Descargado el: 20-11-2026 ISSN 1727-897X

ARTÍCULO ORIGINAL

Efectividad de la translucencia nucal aumentada en la detección de embarazos con riesgo de cromosomopatías

Effectiveness of Increased Nuchal Translucency in Detecting Pregnancies at Risk for Chromosomal Abnormalities

Lorna González Herrera[1] Lourdes Rodríguez Royero[2] Norys García Rodríguez[2] María del Pilar Valero Abreu[1] Manuela Herrera Martínez[3] Vivian Jure Rodríguez[4]

[1] Centro Provincial de Genética, Santa Clara, Villa Clara, Cuba
[2] Hospital Ginecobstétrico Provincial, Santa Clara, Villa Clara, Cuba
[3] Universidad Médica, Laboratorio de Epidemiología Genética, Santa Clara, Villa Clara, Cuba
[4] Servicio de Genética Municipal, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

Cómo citar este artículo:
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 cromosomopatías. **Medisur** [revista en Internet]. 2014 [citado 2026 Nov 20]; 12(1):[aprox. 13 p.]. Disponible en: https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2558

Resumen

Fundamento: la evaluación mediante ultrasonido de la anatomía embrionaria desde edades precoces permite la detección de embarazos con riesgo de cromosomopatías, con importante valor agregado pues la edad materna avanzada aislada como único indicador de riesgo no es suficiente.
Objetivo: evaluar resultados de la medición de translucencia nucal en el ultrasonido del primer trimestre de gestación como marcador sonográfico de cromosomopatías.
Métodos: se estudió un universo de 29 334 embarazadas, desde septiembre de 2006 hasta diciembre de 2010. Se evaluó el comportamiento general del marcador sonográfico considerando los años y la edad materna. Se determinó la efectividad de la translucencia nucal aumentada en la detección indirecta de productos con cromosomopatías mediante los parámetros habituales.
Resultados: con los años disminuyó el número neto de translucencias nucales aumentadas y la cantidad absoluta de cariotipos prenatales realizados pero aumentó su proporción y la de los cariotipos prenatales positivos entre las mujeres con translucencia nucal aumentada. Entre los 71 fetos con aumento de la translucencia nucal, fueron confirmados por otros elementos del programa prenatal siete cromosomopatías, con una sensibilidad de la translucencia aumentada aislada para su detección de 14,6 %; especificidad de 99,8 %; los valores predictivos positivos fueron de 18,4 % y los negativos de 99,9 %. Se obtuvieron tasas de falsos positivos muy bajos.
Conclusiones: la elevada especificidad la reafirma como un buen marcador precoz de riesgo de cromosomopatías, sobre todo síndrome de Down y trisomía 18, que conlleva a una tasa mínima de indicación de procedimientos obstétricos invasivos e incremento extra en la detección de defectos fetales.

Palabras clave: medida de translucencia nucal, ultrasonografía prenatal, trastornos de los cromosomas, anomalías congénitas

Abstract

Background: assessment of embryonic anatomy by ultrasound since early ages leads to the detection of pregnancies at risk for chromosomal abnormalities. Advanced maternal age alone is not enough.
Objective: to assess the results of the nuchal translucency measurement at the first trimester ultrasound as a sonographic marker of chromosomal abnormalities.
Methods: a sample of 29 334 pregnant women was studied from September 2006 to December 2010. General performance of the sonographic marker was assessed taking into account the years and maternal age. Effectiveness of increased nuchal translucency in the indirect detection of chromosomal abnormalities was determined using the common parameters.
Results: the net number of increased nuchal translucencies diminished over the years, as well as the absolute amount of prenatal karyotypes performed; but its proportion increased along with the positive prenatal karyotypes among women with increased nuchal translucency. Among the 71 fetuses with increased translucency, seven cases of chromosomal abnormalities were confirmed by other elements of the prenatal program. The sensitivity of the isolated nuchal translucency was 14.6%; specificity was high (99.8%); positive and negative predictive values were 18.4% and 99.9%, respectively. Rates of false positives were very low.
Conclusions: high specificity reaffirms nuchal translucency as a good early marker of risk for chromosomal abnormalities, particularly Down syndrome and Trisomy 18, with a minimum rate of indications for invasive testing and an extra increase in the detection of fetal defects.

Key words: nuchal translucency measurement, ultrasonography, prenatal, chromosome disorders, congenital abnormalities

Aprobado: 2013-10-03 08:54:41

Correspondencia: Lorna González Herrera. Centro Provincial de Genética. Villa Clara. manuelahm@ucm.vcl.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Desde hace más de dos décadas se dispone de la posibilidad de evaluar ultrasonográficamente los embarazos desde sus inicios. La ecografía ha abierto nuevos horizontes en la evaluación prenatal precoz de la anatomía embrionaria y fetal. Entre otros objetivos el ultrasonido del 1er trimestre (US1T) busca marcadores sonográficos de cromosomopatías.[1] La importancia del estudio ecográfico temprano radica en el conocimiento de que aproximadamente el 50% de las anomalías ecográficas halladas en fetos aneuploides (cromosomopatías) son transitorias y desaparecen espontáneamente en etapas más avanzadas de la gestación.

El síndrome de Down (SD) o trisomia 21 (T21) es la más frecuente aberración cromosómica (AC); que se acompaña algunas veces de defectos congénitos estructurales, pero en la mayoría de las situaciones solo presenta al nacimiento dismorfias no detectables sonográficamente hasta que se instala postnatalmente un retardo mental de moderado a severo, por lo que su prevención habitual es mediante la realización del cariotipo prenatal a través de la obtención de tejido fetal por métodos invasivos. El marcador biológico más internacionalmente utilizado en su prevención es la avanzada edad materna (AEM), la prevención alcanzada depende entonces de las características de la natalidad por edad materna. Ello ha dado lugar a protocolos de actuación médica, donde el uso de los marcadores sonográficos, ocupa un lugar preponderante.[1,2]

El edema nucal (EN) fue descrito por Szabó en 1988 como marcador de cromosomopatías.[3] El aumento de líquido en el espacio subcutáneo se describe relacionado con la reabsorción retardada del sistema linfático o la compresión del mediastino. En las cromosomopatías puede ser consecuencia de la situación fetal acostado, donde el líquido se acumula en la nuca si hay exceso de este, secundario a problemas cardíacos. La disminución de la cinética fetal en fetos con T21 podría producir acúmulo de líquido a nivel nucal. Podría existir sobreproducción de ciertas proteínas al existir tres copias del cromosoma 21 que codifica para colágeno tipo IV.[1,4]

El mejor momento para el estudio de los marcadores sonográficos indirectos de cromosomopatías es entre las semanas 11 y 14 de la gestación. Dicho ultrasonido se introdujo a inicio de los años 90, el cual cuando en el primer trimestre estaba por encima de 3 mm podía detectar entre el 28 y el 100 % de los SD con especificidad de 48-99 %. Su uso disminuye la cantidad de pruebas invasivas y mejora la predicción.[2]

En Villa Clara existe un programa para el diagnóstico prenatal citogenético (DPC) en mujeres de 37 y más años por el incremento del riesgo de cromosomopatías, al que se han añadido desde hace cinco años las gestantes menores con translucencia nucal aumentada (TNA) en el US1T, como marcador ecográfico indirecto de cromosomopatías, que de otra forma escaparían al diagnóstico prenatal. Ambas son tributarias de una técnica de diagnóstico prenatal invasivo. La motivación del estudio surge al constatar que no se han realizado estudios con el fin de evaluar la utilidad de la misma, en la detección de embarazos en riesgo genético y cabría preguntarse ¿cómo se ha comportado la TNA en las gestaciones evaluadas y cuál ha sido la predicción en el diagnóstico de aberraciones cromosómicas?.

Por todo lo anterior se realizó esta investigación con el objetivo evaluar resultados de la medición de translucencia nucal en el ultrasonido del primer trimestre de gestación como marcador sonográfico de cromosomopatías.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de evaluación de los resultados de los primeros cinco años de la introducción del US1T como parte del diagnóstico prenatal, que comprende de septiembre del 2006 en que comenzó el mismo en Villa Clara hasta diciembre del 2010. La población fueron 36 219 gestantes con captación del embarazo para su continuación. De ellas 29 334 se realizaron el US1T, las que constituyeron el universo de estudio. Las estadísticas vitales de nacimientos se obtuvieron del Departamento de Estadística Provincial.

A partir de la información primaria de los registros de seguimiento genético de la gestación en los servicios de Genética y de Ultrasonografía, se obtuvieron las variables de interés, para la evaluación de eficacia, resumidas en registros en una base de datos en Microsoft Excel. La edad gestacional fue excluyente si no estaba entre 11 y 13,6 semana, así como la longitud corono rabadilla (LCR) si no estaba entre 46 y 85 mm. Se recopiló información sobre la

cifra exacta del valor de la TN en mm, tipo de seguimiento efectuado a las gestantes con TNA y resultados del mismo, hallazgos en fetos o productos nacidos que tuvieron TNA, hallazgos en fetos o productos nacidos de gestaciones con TN normal.

Se calculó la proporción de casos con diagnóstico prenatal citogenético positivo (DPC+) respecto a DPC realizados y DPC+ respecto a TNA entre los años iniciales y finales del estudio, para la totalidad de las gestantes y para las menores de 37 años. La utilidad de la TNA en el diagnóstico indirecto de embarazos en riesgo genético se determinó por: a) comparación de los resultados de los rangos de valores de TN entre los fetos afectados con aberración cromosómica, con los rangos de valores de la TN en productos normales, b) determinación de las variables clásicas de sensibilidad (S)= a/a+c, especificidad (E)=d/b+d, valor predictivo positivo (VPP) =a/a+b, valor predictivo negativo (VPN)= d/c+d, tasa de falsos positivos (F+)= 1-E, tasa de falsos negativos= 1-S y la prevención de ACF lograda por TNA respecto al total prevenidas por todos los programas en conjunto. Se tuvieron en cuenta productos con diagnóstico prenatal o posnatal positivo confirmado.

No fueron considerados para los cálculos los productos afectados o normales donde la TN era normal, pero no se disponía de la cifra exacta. El grupo sano fueron aquellos que no tenían cromosomopatías ni ningún otro defecto congénito; y c) la proporción de prevención de cromosomopatías por TNA respecto al total prevenidas por los programas en conjunto (DPC, US1T, US2T o Eco fetal) .

Se estableció la frecuencia de aparición de TNA entre la totalidad de las gestantes que se realizaron US1T, y su comportamiento por años, para evaluar las tendencias de la frecuencia de hallazgos de TNA entre los años iniciales y finales del estudio, para los dos grupos de edad materna. Se definió entre las gestaciones con TNA, aquellas que se realizaron DPC y de estas a cuántas se les diagnosticaron cromosomopatías en el cariotipo prenatal, así como el comportamiento por años. Para valorar la significación de los resultados se emplearon análisis de ji cuadrado de tendencias para evaluación del comportamiento de: positividad de la TN en el US1T por años, la relación entre cariotipos alterados/ DPC realizados según años, la relación entre cariotipos alterados/ TNA, estos dos últimos realizados para la muestra total y para gestantes menores de 37 años.

Los rangos de TN empleados fueron:

Normal: hasta 2.9 mm.

Aumentado: 3 mm o superior.

Se hizo evaluación del rango 2,5-2,9; separado del resto de los valores normales, para poder valorar su comportamiento independiente.

No conocido: casos donde se realizó la medición y fue normal, pero no se reflejó el valor exacto de la TN.

Para encontrar la utilidad de la TNA como marcador para la detección indirecta de productos con cromosomopatías se compararon los rangos de TN encontrados entre productos afectados y normales mediante prueba de hipótesis de comparación de proporciones para muestras independientes para rango incrementado (+= 3mm) o en rangos de riesgo (2,5-2,9 mm). Los niveles de significación empleados para contrastar las hipótesis fueron: $p<0.01$: diferencias muy significativas, $p<0.05$…diferencias significativas, $p>0.10$…diferencias debidas al azar.

Procedimientos y técnicas imagenológicas

El US1T se realizó a las gestantes en cada área de salud en los centros de genética municipal, ya sea por el imagenólogo o por un máster en imagenología entrenado al efecto. Los casos con valor de TN de 3 mm o más, fueron remitidos al nivel secundario al Centro Provincial de Genética, donde se corroboró dicho diagnóstico. En el centro provincial se utilizó un equipo de Ultrasonido marca ALOKA, modelo IPC-1530. SN. MO 1757, con transductores de 3,5 MHZ y transvaginal. La exploración ecográfica se realizó de las 11-13,6 semanas, preferentemente por vía transabdominal. El momento ideal se consideró las 12 semanas. Se siguió la siguiente metódica recomendada por la Fundación de Medicina Fetal:[5]

- Determinación del número de fetos.
- Medición de la longitud cráneo-caudal y establecimiento de la edad gestacional.
- En caso de gemelares se establece la corionicidad.
- Medición de la translucencia nucal.
- Revisión anatómica detallada del feto.
- Revisión del útero y los anejos.

Medición de la translucencia nucal

- Entre las 11 y 13,6 semanas de gestación.
- Longitud cráneo-caudal 45-84 mm.
- Plano sagital medio.
- Posición neutral del feto (sin hiperextensión o hiperflexión).
- Con el 75% de la pantalla ocupada por el feto únicamente la cabeza fetal y el tórax superior se incluyeron en la imagen. Se buscó la magnificación máxima posible, tal que cada mínimo movimiento de los calipers produjera un cambio de 0,1 mm.
- Medición del máximo grosor de translucencia subcutánea entre la piel y el tejido que cubre la columna cervical.
- Identificación clara de amnios separado (no confundir).
- En estos casos, se provocaban movimientos al embrión para que modifique su posición y se separe del amnios. Finalmente, se tuvo en cuenta la posibilidad que el cordón umbilical se encuentre muy próximo al cuello fetal (5 a 10% de los casos), pues originaría falsos positivos.
- Máxima distancia de la TN.
- Calipers sobre las líneas (on-to-on): los calipers deben situarse sobre las líneas que definen el grosor de la TN y la cruz del caliper debe ser difícilmente visible a medida que surge del borde de la línea y no debe verse en el fluido nucal.
- Se realizaron tres mediciones y se tomó la mayor de las tres.
- Se consideró positivo si el valor era > = 3 mm.

Aspectos bioéticos: Los resultados son parte de un proyecto de investigación contratado, los aspectos que podrían constituir dilemas bioéticos para el personal de salud, se resolvieron con la no inclusión de datos referentes a los lugares ni municipios de procedencia; teniendo en cuenta que se realizaron evaluaciones de los resultados de un procedimiento ultrasonográfico en sus primeros cinco años de implantado. No se han incluido datos de gestantes, ni lugares de procedencia; en los servicios de Genética se han observado los principios éticos del asesoramiento genético no directriz y el respeto a la libre elección de la pareja ante el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas.

RESULTADOS

El análisis del comportamiento a través de los años, de la frecuencia de la TNA como marcador ultrasonográfico del primer trimestre, constató 71 TNA. Hubo tres casos donde se asoció con ausencia de hueso nasal. La TN estuvo aumentada en el 0, 24 % del total de gestantes que se realizan el ultrasonido, lo que se interpreta como proporción de positividad del estudio, equivalente a la tasa de procederes invasivos (TPI) que se debían indicar. El año 2007 fue el de más hallazgos con 33 (0, 58 % de las gestantes). La frecuencia de TNA pasó de 0,53 % en el 2006 a 0,06 % en el 2010, con tendencia significativa en la disminución Según la edad de la madre, del total de TN aumentadas; 54 fueron en gestantes menores de 37 años (0, 197 % de esa edad) pasando de 0,61 en 2006 a 0,05 % en el 2010. La tendencia a la disminución fue muy estable. En el grupo de avanzada edad materna fueron 17, el 0, 86% de esa edad, la frecuencia de TNA desciende de 1,70 a 0,22 %, entre el año inicial y final, excepto en el 2009, donde la frecuencia fue ligeramente superior al 2008. (Tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de la TN aumentada en el ultrasonido del primer trimestre según edad de la madre y años

Años	Gestantes que se realizaron US1T			Gestantes menores de 37 años			Gestantes de 37 años o más		
	N	TN aumentada	%	Total gestantes	TN aumentada	%	Total gestantes	TN aumentada	%
2006	1877	10	0,53	1629	10	0,61	155	-	-
2007	5735	33	0,58	5530	24	0,43	528	9	1,70
2008	6533	15	0,21	6290	12	0,19	393	3	0,76
2009	7332	8	0,11	6896	4	0,058	446	4	0,90
2010	7857	5	0,06	7005	4	0,057	462	1	0,22
Total	**29334**	**71***	**0,24**	**27350**	**54**	**0,197**	**1984**	**17**	**0, 86**
Estadígrafo	X^2=41.526, p=0.00000			X^2=38.00, p=0.00000			X^2=5.226, p=0.02226		

*3 casos coinciden también con ausencia de hueso nasal

El análisis de las cromosomopatías prenatales detectadas en las gestantes con TNA, que se realizaron procederes invasivos (amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas), en el total de gestantes, y en las menores de 37 años mostró lo siguiente: tanto en el total de gestantes como en las menores de 37 la conducta con los años fue a incrementar la proporción de diagnósticos prenatales citogenéticos que se realizaban entre las mujeres con TNA, pasando en el total de embarazadas de 24,2 % en el 2007 a 100 % en el 2010 y en las mujeres menores de 37 de 4,17 % a 100 %.

El comportamiento de la TNA en la predicción de cromosomopatías según se avanza en los años de aplicado el programa, mostró que el comportamiento de la proporción entre DPC+ respecto a DPC realizados y DPC+ respecto a TNA no fueron homogéneos en los años, evidenciando que se produce un incremento significativo con el avance del tiempo excepto en un año para mujeres menores de 37 donde la proporción de DPC+/ DPC realizados disminuyó en el 2010 (25%) con respecto al 2009 (33 %), todas las demás tendencias evaluadas fueron de incremento sostenido de año en año. (Tabla 2).

Tabla 2. Cromosomopatías detectadas prenatalmente en gestantes con translucencia nucal aumentada según edad materna y años

Años	Gestantes Totales			DPC positivo		Gestantes < de 37 años			DPC positivo	
	TN aumentada	DPC	%	No.	%	TN aumentada	DPC	%	No.	%
2006	10	10	100	0	0	10	10	100	0	0
2007	33	8	24,2	1	12,5	24	1	4,17	0	0
2008	15	10	66,6	2	20,0	12	9	75,0	1	11,1
2009	8	7	87,5	2	28,6	4	3	75,0	1	33,3
2010	5	5	100	2	40,0	4	4	100	1	25,0
Total	**71**	**40**	**56,3**	**7**	**17,5**	**54**	**27**	**50,0**	**3**	**11,1**
DPC+/ DPC realizados		X^2= 4.500 P= 0.03390					X^2= 2.927 P=0, 08710			
DPC+/ TN aumentada		X^2=6, 566 P=0, 01040					X^2=9, 460 P=0, 00210			

Se observó que el número neto de TNA disminuía con el transcurso de los años de 33 en el 2007 que fue el año de mayor número de TNA a 5 en el 2010, así mismo pudo observarse como la proporción de DPC + respecto a los DPC realizados; (los que se muestran en la tabla 2); se incrementa con el transcurso de los años, pasando en el total de gestantes de 12,5 % en el 2007 a 40 % en el 2010. (Gráfico 1).

ISSN 1727-897X

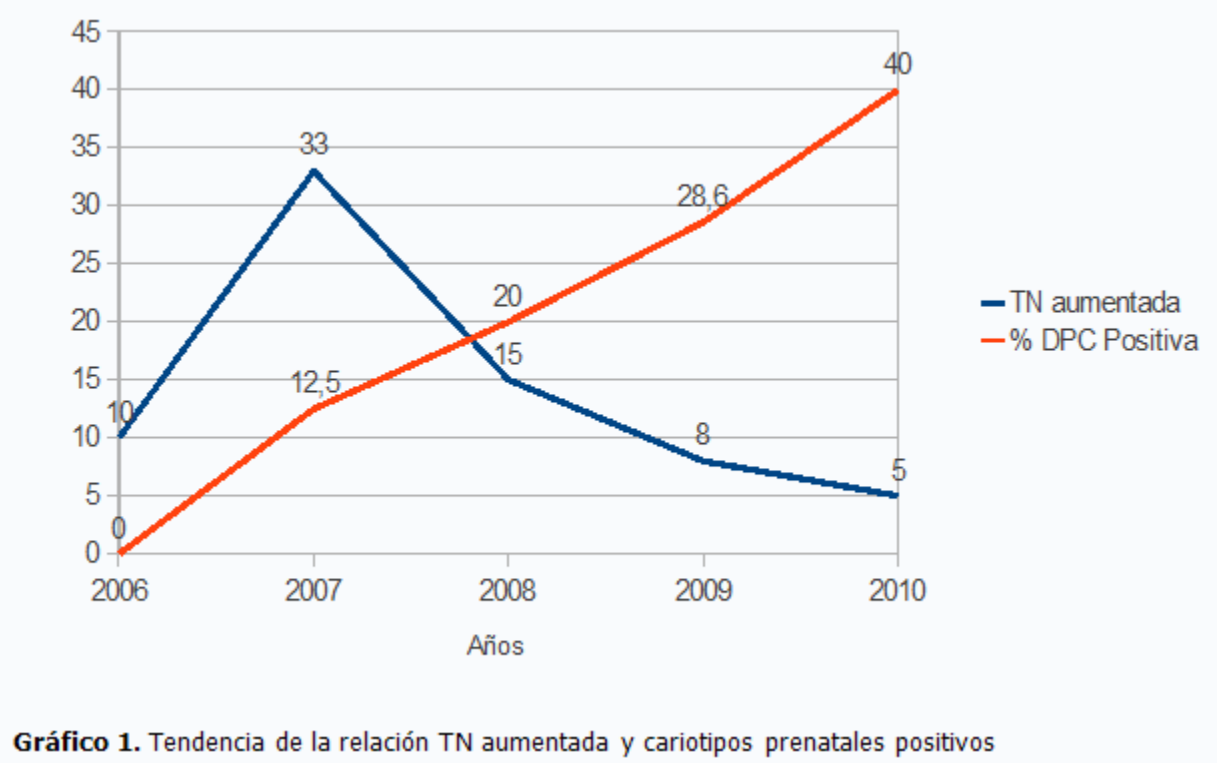


Gráfico 1. Tendencia de la relación TN aumentada y cariotipos prenatales positivos

Dentro del total de TNA, se realizaron diagnóstico prenatal 40 gestantes (56, 3%), de ellas 7 (17, 5%) fueron positivos para cromosomopatías, que fueron: tres síndrome de Down, dos trisomía 18, una monosomia X y una translocación cromosómica. Las gestantes menores de 37 años que se hicieron DPC fueron 27 (50 % de ese grupo), y la positividad fue de 11,1%, logrando la detección de tres fetos con síndrome de Down, uno de los cuales se muestra a continuación. (Figura 1)

 ISSN 1727-897X



Figura 1. Imagen de una TN aumentada en producto con síndrome de Down diagnosticado prenatalmente.

El total de anomalías cromosómicas presentadas en la provincia en el período bajo estudio fue de 56, de ellas con una TN mayor de 3 mm se presentaron siete, que representan el 12, 5 % del total, así como en el rango de valores de TN entre 2,5-2,9 mm, se encontró igual número de casos. La TN por debajo de los 2,4 mm se observó en el 60,7 % de las cromosomopatías y en 14,3 % (8 casos) no se conocía el dato especifico, por no encontrarse registrado en la estadística del centro municipal, pero el US1T fue normal, por lo que en general el 75 % tuvieron TN normal.

Al comparar los rangos de TN entre los fetos afectados y los normales se encontró que la frecuencia de TN de 3 mm o superior resultó muy significativamente mayor entre los productos con cromosomopatías. Cuando la TN estuvo en rangos de riesgo (2,5 a 2,9 mm) también fue significativamente mayor. La distribución de las 48 aberraciones cromosómicas según resultados del cariotipo incluidas en la evaluación, por disponer del valor exacto de la TN, presentan los valores medios de TN, para la trisomía 21 (2,05 mm), la trisomía 18 (2,6 mm) y el resto de las registradas.

En los 28 293 recién nacidos normales las TNA con 3 mm o superior se encontraron en 31 casos (0,11 %), el rango de 2,5 a 2,9 mm se presentó en 1,97%. (Tabla 3).

Tabla 3. Valores de las mediciones de la TN según rangos preestablecidos y valores medios según cariotipo en los productos evaluados en el período

TN (mm)	Anomalía Cromosómica		Recién nacido normal			Anomalía Cromosómica		TN		
	N	%	%	N	%	Cariotipo	N	Media	Min	Max
Hasta 2,4	34	60,7	87,2	26836	94,85	Trisomia 21	32	2,05	1,00	5,00
2,5-2,9	7	12,5	3,43	556	1,97	Trisomia 18	9	2,6	1,0	5,4
3,0-3,4	2			24	-	Trisomia X	1	-	2,5	-
3,5-4,4	0			6	-	Monosomia X	2	-	2,0	5,00
4,5-5,4	4			1	-	Otras	4	-	-	-
5,5-6,4	0			0	-					
6,5 o más	1			0	-					
TN elevado >3	7	12,5	0,36	31	0,11					
Subtotal TN conocido	48			27423						
TN Normal no precisado,	8	14,3	9,03	870	3,07					
Total	**56**			**28293**	**100,0**	**Total**	**48**			
Prueba de Hipótesis Comparación Proporciones										
TN 2,5-2,9 (Cromosomopatía/Sano)			p=0,0356							
TN >3 (Cromosomopatía/Sano)			p=0,0000							

N=29 334

Al valorar la utilidad de la TNA aislada, en la sospecha diagnóstica de cromosomopatías, se observó el comportamiento para las 48 cromosomopatías registradas perinatalmente con cifras de TN exactas conocidas. Las siete gestaciones con cromosomopatías con TNA, implicaron una sensibilidad de 14,6% y una especificidad elevada de un 99,8 %, los valores predictivos positivos y negativos fueron de 18,4% y 99,9 % respectivamente. Así mismo se obtuvieron tasas de falsos positivos muy bajos, inferiores al 1 %. La TNA permitió sospechar siete de las 34 cromosomopatías detectadas prenatalmente (20,6%). (Tabla 4).

Tabla 4. Utilidad de la TN aumentada aislada en el diagnóstico indirecto de cromosomopatías

	Producto afectado	Producto normal	Total
Marcador alterado (TN >3mm)	7	31	38
Marcador normal (TN <3mm)	41	27392	27433
Total	**48**	**27423**	**27471**
Sensibilidad (S)	14,6%	7/48	
Especificidad (E)	99.8%	27392/27423	
VPP	18,4%	7/38	
VPN	99,9%	27392/27433	
Falsos +	0,12%	31/27423	1-E
Falsos -	85, 4%	41/48	1-S
Prevención por TNA respecto al total prevenidas	7/34=20,6%		

N=29 334

DISCUSIÓN

La tendencia de la frecuencia de TNA no fue homogénea en los años. Fue disminuyendo, desde 2006 a 2010, con una tendencia significativamente estable en la disminución, excepto cuando se evalúa el primer año con respecto al segundo, debido a que se comenzó con un pilotaje al final del 2006. Este comportamiento parece indicar que en la medida que se gana en experiencia, los ecografistas son más rigurosos en la medición de la TN. La frecuencia de TNA, permite evaluar que el número de mujeres a las que habría que ofrecerles el diagnóstico prenatal citogenético por este concepto es bajo, o sea la tasa de realización de procedimientos invasivos (amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas) es baja, lo que resulta un elemento a favor de estos.

Internacionalmente se ha descrito que los resultados de la TNA aislada implican una tasa de procedimientos invasivos (TPI) de 5,5%.6 Cuando se considera la edad materna, la distribución de la frecuencia de TNA tampoco fue homogénea en los años, apreciándose una tendencia muy estable a la disminución en el grupo de mujeres de menos de 37, y en las mujeres de más edad, comportamiento similar al de la totalidad de las gestantes sin tener en cuenta la edad. Otros autores tampoco han encontrado diferencias en el comportamiento por la edad materna.[7]

En Cuba, en el 2006, se introdujo la determinación del riesgo utilizando marcadores epidemiológicos y ecográficos en el primer trimestre. A las pacientes con riesgo incrementado, se les debe realizar DPC, a través de procedimientos invasivos, por lo que es deseable una buena selección de las que poseen riesgo elevado. En estudio realizado en Ciudad Habana, sobre 2 507 embarazadas a las que se le midió la TN, estuvo aumentada en 43 casos y la ausencia del hueso nasal se presentó en tres casos, lo que representó una frecuencia de TNA de 1,72 %; el análisis del marcador permitió detectar nueve cromosomopatías con la medición de la TN y una con la exploración del hueso nasal.[8]

En un estudio realizado en Matanzas se encontró que 0,48% de la muestra (38 casos) presentó una TN >= 3mm. La ausencia del hueso nasal en las semanas 11 a 14 de embarazo, independientemente de otros marcadores, como la TN y la edad materna, puede aumentar la sensibilidad del tamizaje ultrasonográfico de T21 en el primer trimestre a 85%, con una tasa de falsos positivos de 1%.[9]

En un estudio realizado en Estados Unidos se evaluó la TN como un potencial marcador para defectos cromosómicos, donde examinaron más de 10 000 embarazadas. La TNA se detectó en el 0,8 % de los fetos, esta frecuencia como puede observarse está cercana a los rangos encontrados en este trabajo.[10]

En los últimos años se han desarrollado técnicas de tamizaje prenatal de cromosomopatías, integrando marcadores ecográficos y bioquímicos con edad materna, que permiten seleccionar gestantes de alto riesgo para pruebas diagnósticas, con mayor sensibilidad que la edad materna aislada. Entre el 2001 y el 2003 se publicó un grupo de evaluaciones de un software de la Fundación de Medicina Fetal sobre la eficacia de la TN en la detección del SD, realizada con sonógrafos de calidad y personal experto, medida entre la 10 y la 14 semanas combinada con edad materna (EM) en un estudio prospectivo, con límite de corte de riesgo de 1 en 300 o en 270 para ofrecer el estudio invasivo. Los resultados fueron: porcentajes de riesgo encontrados en población general de 5,8 a 13 %, porcentajes de riesgo encontrados en madres de los SD de 66,7 a 90%. [10,11]

La combinación del marcador biológico de avanzada edad materna con los marcadores ecográficos como la TN, aumenta la efectividad en la detección de aneupliodías. Cuando el pilotaje combina solamente la edad materna se diagnostican el 50 % de los embarazos con trisomía 21, mientras que cuando se combina edad materna, medición de la TN, frecuencia cardíaca fetal y pruebas sanguíneas maternas, su rendimiento es mucho mejor, permitiendo el diagnóstico prenatal del 90 % de las trisomía 21.[5,12]

Un estudio del 2011 plantea que cuando la TNA se utiliza combinando con dos marcadores séricos y edad materna disminuye de forma importante la TPI hasta cerca de 2 %.[13]

En Cuba existe un programa para el DPC en mujeres de 37 y más años por el incremento de cromosomopatías en este grupo, pero la mayoría de las gestantes de la población están por debajo de esta edad, de ahí la importancia de la TN en mujeres jóvenes que de otra forma escaparían al programa.

La conducta con los años fue a incrementar la proporción de diagnósticos prenatales citogenéticos que se realizaban entre las mujeres con TNA, el número neto de TNA disminuía e iba disminuyendo la cantidad absoluta de DPC realizados, pero aumentaba la proporción de DPC realizado y de cariotipos prenatales positivos, el comportamiento del 2006 es atípico por comenzar el pilotaje.

La proporción entre DPC+ y DPC realizados así como DPC+ respecto a TNA evidencian un incremento significativo con el avance del tiempo.

En un estudio en Matanzas se encontró que por el método de selección que se utilizaba, tomando en consideración la edad materna >= 37 como parámetro para DPC se hubiesen diagnosticado un 16,7 % (1/6) de los fetos afectados.[9]

La referencia más importante por el número de casos incluidos, la homogeneidad en la medición y por los resultados obtenidos, es el estudio multicéntrico dirigido por Nicolaides KH. Analizando 96 127 fetos en 30 centros del Reino Unido, incluidas 326 trisomías 21 y otras 325 aneuploidías, informaron una tasa de detección del 77 % (72-82 % IC 95%) para una tasa de falsos positivos del 5 %, cuando la TN se encontraba por encima del 95 percentil. Además manifestaron una tasa de detección del 79 % de trisomía 18, 72 % de trisomía 13, y 66,7 % de triploidía, pero debemos puntualizar que en estos resultados el higroma quístico y la hidropesía no fueron diferenciados del aumento de la TN.[5]

Si bien no todos los estudios analizados reportan estas altas tasas de detección, se puede considerar que la TN aislada constituye el marcador ecográfico más precoz, sensible y específico para la detección de anomalías cromosómicas fetales.[10-13]

En la literatura se ha referenciado que en el grupo con TNA cromosómicamente anormal, alrededor del 50 % tiene trisomía 21, 25 % trisomía 18 o 13, 10 % síndrome de Turner, 5 % triploidía y 10 % tiene otras anomalías cromosómicas.[14]

Un estudio en Dinamarca para comprobar la efectividad del tamizaje combinando, medición de la TN y determinaciones bioquímicas en el primer trimestre concluyó que el número de fetos con trisomía 18 y 13, diagnosticadas antes de la semana 18 de la gestación, se incrementó significativamente, así como disminuyeron los fetos diagnosticados tardíamente o nacidos con T 13 y 18.[14]

Los resultados obtenidos en el estudio de cromosomopatías coinciden con estudios similares donde se le da valor al aumento de la TN por encima de 2.5 mm. Los límites más utilizados como patológicos en la literatura varían entre 2,5 mm a 4 mm y más recientemente se utilizan valores de acuerdo a la edad gestacional lo cual ha contribuido a mejorar la eficiencia de este marcador. La prevalencia de anomalías cromosómicas aumenta con el grosor de la TN de forma exponencial, cuando la TN es igual o superior al percentil 95 (< 3,9 mm) se reportan prevalencias de 5,3 % y de 24 % cuando se encuentra por encima del 99 percentil (< 6 mm).[15]

Los datos de algunos estudios reportan la asociación entre una TNA en fetos cromosómicamente normales con un incremento del riesgo de anomalías estructurales y evolución desfavorable de la gestación. Se reporta un estudio donde el 39,4% de los casos con este marcador positivo presentaron algún tipo de complicación en el curso de la gestación, se presentaron en primer lugar las aneuploidías seguidas por las malformaciones fetales; por lo que este hallazgo es un signo de alerta para la búsqueda de otros trastornos además de los cromosómicos. Se han descrito defectos mayores de corazón y grandes vasos, displasias esqueléticas y numerosos síndromes genéticos y malformaciones como hernias diafragmáticas, onfalocele, defectos renales y de pared abdominal, higroma quístico, entre otros. En general los defectos al nacer con una TNA tuvieron un OR de 4,02 y una S=17,4%. Se ha evaluado que el US1T, aunque no específicamente dirigido al diagnóstico de anomalías fetales, ha permitido detectar cerca de 26 % de malformaciones fetales y en un reporte la prevalencia de defectos fetales entre

fetos con TNA se describió de 2,8%.[16]

En cuanto al valor de la TN, existen curvas de normalidad para cada población, elaboradas por semana de gestación, expresando los rangos normales como derivados de la media de las mediciones efectuadas, escogiendo como punto de corte el 95 percentil. En tal sentido, se reportaron rangos de media de 1,3 mm cuando la LCR era de 38 mm y de 1,9 mm cuando la misma correspondía a 84 mm. El percentil 95 en este estudio, se ubicó en el punto de corte de 2,2 mm para la primera edad gestacional y de 2,8 mm para la segunda. En la semana 11 se han informado valores de 1,52 mm de media y el 95 percentil en 2,82 mm, en tanto que en la semana 14 de 2,04 mm y 3,10 mm respectivamente.[7,17]

Estos hallazgos condujeron más adelante a considerar otras alternativas en la cuantificación de los valores de normalidad. Algunos autores adoptaron valores relativos de acuerdo a la edad gestacional o la LCR como valor delta o múltiplos de la mediana (MoM), utilizado actualmente por la mayoría de los autores. Su uso puede estimar el riesgo específico para cada gestante y permite integrar el riesgo basado en la TN con datos bioquímicos.

Al comparar los resultados de efectividad de la TNA en las cromosomopatías de esta muestra con otros similares, llama la atención la relativa baja sensibilidad de este marcador, que no se corresponde con la mayoría de trabajos que describen la sensibilidad entre el 75 y el 100 %.[15,18]

La sensibilidad de la TNA aislada para cromosomopatías varía entre 12 y 85 %, rango en los cuales están incluidos los resultados del presente estudio posteriormente hay reportes asociándola con otros marcadores sonográficos y con la edad materna, lo que permitió incrementar la sensibilidad a 75%.[19] En un estudio la sensibilidad fue del 66%. Estos resultados no tuvieron en cuenta la habilidad del ecografista en obtener las medidas de manera confiable y reproducible.[20]

Sin embargo en estudio realizado en el hospital González Coro en la Habana, la sensibilidad fue baja de un 12,3 % y se encontró un VPP de 21 % muy similar al 18 % encontrado por los autores de este trabajo; el VPN fue de 97 % respecto a 99 % en el presente estudio.[8] El estudio en Matanzas obtuvo sensibilidad de 66,6 %, una especificidad de 98,1 %, tasa de FN 34 %, y una tasa de falsos positivos de 1,9 %.[9]

La utilización de la TNA como marcador ha generado diversas críticas, una de ellas se refiere a su medición precoz que, aun con las ventajas de la precocidad del diagnóstico, puede detectar gestaciones destinadas a su interrupción espontánea dada la considerable letalidad de las cromosomopatías. Otro aspecto se refiere a la subjetividad en la medición ya que el equipo utilizado, la sistemática empleada y la experiencia del operador, son importantes al evaluar su efectividad.[19]

En un trabajo prospectivo que incluyó a 200 gestantes en que la TN fue medida entre dos a cuatro exploradores para estudiar la variación intraobservador e interobservador, comprobaron que en el 95 % las diferencias eran inferiores a 0,5 mm y que se debían más al lugar en el que se colocaban los calipers que a la obtención del corte adecuado. Otros autores han confirmado estos resultados, concluyendo que posee reproducibilidad alta, y se destaca la importancia del aprendizaje y seguimiento de los criterios metodológicos descritos.[21] Estudios recientes concluyen que con profesionales bien entrenados no hay beneficios adicionales con la medición semi automática de la TN respecto a las realizadas manualmente.[22]

Por otro lado los valores relativamente bajos de sensibilidad encontrados para las cromosomopatías pudieran estar en relación con la utilización de un límite de corte de 3 mm, ya que la población cubana pudiera tener valores de mediana diferentes. Los estudios que evalúan la influencia de la etnicidad en la TN son muy limitados, Spencer en el 2005, encontró que la medición de la TN era más pequeña en afro caribeñas comparada con las mujeres orientales y asiáticas. Dicho autor refiere que los hallazgos coinciden con un trabajo de Chen en 2002, que mostró que los MoM de la TN eran más alta en orientales por 3 % y más baja en asiáticos por 2 % comparado con las mujeres caucasoides.[23]

Como se refirió antes, el límite de corte que se utiliza en diversos estudios es variable y en varios el usado es de 2,5 mm. Así en 2013 un estudio en 970 casos con LCR entre 45 y 80 mm obtiene rangos normales de 1,2 mm a 1, 9 mm, y el 95 percentil estuvo en 2,1 mm a 3.2 mm, determinando los valores de referencia para TN en población japonesa para uso en biometría fetal y el pesquisaje de SD en el primer trimestre en Japón.[24]

En los resultados del presente trabajo, si se

hubiera utilizado un punto de corte de 2,5 mm, el total de cromosomopatías detectadas hubiera sido de 14 (7 productos con TN superior a 3 mm y 7 productos con TN entre 2,5 y 2,9 mm); respecto al total de 48 productos con cromosomopatías, sería una sensibilidad de 29,2%, lo que hubiera duplicado la sensibilidad de 14, 6 % obtenida por concepto de usar la TN aislada con límite de corte de 3 mm.

Otras razones que pudieran explicar la relativa baja sensibilidad encontrada para la TNA aislada en la predicción de cromosomopatías pudiera ser la utilización de un límite de corte de TN homogéneo para los fetos que oscilan entre 46 y 85 mm de LCR, basado en que los mismos tendrían entre 11 y 13,6 semanas de edad gestacional, fecha en la cual la TNA es de valor para este tipo de estudio. Sin embargo, la medición de la TN varía unos 0,7 mm en la semana 10 a 1,5 mm en la semana 13, con LCR de 38 (sem 10), la media es 1,3 mm y se sugiere punto de corte en 2,2 mm y cuando la LCR es de 84 (sem 13,6) la media es 1,9 mm y se sugiere punto de corte en 2,8; a las 13,6 semanas otros sugieren límite de corte en 3,10 mm, correspondiente al 95 P.7,17 Estos hechos ponen en evidencia, como afirma la literatura que sería preferible utilizar tablas percentiladas por edad gestacional para la evaluación de la TNA.[2]

Finalmente la sensibilidad descrita en la mayoría de los trabajos reportados para la TNA en el diagnóstico de cromosomopatías, en la actualidad son estudios que evalúan la sensibilidad conjunta de la TNA con el riesgo por edad materna avanzada y el uso de marcadores bioquímicos séricos. [2,5,12]

En los presentes resultados estamos presentando la evaluación de la TNA aislada, por ser el marcador sonográfico que nos interesa evaluar con este trabajo, pero la combinación de riesgo por TNA con riesgo por edad materna, empleada en el organigrama del programa prenatal citogenético en la provincia permitió detectar en estos cinco años un por ciento muy superior al 14,6% de sensibilidad logrado con la TNA aislada con límite de corte de 3 mm, ya que se detectaron prenatalmente siete gestantes con hijos con SD por TN de 3 mm o mayor y 25 gestantes con TN normal pero con 37 o más años (total 32), de un total de 48 cromosomopatías con TN conocida en el período para una S= 66, 6%. De modo que cuando se utiliza solo la edad materna como marcador de riesgo se detectan, según la literatura especializada, entre el 25 al 30 % de los casos. El uso en nuestro contexto de la TNA aislada detecta cerca del 15 % de las cromosomopatías y cuando se usan combinados se detecta el 66, 6 % de ellas.

Un análisis similar de estos resultados usando como límite de corte de la TN 2,5 mm y combinándolo con edad materna mayor de 37, hubiera detectado 14 cromosomopatías por concepto de TN incrementada más 21 gestantes de esas edades pero con TN normal para este rango, lo que resultaría en una sensibilidad de 73 %.

Algunos autores plantean que el riesgo de trisomía 21 disminuye con el avance de la gestación, ya que un 30% de los fetos afectados muere de forma espontánea entre las 12 y 40 semanas del embarazo. El riesgo de trisomía 13 y 18, que son la segunda y tercera anomalías cromosómicas más frecuentes, después de la T 21, aumenta con la edad, y disminuye con la gestación, la tasa de muerte fetal entre la 12 y 40 semanas de gestación es de un 80 %, lo cual puede explicar la relación entre el aumento de la TN y las pérdidas fetales.[25]

Los valores más elevados de TN en los fetos con trisomía 18, respecto a la trisomía 21 concuerdan con reportes de que en la mayoría de los fetos afectados por trisomía 21 la translucencia nucal es menor de 4,5 mm, mientras que en la mayor parte de los casos de trisomías 13 y 18 la translucencia está entre 4,5 y 8,4 mm.[14] Resultados de otro estudio muestran que entre las 12 semanas y el término el 49 % de los fetos diagnosticados con T13 y el 72 % de las T 18 terminan en un aborto o nacido muerto.[15,25]

Se concluye que la disminución del diagnóstico ecográfico de TNA en el transcurso de los años, indica un incremento de la precisión de los ecografistas en su evaluación en la medida que ganaban en experiencia, inferido esto por una mejor relación entre la TNA y el diagnóstico prenatal de cromosomopatías, por cariotipos prenatales positivos. La TNA aislada en la detección de riesgo genético para cromosomopatías, mostró una sensibilidad moderada, y una elevada especificidad, mientras la ínfima proporción de falsos positivos la reafirma como un buen marcador precoz de riesgo genético con tasa mínima de indicación de estudios prenatales invasivos, e incremento extra en la detección de defectos fetales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oliva Rodríguez JA. Ultrasonografía. Diagnóstico fetal, obstétrico y ginecológico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010.

2. Muñoz-Cortés M, Arigita M, Falguera G, Seres A, Guix D, Baldrich E, et al. Contingent screening for Down syndrome completed in the first trimester: a multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 ; 39 (4): 396-400.

3. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy 21, detected by vaginosonography in first trimester. Lancet. 1990 ; 336 (7823): 1133.

4. Cheon MS, Shim KS, Kim SH, Hara A, Lubec G. Protein levels of genes encoded on chromosome 21 in fetal Down syndrome brain: challenging the gene dosage effect hypothesis (Part IV). Amino Acids. 2003 ; 25 (1): 41-7.

5. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn. 2011 ; 31 (1): 7-15.

6. Schielen PC, Wildschut HI, Loeber JG. Down syndrome screening: determining the cutoff level of risk for invasive testing. Prenat Diagn. 2009 ; 29 (2): 190-2.

7. Sun Q, Xu J, Hu SQ, Chen M, Ma RM, Lau TK, et al. Distribution and normal reference range of fetal nuchal translucency thickness in Kunming pregnant women in the first trimester. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2012 ; 47 (7): 514-7.

8. Llanusa Ruiz C, Nodarse Rodríguez A, Enrique Vázquez Y, Carrillo Bermúdez L, Sánchez Lombana R. Valor de los marcadores epidemiológicos y sonográficos del primer trimestre como indicadores de riesgo de cromosomopatías. Rev Cub Ginecol Obstetr [revista en Internet]. 2009 [cited 23 Ene 2012] ; 35 (4): [aprox. 10p]. Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol35_4_09/gin09409.htm.

9. Domínguez Pérez ME, Luna Ceballos E, Núñez Portal A. Pesquisaje de trastornos cromosómicos mediante marcadores ultrasonográficos del primer trimestre. Rev Méd Electrón [revista en Internet]. 2006 [cited 23 Ene 2012] ; 28 (4): [aprox. 10p]. Available from: http://www.revmatanzas.sld.cu/revistamedica/ano 2006/vol4 2006/tema11.htm.

10. Chasen ST, Sharma G, Kalish RB, Chervenak FA. First-trimester screening for aneuploidy with fetal nuchal translucency in a United States population. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 ; 22 (2): 149-51.

11. Gasiorek-Wiens A, Tercanli S, Kozlowski P, Kossakiewicz A, Minderer S, Meyberg H, et al; German-Speaking Down Syndrome Screening Group. Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 ; 18 (6): 645-8.

12. Peuhkurinen S, Laitinen P, Honkasalo T, Ryynanen M, Marttala J. Comparison of combined, biochemical and nuchal translucency screening for Down syndrome in first trimester in Northern Finland. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013 ; 92 (7): 769-74.

13. van Heesch PN, de Rijke YB, Laudy JA, Wildschut HI. Erroneous production of PAPP-A kits: the impact of a downward shift in PAPP-A concentration on the test performance of first-trimester combined screening for Down syndrome. Prenat Diagn. 2011 ; 31 (8): 821-6.

14. Ekelund CK, Petersen OB, Skibsted L, Kjaergaard S, Vogel I, Tabor A, et al; Danish Fetal Medicine Research Group. First trimester screening for Trisomy 21 in Denmark: implications on detection and birth rates of Trisomy 18 and Trisomy 13. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 ; 38 (2): 140-4.

15. Dimitrova V, Markov D, Chernev T, Karagózova Zh, Mazneĭkova V, Andonova S, et al. Ultrasound screening for Down syndrome and other chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency measurement between 11-14 weeks of gestation. Akush Ginekol(Sofiia). 2005 ; 44 (1): 32-7.

16. Jakobsen TR, Søgaar DK, Tabor A. Implications of a first trimester Down syndrome screening program on timing of malformation detection. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011 ; 90 (7): 728-36.

17. Salomon L, Porcher R, Socolov D, Lamrani H, Ville Y. Repeat measurements of nuchal translucency at 11-14 weeks of gestation: when do we need them?. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 ; 42 (6): 629-33.

18. Peralta CF, Barini R. Obstetric ultrasound between the 11th and 14th weeks: beyond the

screening for chromosomal abnormalities. Rev Bras Ginecol Obstet. 2011 ; 33 (1): 49-57.

19. Besio C, Besio M. Consideraciones éticas del uso de la ultrasonografía 11-14 semanas como tamizaje de aneuploidías en la población chilena. Rev Chil Obstet Ginecol. 2009 ; 74 (1): 47-51.

20. Evans M, Krantz D, Hallahan T, Sherwin J. Skewed to the left: Under measurement of NT's and implications for screening efficiency. Am J Obstet Gynecol. 2009 ; 201 Suppl 6: S140.

21. Evans MI, Krantz DA, Hallahan T, Sherwin J, Britt DW. Quality of nuchal translucency measurements correlates with broader aspects of program rigor and culture of excellence. Fetal Diagn Ther. 2013 ; 33 (4): 230-4.

22. Bakker M, Mulder P, Birnie E, Bilardo CM. Intra-operator and inter-operator reliability of manual and semiautomated measurement of fetal nuchal translucency: a cross sectional study. Prenat Diagn. 2013 ; 30: 1-8.

23. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CY, Nicolaides KH. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first-trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. Prenat Diagn. 2005 ; 25 (5): 365-9.

24. Hasegawa J, Nakamura M, Hamada S, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, Okai T. Distribution of nuchal translucency thickness in Japanese fetuses. J Obstet Gynaecol Res. 2013 ; 39 (4): 766-9.

25. Morris JK, Savva GM. The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. Am J Med Genet A. 2008 ; 146 (7): 827-32.