se analizaron las ventajas y desventajas de estos métodos, en donde la población objetivo eran mujeres embarazadas en el primer trimestre de gestación, debido a que desde este momento es posible identificar defectos estructurales, con tasas de detección de 85-90 %. Todo lo anterior, intentó determinar las ventajas y desventajas de cada método para la detección de cromosomopatías en el primer trimestre de gestación.

CAPÍTULO 1

CROMOSOMOPATÍAS

Sumario

- Definición
- Clasificación

1.1 Definición

Los genes indican las instrucciones para que el organismo funcione y dan las características individuales de cada ser, estos se encuentran en las estructuras denominadas cromosomas.^{1,2}

Estos últimos contienen dos segmentos, denominados brazos, un brazo corto, identificado con una “p” y un brazo largo, identificado con una “q”, separados por un centrómero y están contenidos en el núcleo de las células.^{1,2}

La célula del ser humano posee 46 cromosomas, ordenados en 23 pares, los cuales son heredados, la mitad de la madre y la otra mitad del padre. De los cromosomas 1 al 22 se denominan autosomas y el par 23 se llama cromosoma sexual y determina el sexo del individuo. Además, contiene dos cromosomas XX para el sexo femenino y un cromosoma X y un cromosoma Y para el sexo masculino.^{1,2}

Las anomalías cromosómicas o cromosomopatías se dividen en dos grandes grupos, las anomalías numéricas, que se presentan cuando falta un par de cromosomas, denominado monosomía o cuando presenta más de dos cromosomas en un par y se conoce como trisomía. El otro gran grupo lo conforman las anomalías estructurales, en donde la estructura propia del cromosoma varía y puede dividirse en duplicaciones, translocaciones, inversiones, deleciones y anillos.^{1,2}

Las alteraciones pueden ser heredadas de los padres o formarse en el individuo. Estas alteraciones pueden ocurrir durante la división celular, en la mitosis o meiosis, dependiendo si es un autosoma o cromosoma sexual; en dichos procesos es donde pueden originarse los errores de la duplicación del cromosoma.^{1,2}

Dentro de los factores de riesgo para presentar alteraciones cromosómicas se pueden mencionar:

- Madre primigesta
- Edad materna mayor a 35 años
- Edad paterna mayor de 45 años
- Antecedente de familiar de cromosomopatía
- Hijo previo con dicha afección.^{17,23}

La edad materna mayor de 35 años es el factor de riesgo que se observa con mayor frecuencia, asociado a estas patologías. Ya que existen fallas en la segregación del cromosoma durante la meiosis, lo que lleva a disminución de la fertilidad y mayor número de abortos.^{3,12}

La edad paterna también se encuentra asociada con daño al ADN, por acortamiento del telómero y apoptosis y conduce a acumulación de mutaciones. La edad de los padres eleva 3 veces el riesgo de tener hijos con alteraciones cromosómicas.^{1,17,23,24}

Existen diversos métodos para la detección de alteraciones cromosómicas los cuales se pueden realizar en el control prenatal de una forma temprana, con el objetivo de conocer la salud del feto, realizar la preparación psicológica y física de la madre, así como la necesidad de atención especializada y multidisciplinaria para el neonato.²⁵

Actualmente, existen métodos no invasivos para su detección como marcadores ecográficos y bioquímicos; y métodos invasivos como la biopsia de vellosidades coriónicas, amniocentesis y cordocentesis, para realizar un diagnóstico por medio del cariotipo fetal.²⁵

A toda madre que llega a control prenatal se le debe proporcionar la información necesaria acerca de su estado y el estado del feto. El personal de salud debe iniciar con la sospecha de riesgo de estas patologías desde que se observan los antecedentes y la edad materna y, en consecuencia, seguir con los exámenes necesarios para descartar la misma.²⁶

Se debe proveer un plan educacional oportuno e integral. Por ello, debe disponerse de la información y material suficiente para detallar los métodos diagnósticos, la evolución de la enfermedad, secuelas y complicaciones, entre otros, de forma multidisciplinaria.²⁶

Si se detecta algún factor de riesgo, se deben practicar pruebas de detección de cromosomopatías fetales, así como incluir la consejería, previo a la realización de los exámenes,

sean invasivos o no, y proporcionar información sobre los riesgos, beneficios y limitaciones, con el consentimiento por escrito de la madre, si es necesaria la utilización de métodos de detección invasivos. Toda esta información debe adquirirse con el objetivo de asesorar y vigilar el embarazo y la resolución del mismo.²⁶

1.2 Clasificación

Las alteraciones cromosómicas se dividen en dos grandes grupos: en el primero se encuentran las alteraciones numéricas, en las cuales se ve afectado el número de cromosomas existentes y se puede encontrar un número mayor o menor al normal. Dentro de este grupo las principales alteraciones son el síndrome de Down, el síndrome de Turner, el síndrome de Edwards y el síndrome de Patau.^{1,2}

El segundo grupo lo conforman las alteraciones estructurales, afecciones donde la alteración se origina en la propia estructura del cromosoma, donde este gana, pierde o intercambia material genético. Este se divide en tres tipos: translocaciones, deleciones y duplicaciones, las cuales originan síndromes que comparten algunas características fenotípicas.

Diversas estructuras de ambos grupos se pueden identificar por medio de ecografías, las cuales orientan a alteraciones cromosómicas y todas se pueden diagnosticar por medio de un cariotipo obtenido por medio de métodos invasivos realizados durante la gestación. La mayoría de estos síndromes originan déficit intelectual y su diagnóstico temprano es de importancia para la orientación de los padres y tratamiento oportuno del infante.^{1,2}

1.2.1 Alteraciones numéricas

Las alteraciones cromosómicas numéricas se originan cuando en lugar de 46 cromosomas se presentan 45 o 47 cromosomas y se les llama monosomía o trisomía, respectivamente. Estas alteraciones son la causa de la mayor parte de los abortos en el primer trimestre de gestación y de enfermedades congénitas de las cuales algunas son incluso incompatibles con la vida.^{1,2}

1.2.1.1 Síndrome de Down

El síndrome de Down, o Trisomía 21 (T21), se origina por una existencia de una copia extra en el cromosoma 21, por una falta de disyunción de este. Es la cromosomopatía más frecuente en el ser humano, se presenta en el 6.5 % de los recién nacidos, provoca el 1.5 % de los abortos y es la causa del 8 % de las anomalías congénitas. Los recién nacidos que nacen con dicha alteración presentan una esperanza de vida entre 25 y 49 años, según las enfermedades asociadas que presenten, en especial, las cardiopatías. ³

Quienes presentan esta alteración cromosómica poseen un fenotipo similar, con características en común como:

- Perfil facial plano
- Reflejo de Moro disminuido
- Hipotonía
- Hiperlaxitud
- Piel redundante en la nuca
- Fisura palpebral oblicua

Y características menos frecuentes como:

- Cardiopatías congénitas como comunicación atrioventricular, comunicación interventricular, comunicación interauricular.
- Alteraciones oftalmológicas, auditivas, genitourinarias, entre otros.³

1.2.1.2 Síndrome de Turner

El síndrome de Turner (ST) se debe a la deficiencia parcial o completa de uno de los cromosomas X en las mujeres, por una disyunción o pérdida del material genético durante la mitosis o meiosis, esta patología es una monosomía por lo que se representa como 45, X. Es la segunda alteración estructural más frecuente que afecta a 1 de cada 25,000 mujeres y es la causa del 99 % de los abortos en el primer trimestre de gestación.⁵

Dentro de las manifestaciones clínicas prenatales se puede encontrar:

- Retardo del crecimiento intrauterino
- Cardiopatías congénitas
- Malformaciones renales
- Aumento del pliegue nucal
- Hydrops fetal
- Higroma quístico nucal

Entre los hallazgos clínicos posnatales, se observa la talla corta presente en el 95 al 100 % de los casos, el cual es el hallazgo más frecuente, observándose de 2 a 3 cm debajo del promedio, con una talla en edad adulta de 142 cm en promedio, asociado a facies de esfinge, bajo peso al nacer, paladar arqueado, orejas de implantación baja, infertilidad en el 99 %, fallo gonadal y escoliosis, entre otros.⁵

Los defectos cardiacos no suelen ser tan frecuentes como en otras aberraciones cromosómicas y se presentan en el 55 % de los pacientes; pero siempre que se encuentran presentes, son el principal problema de salud en las pacientes con esta afección. Suelen presentar déficit de aprendizaje, aunque la mayoría posee inteligencia normal.⁵

1.2.1.3 Síndrome de Edwards

El síndrome de Edwards, o Trisomía 18 (T18), es la tercera alteración cromosómica más frecuente; se presenta en 1 de cada 6,000 neonatos, prevalencia que aumenta proporcionalmente con la edad materna avanzada y se muestra hasta en 1 de cada 500 recién nacidos en madres de 43 años. Presenta una mortalidad del 60 % en los neonatos, con una supervivencia del 2 % a los 5 años de vida.⁶

Esta cromosomopatía se debe a una no disyunción en la mayoría de los casos o por una translocación cromosómica. En esta se han evidenciado más de 130 anomalías, por lo que no se observa un signo patognomónico de la misma.^{6,7}

Dentro de la clínica de esta afección se puede mencionar:

- Retraso del crecimiento

- Hipotonía que evoluciona a hipertonía
- Microcefalia
- Alteraciones oftalmológicas
- Mano trisómica
- Riñón en herradura
- Cardiopatía congénita hasta en el 90 % de los casos^{6,7}

1.2.1.4 Síndrome de Patau

Trisomía 13, o síndrome de Patau (T13), se caracteriza por ser la trisomía menos frecuente, con prevalencia de 1 por cada 5,000 a 20,000 nacimientos. En quienes se realiza diagnóstico prenatal, únicamente el 18 % nacen vivos y de estos, el promedio de vida es de 10 días, desde el nacimiento, por lo que es la trisomía con menor esperanza de vida.⁴

Al igual que las trisomías previamente expuestas, se debe a una no disyunción y da como resultado una copia extra del cromosoma 13. Las manifestaciones clínicas incluyen:

- Holoprosencefalia
- Trastorno del desarrollo psicomotor
- Cardiopatías congénitas 80 % de los casos
- Labio leporino
- Paladar hendido
- Microftalmia
- Hemangioma capilar en la frente
- Hipoplasia pélvica
- Riñón en herradura o poliquístico, etc.⁴

1.2.1.5 Síndrome de Klinefelter

El síndrome de Klinefelter se debe a la alteración en el número de cromosomas sexuales, donde se presentan tres en lugar de dos, siendo estos últimos cromosomas X, representándose como 47, XXY. Se presenta en 1 de cada 660 varones y se caracteriza por ser la principal causa de hipogonadismo primario en el sexo masculino.²⁷

Los neonatos que presentan esta alteración nacen con un fenotipo normal, esto se explica debido a que las características sexuales masculinas se empiezan a desarrollar en la pubertad, principalmente por acción de la testosterona, la cual aumenta en esta etapa. En vista de que las características fenotípicas no se muestran al nacimiento, existe un infradiagnóstico de esta afección y, debido a esto, únicamente el 10 % de los casos se diagnostican previo a esta etapa.²⁷

Las manifestaciones se hacen evidentes principalmente en la pubertad y adolescencia, donde presentan:

- Talla alta
- Falta de aumento de volumen testicular
- Infertilidad
- Ginecomastia
- Osteoporosis
- Dificulta de aprendizaje

Es la causa de que el 11 % presenten azoospermia y el 3 % sean infértiles. Este es el motivo más frecuente de infertilidad en el sexo masculino. Los pacientes presentan además un pronóstico favorable, únicamente 2 o 3 años menos de la vida media de los hombres en general.²⁷

1.2.2 Alteraciones estructurales

Las cromosomopatías estructurales ocurren cuando hay alteración en la estructura del cromosoma o en alguna parte del mismo. El número total de los cromosomas se mantiene, lo que varía es la ordenación, por lo que se puede perder, ganar o cambiar material genético.^{1,2}

1.2.2.1 Translocaciones

Dentro de las alteraciones estructurales se encuentran las cromosomopatías por translocación, las cuales se deben al intercambio de material genético de forma errónea, por una segregación anómala.²⁸

Las translocaciones se dividen en tres grupos: balanceadas, desbalanceadas y recíprocas. El primer grupo no pierde ni gana material genético, por lo que el individuo tiene apariencia normal, con pocas secuelas, como fertilidad reducida y riesgo de transmitir desequilibrio

a su descendencia. El segundo grupo, las translocaciones desbalanceadas, se debe a la ganancia o pérdida de material genético y es responsable de patologías. El tercer grupo, llamado translocaciones recíprocas, se debe a la ruptura de dos cromosomas no homólogos en el que se intercambian fragmentos, pero el número de cromosomas no se altera.^{28,29}

La translocación Robertsoniana es la más frecuente de las aberraciones cromosómicas estructurales, se presenta en 1 de cada 1,000 recién nacidos y se debe a cromosomas acrocéntricos que realizan una transferencia completa de un cromosoma a otro.^{28,29}

1.2.2.2 Deleciones

Cromosomopatía estructural en la cual existe pérdida o inactividad de material genético, se puede perder únicamente nucleótidos del ADN o todo un fragmento del cromosoma. Esta alteración puede causar únicamente cambios en la conducta y fenotipo hasta patologías que disminuyen la calidad y esperanza de vida.³⁰

Los siguientes síndromes son infrecuentes, pero se mencionan debido a la importancia de su diagnóstico temprano, ya que la calidad y esperanza de vida pueden aumentar si el tratamiento inicia de forma temprana.

1.2.2.2.1 Síndrome de Prader-Willi

Patología poco frecuente que se observa en 1 por cada 15,000 a 25,000 neonatos. Es causada por la pérdida o inactividad de genes paternos en la región q11-q13 del cromosoma 15. Las manifestaciones de esta enfermedad se deben a una disfunción hipotalámica. Dentro de las primeras manifestaciones que se observan, se encuentran la dificultad para la succión, letargia y fallo en el medro.^{31,32}

Posteriormente se puede desarrollar:

- Dificultad en el aprendizaje
- Trastornos de conducta
- Trastornos endocrinos como obesidad, hiperfagia, hipogonadismo, insuficiencia adrenal central, lo que eleva la mortalidad de estos pacientes un 3 % antes de los 30 años.

- Déficit de la hormona del crecimiento, lo que implica déficit intelectual hasta el 85 % de los casos.^{31,32}

Su diagnóstico temprano es de importancia, pues los signos varían con la edad del infante, por lo que su reconocimiento temprano o de preferencia su diagnóstico prenatal, es de suma importancia para el inicio del tratamiento multidisciplinario y elevación de la esperanza de vida.^{31,32}

1.2.2.2.2 Síndrome de Angelman

El síndrome de Angelman se presenta en 1 por cada 10,000 a 40,000 recién nacidos. Es una alteración cromosómica estructural debida a la inactividad de la región 15q11-13.³³

Dentro de las principalmente manifestaciones se encuentra:

- Déficit intelectual
- Ausencia de lenguaje
- Disposición facial de felicidad excesiva con episodios de risa inmotivada
- Trastornos del movimiento
- Características del espectro autista
- Epilepsia, en el 90 % de los casos que se presentan, ya que están implicados los genes que codifican el receptor de GABA
- Dificultad para la alimentación por incoordinación entre la succión y deglución.³³

El retraso en el desarrollo psicomotor se empieza a observar alrededor de los 6 a los 12 meses de edad.³³

1.2.2.2.3 Síndrome de Cri-Du-Chat

El síndrome de Cri-Du-Chat, también llamado síndrome de Maullido o síndrome de Lejeune, es una alteración cromosómica estructural por delección del brazo corto del cromosoma 5, que se presenta en 1 de cada 50,000 neonatos. Recibe su nombre por un llanto característico que semeja el maullido de un gato, el cual se debe a hipoplasia laríngea y estridor laríngeo.³⁴

Dentro de las características del síndrome se pueden encontrar:

- Bajo peso al nacer
- Hipotonía
- Déficit intelectual
- Microcefalia con asimetría craneal
- Alteraciones oftalmológicas
- Hipoplasia de huesos nasales
- Micrognatia
- Cardiopatías congénitas
- Luxación de caderas
- Alteraciones y malformaciones a nivel digestivo, cardiovascular, renal, genital, cerebral y vertebral.³⁴

El pronóstico de estos pacientes depende de las malformaciones que presente.³⁴

1.2.1.3 Duplicación

Alteración genética que implica la producción de una o más copias de una región de un cromosoma de una manera errónea. Ejemplo de una alteración por duplicación cromosómica es el síndrome de Pallister-Killian el cual se debe a una tetrasomía del brazo corto del cromosoma 12. Es una patología poco frecuente, ya que únicamente se presenta en 1 por cada 25,000 recién nacidos.³⁵

Dicho síndrome es caracterizado por:

- Falta de cabello en región frontotemporal
- Arco de cupido marcado
- Hallazgos no específicos como déficit intelectual, hipotonía, sordera, convulsiones, malformaciones craneofaciales, ano-rectales, entre otros.

Como marcadores prenatales se puede observar: fémures cortos, polihidramnios y hernia diafragmática.^{35,36}

Debido a que las alteraciones cromosómicas representan una causa importante de abortos espontáneos, de enfermedades congénitas y de la disminución de la calidad y esperanza de vida, deviene importante su identificación y esta debe iniciarse desde la primera consulta obstétrica y la valoración del riesgo que cada gestante posee de obtener un feto con alteraciones cromosómicas. Dicha posibilidad se basa principalmente en la edad materna, edad gestacional y antecedentes de embarazo con diagnóstico de alguna aneuploidía.³⁷

La edad materna es el principal factor de riesgo de presentar alteraciones cromosómicas, y debe tomarse en cuenta para la selección de pacientes, principalmente para Trisomía 21. Sin embargo, en otras patologías como el síndrome de Turner, la edad materna avanzada no forma parte de los factores de riesgo.²⁴

A pesar de esto, en la actualidad se conoce que la edad materna como criterio único de factor de riesgo para alteraciones cromosómicas no es adecuado, ya que se ha demostrado que hasta el 80 % de los pacientes con cromosomopatías tienen madres menores de 35 años.³⁸

Por esta razón, es necesario disponer de otros métodos para la selección de pacientes con riesgo y de esta forma realizar los estudios pertinentes para su detección y/o diagnóstico, por lo que se diseñaron marcadores ultrasonográficos los cuales se pueden asociar a diversas patologías. Dentro de estas se encuentran las aneuploidías; no obstante, para conocer lo anormal primero se debe reconocer lo normal, por lo que es importante revisar las estructuras fetales y su morfología normal, previo al estudio de patologías. El diagnóstico de las mismas se puede realizar por medio de métodos invasivos como amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas y cordocentesis.³⁸

CAPÍTULO 2

MÉTODOS NO INVASIVOS: ECOGRAFÍA

Sumario

- Generalidades
- Indicaciones
- Biometría fetal
- Estudio anatómico
- Marcadores ultrasonográficos
- Resumen por síndromes de las alteraciones detectadas por ultrasonido
- Costo del cribado ecográfico
- Disponibilidad en Guatemala
- Ventajas de la utilización de marcadores ecográficos para la detección de alteraciones cromosómicas
- Desventajas de la utilización de marcadores ecográficos para la detección de alteraciones cromosómicas

2.1. Generalidades

Ultrasonido, ecografía o ultrasonografía son los diversos nombres con los cuales se conoce la técnica diagnóstica no invasiva, en tiempo real, la cual reproduce imágenes del interior del organismo. Estas se detectan por medio de un transductor, el cual convierte las ondas de sonido, con una frecuencia arriba de 20 KHz, en imágenes.⁹

Esta técnica se divide en ultrasonido anatómico, que reproduce las imágenes internas del cuerpo, y el ultrasonido funcional, que combina el movimiento y la velocidad. Para lograr observar las estructuras internas del organismo, se utiliza el transductor, compuesto por un cristal cerámico, denominado piezoeléctrico. Su función es detectar y transformar la energía transmitida por ecos del interior del cuerpo, por medio de ondas sonoras. La imagen se forma en la pantalla cuando la corriente eléctrica atraviesa los cristales del transductor y los refleja por medio de una escala de grises.⁹

Esta escala de grises depende de la transmisibilidad de las ondas sonoras por la estructura observada. El agua es el elemento que mejor transmite las ondas sonoras por lo que se produce una imagen negra, llamada anecoica. La grasa transmite en menor cantidad las ondas sonoras por lo que se conoce como hipoecoico. Seguido de órganos y músculos a los que se llaman ecoico y por último aire y hueso, que no transmiten ondas sonoras a través de su estructura, por lo que se observan de color blanco y esto se denomina hiperecoico.⁹

Gracias a esta cualidad, se pueden evaluar diversas estructuras del feto, como la translucencia nuchal y el hueso nasal, entre otros. La utilización del ultrasonido es segura en el

feto. Sin embargo, existen estudios en animales que demuestran daño por efecto térmico causado por el ultrasonido, el cual es directamente proporcional al tiempo de su utilización, principalmente si es con Doppler, sin importar si se trata de Doppler color o Doppler pulsado. No hay suficiente evidencia de este efecto en humanos, por lo que es responsabilidad del operador tomar las debidas precauciones, limitando la duración en la utilización del ultrasonido, principalmente si es Doppler.⁹

El equipo ultrasonográfico para realizar una exploración fetal debe de contar, como mínimo, con las siguientes características:

- Ecógrafo o ultrasonido en escala de grises y en dos dimensiones (2D)
- Transductores transabdominal y transvaginal
- Capacidades para congelar imágenes y zoom
- Botón para hacer medidas
- Capacidad de imprimir/guardar imágenes
- Mantenimiento y servicio regular.⁹

2.2 Indicaciones

Se debe practicar por lo menos un ultrasonido durante el primer trimestre de gestación. La finalidad es obtener información sobre la viabilidad del feto, confirmar gestación intrauterina, precisar la edad gestacional, el número de fetos, evaluar la corionicidad, la amnionicidad y detectar anomalías fetales. Con el objetivo de determinar la salud del feto y de la madre, para orientar el seguimiento del control prenatal y realizar un plan para la atención del parto.^{39,40}

La primera exploración ecográfica debe realizarse cuando la madre tenga entre 11 semanas y 13 semanas con 6 días de edad gestacional. Los aspectos que se deben evaluar en esta etapa se encuentran en la Tabla 1, junto a los objetivos de cada uno. El ultrasonido del primer trimestre tiene los siguientes objetivos:

1. Determinación del embarazo intrauterino
2. Evaluación de la viabilidad
3. Número de fetos, corionicidad y amnionicidad
4. Realización de medidas tempranas del embarazo
 - a. Diámetro de saco gestacional
 - b. Longitud Cráneo-rabadilla o cráneo-caudal
5. Mediciones fetales

- a. Longitud cráneo-rabadilla (CRL)
 - b. Circunferencia cefálica (CC)
 - c. Diámetro biparietal (DBP)
 - d. Circunferencia abdominal (CA)
 - e. Longitud de fémur (LF)
6. Determinación de edad gestacional
 7. Evaluación de anatomía fetal^{39,40}

Tabla 1

Aspectos a evaluar en la ecografía del primer trimestre de gestación

Aspectos	Objetivos
Determinación de embarazo intrauterino	Descartar embarazo ectópico
Evaluación de viabilidad	Descartar: <ul style="list-style-type: none"> • Aborto • Embarazo anembriónico
Mediciones tempranas	Determinar edad gestacional Evaluar crecimiento fetal Descartar muerte fetal
Mediciones fetales	Determinar edad gestacional Dar seguimiento de crecimiento fetal Descartar anomalías fetales Descartar RCIU temprano
Edad gestacional	Correlacionar con fecha de última menstruación o regla (FUR) Dar seguimiento de crecimiento fetal Obtener fecha probable de parto, en caso de no tenerla por medio de FUR.

Fuente: elaboración propia, con información de Isuog.org.¹⁰

2.3 Biometría fetal

2.3.1 Longitud cráneo-rabadilla (CRL)

La longitud cráneo-rabadilla, cráneo-caudal o cráneo-raquis, es una de las mediciones que se puede realizar por medio de ecografía transabdominal o transvaginal. Se determina realizando un corte sagital del embrión, idealmente horizontal, en posición neutral, ni en flexión ni en extensión, (se observa líquido amniótico entre la barbilla y el pecho), se realiza una amplificación de la imagen, para que esta ocupe la mayor parte de la pantalla. Se procede a

realizar la medición en plano mediosagital, desde el borde del cráneo a la parte más distal de la porción caudal, sin incluir otras estructuras.^{13,39,40}

2.3.2 Edad gestacional

A partir de la sexta semana de gestación y antes de las 14 semanas, se puede utilizar la medición de la longitud cráneo-caudal, por medio de ecografía, para estimar la edad gestacional. La fecha ideal para su estimación es entre las 10 y 14 semanas, mientras el embrión mida entre 30 y 84 mm de longitud.¹⁰

Posteriormente, cuando el feto ya mide más de 84 mm o tiene más de 14 semanas, la exploración fetal se inicia tomando las medidas de la cabeza fetal; y la edad gestacional se obtiene por medio de un cálculo que realiza el ultrasonido utilizando las medidas de la circunferencia cefálica, el diámetro biparietal, la circunferencia abdominal y la longitud del fémur en conjunto.¹⁰

2.3.3 Circunferencia cefálica y diámetro biparietal

A partir de las 11 semanas, el feto ya posee osificación completa del cráneo. Este debe ser evaluado en los planos axial y coronal.¹⁰

Se realiza un corte en plano axial, donde se observen los ventrículos laterales, la línea media o falso cerebro, el cavum septum pellucidum y el contorno definido de la bóveda craneal. Cuando se observan estos elementos, se procede a realizar la medición de la circunferencia cefálica con los calipers para realizar una elipse; se colocan en la periferia del cráneo; luego, en el mismo plano, se mide el diámetro biparietal, desde el borde externo de la tabla anterior del cráneo al borde interno de la tabla posterior.^{10,40}

Una circunferencia cefálica y un diámetro biparietal aumentado puede orientar al diagnóstico de hidrocefalia, el cual presenta relación con la Trisomía 18; sin embargo, en el primer trimestre, los ventrículos se encuentran llenos de líquido, por lo que da la impresión de dicha patología.³⁹

En contraposición, mediciones por debajo del percentil para la edad gestacional o que no tengan concordancia con las mediciones pueden constituir diagnóstico de microcefalia, la cual se asocia a Trisomía 13, Trisomía 18 y síndrome Cri-du-chat, entre otros.²

Asimismo, al evaluar dichas estructuras, se aprecian los ventrículos laterales, donde se pueden observar defectos ventriculoseptales, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelosa, entre otros, los cuales presentan relación con la Trisomía 21.³⁹

2.3.4 Circunferencia abdominal

La circunferencia abdominal se mide en plano transversal, el cual debe ser simétrico, donde se observe la vena umbilical como trayecto corto y la cámara gástrica, pero no se deben observar los riñones. Se procede a medir con los calipers en elipse, se colocan en el borde externo de la piel del feto.^{10,13,40}

Al realizar esta medición, se puede evaluar la integridad de la pared abdominal. Existe una hernia fisiológica la cual se resuelve antes de la semana 11, posterior a esta se debe evaluar la integridad para descartar onfalocele y gastrosquisis, los cuales tienen asociación con la Trisomía 18 y Trisomía 13.^{13,40}

2.3.5 Longitud del fémur

Por último, el plano adecuado para la medición de la longitud del fémur, es en donde se observen los extremos osificados de la metáfisis; en este no se debe incluir la epífisis distal.¹⁰

Debe existir concordancia entre la edad gestacional por la circunferencia cefálica y la longitud del fémur; de no ser así, se deben corroborar las mediciones y la técnica. De existir verdadera discordancia, se debe sospechar microcefalia o espina bífida, si la circunferencia cefálica es menor; o displasia o síndrome de Down, si la longitud del fémur es la menor. Se recomienda revisar las tablas de edad gestacional para comparar por percentiles.¹⁰

Estas mediciones se resumen en la Tabla 2, las cuales no deben ser utilizadas después de la semana 24 para estimar la edad gestacional, pues no es confiable la medida de cada estructura por el tamaño y posición que puede adoptar el feto. A partir de esta edad, dichas estructuras se utilizan únicamente para estimar el peso fetal, el tamaño y velocidad de crecimiento.^{10,40}

Tabla 2
Biometría fetal

Medición fetal	Plano anatómico y estructuras a considerar
Longitud cráneo caudal	<ul style="list-style-type: none"> • Plano mediosagital • Posición neutral • Amplificación • Borde del cráneo a la parte más distal de la porción caudal
Circunferencia cefálica	<ul style="list-style-type: none"> • Plano transverso • Estructuras: <ul style="list-style-type: none"> ○ Línea media ○ Ventrículos laterales ○ Cavum septum pellucidum • Forma de elipse • Borde fuera de bóveda craneal
Diámetro biparietal	<ul style="list-style-type: none"> • Plano transverso • Estructuras: <ul style="list-style-type: none"> ○ Línea media ○ Ventrículos laterales ○ Cavum septum pellucidum • Línea media • Borde externo de tabla anterior a borde interno de tabla posterior
Circunferencia abdominal	<ul style="list-style-type: none"> • Plano transversal • Estructuras: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vena umbilical en trayecto corto ○ Burbuja gástrica • No se deben observar los riñones • Forma de elipse
Longitud femoral	<ul style="list-style-type: none"> • Extremos osificados de metáfisis • No incluir epífisis • Comparar con CC

Fuente: Elaboración propia, con información de ISUOG.org, Entrenamiento Básico ISUOG Biometría Fetal.¹³

2.4 Estudio anatómico

Se conoce que el momento ideal para realizar un ultrasonido estructural de la anatomía fetal es entre las 20 y 24 semanas de gestación, por lo que esta evaluación no se realiza de rutina durante el primer trimestre de gestación. Sin embargo, es importante conocer la anatomía fetal normal, para identificar las anomalías, cuando estas se presenten, ya que su detección precoz

inicia en el primer trimestre de gestación, principalmente en las gestantes que presenten factores de riesgo como, antecedentes de diabetes y cardiopatías, entre otros.^{39,40}

La Tabla 3 muestra las estructuras que ya deben estar presentes en el ultrasonido que se realiza en el primer trimestre de gestación. Donde se incluyen estructuras que pueden no estar presentes al momento del estudio, como, por ejemplo, que no se observe la vejiga, por encontrarse vacía en el momento del estudio. No obstante, esto no justifica la realización de estudios extras a la ecografía del segundo trimestre, en donde se realiza un estudio más detallado de cada estructura anatómica fetal.¹⁰

Tabla 3
Estructuras a evaluar en ecografía del primer trimestre de gestación

Órgano	Obligatorio	Opcional
Cabeza	<ul style="list-style-type: none"> • Línea media de la hoz cerebral • Ventrículos con plexos coroideos 	<ul style="list-style-type: none"> • Ojos cristalinos • Hueso nasal • Perfil normal • Labios íntegros
Cuello	<ul style="list-style-type: none"> • Translucencia nucal (TN) de grosor normal 	
Columna		<ul style="list-style-type: none"> • Piel subyacente íntegra
Tórax	<ul style="list-style-type: none"> • Campos pulmonares simétricos • No derrames 	<ul style="list-style-type: none"> • Cuatro cámaras cardíacas
Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> • Estómago en cuadrante superior izquierdo • Inserción de cordón umbilical normal 	<ul style="list-style-type: none"> • Vejiga • Riñones
Extremidades	<ul style="list-style-type: none"> • Cuatro extremidades 	<ul style="list-style-type: none"> • Orientación normal
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Anatomía placentaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Tres vasos en el cordón umbilical

Fuente: Elaboración propia, con información de ISUOG.org¹⁰

El estudio anatómico se inicia con la evaluación de la cabeza: se debe observar que el cráneo sea simétrico y se encuentre íntegro, con el objetivo de descartar anomalías del tubo neural. La medición del diámetro biparietal y la circunferencia cefálica se compara con el diámetro abdominal y con las tablas de los percentiles de la edad gestacional. Esto constituye una técnica para descartar microcefalia o macrocefalia, los cuales se pueden asociar a aneuploidías.⁴⁰

Antes de las 14 semanas de gestación, las estructuras que más destacan son los ventrículos laterales, los cuales se encuentran llenos de líquido, hallazgo completamente normal. Una interpretación errónea puede hacer diagnóstico de hidrocefalia, la cual se debe de corroborar

con estudios complementarios. También se pueden apreciar los hemisferios cerebrales, separados por la fisura interhemisférica y la hoz cerebral, todas estas estructuras son visibles al momento de la evaluación.^{39,40}

A partir de las 11 semanas y antes de las 14 semanas, se puede evaluar la fosa posterior, como parte de las pruebas para detección de defectos del tubo neural.³⁹

De igual forma, se puede evaluar la translucencia nucal, el perfil facial, incluyendo los huesos nasales, la mandíbula y la integridad de los labios, como parte del cribado de aneuploidías. Además, se visualizan las órbitas y los cristalinos.^{10,39}

La columna vertebral se examina en plano longitudinal y transversal, con el fin de identificar piel intacta para descartar defectos del tubo neural.³⁹

Se procede a evaluar el tórax y todas sus estructuras. Los campos pulmonares se ven como una estructura ecogénica homogénea, sin evidencia de anomalías, como derrame pleural o falta de continuidad del diafragma.^{39,40}

La mejor evaluación cardíaca se realiza en esta etapa, aunque no se realiza de rutina. Se examina que se encuentre del lado izquierdo del tórax, la posición normal, con la presencia de sus cuatro cámaras cardíacas, dos aurículas y dos ventrículos, sin aumento en el tamaño de estos y separados por un tabique. Además, la medición de la frecuencia cardíaca: el rango normal es entre 120 a 160lpm. En este apartado, esta última medición referida resulta la única de importancia que se realice de forma rutinaria en todos los ultrasonidos efectuados a la gestante. La mayoría de alteraciones cromosómicas, dentro de las principales –las trisomías 21, 13 y 18–, entre otras, presenta relación con malformaciones cardíacas y variaciones en la frecuencia cardíaca, principalmente observada en la trisomía 18.^{10,11,39,40}

Se examinan los órganos abdominales que se encuentren en su posición normal;

- Estómago lado izquierdo e intrabdominal
- Vejiga llena de líquido
- Dos riñones paravertebrales
- Por medio de Doppler color, se puede valorar la presencia de las dos arterias renales
- Inserción del cordón umbilical
- Presencia de 2 arterias y 1 vena en el cordón umbilical
- Descarte de la presencia de quistes

- Revisión de la pared abdominal para que no posea pérdida de la integridad a nivel de la inserción del cordón umbilical (antes de las 12 semanas puede existir una hernia umbilical fisiológica)^{39,40}

Se deben observar cuatro extremidades, dos superiores y dos inferiores, etapa en la que ya se pueden observar los dedos, valorando su integridad y movimiento mientras se realiza el ultrasonido.^{10,39}

Los genitales externos aún no se encuentran desarrollados durante esta etapa, únicamente se puede apreciar el tubérculo genital. La probabilidad de que el feto sea de sexo femenino, si se presenta en ángulo abierto es del 75 %. Si se encuentra en ángulo cerrado, posee el 75 % de que sea de sexo masculino.³⁹

La evaluación de la placenta en este período del embarazo no es tan específica, pero no por ello, menos importante. Se evalúa su estructura, y se descarta la presencia de masas y quistes. La localización de la placenta en esta etapa únicamente se describe como anterior, fúndica o posterior, aunque esta se confirma posteriormente.⁴⁰

2.5 Marcadores ultrasonográficos

Por medio de la ecografía se evalúan los marcadores ecográficos. También denominado *Screening* de cromosopatías, permite detectar estructuras o funciones anormales en el feto, por medio de métodos no invasivos. La evaluación de los marcadores ecográficos admite detectar si el feto presenta alguna malformación que ponga en riesgo su vitalidad.¹¹

La anatomía fetal se puede observar con adecuada definición a partir de la octava semana de gestación, por esta razón es que a partir de esta fase es óptima la evaluación fetal. En esta etapa se pueden detectar de forma temprana, algunas anomalías anatómicas, sin embargo, varias de estas suelen ser transitorias.^{37,41}

Indicaciones para el estudio prenatal de anomalías cromosómicas:

- Hijo previo con alguna aneuploidía
- Aborto espontáneo a repetición
- Antecedente familiar de malformaciones congénitas
- Hallazgos ultrasonográficos de malformaciones fetales
- Marcadores ecográficos y bioquímicos que orienten a aneuploidias
- ADN fetal libre en sangre materna que indique alto riesgo.²⁴

Los marcadores ecográficos se dividen en dos grupos: mayores y menores o primarios y secundarios, respectivamente. The Fetal Medicine Foundation (FMF) describe como marcadores mayores aquellos que disminuyen la calidad de vida o ponen en riesgo la misma y marcadores menores los que no causan dichas implicaciones, a excepción de estar asociados a anomalías cromosómicas.^{11,41}

Para la mayoría de autores, los marcadores mayores son: la translucencia nual, hueso nasal, regurgitación tricuspídea y el ductus venoso. La evaluación en conjunto se denomina “test combinado” y presenta una tasa de 93 % al 96 % de detección de cromosomopatías.^{11,38,42}

Los marcadores secundarios reciben diversos nombres: marcadores blandos, suaves o menores. Se puede mencionar: intestino hiperecogénico, huesos largos cortos y pielectasia, entre otros. La detección de múltiples marcadores blandos aumenta el riesgo de aneuploidías. Algunos de estos marcadores son transitorios y se resuelven en el tercer trimestre.^{11,41,43}

Por medio de la asociación de marcadores primarios y secundarios, se puede detectar hasta el 75 % de las cromosomopatías en el primer trimestre de gestación. Esta tasa aumenta cuando los marcadores ecográficos se asocian con marcadores bioquímicos como hCG (Gonadotropina coriónica humana) y PAPP-A (Proteína plasmática A asociada al embarazo) del suero materno.¹²

La importancia de su realización en la etapa temprana del embarazo es ofrecerle asesoría a la madre y, en países donde es permitido, la terminación del embarazo. La importancia de realizarlos en el primer trimestre se debe a que, en el segundo trimestre de gestación, la tasa de detección de marcadores mayores disminuye hasta el 40 % y en el tercer trimestre únicamente sirven para detectar malformaciones de apareamiento tardío y proveer información para la atención postparto.^{12,44}

La translucencia nual es el marcador con más relevancia para el tamizaje de cromosomopatías y por lo mismo es el más estudiado; este, asociado a otros marcadores, constituye un método confiable para la detección de alteraciones cromosómicas. Los marcadores ecográficos son los métodos más utilizados debido a su riesgo casi nulo de complicaciones o efectos secundarios a su realización.¹¹

2.5.1 Marcadores ultrasonográficos mayores

2.5.1.1 Translucencia nual

La translucencia nual (TN) es el tejido celular subcutáneo normal, entre la piel y la columna vertebral, como se observa en la Ilustración 1. Cuando las proteínas de la matriz extracelular del tejido conectivo, principalmente colágeno tipo IV, sufren alguna alteración, se

produce una acumulación aumentada, como se observa en la Ilustración 2. También se puede explicar por un desarrollo anormal del sistema linfático con acumulación de linfa.^{38,44}

La evaluación por ultrasonido se resume en la Tabla 4; esta debe realizarse entre las 10 y las 14 semanas de gestación. El líquido linfático acumulado entre la piel y la columna, se observa como eco negativo, puede contener septos o tabiques, el cual se puede llegar a resolver de forma espontánea en el segundo trimestre, ya que es un marcador transitorio o bien, evolucionar a higroma quístico o edema nuchal.^{38,41,47}

Su presencia, aumentada por arriba del 95 percentil para la edad gestacional, significa un riesgo principalmente para Trisomía 21, ya que se presenta hasta en el 80 % de los casos. Además, representa riesgo para la Trisomía 13, 18 y síndrome de Turner, también supone riesgo de presentar cardiopatías, por lo que este hallazgo constituye una indicación para realizar un ecocardiograma fetal y se debe de seguir un protocolo para su estudio como se observa en la Gráfica 1. Este marcador presenta una tasa de diagnóstico entre 85 % a 95 % y es el marcador con más asociación con aneuploidías.⁴⁵⁻⁴⁷

Por medio de la medición de la TN y de la edad materna, se puede detectar entre el 75 % al 80 % de los fetos aneuploides. Este puede ser un hallazgo sin implicaciones patológicas hasta en el 4.5 % de los fetos euploides.⁴⁸⁻⁵⁰

Tabla 4
Protocolo de evaluación según FMF

Generalidades	Imagen	Medición
<ul style="list-style-type: none"> Realizarlo entre las 11 a 13.6 SDG Con una longitud coronilla-rabadilla entre 45-84 mm 	<p>Cabeza y tórax deben ocupar el 75 % de la pantalla</p>	<p>“Las medidas deben tomarse con el borde interior de la línea horizontal de las pinzas colocadas en la línea que define el grosor de la translucidez nuchal; la barra transversal de la pinza debe ser tal que sea apenas visible, ya que se fusiona con la línea blanca del borde, no en el líquido nuchal.”</p>
<p>Vía transabdominal y transvaginal</p>	<p>Corte: sagital media</p> <ul style="list-style-type: none"> Anterior: punta ecogénica de la nariz y forma rectangular del paladar Centro: diencéfalo translúcido Posterior: membrana nuchal 	<ul style="list-style-type: none"> Medir parte más amplia de la translucidez Tomar más de una medición y registrar la máxima medición
<p>Feto en posición neutra</p>	<p>Reducir la ganancia, para evitar subestimación de la medida</p>	<p>En casos especiales, como la presencia de cordón umbilical alrededor del cuello del feto, las medidas se toman por encima y por debajo de este, luego se realiza un promedio.</p>

Fuente: elaboración propia, con información de isuog.org y The Fetal Medicine Foundation. ^{10,47}

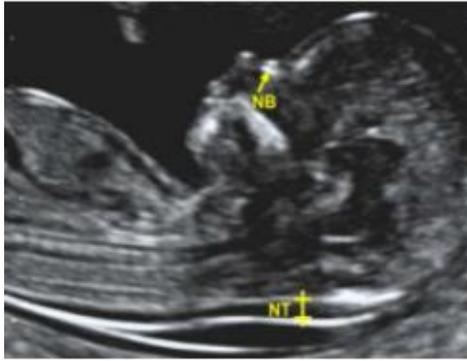
El rango normal de la TN es de 2.5 a 2.9 mm y el riesgo de cromosomopatías aumenta hasta un 35 % con el hallazgo de una TN como marcador único, cuando este es mayor de 3 mm, independiente de la longitud cráneo-rabadilla (LCR). Sin embargo, para ser más exactos se clasifica el aumento del líquido cefalorraquídeo, dependiendo de la longitud cráneo-rabadilla, como se muestra a continuación.⁴⁴

Valor anormal de LCR según longitud cráneo-rabadilla:

- LCR 45-55 mm: ≥ 2.3 mm
- LCR 56-67 mm: ≥ 2.5 mm
- LCR 68-84 mm: ≥ 2.8 mm⁴⁴

Ilustración 1

Translucencia nucal normal



Fuente: imagen tomada de Fetal Medicine Foundation.⁴⁷

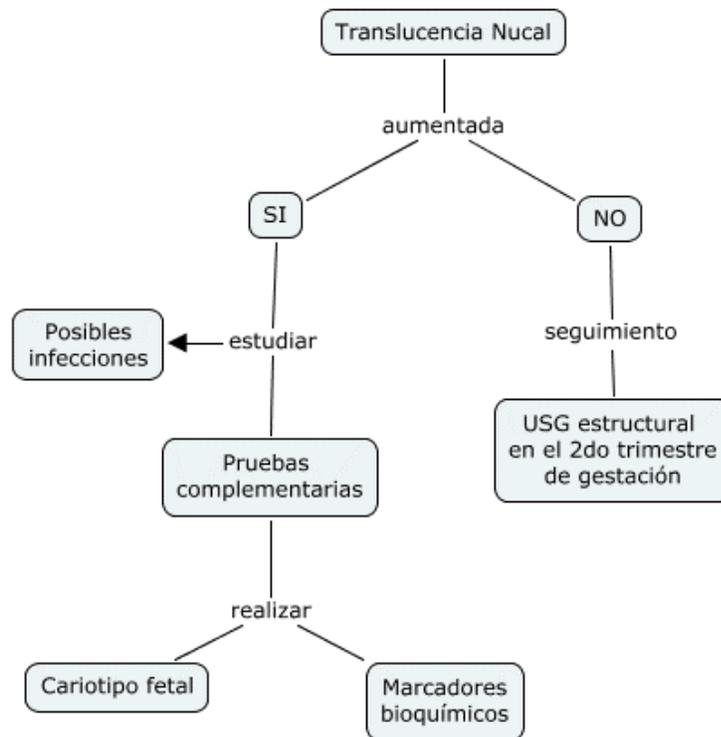
Ilustración 2

Translucencia nucal aumentada



Fuente: imagen tomada de Fetal Medicine Foundation.⁴⁷

Gráfica 1
Algoritmo del estudio de la TN



Fuente: elaboración propia, con información de Etchegoimberly V, Garat F, Alonzo I, De Agostini M.⁴²

2.5.1.2 Hueso nasal

En el primer trimestre de gestación, más específicamente en la semana 11 a la 13, el hueso nasal puede encontrarse hipoplásico o puede no ser visible, caso en el cual, se denomina como ausente. Esto se hace evidente en el 60 % al 70 % de los casos con síndrome de Down, hasta en el 50 % de los pacientes con síndrome de Edwards y en el 30 % con síndrome de Patau. Sin embargo, esta alteración estructural se puede presentar en fetos cromosómicamente normales, con una tasa del 0.2 % al 2.2 %. Por lo anterior, se recomienda su interpretación en conjunto con otros marcadores como la translucencia nucal y la edad materna, para mejorar la tasa de detección de dichas anomalías.^{11,24,51}

El hallazgo de hueso nasal hipoplásico o ausente cuenta con una sensibilidad de 41 % y una especificidad de 100 % para la detección prenatal de trisomía 21. Su hallazgo contribuye a la disminución de la necesidad de realizar procedimientos invasivos.^{38,51}

En el ultrasonido del primer trimestre la longitud del hueso nasal no muestra importancia, únicamente su presencia o ausencia, a pesar de esto, es considerado como hipoplásico cuando este posee una longitud menor de 2.5 mm.^{38,51}

En la semana 11 y a inicios de la semana 12, el hueso nasal puede estar ausente de forma fisiológica, ya que su osificación finaliza en esta etapa. Por tal razón, se tomarían en cuenta otros factores de riesgo y su evaluación se retrasaría por lo menos una semana.^{11,52}

2.5.1.3 Regurgitación tricuspídea

Por medio del Doppler y la evaluación cardiaca, se puede detectar insuficiencia de la válvula tricuspídea, que se presenta como una regurgitación tricuspídea, la cual se asocia con alteraciones cromosómicas, anomalías cardiacas y, por las mismas causas, con aumento de la translucencia nuchal.^{11,24,52}

Este marcador cuenta con una sensibilidad del 50 % y una especificidad de más del 98 %. Dicha insuficiencia está presente en el 55 % de los fetos con síndrome de Down y únicamente en el 1 % de los pacientes sin otras alteraciones o euploides. También es un hallazgo frecuente en el síndrome de Patau y en el síndrome de Edwards, presentándose en el 33 % de los fetos con dichas alteraciones. En la Gráfica 2 se muestra una comparación de estos aspectos.^{11,52}

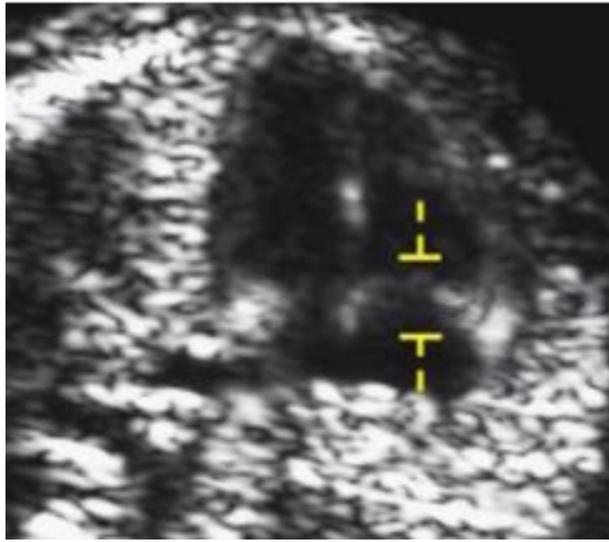
Debido a lo anterior, su evaluación en esta fase, forma parte del tamizaje de cromosomopatías en el primer trimestre de gestación. En el cribado combinado, se llega a una tasa del 90 al 95 % de detección.⁵²

El procedimiento para la evaluación del flujo tricuspídeo, se obtiene al tener un corte de las cuatro cámaras del corazón fetal, como se puede observar en la Ilustración 3 y se evalúa por medio de Doppler pulsado de la válvula tricuspídea. La evaluación de este es satisfactoria cuando se observan ondas normales por medio de Doppler pulsado, como se aprecia en la Ilustración 4. Cuando existe insuficiencia, se produce una regurgitación que ocupa más del 60 % de la sístole y una velocidad >60 cm/s, como se muestra en la Ilustración 5.¹¹

Este marcador ultrasonográfico es un indicador para la realización de un ecocardiograma fetal en el segundo trimestre de embarazo, ya que se considera un factor de riesgo para la presencia de alguna alteración cromosómica o defecto cardiaco.¹¹

Ilustración 3

Corte de las cuatro cámaras del corazón fetal



Fuente: imagen toma de Fetal Medicine Foundation.⁵²

Ilustración 4

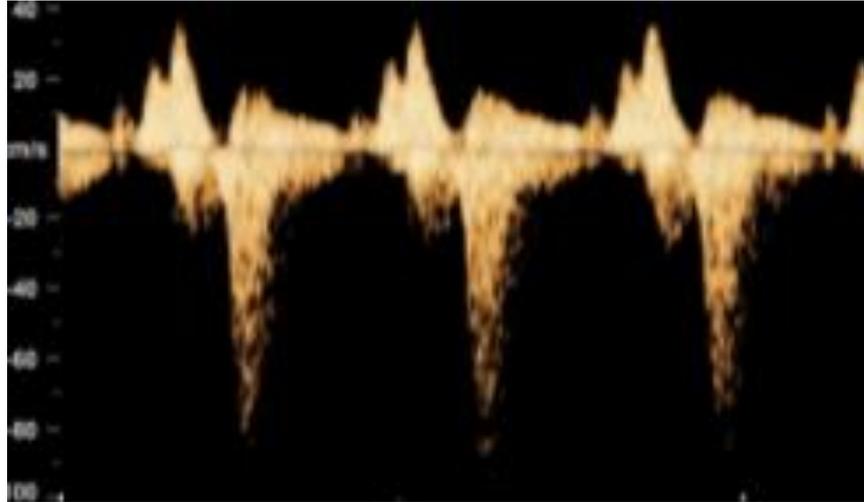
Onda de flujo normal a través de la válvula tricuspídea



Fuente: imagen toma de Fetal Medicine Foundation.⁵²

Ilustración 5

Onda creada por regurgitación a través de la válvula tricúspide



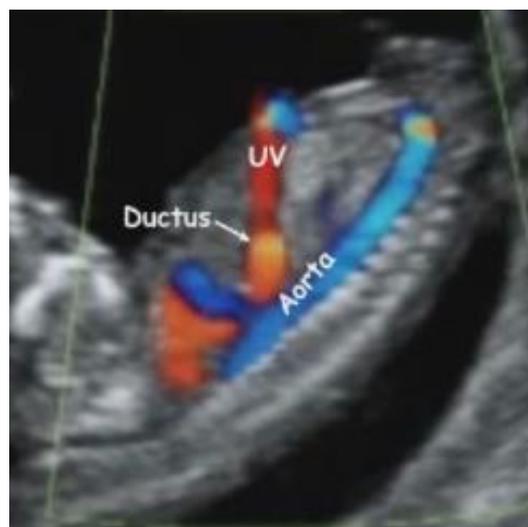
Fuente: imagen toma de Fetal Medicine Foundation.⁵²

2.5.1.4 Doppler de ductus venoso

El ductus venoso es una estructura vascular que conecta la vena cava inferior con la porción final de la vena umbilical, como se muestra en la Ilustración 6. Su función es permitir el paso de flujo de sangre oxigenada, por lo que es necesaria para la circulación fetal.^{11,38}

Ilustración 6

Doppler color del conducto venoso



Fuente: imagen tomada de Fetal Medicine Foundation.⁵³

El ductus venoso se evalúa por medio de ecografía Doppler pulsado y su interpretación se clasifica como normal o anormal. Cuando se observa una onda de flujo positiva, se considera normal, como se observa en la Ilustración 7; y cuando se aprecian ondas invertidas o ausentes, se clasifican como anormales, como se aprecia en la Ilustración 8. Estas se representan con un IP >95 percentil, que se deben a un flujo retrógrado durante la contracción auricular, por aumento de la impedancia del flujo.^{11,53}

Ilustración 7

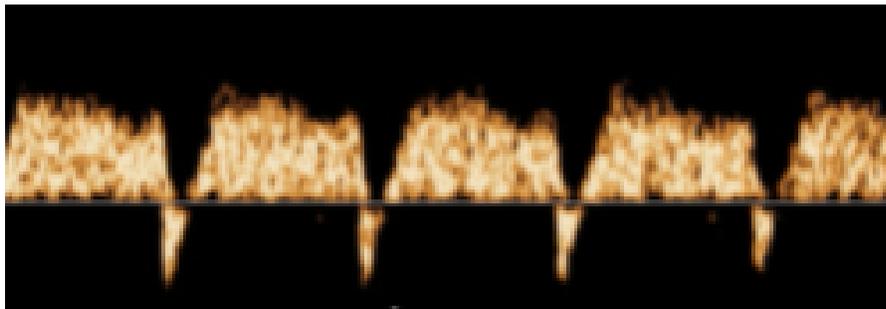
Doppler pulsado del ductus venoso con flujo de onda positiva



Fuente: imagen tomada de Fetal Medicine Foundation.⁵³

Ilustración 8

Doppler pulsado del ductus venoso con flujo de onda negativa

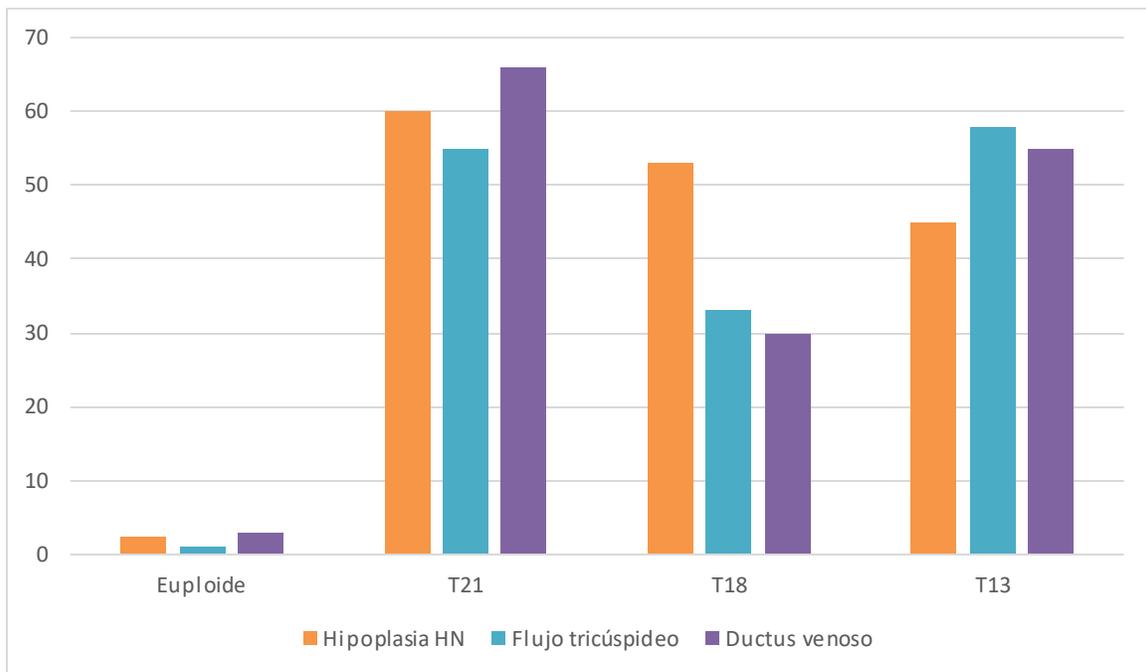


Fuente: imagen tomada de Fetal Medicine Foundation.⁵³

Se encuentra en el 80 % de los fetos con cromosopatías, principalmente Trisomía 21, también se presenta cuando existen defectos cardíacos y estos a su vez se puede relacionar con otras alteraciones cromosómicas. Sin embargo, el 5 % de los fetos sin ninguna aneuploidía pueden presentar dicha alteración. Por lo que presenta una sensibilidad del 50 % y una especificidad del 96.9 % en relación a aneuploidías.^{24,38,49}

Este marcador ecográfico es considerado patológico, debido a que es un factor de riesgo de malformaciones cardíacas y alteraciones cromosómicas. Si se halla por medio de ultrasonido obstétrico, es necesario realizar un ecocardiograma fetal en el segundo trimestre de gestación. El 80 % de los fetos con onda invertida que presenten un cariotipo normal y se haya descartado cardiopatías, continúa como un embarazo normal. La siguiente gráfica sintetiza la relación entre los marcadores ecográficos previamente mencionados y su hallazgo en fetos euploides o con Trisomía 13, 18 o 21.^{11,38}

Gráfica 2



Relación entre marcadores ecográficos y aneuploidías

Fuente: elaboración propia, con información de Bravo C, León L J, Gámez A F.³⁸

2.5.2 Marcadores ultrasonográficos de segunda línea

2.5.2.1 Ángulo maxilofacial

El ángulo maxilofacial o ángulo facial es la medición entre una línea recta entre la superficie superior del paladar y una línea recta desde la punta más anterior y superior del paladar hasta la superficie del hueso frontal. Se presenta entre el 45 al 55 % de las alteraciones cromosómicas.¹¹

El ángulo maxilofacial arriba del 95 percentil, para la longitud coronilla-rabadilla, es un marcador de riesgo para la Trisomía 21.⁴⁸

2.5.2.2 Arteria subclavia derecha aberrante

La arteria subclavia derecha en condiciones normales se origina del tronco braquiocefálico. Sin embargo, durante el desarrollo embrionario puede originarse de forma anormal de la porción distal del arco aórtico, detrás de la arteria subclavia derecha. Esta alteración se denomina arteria subclavia derecha aberrante. Puede llegar a ocurrir una compresión de la misma al pasar detrás de la tráquea y esófago. Se presenta en el 30 % de los pacientes con trisomía 21 y hasta el 1.5 % de la población general.⁴⁸

2.5.2.3 Flujo en la arteria hepática

La arteria hepática es una rama del tronco celíaco, la cual aporta el 10 % de la irrigación hepática. Los hallazgos del incremento en la velocidad sistólica y la disminución del índice de pulsatilidad a la evaluación por medio de Doppler están asociados, en un 75 %, a fetos con síndrome de Down y, en un 7, a fetos euploides.¹¹

2.5.2.4 Frecuencia cardíaca

La evaluación de la frecuencia cardíaca fetal es de importancia en relación con las malformaciones cardíacas y un factor de riesgo principalmente para Trisomías 13, ya que hasta el 85 % de los fetos con dicha afección muestran valores por arriba del percentil 95. De los fetos con Trisomía 21 y 18, únicamente el 15 % presenta una frecuencia cardíaca aumentada; los pacientes con Trisomía 18 también pueden presentar un leve descenso en la misma, hasta en el 15 % de los casos.^{11,45}

2.5.2.5 Otras alteraciones

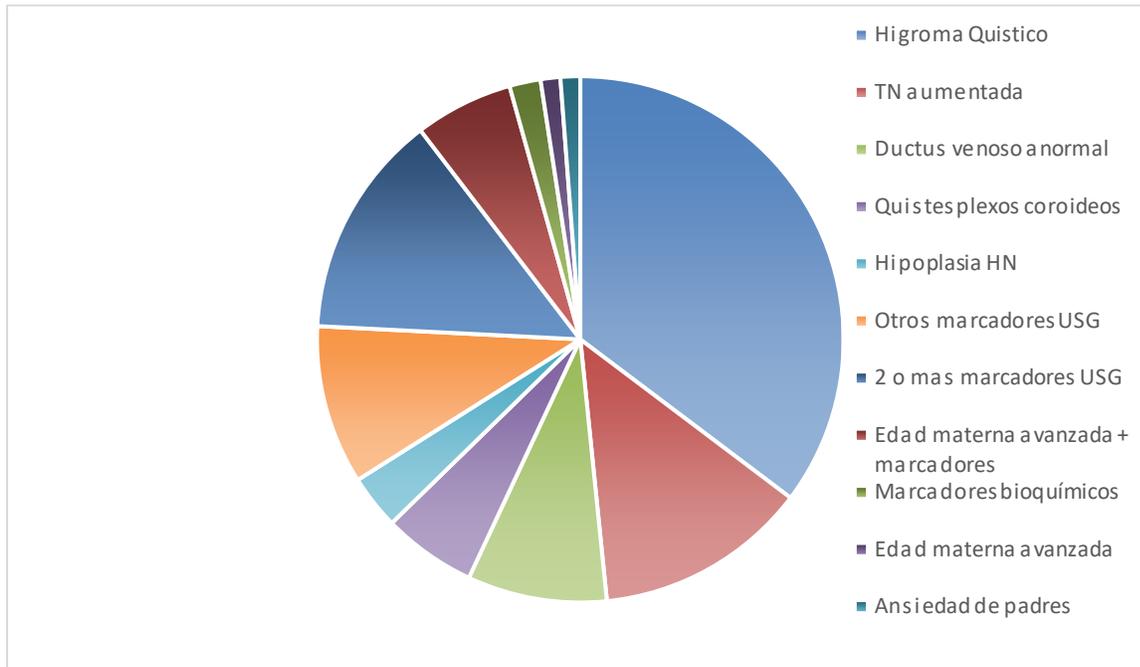
Existe gran cantidad de alteraciones menos frecuentes secundarias a cromosopatías, que, junto con los principales factores de riesgo, se resumen en la Gráfica 3. Dentro de las principales alteraciones neurológicas halladas en pacientes aneuploides se puede mencionar: holoprosencefalia, con desarrollo incompleto de nervios ópticos y olfatorios, microcefalia y déficit neurológico. Por esta razón, es común que estos pacientes en la vida postnatal sufran de convulsiones, apnea y retraso psicomotor.⁵⁴

Las malformaciones cardíacas se presentan hasta en el 80 % de los pacientes con cromosopatías, dentro de las cuales se puede mencionar: defectos del septum ventricular y auricular y dextrocardia.⁵⁴

En cuanto a las malformaciones faciales, las más frecuentes asociadas a alteraciones cromosómicas son: labio leporino, paladar hendido y pabellones auriculares de implantación baja.⁵⁴

Gráfica 3

Asociación de marcadores ecográficos y aneuploidías.



Fuente: elaboración propia, con información de Huamán M, Quiroga M, St. Martin B, Huamán M.²⁵

2.6 Resumen por síndromes de las alteraciones detectadas por ultrasonido

Trisomía 21

- Translucencia nucal >2.5 mm
- Ausencia de hueso nasal en el 60-70 % de los casos
- Ángulo maxilofacial pequeño en el 25 %
- Doppler anormal de ductus venoso en el 80 %
- Malformaciones cardíacas hasta en el 40 %
- Atresia duodenal
- Intestino hiperecogénico
- Hidronefrosis
- Clinodactilia
- Ventriculomegalia

Trisomía 18

- Aumento TN
- Bradicardia
- Onfalocele 30 %

- Ausencia de hueso nasal 55 %
- Arterial umbilical única 75 %
- Mega vejiga 75 %
- Micrognatia
- Anomalías cardíacas
- Atresia esofágica
- Intestino hiperecogénico

Trisomía 13

- Aumento TN
- Taquicardia 70 %
- Megavejiga 40 %
- Holoprosencefalia
- Anomalías cardíacas
- Riñones grandes
- Polidactilia

Síndrome 45, X

- Aumento TN
- Taquicardia 50 %
- Hidroma quístico nual
- Edema generalizado
- Malformaciones cardíacas
- Riñón en herradura⁵⁵

Debido a que algunos de estos hallazgos pueden ser transitorios o evolucionar de forma desfavorable, es importante conocer los marcadores ecográficos del segundo trimestre de gestación, los cuales se muestran en la Tabla 5, con el objetivo de llevar un control adecuado, realizar pruebas complementarias y remitir a una especialidad adecuada, de ser necesario.^{44,56}

Tabla 5
Marcadores ecográficos del segundo trimestre de gestación

Marcador	Definición	Incidencia
Pliegue nucal	<ul style="list-style-type: none"> • Equivalente a TN • >5-7 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • Trisomía 21: 33 % • Fetos euploides: 0.6 %
Ventriculomegalia	Aumento de ventrículos cerebrales >10 mm	<ul style="list-style-type: none"> • Aneuploidías: 10 %
Quistes plexos coroideos	Formaciones quísticas de 2.5-10 mm, únicos o múltiples, unilaterales o bilaterales en los plexos coroideos de los ventrículos laterales	<ul style="list-style-type: none"> • Asociados a Trisomía 18 y 21 • Resolución espontánea
Hidroma quístico o linfangioma	Masa ocasionada por la obstrucción del drenaje de los sacos linfáticos. El 75 % se origina en la región cervical	<ul style="list-style-type: none"> • Trisomía 21 • Trisomía 18 • Monosomía X
Foco hiperecogénico intracardiaco	Punto ecográfico hiperecogénico en uno de los ventrículos	<ul style="list-style-type: none"> • Trisomía 21: 28 % • Fetos euploides: 4 % • Resolución espontánea
Intestino hiperecogénico	Área intestinal hiperecogénica, similar al hueso	<ul style="list-style-type: none"> • Trisomía 21: 13 % • Fetos euploides: 0.6 %
Huesos largos cortos	Huesos largos fetales debajo del percentil 5 para la edad gestacional	<ul style="list-style-type: none"> • Trisomía 21: 41 % • Fetos euploides: 5 %
Anomalías del tracto urinario	<ul style="list-style-type: none"> • Hidronefrosis • Pielectasia • Megavejiga 	<ul style="list-style-type: none"> • Asociado a Trisomía 21 • Fetos euploides: 2.6 %

Fuente: elaboración propia, con información de Bravo Arribas C, León LJ, Gámez AF, Sanches A. y Galeana C, Casas D, Rodríguez A.^{12,38,56}

En caso de no realizar una evaluación completa de las estructuras, debido a diferentes limitaciones, estas deben ser especificadas en el informe de ultrasonido y programar un control 1 o 2 semanas después. Si durante la evaluación se hallaron marcadores asociados a alteraciones las cuales pueden ser transitorias o marcadores blandos, se deben programar controles, solicitar exámenes serológicos como TORCH, exámenes diagnósticos como cariotipo y ecocardiograma y remitir a la especialidad adecuada, dependiendo del caso.⁵⁴

La evaluación de los marcadores ultrasonográficos para la detección de aberraciones cromosómicas presenta ventajas y desventajas, las cuales deben ser tomadas en cuenta por el personal que realiza el control prenatal y el personal quien realiza el ultrasonido, con fin de proveerle la información suficiente y pertinente a la gestante.³⁷

2.7 Costo del cribado ecográfico

Según The Fetal Medicine Centre en Londres:

“Exploraciones de ultrasonido

- Exploración de viabilidad fetal (6-10 semanas): £ 100
- Prueba de nuca (11 + 3 a 13 + 6 semanas): £ 180

Incluye escaneo y análisis de sangre.

- En embarazos gemelares el costo es £ 230

- Exploración de anomalías fetales (20 a 24 semanas): £ 200

- Con escaneo cervical £ 250

- En embarazos gemelares el costo es de £ 250

- En embarazos gemelares con gammagrafía cervical el costo es de £ 300

- Exploración cervical: £ 100

- Exploración cardíaca fetal (13 a 24 semanas): £ 200

Con amplia consulta £ 400

- En embarazos gemelares el costo es de £ 300

- En embarazos gemelares con consulta extensa £ 500

- Exploración de bienestar fetal: £ 150

Incluye Doppler.

- En embarazos gemelares el costo es de £ 200⁵⁹

Guatemala

En Guatemala se cuenta con estos servicios en el ámbito público, sin ningún costo, únicamente con la dificultad del tiempo que se dispone para su realización por la alta demanda.

Gratuito

- Hospital General San Juan de Dios
- Hospital Roosevelt
- Hospital Nacional Pedro de Bethancourt
- Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)
- Hospitales Nacionales y Regionales
- Algunos centros de salud

Centros privados

- TecniScan
 - Doppler obstétrico:
 - Q908 (Zona 9, 11, San Cristóbal, carretera a El Salvador, Cayalá)
 - Q638 (Amatitlán, Escuintla, Cobán)⁶⁰
- Clínicas privadas
 - Obstétrico: aprox. Q 150
 - Doppler aprox. Q 400

2.8 Disponibilidad en Guatemala

En Guatemala, en el interior del país, se presenta dificultad para el acceso a la realización de ultrasonido, ya que la mayoría de centros que realizan estos exámenes se encuentran en la

cabecera departamental. En la mayoría de casos, no es gratuito, por lo que representa la necesidad de mayores recursos económicos, tanto para el coste del examen como para la movilización hacia los centros donde realizan las pruebas. Muchos de estos centros se encuentran a más de una hora en automóvil.

La mayoría de los centros de salud que se encuentran en la cabecera municipal no cuenta con estos recursos ni personal capacitado. Los puestos de salud, más accesibles para las comunidades, tampoco cuentan con dichos recursos.

2.9 Ventajas de la utilización de marcadores ecográficos para la detección de alteraciones cromosómicas

- Detectar las anomalías morfológicas o estructurales de un órgano o sistema fetal.^{13,57}
- Detectar las principales cromosomopatías: Trisomía 21, 13 y 18.^{12,57}
- Si la evaluación se encuentra dentro de límites normales, el riesgo disminuye de 2 a 3 veces.⁴⁹
- Disminuir la necesidad de utilización de métodos diagnósticos, así como de recursos económicos en la realización de los mismos.^{44,58}
- Permite a la madre obtener un diagnóstico adecuado y oportuno, sobre el estado del feto, con el objetivo de dar asesoría.³⁷

2.10 Desventajas de la utilización de marcadores ecográficos para la detección de alteraciones cromosómicas

- Tasas bajas de detección (30 %) cuando se utiliza como único método.³⁷
- Su óptima realización depende de factores no modificables como: edad, gestacional, tipo de anomalía, cantidad de líquido amniótico, posición del feto, entre otros.^{9,55}
- No realiza diagnóstico definitivo.^{55,58}
- No detecta alteraciones bioquímicas ni cromosómicas.^{55,58}
- El 50 % de los hallazgos son transitorios.⁴⁴

A pesar de que en Guatemala es más factible realizar un ultrasonido obstétrico para el cribado de aneuploidías, en ocasiones, donde la gestante presenta varios factores de riesgo, es deber del personal de salud orientar hacia la realización de otros estudios por medio de los cuales se pueda descartar el diagnóstico de aneuploidías o realizar un diagnóstico certero. Esto se puede

realizar por medio de métodos invasivos como la amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas y cordocentesis o por medio de otros métodos no invasivos como el ADN fetal y los marcadores ecográficos.^{3,18,59}

CAPÍTULO 3

CRIBADO NEONATAL

Sumario

- Prueba prenatal no invasiva: ADN fetal circulante
- Marcadores bioquímicos
- Métodos combinados
- Costo del cribado por métodos no invasivos
- Ventajas de la utilización del cribado prenatal para la detección de alteraciones cromosómicas
- Desventajas de la utilización del cribado prenatal para la detección de alteraciones cromosómicas

4.1 Prueba prenatal no invasiva: ADN fetal circulante

La prueba prenatal no invasiva (NIPT, por sus siglas en inglés), como su nombre lo indica, en un método no invasivo para la detección de anomalías durante el embarazo. Este hace referencia a la evaluación de células fetales y ADN fetal (cfDNA, Circulating free DNA), en una muestra de sangre materna, cuya toma no representa ningún riesgo para la salud materna ni fetal.^{18,61,62}

En sangre materna existe una célula fetal por cada 10,000 a 1,000,000 de células maternas, por lo que su evaluación representa un desafío. Debido a ello, la evaluación se ha ido enfocando más en el estudio del ADN fetal libre de células, el cual se encuentra hasta 25 veces más que las células fetales, para el cual se necesita únicamente 10µL de plasma y suero materno. El ADN fetal circulante se presenta de 1 µg en 20 ml de sangre total y su separación del materno no es factible por el momento.¹⁸

La detección de aneuploidías por medio de ADN fetal se realiza por medio de hibridación in situ por fluorescencia, en el que se analiza el ADN fetal libre en sangre materna. Se realiza un cálculo por medio de algoritmos el cual incluye factores de riesgo como la edad materna, la edad gestacional, peso materno, entre otras características fetales y maternas.^{18,63}

Este método detecta principalmente síndrome de Down; en menor porcentaje, síndrome de Edwards, con sensibilidad del 96 %, el síndrome de Patau, con sensibilidad del 91 % y ambos, especificidad del 99 %. El síndrome de Turner presenta sensibilidad del 90 % y especificidad del 99 %. No detecta mosaicos ni trisomías parciales, tampoco informa sobre la presencia de otras

anomalías cromosómicas. Esta prueba presenta una sensibilidad del 99 %. Asimismo, esto depende de la tecnología utilizada y de la cantidad de ADN fetal circulante.^{18,63}

Estos resultados se informan en tres categorías, la primera como positivo, segunda como negativo y la tercera categoría como no interpretable o indeterminada, esta última comprende del 4 al 8 % de los estudios realizados y se puede deber a una falla en el análisis, una alta variación en el estudio o una fracción fetal muy baja.⁶³

La fracción fetal es el ADN fetal libre, el cual es de origen placentario, normalmente es del 10 % y se define como una fracción fetal baja cuando esta es menor al 4 %, siendo un factor limitante, ya que disminuye la sensibilidad y especificidad del estudio, por lo que es el principal factor determinante de la precisión del test y se debe de tener en cuenta al interpretar los resultados, así mismo representa un mayor riesgo de aneuploidía. Al inicio de la gestación se presenta una fracción fetal baja, esta no se relaciona con la edad materna, pero si con un peso materno aumentado, principalmente cuando este es mayor de 250 libras. Por esto se recomienda realizar este examen después de las 9 semanas de gestación, cuando ya ha aumentado la fracción fetal en sangre materna.^{18,54,63,64}

En caso de que el resultado sea positivo, es necesario realizar un diagnóstico definitivo, el cual se puede realizar por medio del muestro de vellosidades coriónicas o amniocentesis. Debido a esto, dicha técnica no está indicada en mujeres jóvenes con bajo riesgo de aneuploidía. Tampoco se recomienda su utilización en gestaciones múltiples, ya que la concentración de analitos proviene de varias placentas y/o varios fetos, así mismo provee resultados menos confiables en mujeres obesas, debido a que presentan una menor fracción fetal en sangre materna.^{18,63}

Otra desventaja que presenta la realización de este método es la disponibilidad, ya que está limitada a pocos laboratorios y su costo es alto. Sin embargo, los resultados suelen estar disponibles entre 5 y 15 días, dependiendo del laboratorio.^{18,63,64}

Principales indicaciones para realizar ADN fetal circulante:

- Edad materna avanzada
- Detección de anomalías por ecografía
- Marcadores combinados positivos
- Anomalía cromosómica previa
- Método utilizado en embarazos de alto riesgo^{18,63}

4.2 Marcadores bioquímicos

Las proteínas plasmáticas que se pueden estudiar en sangre materna, con la finalidad de detectar alteraciones cromosómicas, se denominan marcadores bioquímicos. Estas proteínas son: la fracción β libre de la gonadotropina coriónica ($f\beta$ -HCG) y la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), alfafetoproteína (AFP), estriol no conjugado ($uE3$) e inhibina A. No obstante, únicamente las primeras dos se pueden utilizar para este fin, en el primer trimestre de gestación; el resto se utiliza con los mismos objetivos, pero en el segundo trimestre. Por lo anterior, el aumento o disminución de las primeras dos se relaciona con la presencia de aneuploidías, principalmente Trisomía 21.⁴⁶

Marcadores bioquímicos del primer trimestre de gestación:

- Fracción β libre de la gonadotropina coriónica, se encuentra aumentada en la trisomía 21, disminuida en trisomía 13 y 18 y en alteraciones cromosómicas sexuales es normal, tal como se ilustra en la Tabla 6.
- Proteína plasmática asociada al embarazo, se encuentra disminuida en la trisomía 21, al igual que en la trisomía 13, 18 y alteraciones cromosómicas sexuales.^{25,46}

Tabla 6

Hallazgos en el Método Combinado

Marcador	Trisomía 21	Trisomía 13	Trisomía 18	S.Turner
$f\beta$ -HCG	↑	↓	↓	=
PAPP-A	↓	↓	↓	↓

Fuente: elaboración propia, con información de Huamán M, Quiroga M, St. Martin B, Huamán M y Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).^{25,46}

El estudio de los dos marcadores se denomina Duo-Test, sus aspectos principales se resumen en la Tabla 7. El cual es específico para valorar el riesgo fetal de Síndrome de Down, no se cuenta con programas para valoración de otras aneuploidías. Este método combinado se puede realizar entre las 7 a las 14 semanas de gestación. Llega a alcanzar una tasa de detección de 82 % cuando se realiza a las 9 semanas de gestación y posteriormente empieza a disminuir. Si cada marcador bioquímico se evalúa por separado, entre más temprano se realiza la PAPP-A, presenta mayores tasas de detección; al contrario de hCG - β , el cual presenta tasas más altas de detección

cerca de la semana 13 de gestación. El Duo-Test combina ambos métodos y se utiliza un software que realiza un cálculo por medio de fórmulas matemáticas, que toma en cuenta los valores del resultado de la muestra y factores de riesgo como; la edad materna, edad gestacional, afectación de gestación previa y en caso de ser donación de ovocito, se toma en cuenta la edad de la donante, no de la madre.^{17,46}

Este programa también toma en cuenta factores que afectan los niveles de los marcadores como; el peso materno, grupo racial, consumo de tabaco, diabetes dependiente de insulina, gestación múltiple, entre otros. Los resultados de estos marcadores se pueden obtener hasta en 30 minutos después su extracción, lo que hace posible su obtención en la misma visita que la realización de la ecografía.^{17,46,48,64}

Tabla 7

Cribado neonatal

Aspecto	ADN fetal	Marcadores bioquímicos
Aspecto a evaluar	ADN fetal libre en sangre materna	<ul style="list-style-type: none"> • fβ-HCG • PAPP-A
Utilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Trisomía 21 • Trisomía 18 • Trisomía 13 • Síndrome de Turner 	<ul style="list-style-type: none"> • Trisomía 21 • Trisomía 18 • Trisomía 13 • Síndrome de Turner • Duo-Test: Trisomía 21
Semana de gestación en la que se recomienda realizar	9-10 semana	<ul style="list-style-type: none"> • PAPP-A: semana 9 • fβ-HCG: semana 13
Otros aspectos que se deben de tomar en cuenta	Edad materna, peso materno, edad gestacional, gestación múltiple, <4 % de fracción fetal.	Edad materna, peso materno, edad gestacional, afectación de gestación previa, grupo racial, consumo de tabaco, diabetes dependiente de insulina, gestación múltiple.
Resultados	5 a 15 días	30 minutos

Fuente: Elaboración propia, con información de Instituto Mexicano del Seguro Social, Norwitz E, Levy B, Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Dashe JS.^{17,18,46,63}

4.3 Métodos combinados

Existen diversos métodos no invasivos los cuales se pueden combinar y utilizar en cada trimestre de gestación, para realizar una evaluación adecuada. La detección de diversas cromosopatías mejora hasta un 90 % con la combinación de la hCG- β , PAPP-A y TN, tasa que puede detectar hasta el 95 % si se examinan otros marcadores ecográficos como: hueso nasal, Doppler del ductus venoso, flujo tricuspídeo, entre otros. Lo cual disminuye la utilización e indicación de procedimientos invasivos para su detección y/o confirmación. pero en este caso trataremos únicamente los que se pueden utilizar en el primer trimestre de gestación, como se observa en la Tabla 8. ⁴⁷

Tabla 8

Cribados del primer trimestre de gestación

Cribado	Aspecto a evaluar	Tasa de detección
Cribado Ecográfico	Valor de TN	60-65 %
Cribado combinado	Valor TN + 2 marcadores bioquímicos (PAPP-A y f β -HCG)	>75 %
Cribado integrado	Valor TN + PAPP-A +AFP + f β -HCG, uE3 e inhibina A (Resultados se obtienen en el 2do trimestre de gestación).	>75 %

Fuente: elaboración propia con información de Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).⁴⁶

El cribado combinado del primer trimestre de gestación es la mejor estrategia para predecir el riesgo de la presencia de un feto con alguna alteración cromosómica. El cual se puede realizar entre la 8 a la 13 semana de gestación, cuando el feto tiene una longitud corona-rabadilla de 45 a 84 cm. El estudio se puede realizar en una sola visita, en donde se realiza la medición de la TN y se extrae la muestra para los marcadores bioquímicos en la misma visita o también se puede en dos momentos, donde primero se miden de los marcadores bioquímicos, entre la semana 8 a la 13 y se realiza la valoración de TN de la semana 11 a la 13. ^{17,46,63,65,66}

Al momento de realizar el este método se debe de analizar en conjunto con los siguientes factores de riesgo y mediciones: la edad materna, antecedentes maternos, peso materno, consumo de tabaco, grupo étnico, madre con diabetes mellitus dependiente de insulina, gestación múltiple, valores de la Gonadotropina Coriónica Humana subunidad Beta (hCG- β), valor de la Proteína Placentaria Asociada al Embarazo (PAPP-a), la medición de la TN por medio de ecografía y la medición de otros marcadores ecográficos como: hueso nasal, ductus venoso, flujo

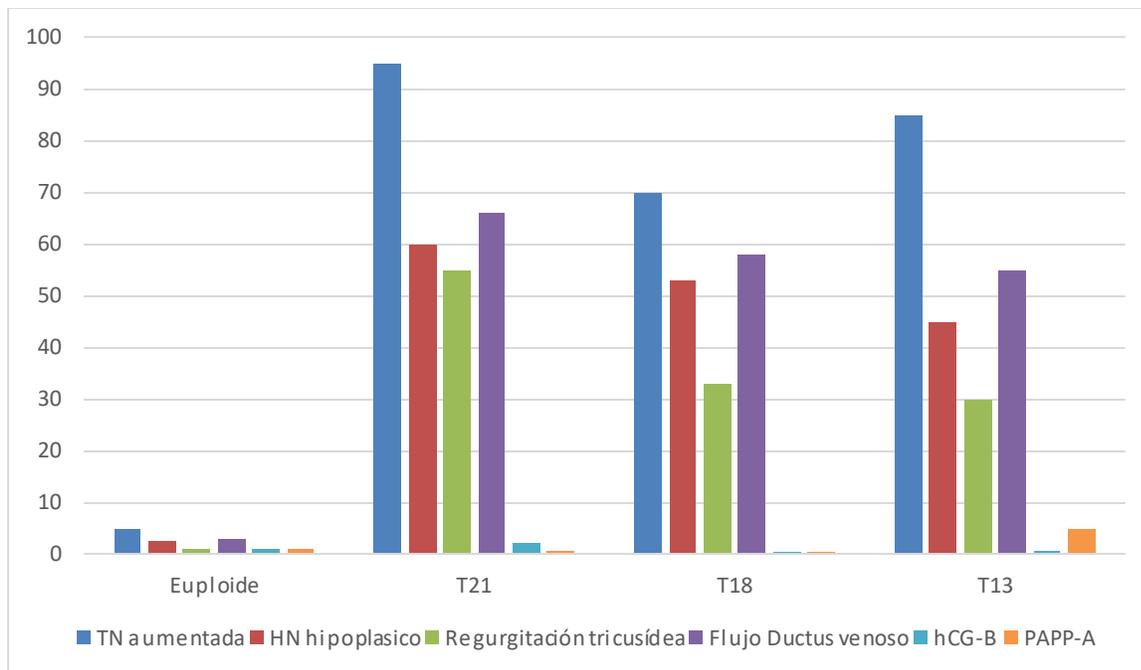
tricúspideo y frecuencia cardíaca fetal. Su relación con aneuploidías se muestra en la Gráfica 4.^{17,46,65,66}

Dentro de las ventajas que se obtienen al realizar el cribado combinado se pueden mencionar:

- Tasas de detección de aneuploidías de 75-95 %
- No representa ningún riesgo para la madre, ni el feto
- Detección temprana
- Preparación psicológica
- Preparación de equipo médico para atención de neonato patológico
- Descartar el uso de métodos invasivos^{46,65,66}

Gráfica 4

Relación entre marcadores ecográficos y bioquímicos con aneuploidías



Fuente: elaboración propia, con información de Instituto Mexicano del Seguro Social.¹⁷

En la presencia de un caso con alteraciones bioquímicas y/o ultrasonográficas se debe de enviar para seguimiento en el tercer nivel de atención, en donde deben de ofrecer a la gestante el estudio del cariotipo por métodos invasivos, como la amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas.¹⁷

4.4 Costo del cribado por métodos no invasivos

Según The Fetal Medicine Centre

- “Prueba de armonía (de 11 a 34 semanas): £ 500

Incluye escaneo y análisis de muestras. También incluye CVS o amnio si la prueba sugiere que el feto tiene trisomía 21, 18 o 13.

- En embarazos gemelares, el costo es de £ 550.

- Paquete especial para la prueba de armonía (10 semanas): £ 400

Incluye exploración de viabilidad y prueba de armonía a las 10 semanas y prueba de nuca a las 12 semanas. También incluye CVS si la prueba de armonía sugiere que el feto tiene trisomía 21, 18 o 13.

- En embarazos gemelares, el costo es de £ 450”⁵⁹

4.5 Ventajas de la utilización del cribado prenatal para la detección de alteraciones cromosómicas

- Métodos no invasivos, por lo que no representan riesgo para la salud materna ni fetal.⁴⁷
- Resultados rápidos y oportunos.^{18,63}
- Tasa de detección de >75 % como método combinado.^{18,63}

4.6 Desventajas de la utilización del cribado prenatal para la detección de alteraciones cromosómicas

- Depende de la cantidad de fracción fetal en sangre materna, la cual es dependiente de factores tanto modificables como no modificables.^{18,64}
- Necesidad de confirmar diagnóstico por pruebas invasivas.^{18,63}
- Disponibilidad limitada.^{18,63}
- Alto Costo.⁵⁹
- Detectan principalmente Trisomía 21.^{17,63}

Debido a que los métodos no invasivos como lo es la ecografía, el ADN fetal libre y los marcadores bioquímicos detectan principalmente Trisomía 21 y tienen menores tasas de detección de otras aneuploidías, es necesario asesorar e informar a la paciente sobre métodos invasivos que se pueden utilizar para el diagnóstico definitivo de alteraciones cromosómicas.

CAPÍTULO 4

MÉTODOS INVASIVOS

Sumario

- Generalidades
- Clasificación
- Costo del cribado por métodos invasivos
- Ventajas de la utilización de métodos invasivos para la detección de alteraciones cromosómicas
- Desventajas de la utilización de métodos invasivos para la detección de alteraciones cromosómicas

3.1 Generalidades

La toma de la muestra para un cariotipo prenatal se puede realizar por medio de métodos invasivos. La importancia de realizar este estudio radica en proveer información adecuada a los padres sobre la salud del feto y así poder asesorar el embarazo y la atención obstétrica.¹⁷

La extracción de la muestra se puede realizar por tres métodos: amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas y cordocentesis. La Tabla 9 muestra un resumen de estos métodos, en los cuales se obtienen cultivos de células y posteriormente se realiza el cariotipo, para dar un diagnóstico definitivo.^{14,17}

Debido a que estos métodos son invasivos y conllevan cierto riesgo para la madre y el feto, es necesario proveer de información suficiente a la gestante sobre la importancia de la realización del procedimiento y los riesgos que se pueden presentar. Por lo tanto, se debe llenar un consentimiento informado para la realización de cualquiera de estos métodos. A pesar de los riesgos y la complejidad de los procedimientos, estos son ambulatorios y no requieren del uso de antibióticos.⁴⁶

3.2 Clasificación

3.2.1 Amniocentesis

La amniocentesis es un método de diagnóstico invasivo, el cual consiste en la extracción de líquido amniótico y cultivo del mismo, para el estudio del cariotipo. Presenta una tasa de

detección del 99 % de alteraciones cromosómicas. Existen dos tipos de amniocentesis según la edad gestacional en la que se realice, la amniocentesis temprana o precoz, que se lleva a cabo entre las 11 a las 13 semanas de gestación; y la amniocentesis convencional, después de la semana 15 y antes de la semana 22.¹⁴

No se recomienda realizar la amniocentesis convencional antes de las 14 semanas de gestación, ya que aún no se ha producido la fusión completa de la membrana amniótica con el corión, lo que aumenta el riesgo de aborto, anomalías musculo-esqueléticas y complicaciones respiratorias en el neonato, por fuga de líquido amniótico y descompresión pulmonar temporal de la cavidad amniótica.^{8,61}

Por lo anterior, la edad gestacional más segura para realizar una amniocentesis es entre las 14 y las 22 semanas. La eficacia de la amniocentesis convencional se ve limitada debido a que se realiza en el segundo trimestre de gestación, es decir, que la edad gestacional se encuentra avanzada; y si se asocia a esto la demora de 2 a 3 semanas de la entrega de resultados, el diagnóstico se retrasa.^{8,14}

Sin embargo, en casos especiales donde se requiera de un diagnóstico definitivo en el primer trimestre de gestación, se puede realizar una amniocentesis temprana. Hasta en el 65 % de los casos, la principal indicación para realizar este estudio es la edad materna avanzada. De la misma manera, se debe ofrecer a toda paciente que presente una malformación mayor detectada por ecografía, dos o más malformaciones estructurales menores, tamizaje bioquímico o ecográfico alterado.^{8,17}

Principales indicaciones para realizar amniocentesis

- Edad materna avanzada
- Ansiedad de los padres
- Anomalías cromosómicas previas
- Anomalía detectada por ecografía
- Aborto a repetición⁸

Antes del examen, se le deben explicar los riesgos y beneficios a la gestante, así como la técnica para su realización, posteriormente debe firmar un consentimiento informado, donde indica que todos estos aspectos le fueron explicados y desea realizar el estudio.¹⁷

Previo a la realización de este examen se debe realizar un ultrasonido, donde se evalúe el número de fetos, inserción placentaria y del cordón umbilical, características del líquido amniótico, características uterinas como la presencia de miomas uterinos y contracciones uterinas.^{8,14}

Algunas de las consecuencias y las complicaciones que se pueden presentar al realizar una amniocentesis se pueden dividir en: riesgos fetales y riesgos maternos. Dentro del primer grupo, se encuentra el aumento de aborto involuntario de hasta el 2 %, en el primer trimestre de gestación y del 1 % en el segundo trimestre, aumento del riesgo de pie equino varo del 1.6 %, lesión fetal por punción y complicaciones neonatales. Entre los riesgos maternos, se encuentra salida de líquido amniótico, corioamnionitis, metrorragia, punción de víscera abdominal y otros como muestra insuficiente e isoimmunización.^{14,17,62}

3.2.2 Biopsia de vellosidades coriónicas (BVC)

La biopsia de vellosidades coriónicas o coriocentesis es otro método invasivo para el diagnóstico de alteraciones cromosómicas y otras afecciones. Existen dos tipos de BVC según la vía de realización, transabdominal y transcervical; los cuales se pueden realizar después de las 11 semanas de gestación y entre la semana 10 y 11, respectivamente. La elección de la vía a utilizar depende de la decisión de la paciente informada, la experiencia del médico y la condición anatómica de la placenta. El diagnóstico por estos métodos presenta una tasa de diagnóstico del 99 % para aneuploidías.^{14,62}

Principales indicaciones para realizar BVC

- Edad materna avanzada
- Ansiedad de los padres
- Anomalía cromosómica previa
- Anomalía detectada por ecografía
- Aborto a repetición⁶²

Contraindicaciones

- Presencia de miomas
- Interposición de asas intestinales
- Útero en posición de marcada retroflexión
- Placenta posterior.¹⁴

Al realizar la coriocentesis, se debe tener en cuenta la posibilidad de una interpretación errónea de los resultados, la cual puede ocurrir cuando la muestra se contamina con células maternas o en casos de mosaicismos que afectan únicamente la placenta, lo cual se llega a presentar hasta en el 1 % de los casos.¹⁴

Dentro de las complicaciones que se presentan por su realización se puede mencionar: aumento del riesgo de aborto involuntario del 1-2 %, relacionado con la falta de experiencia del operador, el número de punciones que fueron realizadas y la vía de realización, y mayores tasas de pérdidas fetales por la vía transcervical.^{14,61}

Se asocia a malformaciones fetales, por la ruptura vascular uterino-placentaria, lesión por vasoespasmo y compresión de vasos uterinos, llevando a hipoxia y necrosis. También presenta aumento de riesgo de dificultad respiratoria en el neonato, con necesidad de asistencia respiratoria, debido a la disminución de la capacidad pulmonar residual. También se relaciona con hemorragia, pérdida de líquido amniótico en 0.4 %, infección 0.3 % y sensibilización Rh.^{8,14,51}

3.2.3 Cordocentesis

También llamada Funiculocentesis, consiste en la punción de la vena umbilical, con el objetivo de obtener sangre fetal, para el estudio del cariotipo, utilizando el ultrasonido como guía. Este método se puede utilizar a partir del segundo trimestre de gestación, después de las 18 semanas de gestación.^{14,17}

Es considerada el estándar de oro para el diagnóstico en embarazo con alto riesgo de alteraciones cromosómicas. A pesar de esto, resulta la técnica invasiva más difícil de realizar y presenta un riesgo de pérdida fetal del 3 %.^{61,62}

Principales indicaciones para realizar cordocentesis

- Confirmación del cariotipo después de la amniocentesis en el segundo o tercer trimestre
- Confirmación de mosaicismos en líquido amniótico
- Detección de alteraciones cromosómicas en gestaciones avanzadas
- Cariotipo rápido
- Detección de marcadores blandos ecográficos
- Edad materna avanzada
- Confirmación cuando se obtuvo un resultado anormal en la prueba prenatal no invasiva (NIPT)^{1,11,12,62}

En un estudio retrospectivo, realizado en el Departamento de Familia Genética Reproductiva del Hospital General de Hebei, China, obtuvieron los resultados del cariotipo por medio de cordocentesis, en donde el 65 % de los diagnósticos fue de cromosopatías numéricas, 35 % alteraciones cromosómicas estructurales y, dentro de las primeras, la trisomía 21 es la principal alteración; representando el 32 %, y dentro de las segundas, la inversión cromosómica fue el diagnóstico más frecuente y representa el 14 %.⁶¹

Principales complicaciones

- Bradicardia fetal
- Sangrado del punto de punción
- Hematoma umbilical
- Corioamnionitis
- Aborto involuntario¹⁴

Tabla 9
Comparación de AP, BVCTA y Cordocentesis

Aspecto	Amniocentesis temprana	Biopsia de vellosidades coriónicas transabdominal	Cordocentesis
Etapa ideal para su realización	Segundo trimestre 14-22 semanas	Primer trimestre 11-13 semanas	Segundo trimestre Después de las 18 semanas
Indicación más frecuente	Edad materna avanzada (65 %)	Edad materna avanzada (75 %)	Detección de marcadores blandos ecográficos (73,16)
Recomendada para diagnóstico temprano	No	Si	No
Tiempo de espera para resultados	2 semanas	4 días	72 horas
Perdidas fetales	6.8 %	1.7 %	3 %

Fuente: elaboración propia con información de Bernal LM, Bernal MC, Gollop T y Huamán Guerrero M.^{8,62}

Aspectos especiales de la toma de muestras por métodos invasivos:

- Madre con infección crónica por hepatitis B o C, no supone contraindicación.
- Madre con VIH que no toma antirretrovirales, si supone riesgo de transmisión vertical al feto.
- La cordocentesis en gestaciones múltiples, requiere más de una punción, se debe asegurar que todos los fetos sean estudiados y sus muestras debidamente identificadas.⁴⁸

3.3 Costo del cribado por métodos invasivos

Según The Fetal Medicine Centre, en Londres:

- “Muestra de vellosidades del corion - CVS (11 a 15 semanas): £ 580

Incluye escaneo y análisis de muestras para el cariotipo fetal: tener en cuenta que habrá costos adicionales para investigaciones especiales como la matriz CGH (un nuevo método que detecta algunas anomalías raras que no pueden ser diagnosticadas por el cariotipo fetal tradicional), pruebas de enfermedades genéticas, como como talasemia y anemia de

células falciformes y para pruebas de paternidad.

- En embarazos gemelares el costo es de £ 860

- Amniocentesis (16 a 34 semanas): £ 580

Incluye escaneo y análisis de muestras para cariotipo fetal.

- Tenga en cuenta que habrá costos adicionales para investigaciones especiales como la matriz CGH (un nuevo método que detecta algunas anomalías raras que no pueden ser diagnosticadas por el cariotipo fetal tradicional), pruebas de enfermedades genéticas, como talasemia y anemia de células falciformes pruebas de paternidad.

- En embarazos gemelares el costo es de £ 860⁵⁹

En Guatemala, la realización de dichos métodos es muy infrecuente, en el ámbito público únicamente se realiza amniocentesis, de la cual se realiza de 1 a 2 procedimientos al año, debido a su complejidad. Únicamente se practica en los siguientes hospitales:

Gratuito:

- Hospital Roosevelt: Amniocentesis
- Instituto Guatemalteco de Seguridad Social: Amniocentesis

. No se realiza Biopsia de vellosidades coriónica, ni cordocentesis en este ámbito.

3.4 Ventajas de la utilización de métodos invasivos para la detección de alteraciones cromosómicas

- Proveer atención obstétrica con diagnóstico definitivo.¹⁷
- Detección temprana de diversas alteraciones cromosómicas y otras afecciones no estructurales.¹⁴
- Tasas de diagnóstico de hasta el 99 %.⁶²

3.5 Desventajas de la utilización de métodos invasivos para la detección de alteraciones cromosómicas

- Métodos invasivos, por lo que su realización presenta diversos riesgos para la salud materna y fetal¹⁴
- Alto nivel de complejidad para la realización de los procedimientos¹⁴
- Mayor necesidad de equipo para la realización¹⁴
- Necesidad de observación posterior al procedimiento¹⁴
- No puede ser una práctica universal por diversas contraindicaciones¹⁴
- Alto costo⁵⁹
- Espera de resultados de hasta 2 semanas⁶²

Debido a que el diagnóstico por medio del cariotipo obtenido por métodos invasivos es de difícil acceso por diversos motivos, como su accesibilidad y costo, se diseñaron las pruebas prenatales no invasivas, las cuales se obtienen a partir de la sangre materna y se pueden combinar con los marcadores ecográficos. Con estas se obtiene mayores tasas de detección de anomalías cromosómicas.^{18,46}

CAPÍTULO 5

ANÁLISIS

Las cromosopatías se deben a alteraciones en los cromosomas, pueden ser numéricas o estructurales. Son la causa del 50 % de abortos espontáneos en el primer trimestre de gestación. De estos, la patología más frecuente es el síndrome de Down el cual se presenta hasta en el 6.5 % de los neonatos, seguido del síndrome de Turner y el síndrome de Edwards. Dentro de las alteraciones estructurales las más frecuentes son las traslocaciones y de esta la traslocación Robertsoniana, la cual se presenta en el 1 de cada 1,000 recién nacidos. Estas alteraciones son causa de patologías que disminuyen la calidad y la esperanza de vida.^{1-3,5,6,28}

Por esta razón, se debe iniciar su estudio desde la primera consulta obstétrica e incluir los antecedentes familiares de aneuploidías y la edad materna y paterna; este último factor es significativo, pues una edad materna de más de 35 años y/o paterna mayor de 45 años se asocian con un riesgo mayor de tener un neonato con alguna aneuploidía.^{17,23}

En caso de encontrar algún factor de riesgo, se debe de individualizar cada caso y proveer información suficiente a la madre sobre las ventajas y desventajas que cada estudio complementario conlleva y, junto con ella, tomar la decisión del mejor método para su evaluación. Esta medida tiene la finalidad de preparar a la madre física y mentalmente, así como anticipar la atención del neonato.^{17,18}

Los métodos que se pueden realizar con esta finalidad se dividen en métodos no invasivos e invasivos, en el primer grupo se encuentran; los marcadores ecográficos, la prueba prenatal no invasiva, que estudia las células fetales y el ADN fetal libre en sangre materna, los marcadores bioquímicos, los cuales son; β -HCG, PAPP-A, AFP, uE3 e inhibina A. Dentro del segundo grupo se encuentra la amniocentesis, la biopsia de vellosidades coriónicas y la cordocentesis. En el primer trimestre de gestación únicamente se recomienda realizar el cribado por ultrasonido, la prueba prenatal no invasiva, de los marcadores bioquímicos únicamente β -HCG y PAPP-A y la toma de biopsia de vellosidades coriónicas, esto debido al riesgo-beneficio que existe al realizar los estudios.^{17,18}

La ecografía reproduce imágenes del interior del organismo, y determina si el embarazo es intrauterino, así como la viabilidad fetal, el número de fetos, la corionicidad y la medición y evaluación de estructuras fetales. Es por medio de esta cualidad que se obtienen los marcadores ecográficos, los cuales se dividen en mayores y menores, dentro de los primeros, se encuentra la TN, cuya medición arriba del 95 percentil se correlaciona principalmente con Trisomía 21, en

un menor porcentaje con Trisomía 13, 18 y síndrome de Turner, con una tasa de detección entre el 85 al 95 % de aneuploidias. Siendo el marcador ecográfico que por sí solo detecta el mayor número de alteraciones cromosómicas.^{39,40,45-47}

Seguido de este, la hipoplasia o ausencia del hueso nasal se correlaciona hasta el 70 % con el síndrome de Down y en menor porcentaje con las otras aneuploidias más frecuentes. Por lo que se recomienda su interpretación en conjunto con otros marcadores ultrasonográficos y factores de riesgo. Este se puede evaluar entre la semana 11 a la 13 de gestación.^{11,24,31}

Otro de los marcadores mayores es la regurgitación tricuspídea, la cual se presenta al detectar insuficiencia de la válvula tricuspídea y se asocia hasta el 55 % con Trisomía 21 y un 33 % con las Trisomías 13 y 18.^{11,18,52}

El ductus venoso es una estructura vascular que conecta la vena cava con la porción final de la vena umbilical y permite el paso de sangre oxigenada al feto. Una onda invertida o ausente se asocia hasta el 80 % con síndrome de Down.^{24,38}

Dentro de los marcadores ecográficos menores se encuentra el ángulo maxilofacial, presente en el 45 al 55 % de los fetos con aberraciones cromosómicas. La arteria subclavia derecha aberrante, presente en el 30 % de los pacientes con síndrome de Down. Y la evaluación por medio de Doppler del flujo de la arteria hepática, cuya disminución del índice de pulsatilidad se asocia un 75 % con Trisomía 21. Entre otros.^{11,45,48}

Los marcadores ecográficos son el método más utilizado, debido a que es el más accesible, principalmente por su bajo costo y disponibilidad. Además, detecta anomalías morfológicas en etapas tempranas del embarazo, con tasa de detección del 90 %, supone un bajo riesgo materno y fetal y disminuye la necesidad de hacer un diagnóstico por métodos invasivos. Por lo anterior, su realización proporciona tranquilidad a la madre o, en caso contrario, se puede iniciar acompañamiento psicológico y preparación para el parto o cesárea; ahora bien, este método presenta desventajas dentro de las que se pueden mencionar: la necesidad de equipo ecográfico y personal capacitado para su realización, el diagnóstico no es definitivo, únicamente detecta malformaciones que se pueden asociar a distintas patologías y su práctica en países en desarrollo aún no es universal.^{37,44,49,55,57}

Otro de los métodos no invasivos que se puede realizar con este objetivo es el análisis del ADN fetal libre y de células fetales, sin embargo, el primero se encuentra en mayor proporción en sangre materna por lo que su extracción es más factible y sus resultados se obtienen entre 5 a 15 días. Detectando principalmente síndrome de Down y en menor proporción síndrome de Patau, de Edwards y de Turner, pero no detecta otras alteraciones cromosómicas. Este estudio

es dependiente de la fracción fetal en sangre materna y de otros factores como el peso de la madre.^{18,63}

Otros métodos no invasivos obtenidos de sangre materna y que se pueden utilizar en el primer trimestre de gestación son la β -HCG y PAPP-A, cuya elevación o descenso se puede asociar a las principales aneuploidias. Estos se pueden estudiar en conjunto entre la semana 8 a la 14 de gestación, con una tasa de detección que alcanza el 82 % cuando se realiza antes de las 9 semanas, posteriormente empieza a disminuir. Estos resultados se obtienen en 30 minutos desde la extracción. Se pueden medir en conjunto, denominándose Dou-Test, este es un examen específico para detectar el riesgo de Trisomía 21.^{17,46}

La combinación de la hCG- β , PAPP-A y TN, se denomina cribado combinado y es la mejor estrategia para predecir el riesgo de la presencia de un feto con aneuploidias, este estudio se puede realizar entre la semana 8 a la 13 de gestación y alcanza tasas de detección de 95 %.^{17,46,47,66}

Estos métodos no invasivos obtenidos de sangre materna presentan la ventaja de proporcionar resultados rápidos y oportunos, no confieren riesgo materno ni fetal en su obtención, con tasas de detección >75 %. No obstante, también cuentan con desventajas como la dependencia de factores de riesgo modificables y no modificables, son de disponibilidad limitada al necesitar laboratorios especializados, son de alto costo y requieren de confirmación por pruebas invasivas.^{18,59,63}

Con esta finalidad, se pueden emplear métodos invasivos como la amniocentesis, la biopsia de vellosidades coriónicas y la cordocentesis, para la obtención de una muestra de sangre del cordón umbilical o de líquido amniótico, para el análisis del cariotipo fetal. Estos estudios dan información concreta sobre la patología fetal, con tasas de diagnóstico de cromosomopatías del 99 % y se pueden realizar en etapas tempranas del embarazo. Únicamente la biopsia de vellosidades coriónicas se puede emplear en el primer trimestre de gestación, por lo que su realización es infrecuente, debido a que suponen un riesgo para la salud de la madre y del feto, dado que pueden llegar a ser causa de pérdida fetal o pérdida de líquido amniótico y esto llevar a malformaciones esqueléticas, o disfunciones respiratorias. Además, su realización es más compleja, requiere de equipo especializado, personal capacitado, espacio apropiado para su práctica y vigilancia posterior al mismo. Por lo anterior, es fundamental seleccionar adecuadamente a las gestantes de alto riesgo, quienes se beneficiarían con la realización de dichos procedimientos. Se presenta un resumen en la Tabla 10.^{14,17,59,62}

Tabla 10

Cribado de aneuploidías por medio de métodos invasivos y no invasivos

Aspecto	Ultrasonido	Cribado Prenatal	Métodos invasivos
Hace diagnóstico	No Solamente detecta anomalías morfológicas o estructurales, las cuales se pueden asociar a patologías	No	Sí Hace diagnóstico de patologías específicas
Necesidad de confirmación de diagnóstico	Sí Por medio de métodos invasivos, si queda incertidumbre de la patología	No	No
Recomendada para diagnóstico temprano	Sí	Si	No Únicamente biopsia de vellosidades coriónicas
Tasa de diagnóstico como único método utilizado	30 %	>75 %	99 %
Riesgo para la salud materna y fetal	No	No	Sí
Costo	Bajo	Alto	Alto
Disponibilidad en la región	Sí	No	No
Su realización depende de factores no modificables (Ej. Cantidad de líquido amniótico, posición del feto, edad materna etc.)	Sí	Si	No
Tiempo de espera para resultados	Inmediato	ADN fetal: 5 a 15 días Marcadores bioquímicos: 30 minutos	De 3 días a 2 semanas según el método utilizado

Fuente: elaboración propia. Con información de Bernal LM, Bernal MC, Gollop T, Instituto Mexicano del Seguro Social, Berrera I O, Varela S, Pérez K, Pimentel HI, Cruz M, Fernández M, Grande M, Arigita M, Borobio V, Jiménez J, Fernández S, Borrell A, Fetal Medicine, Huamán Guerrero M.^{8,17, 37, 55, 57, 59, 62}

Debido a que la ecografía obstétrica en el primer trimestre de gestación proporciona mayores ventajas que los métodos invasivos y su combinación con marcadores bioquímicos es de costo elevado, se recomienda realizarla para obtener un tamizaje de detección de alteraciones cromosómicas. Una evaluación combinada debe incluir la edad materna, antecedentes maternos y familiares y la ecografía del primer trimestre de gestación donde se evalúe la translucencia nucal, el hueso nasal, el flujo tricúspideo y el ductus venoso. Su combinación logra tasas de detección de alteraciones cromosómicas de hasta el 95 %. Por esta razón, en el contexto de Guatemala, se recomienda que esta práctica se convierta un procedimiento universal, pues proporciona información para la atención prenatal, perinatal y postnatal. ^{37,44,57,58}

Se recomienda la utilización de diagnóstico de alteraciones cromosómicas por métodos invasivos únicamente en gestantes de alto riesgo, en quienes ya se haya practicado un cribado de cromosomopatías por ultrasonido y este no haya sido satisfactorio o para las gestantes quienes, luego de ser informadas adecuadamente, deseen continuar con los estudios. ^{17,46,62}

CONCLUSIONES

La detección de alteraciones cromosómicas en el primer trimestre de gestación se puede realizar por medio de métodos no invasivos que comprende los marcadores ecográficos, principalmente el valor de TN, la prueba prenatal no invasiva y los marcadores bioquímicos, específicamente f β -HCG y PAPP-A. El diagnóstico definitivo de cromosomopatías en este trimestre se puede realizar únicamente con la Biopsia de vellosidades coriónicas.

Las alteraciones cromosómicas se dividen en dos grandes grupos, las numéricas y las estructurales. El síndrome de Down es la cromosomopatía más frecuente, presente hasta en el 6.5 % de los neonatos y forma parte del primer grupo. Seguida del síndrome de Turner, síndrome de Edwards y el síndrome de Patau. Dentro del segundo grupo la más frecuente es la translocación Robertsoniana, seguida de deleciones como el síndrome de Prader-Willi.

Las alteraciones cromosómicas se pueden detectar en el primer trimestre de gestación por medio de métodos no invasivos como lo es la ecografía en la que se evalúan estructuras fetales, de las cuales en caso de encontrar alguna anomalía se puede asociar a diversas cromosomopatías. Otro método no invasivo es el ADN fetal libre y los marcadores bioquímicos, cuyos valores en conjunto con otros factores de riesgo maternos detectan el riesgo de presentar un feto con aneuploidias. El diagnóstico definitivo en el primer trimestre de gestación se realiza del cariotipo obtenido por medio de una biopsia de vellosidades coriónicas.

Los métodos no invasivos detectan alteraciones cromosómicas, no hacen diagnóstico, se pueden utilizar sin ocasionar daño a la madre o al feto, son de menor costo, con mayor disponibilidad y con resultados más rápidos y oportunos, sin embargo, en caso de duda sobre el resultado se requiere de diagnóstico definitivo por medio de métodos invasivos. Cuya realización representa riesgo para la salud materna y fetal, requieren de equipo y personal altamente capacitado, son de alto costo, de difícil acceso y los resultados no se obtienen inmediatamente.

RECOMENDACIONES

- Incorporar el cribado por ultrasonografía para la detección de cromosomopatías, dado que es el método más factible a utilizar en el contexto de Guatemala.
- Realizar estudios sobre el alcance del control prenatal que incluyan cribado por ultrasonido, en las áreas rurales del país.
- Seleccionar el método adecuado para la detección de cromosomopatías en conjunto con el médico tratante, con base en los riesgos y beneficios de cada método.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Human Genome Research Institute. [en línea]. Bethesda: NHGRI; 2019. Chromosomal abnormalities. [citado 4 Jun 2021] [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/about-genomics/fact-sheets/Anomal%C3%ADas-Cromos%C3%B3micas>
2. Esparza García E, Cárdenas Conejo A, Huicochea Montiel JC, Aráujo Solís MA. Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. Rev Mex Pediatr [en línea]. 2017 [citado 4 Jun 2021]; 84 (1): 30-39. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediatr/sp-2017/sp171g.pdf>
3. Díaz Cuellar S, Yokoyama Rebollar E, Del Castillo Ruíz V. Genómica del síndrome de Down. Acta Pediatr Mex [en línea]. 2016 Sept [citado 6 Jun 2021]; 37 (5): 289-296. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v37n5/2395-8235-apm-37-05-00289.pdf>
4. Peláez Cantero MJ, Delicado Calderón I, Sánchez Torres L. Síndrome de Patau por translocación recíproca entre los cromosomas 10 y 13. Rev Mex Pediatr [en línea]. 2020 Nov [citado 7 Jun 2021]; 87 (6): 244-246. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediatr/sp-2020/sp206j.pdf>
5. Barreda Bonis AC, González Casado I. Síndrome de Turner. Protoc diagn ter pediatr [en línea]. 2019 [citado 7 Jun 2021]; 1: 267-83. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/17_sind_turner_retr.pdf
6. Pérez Aytés A. Trisomía 18 (Síndrome de Edwards). Protoc diagn ter pediatr [en línea]. 2010 [citado 7 Jun 2021]; 1: 96-100. Disponible: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/trisomia_18.pdf
7. Imai K, Uchiyama A, Okamura T, Ago Mako, Suenaga H, Sugita E, et al. Differences in mortality and morbidity according to gestational ages and birth weights in infants with trisomy 18. AM J Med Genet A. [en línea]. 2015 Nov [citado 7 Jun 2021]; 167(11): 2610-2617. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5049630/>
8. Bernal LM, Bernal MC, Gollop T. Amniocentesis precoz y biopsia de vellosidad corial: Pérdidas fetales y anomalías congénitas en un grupo de gestantes brasileñas. NOVA [en línea]. 2018 Sept [citado 20 Jul 2021]; 16 (29): 51-61. Disponible en: <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/2689/2793>
9. Pineda Villaseñor C, Macías Palacios M, Bernal González A. Principios físicos básicos del ultrasonido. Investigación en discapacidad [en línea]. 2012 Mayo [citado 14 Jun 2021]; 1 (1): 25-34. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invdiss/ir-2012/ir121e.pdf>

10. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. ISUOG Practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* [en línea]. 2013 [citado 14 Jun 2021]; 41: 102–113 Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uog.12342>
11. Brito A, Alonzo I, Cordano C, Garat F, De Agostini M. Guías para la aplicación clínica de ultrasonido obstétrico y ginecológico. [en línea]. Uruguay: Sociedad ecográfica ginecológica del Uruguay; 2011. Capítulo 1, Estudios ecográficos de rutina en el control del embarazo; [citado 16 Jun 2021]; p. 7-16. Disponible en: <https://urufarma.com.uy/guias-para-la-aplicacion-del-ultrasonido-obstetrico-y-ginecologico/>
12. Sanches Góngora A. Marcadores ultrasonográficos fetales en cromosomopatías Instituto Nacional Materno Perinatal 2014-2015. [tesis Ginecología y Obstetricia en línea]. Perú: Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Sección de Posgrado; 2016. [citado 10 Jul 2021]. Disponible en: https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/4026/sanchez_ga.pdf?sequence=3&isallowed=y
13. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Entrenamiento básico ISUOG: Biometría fetal-edad gestacional, Determinación de crecimiento y cálculo de peso fetal. [en línea]. Reino Unido: ISUOG; 2016 [citado 15 Jun 2021] Disponible en: <https://www.isuog.org/uploads/assets/uploaded/3de7f51f-b1d7-49e4-9f189d30df8e995f.pdf>
14. Gómez Rodríguez MJ. Evolución de los criterios de selección de gestantes en riesgo de cromosomopatía fetal: Papel de la edad materna. [tesis Doctorado en línea]. España: Universidad Complutense de Madrid Facultad de Medicina Departamento de Bioquímica y Biología Molecular; 2017 [citado 20 Jul 2021]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/44486/1/T39221.pdf>
15. Amado Deras C, Silva Arévalo G. Abordaje clínico a pacientes en una clínica de genética. *Guat Pediatr* [en línea]. 2017 [citado 15 Jul 2020] 1 (2): 1-10. Disponible en: <http://bibliomed.usac.edu.gt/revistas/guapedia/2017/1/2/01>
16. Del Valle Vega AL. Anormalidades cromosómicas asociadas a cardiopatías congénitas en pacientes pediátricos [tesis de Maestría en Pediatría General]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; Escuela de Estudios de Postgrado; 2014 [citado 20 Jul 2020]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9332.pdf
17. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de referencia rápida: Diagnóstico prenatal del síndrome de Down. [en línea] México: IMSS; 2011 [citado 20 Jul 2020]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/494GRR.pdf>
18. Norwitz E, Levy B. Non-invasive prenatal testing: the future is now. *Rev Obstet Gynecol* [en línea]. 2013 [citado 15 Jul 2020]; 6 (2): 48–62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893900/>

19. Parra Saavedra M, Cruz Lemini M, Borobio V, Bennasar M, Goncé A, Martínez JM, et al. Amniocentesis: Guía práctica. *Diag Prenat* [en línea]. 2013 Ene [citado 19 Ene 2021]; 25 (1): 20–27. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-diagnostico-prenatal-327-articulo-amniocentesis-guia-practica-S217341271300070X>
20. Huamán Guerrero M. Procedimientos invasivos en el diagnóstico prenatal. *Rev Per Ginecol Obstet* [en línea]. 2010 [citado 19 enero 2021]; 56 (4):258-262. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3234/323428198003.pdf>
21. Pimentel Benítez HI, Tru Martínez FA, Arrieta García R, Figueroa Barciela N, Peña García F, Paz Román M. Marcadores ecográficos de cromosopatías y resultados del diagnóstico prenatal citogenético en Camagüey: 2007-2013. *Rev Cubana Genet Comunit* [en línea]. 2014 [citado 20 Jul 2020]; 8 (1): 12-18. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2014/cgc1411b.pdf>
22. Borobio V, Bennasar M, Sabriá J, Marimon E. Protocolo: Screening ecográfico fetal. [en línea]. España: ICGON; 2016. Capítulo 2, Cortes necesarios para una exploración ecográfica de calidad diagnóstica; [citado 20 Jul 2020]. p. 4-6. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/SCREENINGECOGRAFICO.pdf>
23. Abarca Barriga HH, Chávez Pastor M, Trubnykova M, La Serna Infantes JE, Poterico JA. Factores de riesgo en las enfermedades genéticas. *Acta Med Peru* [en línea]. 2018 [citado 5 Jun 2021]; 35 (1): 43-50. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v35n1/a07v35n1.pdf>
24. Contreras Castro DT, Luna Barrón B, Taboada López G, Rada Tarifa A, Lafuente Álvarez E. Frecuencia de aberraciones cromosómicas en pacientes del Instituto de Genética-UMSA período 2011 – 2015. *Revista Cuadernos* [en línea]. 2017 [citado 20 Jul 2021]; 58 (2): 14-19. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v58n2/v58n2_a03.pdf
25. Huamán M, Quiroga de Michelena MI, Martín B, Huamán M. Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas: Biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis para cariotipo fetal. *Rev Peru Ginecol Obstet* [en línea]. 2016 [citado 5 Jun 2021]; 62 (3): 269-277. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000300009
26. Pino Armijo P, Valdés Valenzuela CG, Fajuri Moyano P, Garrido Villablanca O, Castillo Moya A. Propuesta de un programa educativo para padres de niños con cardiopatías congénitas. *Arch Argent Pediatr* [en línea]. 2014 [citado 6 Jun 2021]; 112 (5): 451-456. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2014/v112n5a11.pdf>
27. López Sigüero JP. Manejo del paciente con síndrome de Klinefelter. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* [en línea] 2014. [citado 7 Jun 2021]; 5 (Supl): 85-90. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E9/P1-E9-S300-A229.pdf>

28. Díaz-Véliz Jiménez PA, Vidal Hernández B, Pérez Pérez A, Velázquez Martínez T. Detección de translocaciones cromosómicas mediante diagnóstico citogenética. *MediSur* [en línea]. 2017 [citado 7 Jun 2021]; 1 (16): 29-34. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v16n1/ms06116.pdf>
29. Torriani Mendoza GP, González García N, Bravo Álvarez Y, Rosales LM, Tejeda Vizcaíno A. Reordenamientos cromosómicos estructurales balanceados en un caso de diagnóstico prenatal citogenético. *Rev Cubana Genet Comunit* [en línea]. 2014 [citado 10 Jun 2021]; 8 (3): 28-31. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2014/cgc143f.pdf>
30. Galo BL, Alvarenga RH. Síndrome de Cri Du Chat, una rara cromosopatía. *Rev Med Hondur* [en línea]. 2012 [citado 4 Jun 2021]; 80(1): 17-19. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2012/pdf/Vol80-1-2012-6.pdf>
31. Ramon Krauel M. Síndrome de Prader Willi. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* [en línea]. 2018 [citado 9 Jun 2021]; 3 (9): 31-36. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E27/P1-E27-S1670-A485.pdf>
32. Yturriaga R. Síndrome de Prader-Willi. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* [en línea]. 2010 [citado 9 Jun 2021]; 1:71-73. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E1/P1-E1-S13-A15.pdf>
33. Cordero Molina MF, Escribano Röber G, Carvajal Game M, Gaete R. Síndrome de Angelman: Correlación y seguimiento electroencefalográfico. *Rev Mex Neuroci* [en línea]. 2016 [citado 11 Jun 2021]; 17 (1): 1-113. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2016/rmn161a.pdf>
34. Parra Cruz JM, Peña Hidalgo B, Tamayo Chang V, Fernández González I, Peña Parra L. Síndrome de maullido de gato o “Cri Du Chat”: Presentación de un caso. *Rev Ped Elec* [en línea] 2012 [citado 12 Jun 2021]; 1 (9): 26-32. Disponible en: http://www.revistapediatria.cl/volumenes/2012/vol9num1/pdf/SD_MAUILLIDO_GATO.pdf
35. Real Academia Española [en línea]. España: RAE; 2015 [citado 8 Jun 2021]. Disponible en: <https://dle.rae.es>
36. Isaza de Lourido C, Duque Moncaleano N, Ruíz Botero F, Pachajoa H. Detección de un caso síndrome de Pallister-Killian diagnosticado por citogenética convencional. *Rev Cubana Pediatr* [en línea]. 2015 [citado 12 Jun 2021]; 87 (3): 388-394. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312015000300014&lng=es.
37. Becerra Pino IO. Correlación y concordancia entre el peso fetal estimado por ecografía y el peso real obtenido por báscula de los recién nacidos a término en el Hospital Vicente Corral Moscoso durante el 2012. [tesis Especialista en Imagenología]. Ecuador: Universidad de Cuenca, Facultad de Ciencias Médicas; 2013 [citado 16 Jun 2021]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/4008/1/MEDI.pdf>

38. Bravo Arribas C, De León Luis J, Gámez Alderete F. Nuevos marcadores ecográficos en diagnóstico prenatal. *Matronas* [en línea]. 2013 Mar [citado 29 Jun 2021]; 1 (1): 40-6. Disponible en: <https://www.enfermeria21.com/revistas/matronas/articulo/5/nuevos-marcadores-ecograficos-en-diagnostico-prenatal/>
39. Gutiérrez Palomino L. Evaluación morfológica fetal precoz [tesis de Doctorado en línea]. España: Universidad de Sevilla, Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina; 2014 [citado 11 Jul 2021]. Disponible en: https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/70958/Tesis_Guti%c3%a9rrez%20Palomino%2c%20Laura.pdf?sequence=1&isAllowed=y
40. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Exploración ecográfica del primer trimestre. *Prog Obstet Ginecol* [en línea] 2016 [citado 11 Jul 2021]; 59(3):187-195. Disponible en: https://sego.es/documentos/progresos/v59-2016/n3/14_GuiaPracticaClinica_esp.pdf
41. Nazario Redondo C, Ventura Laveriano J, Flores Molina E, Ventura W. La importancia de la ecografía a las 11+0 a 13+6 semanas de embarazo: actualización. *An. Fac. med.* [en línea]. 2011 [citado 30 Jun 2021]; 72 (3): 211-215. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832011000300010&lng=es.
42. Etchegoimberry V, Garat F, Alonzo I, De Agostini M. Guías para la aplicación del ultrasonido obstétrico y ginecológico. [en línea]. Uruguay: Sociedad Ecográfica Ginecológica del Uruguay; 2020 Capítulo 5 Estudio ecográfico de las 11-14 semanas del embarazo [citado 11 Jul 2021]; p. 48-54. Disponible en: <https://urufarma.com.uy/guias-para-la-aplicacion-del-ultrasonido-obstetrico-y-ginecologico/>
43. Miranda Rosales F, Mirón Folgoso C, Balaguer Burón A, Iglesias Vidal E, Pérez Gonzáles I, Cento Pernas D. Pesquisaje ultrasonográfico de marcadores genéticos y malformaciones congénitas mayores. *AMC* [en línea]. 2012 [citado 5 Jul 2021]; 16 (3): 295-309. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000300007&lng=es
44. González Herrera L, Rodríguez Royero L, García Rodríguez N, Valero Abreu M, Herrera Martínez M, Jure Rodríguez V. Efectividad de la translucencia nucal aumentada en la detección de embarazos con riesgo de cromosopatías. *Medisur* [en línea]. 2014 [citado 5 Jul 2021]; 12 (1): 63-76. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2014000100008&lng=es.
45. Saá Jaramillo DV. Abordaje diagnóstico, terapéutico y bioética de la trisomía 13. [tesis Medicina en línea]. Perú: Universidad San Francisco de Quito, Colegio de Ciencias de la Salud; 2018 [citado 10 Jul 2021]. Disponible en: <https://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/7724/1/140452.pdf>
46. 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

cromosómicas. *Diagn Prenat* [en línea]. 2013 [citado 5 Jul 2021]; 24 (2): 57–72. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-diagnostico-prenatal-327-articulo-guia-practica-clinica-diagnostico-prenatal-S2173412712001059>

47. Fetal Medicine Foundation: Nuchal translucency scan [en línea] Reino Unido: FMF; 2021 [citado 7 Jul 2021] Disponible en: <https://fetalmedicine.org/fmf-certification-2/nuchal-translucency-scan>
48. Molina García FS. Métodos de cribado de aneuploidías en diagnóstico prenatal. *Diagn prenatal*. [en línea]. 2011 [citado 30 Jun 2021]; 22 (3): 92-96. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-diagnostico-prenatal-327-articulo-metodos-cribado-aneuploidias-diagnostico-prenatal-S2173412711000072>
49. Pérez Moneo P, Aparicio B, Blanca T, Badía P, García C, Balanza R. Rol de los marcadores ecográficos secundarios de primer trimestre para la detección de trisomía 21. *Rev. Chil Obstet Ginecol* [en línea]. 2016 [citado 1 Jul 2021]; 81 (4): 297 – 301. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v81n4/art05.pdf>
50. Castaño Lam CA, Llambias Peláez A, Espinosa Lazo D. Marcadores ecográficos en la detección del síndrome de Down. *Mediciego* [en línea]. 2018 [citado 29 Jun 2021]; 1 (4): 32-38. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2018/mdc181f.pdf>
51. Fetal Medicine Foundation: Nasal Bone. [en línea] Reino Unido: FMF; 2021 [citado 7 Jul 2021] Disponible en: <https://fetalmedicine.org/fmf-certification-2/nasal-bone>
52. ----- . Tricuspid Flow. [en línea] Reino Unido: FMF; 2021 [citado 7 Jul 2021]. Disponible en: <https://fetalmedicine.org/fmf-certification-2/tricuspid-flow>
53. ----- . Ductus venosus Flow. [en línea] Reino Unido: FMF; 2021 [citado 7 Jul 2021] Disponible en: <https://fetalmedicine.org/fmf-certification-2/ductus-venosus-flow>
54. Borobio V, Bannasar M, Sabriá J, Marimon E. Protocolo: Screening ecográfico fetal. [en línea]. España: ICGON; 2016. Capítulo 3, Interpretación de las imágenes y diagnóstico final; [citado 20 Jul 2020]. p. 12-17. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/SCREENINGECOGRAFICO.pdf>
55. 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. *Rev. electrón. Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [en línea]. 2016 [citado 1 Jul 2021]; 41 (5): 1-7. Disponible en: http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/691/pdf_279
56. Galeana Castillo C, Casas Patiño D, Rodríguez Torres A. Correlación de la imagen ecográfica y patológica de higroma quístico. *Arch Inv Mat Inf* [en línea]. 2013 [citado 18 Jul 2021]; 5 (2): 93-97. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imi/imi-2013/imi132h.pdf>

57. Grande M, Arigita M, Borobio V, Jimenez J, Fernandez S, Borrell A. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. *Ultrasound Obstet Gynecol*. [en línea]. 2012 [citado 11 Jul 2021]; 39 (1): 157-163. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uog.10070>
58. Rosa R, Cardoso R, Zen P, Graziadio C, Paskulin G. Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. *Rev Paul Pediatr* [en línea]. 2013 [citado 10 Jul 2021]; 31 (1): 111-20. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/dsM36zFXP5VnNb7Z4kyjsns/?lang=en&format=pdf>
59. Fetal Medicine Centre. Tarifas de tratamiento. [en línea] Londres: Fetal Medicine Centre; 2021. [citado 18 Jul 2021]. Disponible en: <https://fetalmedicine.com/treatment-fees>
60. Tecniscan. Doppler Obstétrico [en línea]. Guatemala: TecniScan; 2020 [citado 20 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.tecniscan.com/doppler-obstetrico/>
61. Sun, Y, Zhang P, Zhang N, Rong L, Yu X, Huang X, et al. Análisis citogenético de 3387 sangre de cordón umbilical en mujeres embarazadas con alto riesgo de anomalías cromosómicas. *Mol Cytogenet* [en línea]. 2020 [citado 20 Jul 2021]; 13 (2). Doi: <https://doi.org/10.1186/s13039-020-0469-6>
62. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* [en línea] 2016 [citado 20 Jul 2021]; 48: 256–268. Disponible en: <https://www.isuog.org/uploads/assets/uploaded/94610a2c-0f11-47ce-bc1b2f789f216261.pdf>
63. Dashe JS. Detección de Aneuploidías en el embarazo. *Obstet Gynecol*. [en línea]. 2016 [citado 21 Jul 2021]; 128: 181–94. Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/Documents/Jul2016_Translation_Dashe.pdf
64. Adiego B, Antolín E, Arenas J, Carreras E, Comas C, Delgado JL. Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. *Prog Obstet Ginecol* [en línea]. 2018 [citado 21 Jul 2021]; 61 (6): 605-629. Disponible en: <https://sego.es/documentos/progresos/v61-2018/n6/GAP-CRIBADO-%20250918.pdf>
65. Kopuchian N, Naddeo S, Faganello A, Ingilde M, Rittler M. Cribado combinado para la detección de aneuploidías en el primer trimestre de embarazo en una maternidad pública. *Rev Argent Salud Pública* [en línea]. 2018 Abr [citado 21 Jul 2021]; 9 (35): 7-11. Disponible en: <http://rasp.msal.gov.ar/rasp/edicion-completa/RASP-numero-35.pdf>
66. Sesmero JR, Fernández Trocóniz BL, López Hoyos M, Montero Fanjul JJ, Orozco Abril RM, Sánchez Movellán M. Programa de detección prenatal de anomalías cromosómicas. [en línea]. España: Programa de detección prenatal de anomalías cromosómicas; 2010 [citado 21 Jul 2021]. Disponible

en:<https://saludcantabria.es/uploads/PROGRAMA%20CRIBADO%20CROMOSOMOPATIAS%20Cantabria.pdf>

67. Lamolle G, Musto H. Genoma humano. Aspectos estructurales. AnFaMed [en línea]. 2018 [citado 1 Ago 2021]; 5(2): 12-28. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/afm/v5n2/2301-1254-afm-5-02-12.pdf>
68. Legorreta Herrera M, Soto Cruz I, Tusié Luna MT, Moreno Fierros L, Hernández Clemente F, Machuca Rodríguez C, et al. Manual de laboratorio de genética clínica. [en línea]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2020. Parte II, Introducción del manual de genética clínica; [citado 1 Ago 2021]; p. 140. Disponible en: https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/manuales/1Manual_Genetica_Clinica.pdf
69. Bueno ML. Cromosomas, vehículos en la organización y transmisión de los caracteres. Acta biol. Colomb. [en línea]. 2011 [citado 1 Ago 2021]; 16(3): 43-60. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3190/319027888003.pdf>
70. MedlinePlus / Enciclopedia médica: Chromosome. [en línea]. Rockville Pike, Bethesda: Medlineplus; 2019 [citado 1 Ago 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002327.htm>
71. Mengual Gómez DL, Armando RG, Farina HG, Gómez DE. Telomerasa y telómero: su estructura y dinámica en salud y enfermedad. Medicina (B. Aires) [en línea]. 2014 [citado 1 Ago 2021]; 74: 69-76- Disponible en: <https://medicinabuenaaires.com/revistas/vol74-14/n1/69-76-MED5-6053-Mengual.pdf>
72. Rodríguez Gómez AJ, Frias Vásquez S. La mitosis y su regulación. Acta pediatri Mex. [en línea]. 2014 [citado 1 Ago 2021]; 35: 55-68. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v35n1/v35n1a9.pdf>
73. Clínica Universidad de Navarra / Diccionario Médico: Euploide. [en línea] España: CUN; 2020 [citado 1 Ago 2021] Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/euploide>
74. Armas García LE, Gomez Valencia L, García Días AD, Cortes Viayra AC, Leal Soriano K, Salas García R. Análisis retrospectivo de anomalías cromosómicas de tipo numéricas en pacientes del Hospital regional de alta especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” (2005-2015). RESPYN [en línea]. 2016 [citado 1 Ago 2021]; 15(4): 1-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2016/spn164a.pdf>
75. Monjagata N, Torres E, Rodríguez S, Fernández S, Estigarribia E. 45,X/46,XY. Variante de Síndrome de Turner. Reporte de un caso. Mem Inst Investg Cien Salud [en línea]. 2017 [citado 1 Ago 2021]; 15(2): 104-107. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v15n2/1812-9528-iics-15-02-00104.pdf>

ANEXOS

Anexo 1. Matriz consolidativa del tipo de artículos utilizados

Nivel de evidencia	TIPO DE ESTUDIO	TÉRMINO UTILIZADO	NÚMERO DE ARTÍCULOS
Sin filtro	Total de artículos revisados	Sin filtro	225
Sin filtro	Total de artículos utilizados	Sin filtro	75
2+	Estudios de cohorte	“Marcadores ecográficos” [MeSH], “Diagnóstico prenatal” [MeSH] “Aneuploidy markers” [MeSH], “Análisis citogenético” [MeSH]	5
2-	Casos y controles	” Amniocentesis” [DeCs] “Ecografía fetal” [MeSH]	2
3	Reportes de caso	“Síndrome de Cri du chat” [MeSH], “Trisomía 13” [MeSH], “Aneuploidy markers” [MeSH], “Linfangioma Quístico “ [DeCs]	5
4	Consenso de expertos	“Síndromes cromosómicos” [MeSH], “Detección de aneuploidías” [MeSH], “Pruebas prenatales” [MeSH], “ADN fetal” [MeSH] “Cordocentesis “[DecS], “Chorionic villi” [MeSH], “Deleción cromosómica” [DeCs], “Síndrome de Prader Willi” [MeSH], “Síndrome de Angelman” [DeCs], “Síndrome de la Trisomía 13” [DeCs], “Síndrome de Turner” [DeCs], “Síndrome de la Trisomía 18” [DeCs], “Duplicación cromosómica” [DeCs], “Screening aneuploidy” [MeSH], “Translucency nucal” [MeSH] “Hipoplasia nasal bone” [MeSH], “Tricuspid flow” [MeSH], “Anormal ductus venosus flow” [MeSH],	45

		"Cromosoma" [MeSH], "Autosoma" [MeSH], "Telómero" [DeCs], "Centrómero" [DeCs], "Euploide" [MeSH], "Aneuploide" [MeSH], "Monosomía" [DeCs]	
3	Estudios descriptivos	"Risk aneuploidy" [MeSH], "Síndromes cromosómicos" [MeSH], "Síndrome de Klinefelter" [DeCs], "Síndrome de Down" [DeCs], "Screening aneuploidy" [MeSH], "Síndrome de la Trisomía 18" [DeCs]	18

Anexo 2. Glosario

1. Gen: secuencia de ADN que constituye la unidad funcional para la transmisión de los caracteres hereditarios.⁶⁷
2. Cromosoma: filamento condensado de ácido desoxirribonucleico, visible en el núcleo de las células durante la mitosis y cuyo número es constante para las células de cada especie animal o vegetal.⁶⁸
3. Autosoma: cromosoma que no interviene en la determinación del sexo.⁶⁹
4. Cromosoma sexual: tipo de cromosoma que participa en la determinación del sexo. Los seres humanos y la mayoría de los otros mamíferos tienen dos cromosomas sexuales, el X y el Y. Las hembras tienen dos cromosomas X en sus células somáticas, mientras que los machos tienen un X y un Y.⁷⁰
5. Telómero: es el final de un cromosoma. Los telómeros son secuencias repetitivas de ADN no codificante del cromosoma que protegen de cualquier daño. Cada vez que una célula se divide, los telómeros se acortan. Con el tiempo, los telómeros se vuelven tan cortos que la célula ya no puede dividirse.⁷¹
6. Centrómero: es la región estrecha de un cromosoma que lo separa en un brazo corto (p) y un brazo largo (q).⁷²
7. Cromosomopatía: padecimiento que resulta de una cantidad mayor o menor de material hereditario y es causa de anomalías congénitas en menos del 2% de los recién nacidos vivos.¹⁰
8. Euploide: célula u organismo poliploide con un número de cromosomas que es un múltiplo exacto del número haploide de esa especie. En humanos, cualquier número de cromosomas múltiplo de 23.⁷³

9. Aneuploide: se dice de la célula o el individuo con un número de cromosomas que no es múltiplo exacto del número haploide (en los humanos, el número haploide es $N = 23$ cromosomas).⁷⁴
10. Monosomía: es el estado de poseer una sola copia de un cromosoma, en vez de las dos copias que se encuentran normalmente en las células diploides.⁷⁵
11. Trisomía: se presenta cuando un individuo tiene más de dos cromosomas en lugar de un par.¹
12. Translocación: es el intercambio de material genético entre cromátidas no hermanas de cromosomas homólogos. Es un fenómeno que ocurre normalmente en las células germinales. Estos intercambios o translocaciones aseguran la mezcla del material genético, pero cuando se dan de forma errónea, por un apareamiento y segregación anómala en la profase de la primera meiosis, y ocurre el apareamiento entre cromosomas homólogos, se produce la aparición de aberraciones estructurales.²¹
13. Deleción: tipo de mutación genética en la cual se pierde material genético, desde un solo par de nucleótidos de ADN hasta todo un fragmento de cromosoma.³⁰
14. Duplicación: producción de una o más copias de una región de un cromosoma de una forma errónea.³⁵

Anexo 3. Carta de permiso de utilización de imágenes de The Fetal Medicine Foundation

FMF Education <Education@fetalmedicine.org>
para mí ▾

jue, 2 sep. 06:49

Dear Michelle,

You have our permission to use the images for your graduation work only.

Good luck!

Best regards,

Daniela Bors
Head of Education
The Fetal Medicine Foundation

137 Harley Street
London, W1G 6BG
Tel: 0044 (0)207 034 3070
Email: education@fetalmedicine.org

...

Índice de Tablas

Tabla 1 Aspectos a evaluar en la ecografía del primer trimestre de gestación	15
Tabla 2 Biometría Fetal	18
Tabla 3 Estructuras a evaluar en ecografía del primer trimestre de gestación	19
Tabla 4 Protocolo de evaluación según FMF	24
Tabla 5 Marcadores ecográficos del segundo trimestre de gestación	35
Tabla 6 Hallazgos en el Método Combinado	43
Tabla 7 Cribado Neonatal	44
Tabla 8 Cribado del primer trimestre de gestación	45
Tabla 9 Comparación de AP, BVCTA y Cordocentesis	54
Tabla 10 Cribado de aneuploidias por medio de métodos invasivos y no invasivos	¡Error! Marcador no definido.

Índice de Ilustraciones

Ilustración 1 Translucencia nucal normal	25
Ilustración 2 Translucencia nucal aumentada	25
Ilustración 3 Corte de las cuatro cámaras del corazón fetal	28
Ilustración 4 Onda de flujo normal a través de la válvula tricuspídea	28
Ilustración 5 Onda creada por regurgitación a través de la válvula tricuspídea	29
Ilustración 6 Doppler color del conducto venoso	29
Ilustración 7 Doppler pulsado del ductus venoso con flujo de onda positiva	30
Ilustración 8 Doppler pulsado del ductus venoso con flujo de onda negativa	30

Índice de Gráficas

Gráfica 1 Algoritmo del estudio de la TN	26
Gráfica 2 Relación entre marcadores ecográficos y aneuploidias	31
Gráfica 3 Asociación de marcadores ecográficos y aneuploidias	33
Gráfica 4 Relación entre marcadores ecográficos y bioquímicos con aneuploidias	¡Error! Marcador no definido.