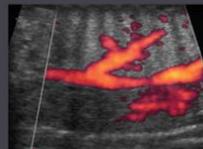
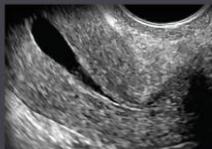


Con acceso a

ExpertConsult.com

CALLEN ECOGRAFÍA EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

SEXTA EDICIÓN



MARY E.
NORTON

LESLIE M.
SCOTT

VICKIE A.
FELDSTEIN

ELSEVIER

CALLEN
ECOGRAFÍA
EN OBSTETRICIA
Y GINECOLOGÍA
SEXTA EDICIÓN

MARY E.

NORTON, MD

Professor

Obstetrics, Gynecology, and Reproductive
Sciences

University of California San Francisco
School of Medicine
San Francisco, California

LESLIE M.

SCOUTT, MD

Professor of Radiology and Vascular Surgery

Yale University

School of Medicine
New Haven, Connecticut

VICKIE A.

FELDSTEIN, MD

Professor

Radiology and Biomedical Imaging
Obstetrics, Gynecology, and
Reproductive Sciences

University of California San Francisco
School of Medicine
San Francisco, California

ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology

© 2017 by Elsevier, Inc. All rights reserved

Previous editions copyrighted 2008, 2000, 1994, 1988, 1983 by Elsevier Inc.
ISBN: 978-0-323-32834-0

This translation of *Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, 6e.*, by Mary E. Norton, Leslie M. Scutt and Vickie A. Feldstein, was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta traducción de *Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, 6.ª ed.*, de Mary E. Norton, Leslie M. Scutt y Vickie A. Feldstein, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Callen. Ecografía en obstetricia y ginecología, 6.ª ed., de Mary E. Norton, Leslie M. Scutt y Vickie A. Feldstein
© 2018 Elsevier España, S.L.U.

ISBN: 978-84-9113-213-4
eISBN: 978-84-9113-229-5

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificadas personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidas en esta obra.

Revisión científica:

Dr. Juan Luis Alcázar Zambrano
Catedrático de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona
Co-director Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

Dr. Jesús López Lafuente
Especialista en Radiología
Hospital Universitario Fundación de Alcorcón

Servicios editoriales: DRK Edición

Depósito legal: B 22696-2017
Impreso en España

A nuestras familias, por su apoyo y aliento inquebrantables, a nuestros residentes y becarios que nos inspiran para ser mejores profesores, a todos los autores colaboradores por su duro trabajo y excelentes capítulos, a nuestros ecografistas por su dedicación al cuidado de los pacientes y a nuestros colegas, que nos estimulan constantemente con su pasión por el campo de la ecografía.

M.E.N., L.M.S., V.A.F.

Alfred Z. Abuhamad, MD

Mason C. Andrews Professor and Chairman
of Obstetrics and Gynecology
Vice Dean for Clinical Affairs
Eastern Virginia Medical School
Norfolk, Virginia

Nancy A. Ayres, MD

Director of Fetal Cardiology
Texas Children's Hospital Heart Center
and Texas Children's Fetal Center
Director of Non-Invasive Imaging
Texas Children's Hospital Heart Center
Department of Pediatrics
Section of Cardiology
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

Robert H. Ball, MD

Medical Director
Obstetrix of the Mountain States
Salt Lake City, Utah

Oksana H. Baltarowich, MD

Professor of Radiology
Department of Radiology
Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

Beryl Benacerraf, MD

Departments of Radiology and Obstetrics
and Gynecology
Brigham and Women's Hospital
Department of Obstetrics and Gynecology
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Genevieve L. Bennett, MD

Assistant Professor of Radiology
Department of Radiology
Assistant Professor of Obstetrics and
Gynecology
Department of Obstetrics and Gynecology
NYU Langone Medical Center
New York, New York

Carol B. Benson, MD

Professor of Radiology
Harvard Medical School
Director of Ultrasound
Co-Director of High-Risk Obstetrical
Ultrasound
Radiology Director of the Noninvasive
Vascular Laboratory
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Vincenzo Berghella, MD

Director
Maternal-Fetal Medicine
Professor
Obstetrics and Gynecology
Sidney Kimmel Medical College of Thomas
Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

Deborah Rose Berman, MD

Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Michigan Health System
Ann Arbor, Michigan

Priya Bhosale, MD

Associate Professor of Radiology
Department of Diagnostic Radiology
MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Douglas L. Brown, MD

Professor of Radiology
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Peter W. Callen, MD

Professor of Radiology, Obstetrics,
Gynecology, and Reproductive Sciences
Department of Radiology
University of California San Francisco
School of Medicine
San Francisco, California

Suneet P. Chauhan, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
McGovern Medical School at
The University of Texas Health Science
Center at Houston (UT Health)
Houston, Texas

Ramen H. Chmait, MD

Associate Professor
Obstetrics and Gynecology
University of Southern California
Director
Los Angeles Fetal Surgery
Los Angeles, California

Jodi S. Dashe, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Texas Southwestern Medical
Center at Dallas
Medical Director of Prenatal Diagnosis and
Genetics
Parkland Health and Hospital System
Dallas, Texas

Catherine Devine, MD

Associate Professor of Radiology
Department of Diagnostic Radiology
MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Jeffrey M. Dicke, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Peter M. Doubilet, MD, PhD

Professor of Radiology
Harvard Medical School
Senior Vice Chair
Department of Radiology
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Sarah Ellestad, MD

Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Maternal-Fetal Medicine
Medical Director
Duke Perinatal
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Jimmy Espinoza, MD, MSc, FACOG

Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Maternal and Fetal Medicine
Texas Children's Hospital-Pavilion for
Women
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

Vickie A. Feldstein, MD

Professor
Radiology and Biomedical Imaging
Obstetrics, Gynecology, and Reproductive
Sciences
University of California San Francisco
San Francisco, California

Roy A. Filly, MD

Professor Emeritus
Radiology and Biomedical Imaging, Surgery,
Obstetrics, Gynecology, and
Reproductive Sciences
University of California San Francisco
School of Medicine
San Francisco, California

Mary C. Frates, MD

Associate Professor of Radiology
Harvard Medical School
Assistant Director of Ultrasound
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Maynor Garcia, MD

Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Maternal-Fetal Medicine
Wayne State University
School of Medicine
Detroit, Michigan
Perinatology Research Branch, NICHD/
NIH/DHHS
Bethesda, Maryland, and Detroit, Michigan

Carly S. Gardner, MD

Assistant Professor of Radiology
Department of Radiology
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

Katherine R. Goetzinger, MD, MSCI

Assistant Professor
Division of Maternal Fetal Medicine
Department of Obstetrics, Gynecology, and
Reproductive Sciences
University of Maryland
School of Medicine
Baltimore, Maryland

Luís F. Gonçalves, MD

Department of Radiology and Department
of Obstetrics and Gynecology
Beaumont Health System
Divisions of Radiology and Fetal Imaging
Royal Oak, Michigan
Department of Radiology and Department
of Obstetrics and Gynecology
Oakland University William Beaumont
Hospital
School of Medicine
Rochester, Michigan

Edgar Hernandez-Andrade, MD, PhD

Associate Professor
Division of Maternal-Fetal Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology
Wayne State University
School of Medicine
Detroit, Michigan
Perinatology Research Branch NICHD/
NIH/DHHS
Bethesda, Maryland, and Detroit, Michigan

Barbara L. Hoffman, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Texas Southwestern Medical
Center at Dallas
Parkland Health and Hospital System
Dallas, Texas

**Mindy M. Horrow, MD, FACR, FSRU,
FAIUM**

Vice Chair
Department of Radiology
Einstein Medical Center
Professor of Radiology
Sidney Kimmel Medical College
Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

Kathryn Johnson Gray, MD, PhD

Combined Maternal-Fetal Medicine/
Genetics Fellow
Maternal-Fetal Medicine
Brigham and Women's Hospital
Division of Genetics
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Adeeb Khalifeh, MD

Fellow
Obstetrics and Gynecology
Jefferson Medical College of Thomas
Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

Jeffrey A. Kuller, MD

Professor of Obstetrics and Gynecology
Division of Maternal-Fetal Medicine
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Sherelle Laifer-Narin, MD

Associate Professor of Radiology
Department of Radiology
Division of Body Imaging
Chief
Ultrasound and Fetal MRI
Columbia University Medical Center
New York, New York

Jill E. Langer, MD

Professor of Radiology
Chief
Ultrasound Section
Department of Radiology
The Perelman School of Medicine at the
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Wesley Lee, MD

Co-Director
Texas Children's Fetal Center
Section Chief
Women's and Fetal Imaging
Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

Mark E. Lockhart, MD, MPH

Professor of Diagnostic Radiology
Chief
Abdominal Imaging Section
Chief
Genitourinary Imaging
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama

Suchaya Luewan, MD

Maternal-Fetal Medicine Unit
Department of Obstetrics and Gynecology
Faculty of Medicine
Chiang Mai University
Chiang Mai, Thailand

Everett F. Magann, MD

Professor of Obstetrics and Gynecology
Obstetrics and Gynecology
University of Arkansas for the Medical
Sciences
Little Rock, Arkansas

Shiraz A. Maskatia, MD

Assistant Professor
Department of Pediatrics
Section of Cardiology
Baylor College of Medicine
Texas Children's Hospital Heart Center and
Texas Children's Fetal Center
Houston, Texas

Hector Mendez-Figueroa, MD

Assistant Professor
Department of Obstetrics, Gynecology, and
Reproductive Sciences
Division of Maternal Fetal Medicine
The University of Texas Health Science
Center Houston
Houston, Texas

Malgorzata Mlynarczyk, MD, PhD
Maternal Fetal Medicine Fellow
Department of Obstetrics and Gynecology
Eastern Virginia Medical School
Norfolk, Virginia

Tara A. Morgan, MD
Clinical Instructor
Radiology and Biomedical Imaging
University of California San Francisco
School of Medicine
San Francisco, California

Shaine A. Morris, MD, MPH
Assistant Professor
Pediatrics
Division of Pediatric Cardiology
Texas Children's Hospital Division of
Pediatric Cardiology
Houston, Texas

Allan Nadel, MD
Director of Prenatal Diagnosis
Department of Obstetrics and Gynecology
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Paulo Nassar de Carvalho, MD, MSc, PhD
Perinatologist
Department of Obstetrics
Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ
Coordinator
Department of Obstetrics
Clinica Perinatal
Rio de Janeiro, Brazil

Mary E. Norton, MD
Vice Chair of Clinical and Translational
Genetics and Genomics; and David E.
Thorburn, MD, and Kate McKee
Thorburn Endowed Chair in Perinatal
Medicine and Genetics Professor
Obstetrics, Gynecology, and Reproductive
Sciences
University of California San Francisco
San Francisco, California

Anthony O. Odibo, MD, MSCE
Professor of Obstetrics and Gynecology
Director of Obstetric Ultrasound and Fetal
Therapy
USF Health—Morsani College of Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Maternal Fetal Medicine
South Tampa Center for Advanced
Healthcare
Tampa, Florida

Harriet J. Paltiel, MDCM
Associate Professor of Radiology
Harvard Medical School
Radiologist
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Kate E. Pettit, MD
Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Maternal-Fetal Medicine
University of Virginia
Charlottesville, Virginia

Andrew Phelps, MD
Assistant Professor of Pediatric Radiology
Radiology and Biomedical Imaging
UCSF Benioff Children's Hospital
San Francisco, California

Gianluigi Pilu, MD
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Bologna
Bologna, Italy

Liina Pöder, MD
Associate Professor of Clinical Radiology
Department of Radiology and Biomedical
Imaging
University of California San Francisco
School of Medicine
San Francisco, California

Dolores H. Pretorius, MD
Professor of Radiology
Director of Imaging at UC San Diego
Maternal-Fetal Care and Genetics
Department of Radiology
University of California San Diego
San Diego, California

Aliya Qayyum, MBBS, MRCP, FRCR
Professor of Radiology
Department of Diagnostic Radiology
MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Maryam Rezvani, MD
Associate Professor of Radiology
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, Utah

Britton D. Rink, MD, MS
Director
Perinatal Genetics
Division of Maternal Fetal Medicine
Mount Carmel Health System
Columbus, Ohio

Letty Romary, MD
Professor
Center for Molecular Medicine and Genetics
Wayne State University
Detroit, Michigan
Maternal Fetal Medicine Fellow
Department of Obstetrics and Gynecology
Eastern Virginia Medical School
Norfolk, Virginia

Roberto Romero, MD, Med Sci
Chief
Program for Perinatal Research and
Obstetrics
Division of Intramural Research
Eunice Kennedy Shriver National Institute
of Child Health and Human
Development
National Institutes of Health
Perinatology Research Branch, NICHD/
NIH/DHHS
Bethesda, Maryland, and Detroit, Michigan
Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan
Professor
Department of Epidemiology and
Biostatistics
Michigan State University
East Lansing, Michigan

Adam T. Sandlin, MD
Assistant Professor
Division of Maternal-Fetal Medicine
Obstetrics and Gynecology
University of Arkansas for Medical Sciences
Little Rock, Arkansas

Leslie M. Scutt, MD, FACR
Professor of Radiology and Vascular Surgery
Vice Chair
Chief
Ultrasound Section
Medical Director
Non-Invasive Vascular Laboratory
Department of Radiology and Biomedical
Imaging
Yale University
School of Medicine
New Haven, Connecticut

Howard T. Sharp, MD
Professor of Obstetrics and Gynecology
Chief
Division of General Obstetrics and
Gynecology
Department of Obstetrics/Gynecology
University of Utah Health Care
Salt Lake City, Utah

Lynn L. Simpson, MD

Professor of Obstetrics and Gynecology
Department of Obstetrics and Gynecology
Columbia University Medical Center
New York, New York

Nga V. Tran, RDMS

Sonographer
Maternal Fetal Care and Genetics
University of California San Diego
San Diego, California

Marjorie C. Treadwell, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Michigan Health System
Ann Arbor, Michigan

Amanda S. Trudell, DO

Clinical Fellow Maternal Fetal Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Diane M. Twickler, MD

Professor
Departments of Radiology and Obstetrics
and Gynecology
University of Texas Southwestern
Dallas, Texas

Darci J. Wall, MD

Assistant Professor of Radiology
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Milena M. Weinstein, MD

Assistant Professor
Division of Female Pelvic Medicine and
Reconstructive Surgery
Department of Obstetrics, Gynecology, and
Reproductive Biology
Harvard Medical School
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Sarah Wheeler, MD

Fellow
Obstetrics and Gynecology
Division of Maternal-Fetal Medicine
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Louise Wilkins-Haug, MD, PhD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Thomas C. Winter, MD

Professor of Radiology
Adjunct Professor of Obstetrics/Gynecology
Chief
Adominal Imaging Section
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, Utah

Lami Yeo, MD, FACOG, FAIUM

Professor
Division of Maternal-Fetal Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology
Wayne State University School of Medicine
Detroit, Michigan
Director of Fetal Cardiology
Perinatology Research Branch, NICHD,
NIH, DHHS
Bethesda, Maryland, and Detroit, Michigan

La primera edición de este libro se publicó hace bastante más de 30 años, cuando Peter Callen era un joven profesor universitario, nosotras estábamos en la facultad de Medicina y la ecografía obstétrica era una subespecialidad emergente. Este libro ha crecido y evolucionado a lo largo de las ediciones posteriores, a la vez que se ha mantenido como uno de los textos mejor valorados en el ámbito de la ecografía obstétrica y ginecológica. Nosotras tres crecimos leyendo *Callen. Ecografía en obstetricia y ginecología* y aprendiendo de él. Por tanto, cuando nos invitaron a editar la sexta edición, fue una oportunidad que aceptamos con entusiasmo, aunque abrumadas por la responsabilidad que suponía seguir con el trabajo de Peter.

A lo largo de los años, muchos aspectos de la ecografía en obstetricia y ginecología han cambiado. La tecnología y los equipos ecográficos mejoran sin cesar. Los detalles anatómicos que pueden visualizarse y los parámetros fisiológicos que se pueden evaluar han expandido la utilidad y la complejidad de la imagen ecográfica. Al igual que en otras áreas de la medicina, la asistencia a las pacientes obstétricas y ginecológicas en la práctica actual han avanzado para implicar una colaboración mucho mayor entre diversas disciplinas. Esta sexta edición refleja este cambio y ha sido un auténtico esfuerzo multidisciplinario fruto de la colaboración de expertos en obstetricia y ginecología, medicina maternofoetal, así como radiología diagnóstica e imagen biomédica. Mary contactó con los autores de los campos de obstetricia y medicina maternofoetal y editó los capítulos sobre ecografía obstétrica y fetal. Leslie fue la editora de ginecología y se encargó de contactar con los autores y editar los capítulos centrados en la imagen ginecológica. Vickie se ocupó de asegurar que las imágenes ecográficas, los gráficos y las ilustraciones médicas tuviesen la máxima calidad posible. Las tres hemos tenido la fortuna de haber sido formadas y, con posterioridad, de haber trabajado junto a algunos de los

líderes más reconocidos en el campo de la imagen obstétrica y ginecológica. Muchos de estos colegas y amigos, cuyos nombres son bien conocidos por los expertos en este campo, han colaborado en este libro. La información actualizada refleja el contexto clínico y el impacto de los hallazgos ecográficos. Creemos que este enfoque ha supuesto una gran aportación a la riqueza, amplitud y profundidad del contenido de esta nueva edición.

Las ediciones previas de esta obra fueron editadas por Peter con un cuidado y atención meticulosos. Siempre tuvo en cuenta incluir a autores que fuesen expertos respetados en sus campos y que expusiesen los temas de forma fidedigna y clara. Se aseguró de que cada edición incorporase una actualización considerable respecto a la edición previa y de que cada capítulo estuviese bien y ampliamente ilustrado con imágenes ecográficas, dibujos y gráficos de alta calidad para facilitar la comprensión de los conceptos e ilustrar ideas. Hemos tratado de seguir su ejemplo y nos hemos beneficiado en gran medida de su experiencia, consejos y ayuda durante todo este proceso.

Además de Peter, que nos enseñó tantas cosas y confiaba en que podríamos continuar con éxito esta tradición, hay muchas otras personas merecedoras de nuestro agradecimiento. En primer lugar, y por encima de todo, queremos manifestar nuestro reconocimiento y gratitud a todos los autores que han contribuido con unos capítulos magníficos, que representan muchas horas de dedicación y esfuerzo. El personal de Elsevier, en particular Taylor Ball, fue de gran ayuda y mostró una gran paciencia durante el proceso de elaboración del libro. Muchos ecografistas nos apoyaron al recopilar imágenes de alta calidad. Por último, y de forma muy destacada, queremos agradecer a nuestras familias, que soportaron tantas noches de insomnio, madrugones y fines de semana dedicados a escribir, editar y ocuparnos de este libro.

**Mary E. Norton, MD, Leslie M. Scutt, MD,
y Vickie A. Feldstein, MD**

ECOGRAFÍA PRECOZ DEL PRIMER TRIMESTRE

Sonography Showing Heartbeat

Capítulo 4, vídeo 1: Peter M. Doubilet, Carol B. Benson

Movement When Transducer Pressure Applied

Capítulo 4, vídeo 2: Peter M. Doubilet, Carol B. Benson

Failed Intrauterine Pregnancy

Capítulo 4, vídeo 3: Peter M. Doubilet, Carol B. Benson

Suspected Pregnancy Failure

Capítulo 4, vídeo 4: Peter M. Doubilet, Carol B. Benson

Suspected Pregnancy Failure Based on Expanded Amnion Sign

Capítulo 4, vídeo 5: Peter M. Doubilet, Carol B. Benson

EVALUACIÓN ECOGRÁFICA DEL CORAZÓN FETAL

Four-Chamber View (4CV)

Capítulo 13, vídeo 1: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Left-Ventricular Outflow Tract View (LVOT)

Capítulo 13, vídeo 2: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Ebstein Anomaly and Other Tricuspid Valve Disorders

Capítulo 13, vídeo 3: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Assessment of Atrioventricular Valves

Capítulo 13, vídeo 4: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Bicaval View

Capítulo 13, vídeo 5: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Long Axis of the Aortic Arch

Capítulo 13, vídeo 6: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

High Short Axis View of the Great Arteries

Capítulo 13, vídeo 7: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Low Short Axis View of the Ventricles

Capítulo 13, vídeo 8: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Muscular Ventricular Septal Defects

Capítulo 13, vídeo 9: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Atrioventricular Canal Defects

Capítulo 13, vídeo 10: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Incomplete or Partial Form of AVC

Capítulo 13, vídeo 11: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Unbalanced AVC

Capítulo 13, vídeo 12: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Tetralogy of Fallot

Capítulo 13, vídeo 13: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Tetralogy of Fallot

Capítulo 13, vídeo 14: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Pulmonary Blood Flow Fed by a Ductus Arteriosus

Capítulo 13, vídeo 15: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Truncus Arteriosus

Capítulo 13, vídeo 16: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Truncus Arteriosus

Capítulo 13, vídeo 17: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Double Outlet Right Ventricle

Capítulo 13, vídeo 18: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Hypoplastic Left Heart Syndrome

Capítulo 13, vídeo 19: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Hypoplastic Left Heart Complex

Capítulo 13, vídeo 20: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Fetal Aortic Stenosis in Hypoplastic Left Heart Syndrome

Capítulo 13, vídeo 21: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Endocardial Fibroelastosis in Hypoplastic Left Heart Syndrome

Capítulo 13, vídeo 22: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Endocardial Fibroelastosis in Hypoplastic Left Heart Syndrome

Capítulo 13, vídeo 23: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Rhabdomyoma

Capítulo 13, vídeo 24: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Intrapericardial Teratoma

Capítulo 13, vídeo 25: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

Ectopia Cordis/Pentalogy of Cantrell

Capítulo 13, vídeo 26: Shaine A. Morris, Nancy A. Ayres,

Jimmy Espinoza, Shiraz A. Maskatia, Wesley Lee

VIGILANCIA FETAL ANTEPARTO Y PAPEL DE LA ECOGRAFÍA

Tone Cine

Capítulo 21, vídeo 1: Jeffrey A. Kuller, Sarahn Wheeler, Sarah Ellestad

Breathing Cine

Capítulo 21, vídeo 2: Jeffrey A. Kuller, Sarahn Wheeler, Sarah Ellestad

EL PAPEL DE LA ECOGRAFÍA EN LOS PROCEDIMIENTOS FETALES

Aortic Valvuloplasty

Capítulo 24, vídeo 1: Ramen H. Chmait, Paulo Nassar de Carvalho, Robert H. Ball

EVALUACIÓN ECOGRÁFICA DE LA TROMPA DE FALOPIO

Normal Tube with Paratubal Cysts

Capítulo 31, vídeo 1: Mindy M. Horrow

Hydrosalpinx Medial to Right Ovary

Capítulo 31, vídeo 2: Mindy M. Horrow

Hematosalpinx

Capítulo 31, vídeo 3: Mindy M. Horrow

Tubal Torsion

Capítulo 31, vídeo 4: Mindy M. Horrow

ECOGRAFÍA GINECOLÓGICA EN LA PACIENTE PEDIÁTRICA Y ADOLESCENTE

Unicornuate Left Uterus with Obstructed, Rudimentary Right Hemiuterus

Capítulo 34, vídeo 1: Harriet J. Paltiel, Andrew Phelps

Unicornuate Left Uterus with Obstructed, Rudimentary Right Hemiuterus

Capítulo 34, vídeo 2: Harriet J. Paltiel, Andrew Phelps

Cloacal Malformation

Capítulo 34, vídeo 3: Harriet J. Paltiel, Andrew Phelps

Polycystic Ovary Syndrome

Capítulo 34, vídeo 4: Harriet J. Paltiel, Andrew Phelps

Pyosalpinx

Capítulo 34, vídeo 5: Harriet J. Paltiel, Andrew Phelps

Incarcerated Inguinal Hernia

Capítulo 34, vídeo 6: Harriet J. Paltiel, Andrew Phelps

Right Ovarian Dysgerminoma

Capítulo 34, vídeo 7: Harriet J. Paltiel, Andrew Phelps

Ecografía obstétrica

Peter W. Callen, Mary E. Norton

RESUMEN DE PUNTOS CLAVE

- En estos últimos años se han producido enormes avances en la tecnología de los ultrasonidos; entre ellos se incluyen una mejora de la resolución espacial y del contraste, el uso habitual de las imágenes en tres (3D) y cuatro dimensiones (4D), el barrido volumétrico, el aumento de las indicaciones de Doppler espectral y color, la mejora e innovación de las sondas de barrido ecográfico y la mejora de las estaciones de trabajo digital.
- Al mejorar la capacidad de visualización, aparece la complicación de decidir qué hallazgos menores deberían informarse a la paciente y cuáles son solo una fuente de ansiedad innecesaria.
- Aunque existe evidencia de alta calidad sobre la seguridad para los fetos de los ultrasonidos cuando se emplean bien, según las recomendaciones de consenso, no se debería realizar una exploración con Doppler de los vasos fetales al comienzo de la gestación si no existe indicación clínica.
- Organizaciones profesionales como el American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) desaconsejan el uso no médico de los ultrasonidos con fines psicosociales o de entretenimiento.
- Solo las personas que hayan recibido formación reglada deberían realizar e interpretar las exploraciones con ultrasonidos.
- Se han establecido y deberían seguirse recomendaciones y criterios de consenso para el diagnóstico mediante ecografía transvaginal de la pérdida de la gestación en una mujer con una gestación intrauterina de dudosa viabilidad.
- Aunque es útil una detección precoz de una alteración morfológica, resulta incluso más importante detectarla de forma inequívoca y fiable. Salvo que se tenga una confianza extrema en la existencia de una malformación en el primer trimestre, se deberían realizar pruebas de seguimiento.
- Las medidas que se obtienen al principio de la gestación son, en general, más exactas que las obtenidas cerca del final de esta.
- Aunque es posible establecer el diagnóstico de oligohidramnios y polihidramnios de forma subjetiva, los valores extremos del volumen de líquido amniótico deberían evaluarse de forma objetiva midiendo la bolsa vertical más profunda (BVP) o el índice de líquido amniótico (ILA).
- Es preferible informar la distancia desde el margen inferior de la placenta al orificio cervical interno en lugar de confiar en términos cuyos significados pueden ser distintos (p. ej., placenta marginal).
- Cuando se realiza una única exploración ecográfica obstétrica o una exploración dirigida, se debería elegir la semana 18-20.
- En el ámbito de la mala praxis ecográfica, la ecografía obstétrica es la que da lugar a la mayoría de casos denunciados.
- La exploración con ultrasonidos es una técnica no invasiva y segura con un alto grado de aceptación por parte de las pacientes y puede aportar mucha información.

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Seguridad de la exploración ecográfica, 3

Indicaciones de la ecografía obstétrica, 4

¿Quién debería realizar la ecografía y cómo debería hacerla?, 5

Usos no médicos de la ecografía, 5

Terminología, 5

Términos en ultrasonidos, 6

Recomendaciones del American Institute of Ultrasound in Medicine, 6

Equipo y documentación para la ecografía, 6

Ecografía del primer trimestre, 6

Identificación de una gestación intrauterina, 6

Número de embriones/fetos, 12

Estimación de la edad gestacional, 12

Alteraciones morfológicas, 12

Placenta, 12

Útero y anejos, 13

Ecografías del segundo y tercer trimestre, 13

Número de fetos y supervivencia fetal, 13

Posición fetal, 13

Determinación de la edad gestacional y el peso, 13

Volumen de líquido amniótico, 15

Volumen de líquido amniótico en las gestaciones

múltiples, 16

Placenta, 16

Malformaciones fetales, 17

Útero y anejos, 17

Terminología empleada en las recomendaciones del AIUM/ACR/ACOG, 17

Interpretación de la ecografía, 18

Informe de los resultados de la ecografía, 18

Notificación de los resultados de la exploración a la paciente, 19

Evaluación de la literatura sobre ecografía

obstétrica-ginecológica, 20

Mala praxis y ecografía obstétrica, 20

Instrucciones para los jurados civiles (CACI), 20

501. Estándar de asistencia para los profesionales sanitarios, 20

Conclusiones, 21

Hace ya más de cuatro décadas que se empleó la ecografía por primera vez para valorar a las pacientes obstétricas. Al principio, las preguntas que había que responder eran muy sencillas: ¿hay embarazo?, ¿está el feto vivo?, ¿se trata de un feto único o gemelos?, ¿cuál es la localización de la placenta?, ¿cuál es la edad gestacional? Posiblemente pocos llegaron a intuir que un día la ecografía sería capaz de detectar malformaciones anatómicas sutiles, como el labio leporino o el paladar hendido; predecir complicaciones obstétricas, como la placenta acreta; o detectar con fiabilidad la existencia de una anemia fetal. Cuesta trabajo creer que, al principio, resultara incluso difícil convencer a los clínicos sobre la utilidad de esta nueva herramienta diagnóstica en el manejo obstétrico. Actualmente, las pacientes suelen realizarse al menos una ecografía durante la gestación y con frecuencia se someten a varias. Los avances tecnológicos en ultrasonidos, como la visualización 3D/4D y las medidas volumétricas, el uso de sondas transvaginales de alta frecuencia y la utilidad de la detección selectiva de alteraciones cromosómicas en las primeras fases de la gestación (p. ej., el pliegue nugal), han ampliado las indicaciones del estudio ecográfico en las pacientes obstétricas.

Desde la última edición de esta obra hemos asistido a avances espectaculares en la tecnología de los ultrasonidos, como una mejora de la resolución espacial y del contraste, el uso habitual de las imágenes 3D y 4D, el barrido volumétrico, el aumento de las indicaciones de Doppler color y espectral, la introducción y mejora de nuevas sondas de barrido y la mejora de las estaciones de trabajo digital, por mencionar algunas. También se ha producido un aumento notable de nuestros conocimientos sobre la anatomía y fisiología normales del feto y la fisiopatología de las enfermedades en general. Internet ha facilitado la comunicación entre los investigadores y los clínicos. Además, se han realizado muchos estudios de colaboración y se han mejorado las recomendaciones para la realización de ecografías obstétricas. Sin embargo, siguen existiendo diferencias en el abordaje de la exploración ecográfica obstétrica entre los distintos grupos. Aunque las recomendaciones han mejorado la homogeneidad de la realización y el informe de las exploraciones obstétricas, existen varios aspectos objeto de encendida discusión. Por ejemplo, qué se considera una exploración ecográfica básica, qué estructuras se deberían evaluar, cuál es el calendario ideal para la exploración, cuál es la utilidad de la valoración anatómica durante el primer trimestre, quién debería realizar e interpretar la exploración, cuál es su grado de seguridad, cómo se debe registrar y documentar, cómo se debe informar y, por último, cómo se debe informar a la paciente sobre los resultados. Al mejorar las imágenes se plantea el problema de qué hallazgos menores se deberían notificar a la paciente, sabiendo que solo pueden generar una ansiedad innecesaria. Estos aspectos se abordan a lo largo de la obra y algunos de ellos en este capítulo.

SEGURIDAD DE LA EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA

Poco tiempo después de la introducción de los estudios con ultrasonidos se plantearon dudas sobre la seguridad de esta nueva técnica. A pesar de los numerosos trabajos que confirman la seguridad de los ultrasonidos para la madre y el feto, algunos estudios han descrito posibles efectos adversos de los ultrasonidos diagnósticos para el feto en desarrollo. Estos estudios se han centrado principalmente en los mecanismos térmicos y de cavitación, que pueden ocasionar lesiones al feto en desarrollo¹⁻⁵.

La absorción de la energía de las ondas de ultrasonidos por los tejidos blandos y el hueso y su conversión a calor se miden con el índice térmico (TI). Un TI de 1 implica un incremento de 1 °C. Varios estudios han sugerido un umbral general de aumento de la temperatura de 1,5-2 °C por encima de la temperatura central de la madre antes de que se produzcan efectos sobre el desarrollo. Con las modernas máquinas de ultrasonidos solo se produce un aumento despreciable de la temperatura, en general inferior a 1 °C. La World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology ha afirmado que «una exposición diagnóstica que produce un aumento de temperatura local máximo no superior a 1,5 °C por encima de los valores fisiológicos puede emplearse sin reservas en relación con

la temperatura»⁶. Sin embargo, esta organización también afirmó que «una exposición diagnóstica que eleva la temperatura embrionaria y fetal local por encima de 41 °C durante 5 minutos se debería considerar potencialmente peligrosa»⁶. La conclusión global es que parece poco probable que los ultrasonidos produzcan efectos negativos sobre la embriogénesis durante el primer trimestre cuando se realiza una ecografía en escala de grises convencional.

Sin embargo, si se emplea la ecografía Doppler durante el primer trimestre, podrían producirse incrementos de la temperatura superiores a 1,5 °C¹. Los estudios sobre los efectos del Doppler en los tejidos blandos adyacentes al hueso y la conductancia nerviosa demostraron un aumento significativo de la temperatura cuando se mantenía el haz de ultrasonidos Doppler durante más de 30 segundos^{1,7}. En 1998, la European Federation for Societies in Medicine and Biology llegó a la conclusión de que «hasta que se disponga de más información científica, las investigaciones con Doppler pulsado o color se deberían realizar con un control cuidadoso de los niveles de emisión». Se recomienda que, al realizar un estudio con Doppler en las primeras fases de la gestación, el TI encontrado sea 1 o inferior y el tiempo de exposición sea lo más corto posible, en general no superior a 5-10 minutos y nunca por encima de 60 minutos⁹. Se debería utilizar un índice térmico para los tejidos blandos (TIs) antes de la décima semana de gestación y un índice térmico para el hueso (TIb) a partir de la décima semana, cuando sea evidente la osificación ósea. Para cumplir el principio de exposición prudente ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*, tan baja como sea razonablemente posible) se debería optar por el modo M en lugar del Doppler espectral para medir la frecuencia cardíaca embrionaria/fetal¹⁰. La ecografía transvaginal no resulta más lesiva que la transabdominal; el riesgo depende siempre del TI.

Aunque existe riesgo de que el Doppler tenga efectos sobre el embrión, se dispone de pocas pruebas de un efecto teratógeno de los ultrasonidos. Como se afirma en un editorial sobre este tema, «muchos estudios han demostrado hasta el momento que el embrión es notablemente resistente a la exposición a los ultrasonidos. La lógica indica que los estudios Doppler no deberían afectar al embrión si se aplican los pulsos a un nivel bajo»¹¹. En un estudio, Zhu y cols.¹² aplicaron energía de ultrasonidos Doppler color a niveles diagnósticos a ratas gestantes y estudiaron los ciclos celulares de las ratas recién nacidas mediante citometría de flujo y análisis factorial. Comprobaron que el contenido de ácido desoxirribonucleico no se afectaba en ninguna fase del ciclo celular en las ratas recién nacidas con ninguno de los distintos tiempos y frecuencias de insonación. En otro estudio con animales, Pellicer y cols. analizaron las lesiones celulares en ratas expuestas a ultrasonidos de baja intensidad durante 10 minutos. Estos investigadores descubrieron que, cuanto mayor era el tiempo de exposición, mayor eran las lesiones de las células hepáticas¹³. Otros estudios con animales han demostrado también una relación entre la duración de la exposición a los ultrasonidos Doppler y los posibles efectos sobre el encéfalo en desarrollo^{14,15}. Aunque estos estudios recomiendan tener cuidado y evitar al máximo la exposición innecesaria, no está claro si estos modelos animales pueden extrapolarse a las personas y si estos hallazgos tienen importancia. Sin embargo, de momento, según las recomendaciones de consenso, no se debería realizar un estudio con Doppler de los vasos fetales en las primeras fases de la gestación si no existe indicación clínica¹⁶.

La cavitación es la aparición de una burbuja de gas en una superficie de contacto entre aire y agua¹. Una preocupación es que la tensión generada por el líquido adyacente al cuerpo gaseoso durante el proceso de cavitación pueda romper las membranas celulares^{1,17}. Ha sido difícil demostrar la cavitación en los fetos de mamíferos, sobre todo porque no existe una superficie de contacto aire-agua como se necesita para el mecanismo de la cavitación¹. El índice mecánico (MI) es un indicador en pantalla que aporta una estimación burda del riesgo de que los ultrasonidos induzcan efectos biológicos adversos por un mecanismo no térmico, incluida la cavitación. A todos los efectos prácticos, es probable que este índice no tenga importancia en los estudios obstétricos dada la relativa ausencia de burbujas de gas (aire) en el feto¹⁸.

Diversos estudios han evaluado los efectos de los ultrasonidos prenatales sobre el pronóstico del neonato y el lactante en modelos animales. Aunque algunos estudios han demostrado menores pesos al nacer, tallas más bajas y una reducción del recuento de leucocitos en los neonatos que fueron explorados dentro del útero en comparación con los controles, estas diferencias de tamaño se compensaron al repetir el estudio a los 3 meses. Además, los parámetros hematológicos se habían normalizado en ese momento¹⁹. Los estudios de neurodesarrollo no demostraron diferencias significativas en las funciones motoras o cognitivas o en la capacidad de aprendizaje^{1,19}. Los estudios que analizaron fetos y neonatos humanos llegaron a conclusiones parecidas. En los estudios no se han encontrado diferencias en los pesos al nacer entre los fetos expuestos y no expuestos ni ninguna otra diferencia que, aunque estuviera presente al nacer, persistiera a los 6-7 años de vida^{20,21}.

La información relacionada con una posible asociación entre ultrasonidos y malformaciones congénitas es limitada. Los estudios que han valorado las aberraciones cromosómicas y la exposición a los ultrasonidos han indicado pocos o nulos cambios^{1,12,22}.

Las principales dificultades en los estudios que analizan los posibles efectos lesivos de la valoración con ultrasonidos diagnósticos son tres: 1) la exposición a los ultrasonidos en los experimentos supera en intensidad o duración con gran diferencia a la que se suele utilizar con fines diagnósticos; 2) los sistemas empleados para demostrar los efectos de los ultrasonidos (plantas, cultivos celulares, animales de laboratorio) pueden no ser aplicables a las personas; y 3) muchos estudios que han demostrado efectos adversos in vitro no se han podido reproducir²³.

Un estudio que valoró el efecto de los ultrasonidos diagnósticos sobre la migración neuronal en ratones generó gran atención en los medios de comunicación¹⁵. Aunque se trata de un estudio interesante en ratones, su aplicabilidad a las personas es escasa o nula, por los motivos antes descritos. Se le pueden oponer dos críticas fundamentales. Aunque se utilizó un equipo comercial en el cual solo se empleaba una frecuencia de ultrasonidos ligeramente superior a la normal (6,7 MHz frente a 3,5-5 MHz), la duración fija de la exposición superó con mucho a la que se emplearía en condiciones normales en las personas. Este estudio no demostró resultados anormales estadísticamente significativos hasta los 30 minutos de exposición. Hace más de 10 años, cuando un ecografista quería determinar si el embrión no era viable, la valoración recomendada era tres minutos de exploración, durante los cuales no se debía objetivar actividad embrionaria o cardíaca. Dos minutos de evaluación parecían una eternidad (¿qué decir 3!) y nuestra experiencia es que la mayor parte de los profesionales interrumpían la evaluación en un minuto. En los embriones algo mayores y en los fetos pequeños, sería excesiva una evaluación superior a 5-10 minutos seguidos del encéfalo fetal. Habitualmente, el transductor se desplaza por todo el encéfalo en lugar de quedarse en una posición fija durante la exploración.

La segunda crítica guarda relación con el cronograma embriológico y los tamaños relativos de los encéfalos humano y murino. Como afirmaban los autores de este estudio, «la duración de la producción neuronal y la fase migratoria de las neuronas corticales dura unas 18 veces más en el feto humano que en el de los ratones (entre las semanas 6 y 24 de gestación en el ser humano con un máximo entre las semanas 11 y 15, frente a solo una semana [entre E11 y E18] en los ratones)^{15,24,25}. Por tanto, una exposición de 30 minutos representa un tiempo mucho menor respecto al tiempo de desarrollo de la corteza cerebral en el ser humano que en el ratón, por lo que su efecto global podría ser menor y esto determinaría que la corticogenia humana sea menos vulnerable a las ondas de ultrasonidos».

La declaración del AIUM sobre la seguridad clínica de la ecografía diagnóstica reitera los hallazgos previos que no confirmaron efectos biológicos secundarios a la exposición a las intensidades típicas de los instrumentos diagnósticos ni en pacientes ni en los operadores expuestos²⁶. En esta declaración se reconoce la posibilidad de que se identifiquen efectos biológicos en el futuro, pero se resalta que los datos

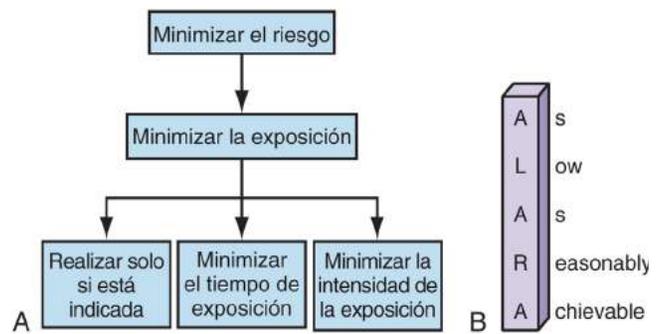


FIGURA 1-1 Minimizar el riesgo mediante la reducción de la exposición (A) es la clave del principio ALARA (As Low As Reasonably Achievable, tan baja como sea razonablemente posible) (B). (De Kremkau FWV [ed.]: Diagnostic Ultrasound: Principles and Instruments, 7.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2006.)

actuales indican que los beneficios de un uso prudente de la ecografía diagnóstica superan los riesgos, si es que existen^{26,27}. En una reciente conferencia de consenso sobre estudios de imagen en fetos, se llegó a la conclusión de que existen evidencias de alta calidad sobre la seguridad de los ultrasonidos para el feto cuando se usan de forma adecuada²⁸. Sin embargo, como afirma Kremkau²⁹, «aunque el riesgo fuera tan mínimo que resultara difícil identificarlo, la prudencia práctica obliga a aplicar medidas de rutina para reducirlo al mínimo al tiempo que se obtiene la información necesaria para conseguir beneficios diagnósticos. Este es el principio de exposición prudente ALARA (fig. 1-1).

Es fundamental que el ecografista conozca los ultrasonidos y su seguridad para poder aplicarlos de forma segura. Merritt, en un editorial, lo resumía muy bien: «Dado el rápido desarrollo de la ecografía y su proliferación en manos de clínicos con una formación mínima, es probable que cada día resulten dañados más pacientes por errores en el diagnóstico derivados de una indicación inadecuada, una mala técnica de exploración o errores de interpretación que por todos los posibles efectos biológicos»²⁷.

INDICACIONES DE LA ECOGRAFÍA OBSTÉTRICA

Las recomendaciones nacionales de muchas organizaciones de EE.UU. y de otros países, como el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists y la Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, resaltan los beneficios de la ecografía obstétrica, entre los cuales destacan una determinación exacta de la edad gestacional, el número de fetos, la actividad cardíaca, la localización de la placenta y el diagnóstico de las malformaciones fetales graves. Teniendo en cuenta estos beneficios y dado que la mayor parte de las malformaciones congénitas aparecen en pacientes sin factores de riesgo conocidos, estas organizaciones consideran que la ecografía del segundo trimestre debería realizarse de forma habitual en todas las gestantes y siguiendo unas recomendaciones específicas³⁰⁻³². Además, el ACOG recomienda ofrecer a todas las gestantes la detección selectiva de aneuploidías durante el primer trimestre, que puede incluir la ecografía para valorar el pliegue nucal³³.

Se ha debatido mucho sobre los beneficios de la ecografía habitual en la detección de las malformaciones fetales. Los estudios extensos y las revisiones sistemáticas reflejan un 16-44% de detecciones de malformaciones antes de las 24 semanas de gestación^{31,34,35}. Se han publicado frecuencias de detección de complicaciones graves y mortales superiores, incluso del 84%³¹. Se ha publicado también que la sensibilidad en la detección de malformaciones varía según el tipo de malformación, los factores de las pacientes, la edad gestacional y la experiencia del profesional que realiza el estudio²⁸. Entre las posibles explicaciones para esta variación en la frecuencia de detección de fetos anormales se pueden incluir las siguientes: 1) diferencias en la evaluación neonatal;

2) diferencias en la definición de una malformación importante; 3) distinto riesgo de la población; 4) diferencias en lo que se considera una ecografía convencional; y 5) la experiencia del responsable de la exploración³⁶.

¿Quién debería realizar la ecografía y cómo debería hacerla?

En teoría, la respuesta a la pregunta sobre quién debe realizar la ecografía es muy fácil. Sin embargo, es uno de los aspectos más controvertidos en relación con el estudio ecográfico. La respuesta es que solo deberían realizar e interpretar los estudios ecográficos aquellos profesionales con una formación adecuada (experiencia «práctica» supervisada y teórica).

Hace ya más de 30 años, el Joint Task Group on Training for Diagnosis in Obstetrical and Gynecologic Ultrasound elaboró unas directrices para el médico especialista que hubiera completado programas de residencia en radiodiagnóstico u obstetricia y ginecología que no contemplaran una formación formal en la valoración de ecografía obstétrica y ginecológica³⁷. Estas directrices se actualizan de forma continua (la más reciente en 2014) e incluyen la recomendación de que la evaluación de la ecografía obstétrica y ginecológica la realicen profesionales con una experiencia mínima y una adecuada formación, que debe incluir conocimientos básicos sobre las bases físicas, técnicas, el rendimiento y la interpretación. Además, el médico debería tener experiencia práctica y supervisada (al menos 300 exploraciones) antes de ofrecer los servicios como médico con competencia para la exploración ecográfica diagnóstica. Se recomienda también una experiencia mantenida con al menos 170 exploraciones anuales³⁸.

Las “disputas territoriales” entre radiólogos y obstetras acerca de quién debe realizar el estudio son desafortunadas. Siempre que el médico responsable esté bien formado y demuestre un rendimiento estándar mínimo en la exploración ecográfica obstétrica, según recomiendan las guías del American College of Radiology (ACR), el AIUM y el ACOG, su especialidad carecerá de importancia^{39,40}. Sin embargo, nosotros no creemos en la práctica de la autoderivación. Las exploraciones autoderivadas suelen realizarse cada vez con mayor frecuencia⁴¹ y suelen ser menos completas y de menor calidad que las realizadas por un ecografista experto. Salvo en aquellos lugares en los que no se disponga de especialistas en ecografía diagnóstica, las pacientes deberían ser derivadas a médicos cuya principal actividad sea la ecografía.

El ACR, el ACOG y el AIUM han publicado recomendaciones para las exploraciones ecográficas obstétricas, y los componentes que debe tener la valoración fetal convencional a las 18-20 semanas de gestación también fueron publicados en un informe de consenso elaborado por el National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), la Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), el ACOG, el ACR, el AIUM, la Society of Pediatric Radiology (SPR) y la Society of Radiologists in Ultrasound (SRU) en 2014²⁸. El AIUM también ha publicado recomendaciones para la realización de una valoración anatómica detallada del feto, que se identifica por el código de compra 76811⁴². Aunque algunos ecografistas pueden realizar más estudios de los incluidos en estas recomendaciones, estas sirven como un criterio mínimo para los médicos que realizan ecografía obstétrica básica y detallada.

Usos no médicos de la ecografía

El AIUM ha publicado una declaración de «uso prudente», también avalada por el ACOG. El AIUM defiende el uso responsable de la ecografía diagnóstica y desaconseja de forma enérgica usos no médicos con fines psicosociales o recreativos. El uso de la ecografía 2D o 3D sencillamente para visualizar al feto, hacerle fotos o determinar su sexo sin indicación médica se considera inadecuado y contrario a una práctica médica responsable. Aunque no se han confirmado los efectos biológicos sobre los pacientes en relación con la exposición a los actuales ecógrafos, siempre existe la posibilidad de que estos efectos se describan en un futuro.

Por eso, la ecografía debería utilizarse de forma prudente para aportar beneficios médicos a las pacientes⁴³. Esta posición se ha defendido desde un punto de vista ético⁴⁴.

Terminología

La clasificación más reciente⁴⁵ de la exploración ecográfica del feto propuesta por el AIUM, el ACR y el ACOG reconoce cuatro categorías fundamentales: A) la ecografía del primer trimestre, B) la ecografía convencional del segundo o tercer trimestre, C) la exploración limitada y D) la exploración especializada. La exploración obstétrica convencional del segundo y tercer trimestre se suele considerar la rutinaria, básica o de nivel 1 y también se llama evaluación ecográfica completa. Las exploraciones especializadas pueden incluir estudios anatómicos detallados, como la ecografía Doppler fetal, el perfil biofísico, la ecocardiografía fetal y algunas medidas biométricas adicionales. La exploración anatómica detallada se suele reservar para pacientes con alto riesgo de ser portadoras de un feto con malformaciones o cuando se sospecha la existencia de alguna malformación por la anamnesis, las alteraciones bioquímicas o los resultados patológicos en alguna prueba de detección selectiva, así como cuando existen algunas alteraciones en la ecografía limitada o convencional.

Es importante recordar que, aunque los individuos que realizan ecografías anatómicas detalladas deben tener una capacitación especial para la evaluación de las malformaciones congénitas, no es aceptable que el responsable de una exploración de nivel 1 no tenga experiencia. Un editorial excelente de Filly⁴⁶ sobre este tema indica que por desgracia algunos profesionales han elegido el uso del término «nivel 1» como una coraza para su incompetencia. Como afirma este autor, la ecografía de nivel 1 no viene definida por la capacidad técnica del profesional que la realiza ni tampoco por el coste de los ecógrafos utilizados. De hecho, la exploración de nivel 1 exige «un elevado nivel de competencia» y debería seguir las recomendaciones recogidas por el AIUM/ACR/ACOG para la exploración obstétrica convencional del segundo o tercer trimestre¹⁰.

La exploración especializada (CPT 76811) se ha denominado de nivel 2, de descarte o dirigida. Como reconocen las recomendaciones del AIUM/ACR/ACOG, se trata de una exploración anatómica detallada que se realiza ante la sospecha de una malformación a partir de la anamnesis, los resultados de las pruebas de detección selectiva prenatales o los resultados de la ecografía limitada o convencional previa⁴⁵.

Los profesionales que realizan los estudios ecográficos se denominan ecografistas. Tradicionalmente, la parte técnica y la obtención inicial de las imágenes han sido responsabilidad de un profesional no médico (técnico de ecografía) y la parte profesional y la interpretación de las imágenes han sido responsabilidad del ecografista (médico). El grado de colaboración entre ambos y su grado de implicación en la exploración varían según las regiones. En muchas partes del mundo, la exploración la realizan principalmente los médicos. Aunque la contribución de los técnicos de ecografía a este tipo de estudios es muy valorable, se debe recordar que en las recomendaciones del AIUM se recoge que «los estudios ecográficos deben ser supervisados e interpretados por un médico con formación y experiencia específicas en ecografía. Los hallazgos deben ser grabados y los resultados se deben comunicar de forma puntual a los profesionales sanitarios responsables de las pacientes. Aunque el técnico de ecografía puede desempeñar un papel clave en la obtención de la información fundamental para establecer el diagnóstico, la emisión de un diagnóstico final de las ecografías es parte de la práctica médica, por lo que siempre será responsabilidad del médico que la supervisa»⁴⁷.

Quizá el aspecto menos controvertido de este debate es quién debería interpretar los resultados de la ecografía, porque consideramos que este aspecto está claro. Solo aquellos profesionales con una formación adecuada en programas de formación convencionales (p. ej., residencia), durante los cuales se impartan clases didácticas, prácticas reales y supervisión por otros médicos para la realización e interpretación de

casos deberían realizar e interpretar este tipo de estudios. La formación de especialistas a través de minicursos de 1-2 semanas de duración financiados por la industria no se considera una formación adecuada en ecografía.

Términos en ultrasonidos

Sin duda, en obstetricia y ecografía se emplean cientos de términos confusos o incorrectos. Muchos de ellos se resumen posteriormente en este capítulo y en otros capítulos de esta obra. Dos áreas en las cuales la terminología se suele emplear o comprender mal dentro del campo de la ecografía obstétrica son la vida fetal y la edad fetal. El término *viabilidad* se define como la capacidad de sobrevivir fuera del útero. Incluso en las exploraciones del final del tercer trimestre, este término no se puede emplear con certeza total. Nosotros preferimos decir que el embrión o el feto están vivos, cuando sea así, y reservar el término *no viable* para los embriones o fetos que están muertos o no podrían sobrevivir fuera del útero. El término *aborto precoz* es otra forma, posiblemente mejor, de comunicar esta información.

Otro término que con frecuencia se confunde es *edad gestacional*. Si se interpreta de forma literal, este término aludiría a la edad real del feto desde la concepción hasta el momento actual. Sin embargo, este término, que usan mucho los obstetras y los ecografistas, suele considerarse sinónimo de edad menstrual. Edad menstrual es el tiempo desde el primer día de la última regla normal hasta el día en que se está valorando la gestación. La edad real del feto o el embrión, la *edad fetal*, no suele conocerse con precisión, salvo en pacientes sometidas a una fecundación artificial o que tienen reglas extremadamente regulares y conocen el día de la fecundación. En general, la edad fetal es 2 semanas menor que la menstrual.

En este texto se usan de forma intercambiable los términos *edad gestacional* y *edad menstrual*. Lo fundamental no es que el profesional responsable del estudio sepa qué término es más recomendable, sino que tanto él como el médico que solicitó la prueba utilicen el mismo.

Otro término que se suele emplear mal es *polo fetal*. Este término debería abandonarse. Se suele emplear para describir la presencia de un embrión en la ecografía del principio del primer trimestre. El período embrionario dura hasta finales de la décima semana menstrual y durante este período se debería llamar *embrión* al producto de la concepción en desarrollo. Posteriormente se debe hablar de *feto*.

RECOMENDACIONES DEL AMERICAN INSTITUTE OF ULTRASOUND IN MEDICINE

En 2013, el AIUM actualizó las guías prácticas para la realización de la exploración ecográfica obstétrica anteparto en colaboración con el ACR, la SRU y el ACOG⁴⁵. Se trata de una modificación de las recomendaciones previas, publicadas por vez primera en 1986. La *tabla 1-1* recoge las recomendaciones del ACR/AIUM/ACOG. A continuación, vamos a comentar lo que nosotros consideramos una exploración ecográfica adecuada desde nuestra perspectiva sesgada. En algunos aspectos, se trata de una ampliación de las recomendaciones que se han mencionado antes. Dado que esta obra escrita por múltiples autores es una revisión detallada de la exploración ecográfica obstétrica, reconocemos que nuestra perspectiva (reflejada en este capítulo) y la de otros autores (en capítulos posteriores) pueden no ser coincidentes.

EQUIPO Y DOCUMENTACIÓN PARA LA ECOGRAFÍA

Parece que siempre habrá diferencias de criterio sobre cuáles son los ecógrafos que consiguen las mejores imágenes. La situación actual de la tecnología de ultrasonidos hace que estas diferencias sean a menudo subjetivas, sobre todo en lo relacionado con los dispositivos más avanzados. La mayor parte de los ecógrafos emplean la tecnología en tiempo real con disposición en fase e incorporan la tecnología 3D/4D y la posibilidad de realizar estudios de flujo color y Doppler pulsado y registro cine.

Una cuestión que se plantea habitualmente es qué tipo de transductor se debe emplear para la exploración. La respuesta es que se necesitan todos los transductores que sean precisos para dar respuesta a la consulta por la que se deriva al paciente. Existe un error de concepto que lleva a considerar que el transductor más reciente introducido por un fabricante es el único que se necesita. Cuando se introdujeron las sondas sectoriales y, en épocas más recientes, transvaginales, muchos médicos consideraron que se podría emplear este tipo de sondas para toda la exploración. Muchos se dieron cuenta de que el uso de un único transductor limita el campo de visión y la identificación de los detalles, lo cual dificulta el diagnóstico.

Los transductores más frecuentes, que son las herramientas de trabajo de cualquier laboratorio de ecografía, son una sonda lineal convexa, un transductor sectorial (3-5 MHz) y una sonda transvaginal (5-10 MHz). Los transductores de frecuencia más alta son más útiles para conseguir barridos de alta resolución, principalmente en campo cercano, mientras que los de frecuencia más baja son útiles cuando es preciso conseguir una mayor penetración del haz sonoro. Las variaciones en la tecnología de los transductores incluyen los transductores lineales convexos y las sondas multifrecuencia, además de sondas que permiten la obtención de imágenes armónicas y 3D y estudios de flujo Doppler⁴⁸.

Independientemente de la tecnología empleada, se deben registrar y almacenar imágenes de los estudios. El objetivo de esta documentación es doble. En primer lugar, identificar las estructuras normales tiene importancia porque su revisión retrospectiva permite comparar con las imágenes posteriores si con el tiempo se demuestran procesos patológicos. En segundo lugar, cuando se reconoce un problema patológico, se puede derivar a otros profesionales consultores, que harán más estudios.

La mayor parte de los centros radiológicos emplean sistemas de archivo y comunicación de imágenes (PACS). Estos sistemas permiten almacenar las imágenes ecográficas digitales en ordenadores y transmitir estudios completos a estaciones de trabajo informatizadas donde se pueden visualizar e interpretar. La calidad de la imagen de estos sistemas es excelente. Las imágenes digitales también pueden transmitirse a localizaciones remotas (telemedicina) para su revisión y consulta⁴⁹.

Además de las imágenes archivadas digitalmente, se debería incorporar el informe escrito del estudio ecográfico en la historia de la paciente. Cuando existan procesos patológicos importantes, se debería avisar de forma inmediata a su médico. Esta comunicación inmediata no solo debe realizarse en caso de malformaciones fetales, sino también en caso de complicaciones obstétricas graves, como oligohidramnios, reducción de los movimientos fetales, macrosomía y retraso del crecimiento fetal. Las notificaciones también deberían ser archivadas.

ECOGRAFÍA DEL PRIMER TRIMESTRE

Identificación de una gestación intrauterina

Las pacientes a las que se solicita una ecografía durante el primer trimestre suelen tener un sangrado vaginal, que plantea la sospecha de gestación ectópica o amenaza de aborto. El objetivo principal de la exploración ecográfica en este período es determinar si la gestación es intrauterina y confirmar si el embrión vive. Los equipos actuales, sobre todo los transductores transvaginales, permiten alcanzar estos dos objetivos con facilidad desde los estadios más tempranos de la gestación. A la hora de diagnosticar que una gestación temprana no es viable, se debería tener la misma precaución que se tiene al diagnosticar una malformación mortal en la ecografía del segundo o tercer trimestre. Si existe una duda razonable sobre la vida del embrión, se debería repetir la ecografía tras 7-10 días, porque en ese plazo de tiempo será posible resolver la duda de forma inequívoca. Una conferencia de consenso de la SRU de 2012 estableció las recomendaciones y criterios para el diagnóstico mediante ecografía transvaginal de aborto en una mujer con una gestación intrauterina de viabilidad dudosa (v. *tabla 1-2* y cap. 4).

TABLA 1-1 Recomendaciones para la realización de la ecografía obstétrica anteparto

I. Introducción

Los aspectos clínicos que se recogen en las secciones específicas de estas recomendaciones (introducción, clasificación de las exploraciones ecográficas fetales, especificaciones del estudio, especificaciones del equipo y seguridad fetal) fueron revisados en colaboración por el American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM), el American College of Radiology (ACR), el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y la Society of Radiologists in Ultrasound (SRU). Las recomendaciones relacionadas con las cualificaciones del personal, la solicitud por escrito del estudio, la documentación para la exploración y el control de calidad son distintas según la organización y se analizan de forma separada.

Esta recomendación ha sido desarrollada para uso por parte de los médicos que realizan ecografía obstétrica. Estos estudios ecográficos fetales solo se deberían realizar por un motivo médico válido y se deben emplear los ajustes de exposición a ultrasonidos más bajos posibles para obtener la información diagnóstica necesaria. Puede realizarse una exploración limitada en las situaciones de urgencia o cuando se tiene un objetivo limitado, como valorar la actividad cardíaca embrionaria o fetal o la posición fetal o medir el volumen de líquido amniótico. Puede ser adecuada una exploración de seguimiento limitada para reevaluación del tamaño fetal o del crecimiento durante un intervalo o para reevaluar alteraciones registradas en el informe de una exploración previa.

Aunque en estas recomendaciones se describen los elementos clave de la exploración ecográfica convencional del primer y del segundo y tercer trimestre, en algunos casos puede ser necesaria una exploración anatómica del feto más detallada, como sucede, por ejemplo, cuando se encuentra o sospecha una malformación en la exploración convencional o en gestaciones de alto riesgo de malformación. En algunos casos son precisas otras exploraciones especializadas.

Aunque no es posible detectar todas las malformaciones congénitas estructurales mediante ecografía diagnóstica, el seguimiento de estas recomendaciones aumentará la probabilidad de detectar muchas de las malformaciones fetales.

II. Clasificación de las exploraciones ecográficas fetales**A. Exploración del primer trimestre**

En una ecografía obstétrica convencional del primer trimestre se debería valorar la presencia, tamaño, localización y número de sacos gestacionales. Se debe valorar la presencia de embrión/feto y saco vitelino dentro del saco gestacional. Cuando se detecta un embrión/feto, se debería medir y registrar la actividad cardíaca en un vídeo bidimensional o con el modo M. No se recomienda el uso de Doppler espectral. Se debería explorar el útero, el cérvix, los anejos y el fondo de saco.

B. Exploración convencional del segundo o tercer trimestre

La ecografía convencional del segundo o tercer trimestre incluye la evaluación de la presentación fetal, el volumen de líquido amniótico, la actividad cardíaca, la posición de la placenta, la biometría fetal y el número de fetos, además de una evaluación anatómica. Se deberían explorar el cérvix y los anejos maternos según se considere apropiado desde un punto de vista clínico, cuando técnicamente resulte posible.

C. Exploración limitada

La exploración limitada se realiza para dar respuesta a una duda específica. Por ejemplo, en la mayor parte de casos no urgentes se puede realizar una exploración limitada para confirmar la actividad cardíaca fetal en una paciente que sangra o confirmar la presentación fetal durante el parto. En la mayor parte de los casos, la exploración ecográfica limitada solo se considera adecuada cuando se ha realizado una exploración completa previamente.

D. Exploraciones especializadas

Se debe realizar una exploración anatómica detallada ante la sospecha de una malformación por la anamnesis, alteraciones bioquímicas o resultados de la ecografía convencional o limitada. Otras exploraciones especializadas pueden incluir ecografía Doppler fetal, perfil biofísico, ecocardiografía fetal y otras medidas biométricas adicionales.

III. Cualificaciones y responsabilidad del personal

Véanse los documentos oficiales del AIUM *Training Guidelines for Physicians Who Evaluate and Interpret Diagnostic Abdominal, Obstetric, and/or Gynecologic Ultrasound Examinations* y *AIUM Standards and Guidelines for the Accreditation of Ultrasound Practices*.

IV. Solicitud de exploración por escrito

En la solicitud por escrito o electrónica de estudio ecográfico se debería aportar suficiente información como para permitir una realización e interpretación adecuadas de la exploración. La solicitud de estudio la debe generar un médico u otro profesional sanitario capacitado legalmente para solicitarla o bajo la indicación del profesional que la realiza. El médico u otro profesional sanitario que conozca la situación clínica de la paciente debería rellenar los datos clínicos pertinentes, que deben ser acordes con las exigencias legales y propias del centro sanitario.

V. Especificaciones del estudio**A. Ecografía del primer trimestre****1. Indicaciones**

Las indicaciones de la ecografía del primer trimestre son, entre otras:

- a. Confirmación de la existencia de una gestación intrauterina;
- b. Evaluación de una posible gestación ectópica;
- c. Definición de la causa de un sangrado vaginal;
- d. Evaluación del dolor pélvico;
- e. Estimación de la edad gestacional (menstrual);
- f. Diagnóstico o evaluación de gestaciones múltiples;
- g. Confirmación de actividad cardíaca;
- h. Complemento de la biopsia de vellosidades coriónicas, transferencia de embriones y localización y extracción de un dispositivo intrauterino;
- i. Valoración de determinadas malformaciones fetales, como la anencefalia, en las pacientes de alto riesgo;
- j. Evaluación de las masas pélvicas maternas y/o las malformaciones uterinas;
- k. Medida del pliegue nucal (PC) como parte del programa de detección selectiva de las aneuploidías; y
- l. Evaluación ante la sospecha de mola hidatídica.

Comentarios

Se puede realizar una exploración limitada para valorar el crecimiento de intervalo, estimar el volumen de líquido amniótico, evaluar el cérvix y confirmar la presencia de actividad cardíaca.

TABLA 1-1 Recomendaciones para la realización de la ecografía obstétrica anteparto (cont.)

2. Parámetros del estudio de imagen

Comentarios

La ecografía del primer trimestre puede realizarse por vía transabdominal o transvaginal. Si la primera no resulta definitiva, se debería realizar un estudio transvaginal o transperineal siempre que sea posible.

- a. Se deberían valorar el útero (incluido el cérvix) y los anejos para identificar el saco gestacional. Si se reconoce alguno, se debería documentar su localización. También se debería valorar la presencia o ausencia dentro de este de saco vitelino o embrión y medir la longitud vértex-cóccix siempre que sea posible.

Comentarios

El diagnóstico definitivo de gestación intrauterina se establece cuando se identifica un saco gestacional intrauterino que alberga un saco vitelino o embrión/feto con actividad cardíaca. Se puede reconocer una pequeña colección de líquido intrauterino excéntrica con un ribete ecogénico antes del saco vitelino y el embrión se detecta en una gestación intrauterina muy temprana. Cuando no existen datos ecográficos de gestación ectópica, es muy probable que esta colección líquida sea un saco gestacional intrauterino. En este caso puede ayudar el signo intradecidual. Se considera adecuado realizar ecografías de seguimiento y/o determinación seriada de la concentración de gonadotropina coriónica humana sérica en las gestaciones de localización indeterminada para evitar posibles intervenciones inadecuadas en una gestación precoz potencialmente viable.

La longitud vértex-cóccix es un indicador más preciso de la edad gestacional (menstrual) que el diámetro medio del saco gestacional. Sin embargo, se puede medir dicho diámetro cuando no se reconoce embrión.

Se debería tener cuidado al diagnosticar un saco gestacional si no existe un embrión o saco vitelino evidentes. Sin estos hallazgos, una colección de líquido intrauterino podría corresponder a un pseudo-saco gestacional asociado a una gestación ectópica.

- b. Se debería registrar la presencia o ausencia de actividad cardíaca con un vídeo bidimensional o mediante imágenes en modo M.

Comentarios

Cuando se realiza una ecografía transvaginal, se suele observar el movimiento cardíaco en embriones de 2 mm o más de longitud, pero, cuando no se observa actividad cardíaca en un embrión de menos de 7 mm, se recomienda repetir la ecografía a la semana para asegurarse de que la gestación no es viable.

- c. Se debería registrar el número de fetos.

Comentarios

Se debería valorar la amnionidad y la corionicidad de todas las gestaciones múltiples siempre que sea posible.

- d. Se debería valorar la anatomía embrionaria/fetal adecuada para el primer trimestre.

- e. Se debería visualizar la región nucal y se deberían registrar alteraciones como el higroma de nuca.

Comentarios

En las pacientes que quieren una evaluación del riesgo individual de aneuploidía fetal es precisa una medida muy específica del PN durante un intervalo de edad específico (determinado por el laboratorio elegido). Véanse las recomendaciones de esta medida a continuación.

Se deberían emplear las medidas del PN (junto con la bioquímica sérica) para determinar el riesgo de que el feto sufra una aneuploidía u otras malformaciones anatómicas, como malformaciones cardíacas. En este contexto es importante que el médico mida el PN siguiendo las recomendaciones establecidas para ello. Se recomienda seguir un programa de calidad para asegurarse de que los resultados falsos positivos y falsos negativos sean mínimos.

Recomendaciones para medir el PN:

- i. Los márgenes del PN deberían estar lo bastante claros para poder colocar bien los compases.
- ii. El feto debe localizarse en el plano sagital medio.
- iii. La imagen debe ampliarse de forma que quede llena por la cabeza, el cuello y la parte superior del tórax.
- iv. El cuello fetal debe estar en posición neutral, ni flexionado ni en hiperextensión.
- v. Se debe diferenciar el amnios de la línea del PN.
- vi. Se deben utilizar los calipers + del ecógrafo para medir el PN.
- vii. Se deben colocar los compases electrónicos en los márgenes internos del espacio de la línea nucal de forma que ninguna de las líneas de barras horizontales protruya en el espacio.
- viii. Los compases deben colocarse perpendiculares al eje mayor del feto.
- ix. La medida debe obtenerse en el espacio más ancho del PN.

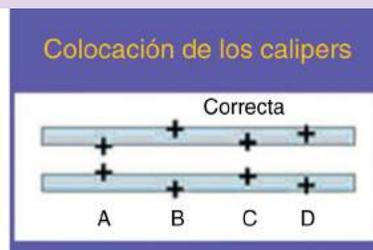


TABLA 1-1 Recomendaciones para la realización de la ecografía obstétrica anteparto (cont.)

- f. Se deberían evaluar el útero (incluido el cérvix), las estructuras anexiales y el fondo de saco y registrar y documentar las alteraciones.

Comentarios

Se debería registrar la presencia, localización, aspecto y tamaño de las masas anexiales. La presencia y número de leiomiomas también se debería registrar. Se deben recoger las medidas de los leiomiomas de mayor tamaño o con potencial importancia clínica. En el fondo de saco se debería valorar la presencia de líquido. Se deben registrar las malformaciones uterinas.

B. Ecografía del segundo y tercer trimestre

1. Indicaciones

Las indicaciones de la ecografía del segundo y tercer trimestre son, entre otras:

- a. Detección selectiva de malformaciones fetales;
- b. Evaluación de la anatomía fetal;
- c. Estimación de la edad gestacional (menstrual);
- d. Evaluación del crecimiento fetal;
- e. Evaluación del sangrado vaginal;
- f. Evaluación del dolor abdominal o pélvico;
- g. Evaluación de la insuficiencia cervical;
- h. Determinación de la presentación fetal;
- i. Evaluación de una sospecha de gestación múltiple;
- j. Complemento a la amniocentesis u otra intervención;
- k. Evaluación de una discrepancia importante entre el tamaño uterino y las fechas clínicas;
- l. Evaluación de una masa pélvica;
- m. Evaluación de una sospecha de mola hidatídica;
- n. Ayuda para la colocación de un cerclaje cervical;
- o. Sospecha de gestación ectópica;
- p. Sospecha de muerte fetal;
- q. Sospecha de malformaciones uterinas;
- r. Evaluación del bienestar fetal;
- s. Sospecha de alteraciones del líquido amniótico;
- t. Sospecha de desprendimiento de placenta;
- u. Ayuda en la versión cefálica externa;
- v. Evaluación de la rotura prematura de membranas y/o parto prematuro;
- w. Evaluación de las alteraciones en los marcadores bioquímicos alterados;
- x. Seguimiento de una malformación fetal;
- y. Seguimiento de la localización placentaria ante la sospecha de placenta previa;
- z. Antecedentes de malformaciones congénitas;
 - aa. Evaluación de la situación fetal en los registros finales de la asistencia prenatal; y
 - bb. Valoración de los hallazgos que pueden indicar un aumento del riesgo de aneuploidía.

Comentarios

En determinadas circunstancias clínicas, puede estar indicada una valoración más detallada de la anatomía fetal.

2. Parámetros de visualización de una ecografía fetal convencional

- a. Se debe registrar la actividad cardíaca fetal, el número de fetos y la presentación.

Comentarios

Se debería registrar una frecuencia y/o ritmo cardíaco anormales. En las gestaciones múltiples se debe valorar información adicional: corionicidad, amnionidad, comparación de los tamaños fetales, estimación del volumen de líquido amniótico (aumentado, reducido o normal) en cada uno de los sacos gestacionales y genitales fetales (cuando se visualicen).

- b. Se debería estimar de forma cualitativa o semicuantitativa el volumen de líquido amniótico.

Comentarios

Aunque es aceptable que un profesional experto valore de forma cualitativa el volumen del líquido amniótico, se han desarrollado métodos semicuantitativos para hacerlo (p. ej., índice de líquido amniótico, bolsa aislada más profunda y bolsa de 2 diámetros).

- c. Se debería documentar la localización y el aspecto de la placenta y también la relación con el orificio cervical interno. Se debería visualizar el cordón umbilical y registrar el número de vasos presentes en él. Se debería documentar el lugar de inserción del cordón en la placenta cuando sea posible técnicamente.

Comentarios

Se reconoce que la posición placentaria aparente en las primeras fases de la gestación puede no correlacionarse bien con la posición en el momento del parto. Las proyecciones transabdominal, transperineal o transvaginal pueden ser útiles para visualizar el orificio cervical interno y valorar la relación con la placenta. Se puede plantear una ecografía transvaginal o transperineal si el cérvix está acortado o no se consigue visualizarlo bien durante una ecografía transabdominal. La inserción velamentosa (llamada también membranosa) del cordón en la placenta que atraviesa el orificio cervical interno se denomina vasos previos, cuadro que se asocia a un elevado riesgo de mortalidad fetal si no se diagnostica antes del parto.

(Continúa)

TABLA 1-1 Recomendaciones para la realización de la ecografía obstétrica anteparto (cont.)
d. Valoración de la edad gestacional (menstrual).

La medida de la longitud vértex-cóccix en el primer trimestre es la forma más exacta de datar ecográficamente la gestación. Superado este período, se pueden emplear diversos parámetros ecográficos, como el diámetro biparietal, el perímetro abdominal y la longitud de la diáfisis femoral, para estimar la edad gestacional (menstrual). La variabilidad en la estimación de la edad gestacional (menstrual) aumenta al progresar la gestación. La existencia de discrepancias significativas entre la edad gestacional y las medidas fetales puede sugerir un posible trastorno del crecimiento fetal, un retraso del crecimiento intrauterino o una macrosomía.

Comentarios

No se debería volver a datar la gestación cuando se hubiera datado ya de forma exacta en una ecografía previa y que esté disponible para compararla.

- i.** El diámetro biparietal se mide a nivel de los tálamos y de la cavidad del septum pellucidum o las columnas del fórnix. Los hemisferios cerebelosos no se deberían ver en este plano ecográfico. La medida se toma desde el margen externo del cráneo proximal al margen interno del cráneo distal.

Comentarios

La forma de la cabeza puede ser aplanada (dolicocefalia) o redondeada (braquicefalia) como variante de la normalidad. En estas circunstancias puede que la medida del perímetro cefálico resulte más fiable para estimar la edad gestacional (menstrual) que el diámetro biparietal por la morfología de la cabeza.

- ii.** El perímetro cefálico se mide al mismo nivel que el diámetro biparietal, alrededor del perímetro externo de la calota. Esta medida no se ve influida por la forma de la cabeza.
- iii.** La longitud de la diáfisis femoral puede emplearse de forma fiable a partir de las 14 semanas de edad gestacional (menstrual). El eje mayor del cuerpo femoral se mide de forma más precisa colocando el haz de insonación perpendicular a este, excluyendo las epífisis femorales distales.
- iv.** El perímetro abdominal o diámetro abdominal medio se debería determinar en la línea cutánea o en una proyección transversal real a nivel de la unión entre la vena umbilical, el seno portal y el estómago fetal, cuando sean visibles.

Comentarios

El perímetro abdominal o medida del diámetro abdominal medio se emplea junto con otros parámetros biométricos para estimar el peso fetal y permite la identificación del crecimiento intrauterino retrasado o la macrosomía.

e. Estimación del peso fetal.

El peso fetal se puede estimar a partir de medidas como el diámetro biparietal, el perímetro craneal, el perímetro abdominal o diámetro abdominal medio y la longitud de la diáfisis femoral. Los resultados obtenidos a partir de varios modelos de predicción se pueden comparar con los percentiles de peso fetal obtenidos en los nomogramas publicados.

Comentarios

Si se han realizado estudios previos, se debería documentar si el crecimiento es apropiado. Es posible realizar ecografías para valorar el crecimiento con 2-4 semanas de diferencia. Un intervalo de estudio menor podría ocasionar confusiones sobre si los cambios de las medidas se deben a un verdadero crecimiento o a simples variaciones de la propia técnica.

En este momento incluso los mejores métodos para la predicción del peso fetal se asocian a errores de hasta $\pm 15\%$. Esta variabilidad puede venir condicionada por factores como la naturaleza de la población de pacientes, el número y los tipos de parámetros anatómicos medidos, factores técnicos que influyen sobre la resolución de las imágenes ecográficas y el rango de pesos analizados.

f. Anatomía materna.

Se deberían evaluar el útero, los anejos y el cérvix cuando sea apropiado. Si no se visualiza el cérvix, se puede plantear un abordaje transperineal o transvaginal si fuera necesario evaluarlo.

Comentarios

De este modo se podrán reconocer hallazgos incidentales con posible importancia clínica. Se debería documentar la presencia, localización y tamaño de las masas anexiales y la presencia de al menos el mayor y potencialmente relevante de los leiomiomas. Durante el segundo y el tercer trimestre no siempre se consigue visualizar los ovarios maternos.

g. Revisión de la anatomía fetal.

La anatomía fetal, según se describe en este documento, puede ser adecuadamente valorada con ultrasonidos a partir de la semana 18 de edad gestacional (menstrual). Se pueden documentar las estructuras normales antes de este momento, pero algunas estructuras resultan difíciles de visualizar por el tamaño, la posición o el movimiento fetal, las cicatrices abdominales y el aumento del espesor de la pared abdominal materna. En una ecografía del segundo o tercer trimestre se pueden plantear limitaciones técnicas para la evaluación anatómica por los artefactos de imagen ocasionados por las sombras acústicas. Cuando esto ocurre, el informe ecográfico debería registrar la naturaleza de esta limitación técnica. Puede ser útil una exploración de seguimiento. Las siguientes áreas de valoración son elementos mínimos de una exploración convencional de la anatomía fetal. Puede ser necesaria una exploración más detallada de la anatomía fetal cuando se encuentra o sospecha una malformación en la exploración convencional.

í. Cabeza, cara y cuello:

Ventrículos cerebrales laterales;

Plexo coroideo;

Hoz de la línea media;

Cavidad del septum pellucidum;

Cerebelo;

Cisterna magna; y

Labio superior.

Comentarios

Puede ser útil medir el pliegue nucal durante un intervalo de edad específico para valorar el riesgo de aneuploidía.

TABLA 1-1 Recomendaciones para la realización de la ecografía obstétrica anteparto (cont.)

- ii. Tórax:
 - Corazón;
 - Proyección de cuatro cámaras;
 - Tracto de salida del ventrículo izquierdo; y
 - Tracto de salida del ventrículo derecho.
- iii. Abdomen:
 - Estómago (presencia, tamaño y lateralidad);
 - Riñones;
 - Vejiga urinaria;
 - Inserción del cordón umbilical en el abdomen fetal; y
 - Número de vasos en el cordón.
- iv. Columnar:
 - Cervical, torácica, lumbar y sacra.
- v. Extremidades:
 - Brazos y piernas.
- vi. Sexo:
 - En las gestaciones múltiples si existe indicación médica.

VI. Documentación

Para garantizar una asistencia de alta calidad de las pacientes es precisa una documentación adecuada. Se debería realizar un registro permanente de las ecografías y su interpretación. Se deberían grabar imágenes de todas las áreas adecuadas, tanto normales como patológicas. Las variaciones del tamaño normal se deberían acompañar de las medidas. Las imágenes deberían marcarse con la identificación de la paciente, el nombre de la unidad, la fecha de la exploración y la lateralidad (derecha o izquierda) del lado anatómico visualizado. Se debería incluir una interpretación oficial de los hallazgos ecográficos (informe final) en la historia clínica de la paciente. La conservación del estudio ecográfico debe ajustarse a las necesidades clínicas y las exigencias legales y del centro sanitario donde se realiza. El informe debe seguir las recomendaciones de la *AIUM Practice Guideline for Documentation of an Ultrasound Examination*.

VII. Especificaciones del equipo

Estos estudios deberían realizarse con ecógrafos en tiempo real por un abordaje transabdominal y/o transvaginal. Se debería utilizar un transductor de la frecuencia adecuada. La ecografía en tiempo real permite confirmar que el feto está vivo mediante la observación de la actividad cardíaca y el movimiento activo. La selección de la frecuencia del transductor depende del equilibrio entre penetración del haz y resolución. Los equipos modernos con transductores abdominales de 3-5 MHz permiten una penetración suficiente en la mayor parte de las pacientes, al tiempo que consiguen una resolución adecuada. Puede necesitarse un transductor de menos frecuencia para conseguir una penetración adecuada en la ecografía abdominal de pacientes obesas. Al principio de la gestación se puede mejorar la resolución con un transductor abdominal de 5 MHz o uno vaginal de 5-10 MHz o más, al tiempo que se consigue una penetración adecuada.

VIII. Seguridad fetal

La ecografía diagnóstica del feto durante la gestación se suele considerar segura. Esta técnica diagnóstica solo se debería realizar cuando exista una indicación médica válida y se debería utilizar el menor ajuste de exposición a ultrasonidos posible para conseguir la información diagnóstica precisa cumpliendo el principio ALARA.

Antes de la semana 10 de gestación se debería emplear el índice térmico para los tejidos blandos (TIs) y a partir de la semana 10 se debería optar por el índice térmico para el hueso (TIb) cuando ya sea evidente la osificación del hueso. Para ajustarse al principio ALARA, se debería elegir el modo M en lugar del Doppler espectral para demostrar la frecuencia cardíaca embrionaria/fetal.

La promoción, venta o cesión de equipo de ultrasonidos para obtener «vídeos fetales de recuerdo» se considera un uso no aprobado de un dispositivo médico por la Food and Drug Administration estadounidense. El uso de los sistemas diagnósticos de este tipo para esta finalidad sin el permiso de un médico puede constituir una violación de las leyes y normas estatales.

IX. Control y mejora de la calidad, seguridad, control de la infección y educación de los pacientes

Las políticas e intervenciones orientadas a conseguir controlar la calidad, educar a los pacientes, controlar la infección y garantizar la seguridad se deberían desarrollar y aplicar siguiendo los *AIUM Standards and Guidelines for the Accreditation of Ultrasound Practices*.

La monitorización del rendimiento de los equipos debería seguir los *AIUM Standards and Guidelines for the Accreditation of Ultrasound Practices*.

X. Principio ALARA

Se deberían tener en consideración los posibles beneficios y riesgos de cada exploración. El principio ALARA se debería observar a la hora de ajustar los controles que influyen sobre la salida acústica y teniendo en consideración los tiempos de exposición del transductor. Se pueden encontrar más detalles sobre el principio ALARA en la publicación del *AIUM Medical Ultrasound Safety*, segunda edición.

Modificada del American Institute of Ultrasound in Medicine: AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 32(6):1083-1101, 2013.

TABLA 1-2 Recomendaciones para el diagnóstico ecográfico transvaginal del aborto en una mujer con una gestación intrauterina de viabilidad dudosa*

Hallazgos diagnósticos de aborto	Hallazgos sospechosos, pero no diagnósticos, de aborto [†]
Longitud vértex-cóccix ≥ 7 mm y ausencia de latido cardíaco	Longitud vértex-cóccix < 7 mm y ausencia de latido cardíaco
Diámetro medio del saco ≥ 25 mm y ausencia de embrión	Diámetro medio del saco de 16-24 mm y ausencia de embrión
Ausencia de embrión con latido cardíaco ≥ 2 semanas después de que una ecografía mostrara un saco gestacional sin saco vitelino	Ausencia de embrión con latido cardíaco 7-13 días después de que una ecografía mostrara un saco gestacional sin saco vitelino
Ausencia de embrión con latido cardíaco ≥ 11 días después de que una ecografía mostrara un saco gestacional con saco vitelino	Ausencia de embrión con latido cardíaco 7-10 días después de que una ecografía mostrara un saco gestacional con saco vitelino
	Ausencia de embrión ≥ 6 semanas después de la fecha de la última regla
	Amnios vacío (amnios adyacente al saco vitelino, sin embrión visible)
	Saco vitelino aumentado de tamaño (> 7 mm)
	Saco gestacional pequeño con relación al tamaño del embrión (diferencia < 5 mm entre el diámetro medio del saco y la longitud vértex-cóccix)

*Criterios tomados de la Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Consensus Conference on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy, October 2012.

[†]Cuando existen hallazgos sospechosos de aborto, en general se considera adecuada una ecografía de seguimiento a los 7-10 días para valorar la viabilidad de la gestación.

Número de embriones/fetos

Una exploración cuidadosa permite determinar con precisión el número de embriones, incluso al principio del primer trimestre. La literatura ha resaltado la importancia de no sobreestimar el número de gestaciones en desarrollo por una mala interpretación de algunos datos, como el signo del saco doble, la cantidad de líquido en la cavidad uterina, el saco vitelino o la presencia de amnios como evidencia de que existen múltiples sacos o embriones y diagnosticar así una gestación múltiple. Sin embargo, el riesgo de que un profesional infraestime el número de gestaciones o embriones en desarrollo es equivalente si no se realiza una valoración exhaustiva de los sacos gestacionales de todos los embriones⁵⁰. Nuestra experiencia indica que cuando la ecografía no diagnostica gestaciones múltiples, suele ser porque la exploración del primer trimestre ha sido de una calidad inferior a la óptima. Se puede sumar la cabeza (vértex) de un embrión al cuerpo (cóccix) de otro adyacente y medirlos como si se tratara de uno solo. Este diagnóstico, por supuesto, solo es posible en gestaciones monocoriónicas. Por este motivo, algunos investigadores prefieren realizar la ecografía orientada exclusivamente a determinar el número de fetos al principio o mitad del segundo trimestre de la gestación.

Estimación de la edad gestacional

El capítulo 6 aborda de forma detallada la estimación de la edad gestacional. Se debería estimar la edad gestacional en la ecografía del primer trimestre, porque se trata del mejor momento para hacerlo con precisión. Los dos métodos más frecuentes para conseguirlo son la media del diámetro del saco gestacional y la longitud vértex-cóccix. Durante muchos años se ha planteado que esta longitud es el método más exacto de estimar la edad gestacional en ecografía (con una precisión de 3-7 días). Otras medidas, como el perímetro craneal o la longitud del fémur, que se obtienen en el segundo trimestre, son casi igual de exactas y pueden añadir el beneficio de permitir la valoración de las características morfológicas del feto de forma más ventajosa cuanto más grande es el feto. Nosotros consideramos que no se debería realizar una ecografía durante el primer trimestre solo para obtener unas mediciones más fiables, salvo que exista un motivo clínico para no realizarla durante el segundo trimestre, y este abordaje también es el aceptado en el consenso del grupo de trabajo sobre ecografía fetal del NICHD²⁸.

Alteraciones morfológicas

En estos últimos años se han conseguido avances continuos en la resolución de la ecografía y muchos trabajos han demostrado las

alteraciones morfológicas que se detectan durante el primer trimestre. Se han descrito malformaciones prácticamente en todos los sistemas orgánicos. A la vista de estos trabajos, con frecuencia se plantea la pregunta de cuál es el primer momento en que se puede detectar una malformación determinada. Nuestra respuesta con frecuencia es que, aunque es útil detectar de forma temprana una malformación, lo más importante es que se haga de forma inequívoca. Salvo que se tenga una seguridad extrema sobre la existencia de una malformación en el primer trimestre, siempre se debería realizar una ecografía de seguimiento.

Se deben conocer las cuatro posibles fuentes de error en el diagnóstico del primer trimestre: 1) la posición extraabdominal normal del intestino embrionario puede simular un defecto de la pared abdominal; 2) la prominencia de las vesículas del encéfalo en desarrollo (rombencéfalo); 3) los posibles diagnósticos falsos negativos de la anencefalia; y 4) el posible falso positivo de las malformaciones del vérmis cerebeloso y del cuerpo caloso, porque estas estructuras no están totalmente desarrolladas en la primera edad gestacional⁵¹⁻⁵³.

Placenta

En las gestaciones precoces puede ser difícil localizar la placenta en desarrollo. Sin embargo, cuando el profesional que realiza el estudio consigue identificar con certeza el lugar de la placentación, sea anterior o posterior, debería informarlo. Hay que recordar que la placenta puede estar situada por encima del cérvix o alcanzarlo hasta en un 2% de las gestaciones cuando se realiza una ecografía transvaginal al principio del segundo trimestre^{54,55}. En la mayor parte de los casos, al avanzar la gestación se observa una «migración» de la placenta o resolución de la placenta previa, posiblemente como consecuencia del crecimiento más rápido de la pared uterina que no contiene placenta en comparación con la que está cubierta por ella⁵⁴. Algunos factores, como los antecedentes de parto por cesárea y el grado de cobertura del cérvix por la placenta, condicionan si la placenta previa del segundo trimestre se resuelve antes del parto. En general, la placenta suele alcanzar el cérvix antes de las 16 semanas y no se debería diagnosticar como placenta previa. A partir de la semana 16 cuando el margen de la placenta se localice a menos de 2 cm del orificio interno, se podría establecer el diagnóstico de «placenta de inserción baja» y se recomendaría seguimiento a las 32 semanas²⁸. Si no existe seguridad sobre la localización del margen inferior de la placenta, una ecografía transvaginal permitirá aclarar posibles dudas y evitar el diagnóstico de placenta previa.

Útero y anejos

El útero materno debería ser explorado con cuidado para descartar alteraciones, sobre todo en las pacientes de alto riesgo. Estas alteraciones resultan más difíciles de identificar en fases posteriores de la gestación. Si se identifican miomas uterinos, se debería valorar su tamaño, localización y relación con el cérvix. Hay que recordar que las contracciones transitorias del miometrio pueden confundirse con miomas.

Se deben explorar bien los anejos para identificar quistes o neoplasias ováricas, tanto benignas como malignas. En fases posteriores de la gestación, las masas anexiales se desplazan en sentido superior y puede resultar más difícil valorarlas bien.

ECOGRAFÍAS DEL SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE

Número de fetos y supervivencia fetal

La evaluación del número de fetos debería resultar extremadamente sencilla y precisa en el segundo y tercer trimestre. El aumento de la morbimortalidad perinatal asociado a las gestaciones múltiples obliga a conseguir que sea poco frecuente encontrarse un «gemelar por sorpresa» en el momento del parto, siempre que la paciente se haya realizado una ecografía durante el segundo o tercer trimestre. El error principal es infraestimar el número de fetos y este error se suele deber a que no se evalúa la región del fondo o no se confirma que la cabeza fetal se asocia a un cuerpo y no al de un gemelo. Cuando se identifica una gestación múltiple, es importante definir el número de placentas y sacos amnióticos (corionicidad y amnionicidad).

En el informe de la ecografía se debería registrar si el feto está vivo, algo que se basa en la identificación del movimiento cardíaco. Cuando existan dudas sobre la supervivencia del feto, otro profesional debería realizar de nuevo la exploración para confirmarla. La ausencia de movimientos fetales no se debería interpretar como signo de muerte fetal. La existencia de una frecuencia cardíaca lenta suele indicar mal pronóstico, pero esta evidencia no se debería considerar de forma aislada como un dato para diagnosticar una gestación no viable. Muchos casos de fetos con frecuencias cardíacas inferiores a 80 latidos por minuto acaban teniendo una evolución normal.

Posición fetal

Tras confirmar número y estado vital de los fetos, se debería determinar la posición fetal y la presentación en todas las gestantes a partir de la semana 20. La posición fetal alude a la relación entre el eje mayor del feto y el eje mayor del útero. La presentación define la parte fetal que está más próxima al cérvix. La posición fetal más frecuente es longitudinal y la parte que con más frecuencia se presenta es la cabeza fetal. Las posiciones o presentaciones distintas de estas se suelen denominar malas presentaciones. Su importancia es que aumentan la morbilidad perinatal durante el parto.

La introducción de la ecografía en tiempo real ha aumentado las exigencias para el ecografista. Si el ecografista que interpreta las imágenes no es el mismo que hace la exploración, debería ser capaz de deducir la posición y la presentación fetales a partir de las imágenes, y esto solo será posible si se conoce la anatomía fetal normal y se aplica a la posición de barrido (figs. 1-2 y 1-3). Del mismo modo, algunas malformaciones congénitas (p. ej., dextrocardia, masa quística abdominal en el lado derecho) solo se reconocen de forma casual cuando se reconoce una estructura como anormal respecto de la posición y presentación del feto.

Como se comentó antes, la presentación más frecuente es la cabeza fetal (cefálica) (nosotros preferimos el término *cefálica* en lugar de hablar de vértex porque este término se emplea también para describir una zona dentro de la cabeza fetal). Cuando la cabeza se encuentra

adyacente al segmento uterino inferior, posiblemente el feto esté en presentación cefálica; sin embargo, antes de llegar a esta conclusión, se deberían revisar todas las imágenes. El cuerpo fetal puede estar situado bajo dentro del útero igual que la cabeza y en este caso la posición sería transversal, no cefálica.

Cuando se identifica una mala presentación, el ecografista debería ampliar la exploración para dar respuesta a dos aspectos clave para el obstetra que solicita el estudio. En primer lugar, cuál es la parte de presentación en concreto (p. ej., pies, nalgas si se trata de una presentación de nalgas u hombro cuando sea una posición transversal) (figs. 1-4 y 1-5). En segundo lugar, si la mala presentación persiste hasta el final del tercer trimestre, se debería valorar una posible malformación fetal o alteración placentaria que pudiera guardar relación causal con esta posición anormal⁵⁶.

Determinación de la edad gestacional y el peso

La valoración de la edad gestacional y el peso se analiza en detalle en el capítulo 6. Es importante recordar varios conceptos a la hora de asignar la edad gestacional con ecografía. En primer lugar, las medidas que se obtienen al principio de la gestación son en general más precisas que las obtenidas al final de esta. En la mayor parte de los casos, las medidas de la cabeza, el cuerpo y el fémur del feto concordarán entre ellas, con una semana de diferencia al principio o mitad del segundo trimestre. Esto no suele ocurrir a finales del tercero, porque el fémur puede tener una progresión menor que otras medidas y es más frecuente la variación de forma normal. Al principio o mitad del segundo trimestre, cuando el fémur o la cabeza tengan discrepancias superiores a una semana con otras medidas, se debería plantear la alerta ante una posible displasia ósea de miembros cortos, trisomía 21 o microcefalia. En estos casos se podría indicar seguimiento. En segundo lugar, se deberían tener en consideración los estados patológicos a la hora de decidir qué partes del cuerpo utilizar para la asignación de la edad gestacional o el peso. La mayoría de los ecógrafos permiten al usuario eliminar del cálculo de la edad gestacional aquellos valores de las partes corporales que sean anormales. Posiblemente el valor del perímetro abdominal sea impreciso cuando exista ascitis fetal y la medida de la longitud fetal no es fiable en los fetos con un enanismo de miembros cortos. En tercer lugar, en todos los informes de ecografía obstétrica se debería relacionar la edad ecográfica calculada con la edad menstrual de la paciente o la edad gestacional clínica. Dado que la historia menstrual suele ser poco precisa, existe una frecuente tendencia a no creerla y preferir la edad ecográfica calculada. Sin embargo, al hacerlo se corre el riesgo de asignar a un feto una edad gestacional menor si tiene un crecimiento limitado, aunque sea mayor. También existe posibilidad de asignar una edad gestacional menor a una gestación posttérmino, lo que determina riesgo de síndrome de posmadurez fetal o muerte intrauterina. En cuarto lugar, se debería registrar el peso fetal no solo en gramos, sino también en percentil basándose en la edad gestacional clínica de la paciente o la mejor estimación obstétrica. También en este caso cuando las fechas menstruales de la paciente sean poco fiables, el obstetra puede optar por no alarmarse por un percentil de bajo peso. Esto resulta mucho mejor que malinterpretar que un feto con retraso del crecimiento es normal porque se relacione el peso estimado solo con la edad medida mediante ecografía (recuérdese que, aunque las fórmulas para medir la edad fetal y el peso son distintas, emplean los mismos parámetros biométricos y al compararlas con frecuencia estarán cerca del percentil 50). En quinto lugar, cuando se ha realizado una ecografía previa, en el informe debería haber alguna indicación sobre si el crecimiento fetal durante el intervalo es normal o no. Por último, las ecografías que tratan de valorar si el crecimiento de intervalo es normal o no se deberían realizar con una separación no inferior a 2 semanas. Puede resultar difícil determinar si existe un trastorno del crecimiento o se trata de un error de medida si se emplean intervalos menores entre los estudios.

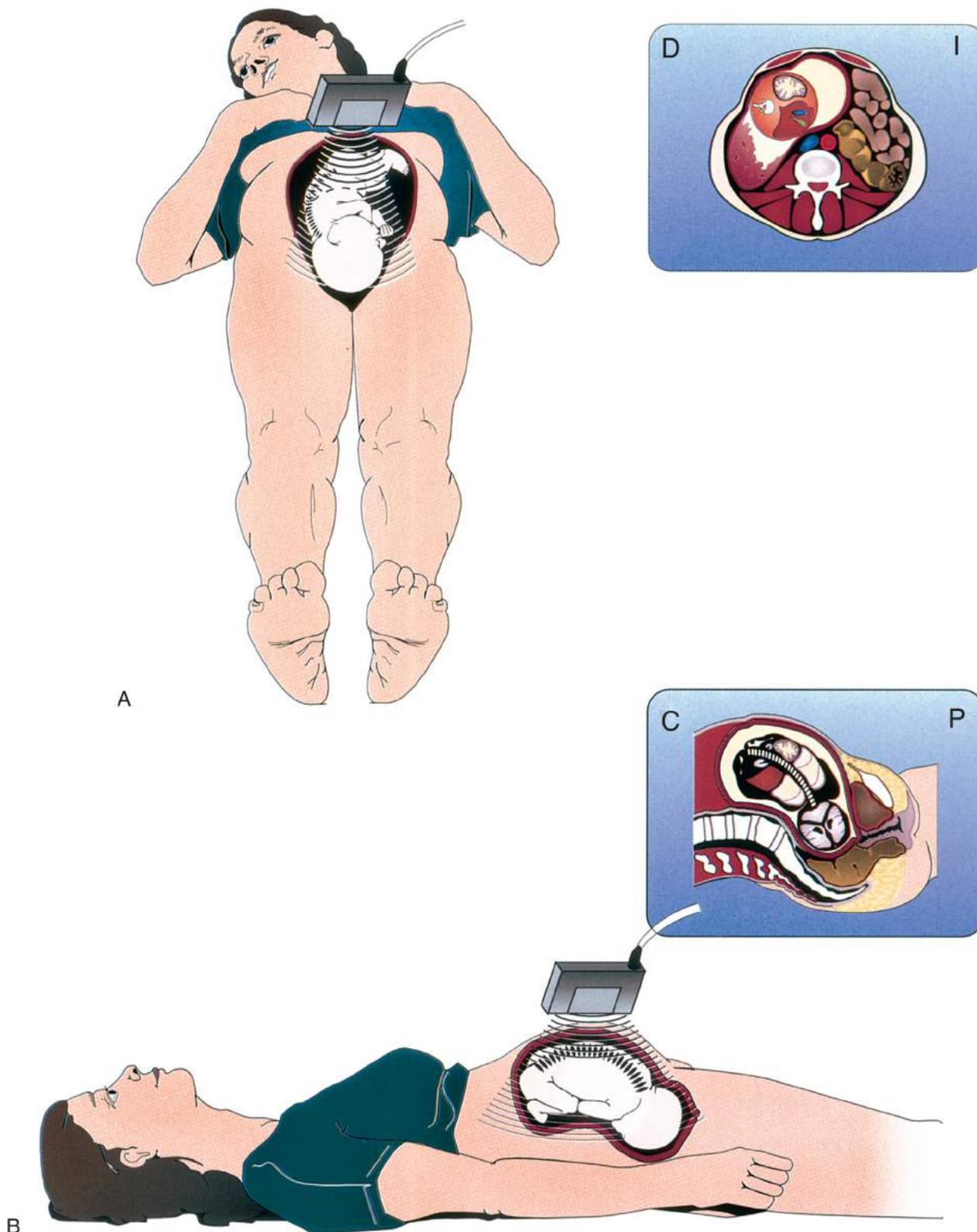


FIGURA 1-2 **A**, Ilustración de un corte transversal del útero grávido. El feto se encuentra en presentación cefálica, de forma que este plano de barrido atraviesa el abdomen fetal transversalmente. **B**, Plano de corte longitudinal del mismo feto. Estas imágenes están vistas con la cabeza de la madre hacia la izquierda de la imagen registrada. P, pie; C, cabeza; I, izquierda; D, derecha.

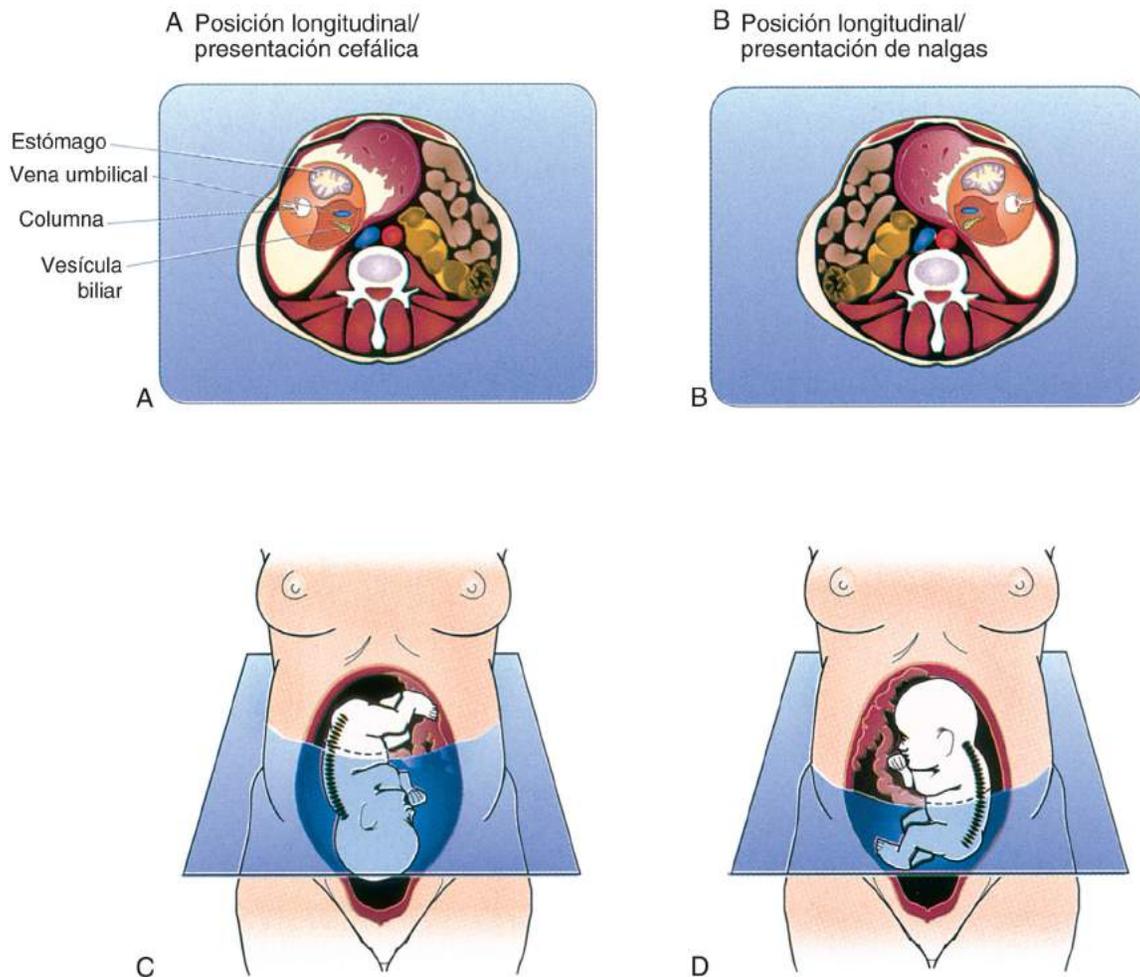


FIGURA 1-3 Es posible emplear los conocimientos sobre el plano de corte en el abdomen materno (longitudinal o transversal) y la posición de la columna vertebral fetal y de estructuras del lado izquierdo (estómago) y derecho (vesícula biliar) para determinar la posición del feto y la presentación. **A**, Este barrido en transversal del útero gestante muestra la columna fetal en el lado derecho de la madre cuando el feto está apoyado sobre su lado derecho (estómago anterior, vesícula posterior). Como estas imágenes se ven mirando desde los pies de la paciente, el feto se encuentra en longitudinal y con una presentación cefálica. **B**, Cuando el útero gestante se barre en transversal y la columna del feto se encuentra a la izquierda de la madre, de forma que la derecha mira hacia abajo, el feto estará colocado en longitudinal y en presentación de nalgas. **C**, Cuando el plano longitudinal muestra un corte transversal del cuerpo fetal y la columna del feto se encuentra cerca del segmento uterino inferior con el feto apoyado sobre el lado derecho, el feto se encontrará en transversal y la cabeza fetal estará a la izquierda de la madre. **D**, Cuando el plano longitudinal muestra un corte transversal del cuerpo fetal y la columna del feto se encuentra cerca del fondo uterino con el feto apoyado sobre el lado derecho, el feto se encontrará en transversal y la cabeza fetal estará a la derecha de la madre. Aunque el barrido en tiempo real del útero gestante permite determinar la posición y presentación del feto, la maniobra de identificar las estructuras del lado derecho e izquierdo del cuerpo fetal permite determinar la posición fetal de forma exacta e identificar la anatomía normal y patológica del feto.

Volumen de líquido amniótico

El líquido amniótico es un importante indicador del desarrollo y bienestar fetal. Aunque existe un relativo consenso sobre el significado de los valores extremos del líquido amniótico, hay controversia sobre la metodología empleada para establecer el diagnóstico sobre la cantidad de este. El volumen de líquido amniótico debería evaluarse en todas las ecografías de un modo subjetivo. Aunque es posible establecer un diagnóstico de oligohidramnios y polihidramnios de forma subjetiva, los valores extremos del volumen de líquido amniótico se deberían evaluar también de forma objetiva mediante el ILA o la BVP. La capacidad de valorar el volumen de líquido amniótico de forma subjetiva en las

distintas fases de la gestación se aprende con facilidad y no resulta difícil para la mayor parte de los profesionales. A la hora de medir el volumen de líquido amniótico deben recordarse dos aspectos. El primero es que el volumen de líquido amniótico es grande con relación al volumen fetal en los primeros estadios de la gestación, pero no se debe malinterpretar como un polihidramnios. Por el contrario, en pacientes con gestaciones a término, el volumen normal de líquido amniótico es muy pequeño y puede que solo se reconozcan pequeñas bolsas. En segundo lugar, parece que las pacientes obesas tienen volúmenes menores de líquido amniótico, algo que se puede deber a una dispersión del sonido con la consiguiente aparición de ecos artefactuales dentro del líquido amniótico.

Presentación de nalgas



FIGURA 1-4 Ilustración de los tipos de presentación de nalgas. En la presentación de nalgas franca (la más frecuente), los muslos se encuentran flexionados a nivel de las caderas y las piernas y rodillas están en extensión. En nalgas completa (la más rara), los muslos están flexionados a nivel de las caderas, pero las rodillas también están flexionadas. En la posición de pies una o ambas caderas y rodillas se encuentran extendidas. El riesgo de prolapso del cordón es máximo en la posición de pies y mínimo en la de nalgas franca. (Copyright de la imagen © 2006 Nucleus Medical Art, www.nucleusinc.com. Todos los derechos reservados.)



FIGURA 1-5 Barrido longitudinal de una presentación de nalgas de pies. En esta imagen se ve la pierna (*flecha*) y el pie que atraviesan el segmento uterino inferior hasta el cérvix.

A la hora de establecer el diagnóstico de oligohidramnios, se deberían recordar dos aspectos. En primer lugar, es importante saber que en muchos casos implicará riesgo de una malformación renal fetal o un retraso del crecimiento grave en ausencia de una rotura de membranas, por lo que este diagnóstico solo debería establecerse en casos en los que prácticamente no existe nada de líquido. Una excepción a esta regla es la presencia de poco líquido en una ecografía realizada al principio o mitad del segundo trimestre (porque cabría esperar que hubiera una gran cantidad de líquido amniótico en condiciones normales). El segundo aspecto es que existe una asociación entre la reducción importante de líquido amniótico en un feto comprometido y la muerte fetal, motivo por el cual se debería advertir de forma inmediata al obstetra si se establece este diagnóstico, antes de que la paciente se marche del lugar donde se le ha hecho el estudio.

El diagnóstico de polihidramnios, aunque parece menos grave, en muchos casos puede ser origen de complicaciones graves para la madre y el feto. En la madre se puede producir parto prematuro y rotura de las membranas como consecuencia de un polihidramnios y en el feto pueden existir malformaciones. Aunque muchos casos de polihidramnios

ocurren en un feto que resulta normal, el elevado número de malformaciones fetales asociadas a esta situación tendría que alertar al ecografista, que debería realizar una exploración exhaustiva ante esta sospecha diagnóstica⁵⁶⁻⁵⁸.

Volumen de líquido amniótico en las gestaciones múltiples

Cuando se analizan las causas de polihidramnios en muchos libros de obstetricia, las gestaciones múltiples estarán presentes casi siempre. Aunque en las gestaciones gemelares puede aumentar el volumen de líquido amniótico, en la mayor parte de los casos la causa es alguna alteración durante la gestación³⁹. Muchos de estos casos guardan relación con el síndrome de transfusión feto-fetal⁶⁰.

Placenta

Como se ha comentado antes, siempre que se identifique la placenta durante la gestación, se debería registrar su posición y relación con el cérvix en el informe. La literatura destaca el elevado número de falsos positivos en el diagnóstico de placenta previa establecido al principio de la gestación o cuando la paciente tiene una distensión excesiva de la vejiga urinaria^{61,62}. Aunque esto es cierto, no se debe generar una falsa sensación de seguridad y pensar que todas las placentas de inserción baja «desaparecerán» y no tienen importancia clínica. Si la ecografía del segundo trimestre muestra una placenta de inserción baja, se deberían realizar todos los esfuerzos posibles por determinar si se trata de una placenta previa o no, para lo cual puede ser necesaria una ecografía transvaginal. Sin embargo, cuando a pesar de toda una serie de maniobras y transductores (posición de Trendelenburg, vejiga vacía, barrido translabial o transvaginal) no se consigue certeza sobre la relación entre el margen de la placenta y el orificio cervical, se debería interpretar la placenta como de implantación baja y no descartar una placenta previa. En estos casos se debería realizar una ecografía de seguimiento a las 32 semanas de gestación. Nosotros preferimos informar la distancia desde el margen inferior de la placenta al orificio cervical interno en lugar de emplear términos que pueden tener significados variables (p. ej., placenta marginal). En las pacientes con antecedentes de parto por cesárea que tienen una placenta previa se debería descartar también una placenta acreta, como se describe en el capítulo 19.

Con frecuencia resulta difícil establecer el diagnóstico de desprendimiento de placenta con una ecografía. Hay que recordar que el

miometrio y sus vasos y también las contracciones transitorias del miometrio pueden confundirse con un hematoma y estas posibles fuentes de falsos positivos deben evitarse. Como la mayor parte de los clínicos saben que establecer el diagnóstico de desprendimiento de placenta es difícil, a menudo derivan a las pacientes para estudio ecográfico, con el fin de descartar una placenta previa más que para visualizar de forma específica un desprendimiento. Las pacientes con un desprendimiento de placenta verdadero no suelen ser derivadas a ecografía, sino que en general pasan directamente a paritorio.

Los vasos previos, considerados una variación de la anatomía del cordón umbilical más que una alteración placentaria, son un proceso grave, que con frecuencia no se diagnostica. Se produce cuando los vasos fetales atraviesan el orificio cervical interno para llegar a la sustancia principal de la placenta. Su presencia puede hacer que el feto se desangre durante el parto y se debería sospechar en casos de inserción velamentosa de cordón y en las placentas con un lóbulo subcenturiado, así como en los casos de placenta previa «resueltos».

Malformaciones fetales

El tema de las malformaciones fetales es uno de los aspectos con más carga emocional que tienen que afrontar los padres o los profesionales. Con el tiempo, la ecografía ha experimentado cambios y ahora nos permite no solo resolver la duda sobre si la paciente está embarazada, sino también detectar las malformaciones fetales. Cada vez se diagnostican malformaciones de menor tamaño y ahora el principal aspecto es el grado de tranquilidad que puede conseguir una paciente cuando se le informa en una ecografía convencional sobre la ausencia de malformaciones. Es un tema complejo. Explorar todas las malformaciones en todos los casos resultaría muy poco práctico. Por suerte, la mayor parte de las malformaciones importantes se pueden detectar durante la ecografía rutinaria.

Se encuentran malformaciones estructurales o alteraciones genéticas graves en un 3% de los lactantes nacidos en EE. UU.⁶³. Las malformaciones congénitas son la principal causa de muerte de lactantes en este país y ocasionan más de un 21% de todas ellas⁶⁴. Se estima que en EE.UU. cada año nacen entre 100.000 y 150.000 niños con malformaciones congénitas graves y unos 8.000 fallecerán por este motivo antes de cumplir el año de vida⁶⁴. Los niños con malformaciones congénitas representan un 30% de todos los ingresos pediátricos y se estima que generan unos costes sanitarios totales superiores a 1.400 millones de dólares al año⁶⁴⁻⁶⁶.

Como se comentó al analizar la ecografía del primer trimestre, se han descrito malformaciones fetales en casi todos los sistemas orgánicos a casi cualquier edad gestacional. Cuando realizar un estudio exhaustivo durante la gestación es motivo de gran controversia. Muchos autores plantean realizarlo justo antes de la amniocentesis (14-16 semanas) e incluso antes, cuando se mide el pliegue nucal⁶⁷. En concreto se alude a tres ventajas de la evaluación anatómica temprana: 1) pueden desaparecer algunas malformaciones transitorias, como un aumento del pliegue nucal o la ecogenicidad intestinal (que pueden emplearse como marcadores de alteraciones cromosómicas o estructurales) cuando se realiza el estudio pasadas las 16 semanas⁶⁸; 2) algunas estructuras, como las manos fetales, pueden verse con mayor facilidad, sobre todo los dedos en extensión, en fases más tempranas de la gestación⁶⁸; y 3) cuando sea preciso, el aborto resultará más sencillo y seguro que si se hiciera en fases más avanzadas de la gestación⁶⁸. Aunque es verdad que muchas malformaciones se detectan con una sonda transvaginal, algunas que afectan a la cara, el corazón y el esqueleto no se detectan en estas edades gestacionales tan tempranas. Además, algunas fases del desarrollo embrionario, como el desarrollo del vermis cerebeloso o el cuerpo calloso, no terminan hasta la mitad o el final del segundo trimestre. Si se puede uno permitir la realización de varias ecografías durante la gestación, sería ideal hacer una a las 11-14 semanas y luego otra a las 22-24 semanas. En realidad, es bastante razonable que se puedan descartar malformaciones fetales potencialmente mortales y evidentes en la ecografía para medir el pliegue nucal. Sin duda, esto modificaría el

calendario de realización de la siguiente ecografía. Sin embargo, tanto nosotros como las organizaciones profesionales (Reddy y cols.²⁸) recomendamos que, si solo se hace una ecografía o una ecografía dirigida (nivel 2), el mejor momento para ello será la edad gestacional de 18-20 semanas. El motivo es que el feto tendrá un tamaño suficiente en ese momento para descartar la mayor parte de las malformaciones y todavía quedaría tiempo para una exploración de seguimiento, si se considerara necesaria. Esta ligera pérdida de precisión a la hora de estimar la edad gestacional en este momento suele tener poca repercusión clínica y merece la pena la mejora en la visibilidad de la anatomía fetal y las malformaciones patológicas.

La paciente y el obstetra que la lleva deben saber que la ecografía convencional puede detectar de forma fortuita muchas malformaciones, pero las lesiones más sutiles solo se detectarán cuando se sepa que el feto tiene riesgo de una malformación específica. Es probable que las malformaciones anatómicas crezcan durante la gestación al hacerlo el feto; puede que una malformación presente al nacer fuera demasiado pequeña para detectarla en las primeras fases de la gestación. Algunas lesiones, como la atresia duodenal y la acondroplasia, no se manifiestan hasta finales del segundo trimestre. Por último, es importante que los ecografistas sean conscientes de los límites de su experiencia. Si se sospecha una malformación y el ecografista tiene poca experiencia sobre ella, debería remitir a la paciente a una persona que la tenga. Esta será la única forma de atender bien a la paciente.

Útero y anejos

La valoración del útero y los anejos se dificulta más cuanto más tarde se realiza la exploración durante la gestación. Las alteraciones que con más frecuencia se detectan son los miomas uterinos. Como se vio antes, es importante medir el tamaño del mioma, anotar su localización y definir la relación que guarda con el cérvix. Si se sospechan alteraciones ováricas, se debería realizar una exploración a las pacientes tras el parto.

TERMINOLOGÍA EMPLEADA EN LAS RECOMENDACIONES DEL AIUM/ACR/ACOG

Los comités y los miembros del AIUM, el ACR y el ACOG que participaron en el desarrollo de las recomendaciones que se han comentado antes hicieron un trabajo notable. No resulta sencillo elaborar un documento de este tipo que sea de aplicación general para los ecografistas. Nos gustaría aportar algunas sugerencias en algunos temas en los que las palabras elegidas no están claras.

Es razonable que las recomendaciones traten de orientar a los profesionales sobre las exigencias para la ecografía obstétrica. Trataron de tener en consideración las diferencias de la anatomía materna y fetal entre las distintas pacientes y también en ocasiones las limitaciones técnicas. Existen una serie de casos en los que las recomendaciones afirman que se debería visualizar una estructura concreta. Por desgracia, siempre se añaden expresiones del tipo «cuando sea posible», «también se puede intentar» o «cuando sea técnicamente viable». Como se comenta en el editorial mencionado anteriormente, «hay que asumir que todas las proyecciones incluidas en la ecografía solo se podrán obtener “cuando sea técnicamente viable”». De hecho, la introducción de la «evaluación anatómica fetal» afirma que pueden aparecer limitaciones técnicas: «algunas estructuras resultan difíciles de visualizar por el tamaño, la posición o el movimiento fetal, por la presencia de cicatrices abdominales o por el aumento del grosor de la pared materna»²⁸. La incorporación de estas palabras sirve como «excusa» para no explorar aspectos importantes de la anatomía materna o fetal. Este aspecto alude al primer trimestre, en el que se incluyen estas afirmaciones con relación al cérvix y la amnionidad y coriogenicidad de las gestaciones múltiples. No sabemos el motivo por el cual no se puede evaluar el cérvix en el primer trimestre en algunas pacientes con los distintos métodos disponibles. La coriogenicidad y la amnionidad se pueden valorar mejor durante

el primer trimestre; aunque la diferenciación entre un embarazo gemelar monoamniótico y diamniótico puede resultar más difícil en fases más avanzadas de la gestación, no existe ningún motivo por el cual no sea posible valorar la corionicidad en este momento. En la sección sobre las extremidades se alude a los brazos y las piernas. En términos médicos, esto solo implica tibia/peroné y húmero. Nosotros consideramos que se hacía referencia a la evaluación del fémur, el húmero, la tibia, el peroné, el radio y el cúbito.

Sobre el sexo fetal se afirma que «está médicamente indicado en las gestaciones de bajo riesgo para valorar gestaciones múltiples». Aunque se agradece la intención, nosotros sugerimos que también se debería determinar el sexo fetal en las gestaciones de feto único si está indicado para diagnóstico y asesoramiento por motivos médicos. Entre los ejemplos de este tipo de indicación se incluyen la hemofilia o la obstrucción urinaria distal y la identificación de las válvulas uretrales posteriores (que suelen afectar sobre todo a varones) y la cloaca (que afecta sobre todo a las mujeres). En el caso de las gestaciones múltiples, muchos autores pondrían en duda la afirmación de que ninguna gestación múltiple puede ser considerada de bajo riesgo. Quizá sería mejor decir esto: «cuando resulte difícil determinar la corionicidad en las gestaciones múltiples, determinar el sexo fetal puede ser útil para descartar monocorionicidad, cuando sea distinto en ambos fetos».

En relación con la determinación del peso se afirma lo siguiente: «en este momento incluso los mejores métodos para la predicción del peso fetal se asocian a errores de hasta $\pm 15\%$ ». Aunque estamos de acuerdo con esta idea, no habríamos especificado una cifra que parece el límite superior para los errores en la estimación del peso. Esto parece implicar que un error superior está por debajo de los niveles de asistencia deseables. En concreto cuando se valoran fetos macrosómicos pueden encontrarse errores de hasta un 25-30% en relación con lo que se puede considerar una biometría razonable.

La afirmación sobre las dificultades técnicas reza así: «una ecografía del segundo o tercer trimestre puede plantear limitaciones técnicas para la evaluación anatómica por los artefactos de imagen ocasionados por las sombras acústicas. Cuando esto ocurre, el informe ecográfico debería registrar la naturaleza de esta limitación técnica. Puede ser útil una exploración de seguimiento». Aunque comprendemos bien esta limitación, que todos nos hemos encontrado alguna vez, la recomendación resulta problemática. Existen ciertas estructuras anatómicas o situaciones en las que es imprescindible ver la anatomía o informar de una alteración. La frase «puede ser útil una exploración de seguimiento» es demasiado vaga. En demasiados casos se consideró que la falta de visualización de la anatomía fetal era debida a la posición del feto, cuando en realidad la estructura era anormal. Si no se ve el encéfalo, el corazón o los riñones y la vejiga (en presencia de un oligohidramnios), se debería realizar una ecografía de seguimiento a corto plazo. Si esta incapacidad de visualizar las estructuras es consecuencia del hábito corporal materno, puede ser mejor repetir el estudio en 2-4 semanas. Si se sigue sin ver la estructura, se debería avisar al obstetra responsable y documentar esta conversación. Se debería entonces recomendar más seguimientos según indicación clínica.

INTERPRETACIÓN DE LA ECOGRAFÍA

Este es, por supuesto, el objetivo del resto de esta obra; sin embargo, nos gustaría hacer varios comentarios. Aunque la subespecialidad de la ecografía obstétrica parece atraer nuevas aplicaciones biométricas cada día, nosotros nunca hemos defendido el uso exclusivo de las medidas para establecer el diagnóstico. Parece que cada día alguien desarrolla y publica una nueva gráfica para medir una estructura anatómica fetal. Reconocemos que muchas medidas son necesarias para interpretar bien las ecografías, poder realizar la biometría del peso y tamaño fetal, medir la longitud cervical y el tamaño de los ventrículos fetales, entre otras muchas. Sin embargo, para muchas otras malformaciones que se pueden diagnosticar con una ecografía es mejor confiar en la percepción subjetiva del ecografista de que una estructura concreta «no le parece

bien» que tratar de recurrir a una medida. Aunque pueda parecer que una medida es normal, la experiencia hace que en ocasiones la subjetividad sea más fiable. Es aceptable afirmar que aunque el ILA sea 6 existe un oligohidramnios, o que el intestino fetal está dilatado sin una medida objetiva de la luz intestinal.

Otra fuente de error es medir una estructura anatómica sin interpretar el significado de dicha medida. Por ejemplo, algunos centros de ecografía consideran que añadir numerosas mediciones, como las medidas transcerebelosas, renales o intraorbitarias, además de la biometría convencional (diámetro biparietal [DBP], perímetro craneal [PC], perímetro abdominal [PA], longitud del fémur [LF]), hace la exploración más completa. Aunque no discutimos que en algunos casos seleccionados es preciso obtener estas medidas, resulta sorprendente que con frecuencia el profesional que interpreta la exploración no las compare con unas tablas estándar o nomogramas para determinar si son normales o no. Consideramos que este es un error grave.

Si entrar en una discusión sobre las estadísticas, podemos afirmar que ninguna medida tiene una precisión del 100% sin resultados falsos positivos o negativos. En algunas situaciones son aceptables los falsos positivos (p. ej., pruebas de detección selectiva de una alteración grave). Todos los médicos odian ser catalogados como «sobrediagnostadores» en sus estudios. El ecografista debe tener en consideración si su objetivo es que no se le escape ningún paciente con un trastorno (generando de este modo un riesgo de falsos positivos), lo que puede obligar a realizar más pruebas o intervenciones, o si quiere reducir esta cifra de falsos positivos arriesgándose a no detectar el trastorno en algunos casos. Si se tiene este aspecto en consideración, se podrá establecer un umbral para cada prueba, más alto o más bajo. Si el ecografista está avisando al clínico o programando visitas de seguimiento 4-6 veces por semana ante la sospecha de un trastorno (ectasia plélica, intestino ecogénico, etc.), quizá debería replantearse los criterios que utiliza para considerar una imagen como anormal. Sin embargo, si se avisa al médico responsable una vez cada 2-4 semanas cuando nos «preocupa» un hallazgo y quiere llamarle la atención sobre este, no se debería sentir como que se está «sobrediagnosticando» una alteración. Del mismo modo, tampoco se debe uno sentir avergonzado por haber llamado al médico responsable para transmitirle una preocupación por una posible alteración si al final todo resulta normal. Esta es la única forma de dar buena atención a las pacientes.

Informe de los resultados de la ecografía

Cabría esperar que este fuera el tema menos debatido de la exploración ecográfica obstétrica. Sin embargo, resulta controvertido. Las recomendaciones de diversas organizaciones (p. ej., AIUM, ACR, ACOG) indican que se debe realizar un informe escrito al terminar el estudio ecográfico y que se debe incorporar a la historia clínica de la paciente. El uso generalizado de historias clínicas electrónicas condiciona que este informe se realice en alguno de los programas de informe disponibles. Este tipo de programas se han desarrollado para facilitar la realización de los informes e incluyen, entre otros, hojas de trabajo o listas de confirmación obstétricas, modelos informatizados o informes preformados, reconocimiento automático de la voz, sistemas de transcripción digitales a los que se accede por teléfono o por el ordenador y el sistema tradicional de dictado por voz, que es transcrito por los administrativos (in situ o a distancia). Todos estos métodos permiten generar un informe preciso y de fácil lectura. Sin embargo, nuestra experiencia nos indica que cuanto más sencillo es el método de informar, más probable es que no se transmitan con precisión las observaciones obtenidas durante la exploración. Con demasiada frecuencia los ecografistas y técnicos terminan la exploración y rápidamente empiezan a rellenar las casillas de una hoja de trabajo en la que se indica si la estructura observada era o no normal. No resulta creíble que, dada la velocidad a la que cumplimentan este tipo de hojas, realmente se hayan planteado si vieron o no las estructuras. Aunque se están quedando anticuados, los sistemas de dictado tradicionales que obligan al profesional a coger el dictáfono y decir «se visualizaron las siguientes estructuras...» o un dispositivo o

mecanismo parecido, se asocian a una probabilidad mayor de que la información transmitida sea más exacta.

Los informes preformados que contienen párrafos estándar, como «se visualizaron las siguientes estructuras: ventrículos laterales, cerebelo, etc.», aportan unos beneficios mixtos. Aunque puede que esta información sea precisa para el pago, es probable que los ecografistas o los médicos no lean estas frases. También pueden causar confusión cuando se detectaron alteraciones, sobre todo si los párrafos terminan con un «y estas estructuras eran normales». Si no se modifica el párrafo, el médico puede encontrarse en el informe convencional la frase que afirma que «los riñones eran normales» y en el párrafo siguiente «que existía una hidronefrosis fetal bilateral».

Nuestra costumbre y recomendación es que, si se detectan malformaciones fetales, se avise al médico en persona o por teléfono y se documente esta notificación en el informe.

Un aspecto que siempre plantea problemas es qué se debe hacer cuando no se consigue visualizar una estructura que normalmente se ve en las ecografías rutinarias (básicas) (y recogidas por las recomendaciones). O qué debe hacerse cuando se identifica una estructura de aspecto extraño, pero que se sospecha que posiblemente sea normal. A menudo se da por sentado que la incapacidad de visualizar alguna estructura se relaciona con limitaciones técnicas, como las sombras, una mala posición fetal o la propia fisiología fetal (el feto acaba de orinar o el líquido gástrico ha alcanzado el duodeno). Si la exploración se realiza al principio del segundo trimestre, se debería pedir a la paciente que regrese en 2-4 semanas para repetirla. Como se ha comentado antes, si la estructura en cuestión fuera el corazón o el encéfalo o los riñones y la vejiga urinaria (en presencia de oligohidramnios), el estudio debería considerarse incompleto. Cuando esté indicada una exploración de seguimiento, se debería avisar al médico responsable y documentar esta conversación. La base de estas recomendaciones es la preocupación ante una falta de seguimiento y valoración adecuada o que, en caso de hacerse, no se realicen en el momento correcto. Frases como «se recomienda correlación clínica» resultan adecuadas cuando sea preciso correlacionar la alteración identificada con la situación médica de la paciente, los datos analíticos, los antecedentes familiares o la edad de la paciente, pero no cuando se identifique una alteración aislada (asa intestinal dilatada).

Notificación de los resultados de la exploración a la paciente

Este tema también es objeto de debate. Es evidente que la paciente desea saber si el feto está sano y conocer los resultados en el momento de la exploración. En general, el obstetra responsable de la paciente la conoce mejor y con frecuencia dispone de información clave sobre sus antecedentes menstruales y familiares, datos analíticos y estado emocional. Sin embargo, el ecografista que hace el estudio puede tener más conocimientos sobre el significado de un hallazgo determinado y ser capaz de explicar los resultados mejor a la paciente y también de asesorarla de forma eficaz. Cuando se sospechen alteraciones morfológicas o genéticas, el asesoramiento por parte de un genetista puede ser muy útil. Como se comenta más adelante, las primeras palabras que se dicen a la paciente suelen ser las que esta recuerda. Independientemente de lo que se diga luego, resulta difícil que se olvide de lo dicho inicialmente. Es adecuado decirle que el médico responsable debe analizar todas las imágenes en su conjunto y compararlas con los estudios previos. En ese momento es cuando podrá generar el informe final.

El asesoramiento suele ser sencillo cuando el caso es normal o ante un diagnóstico claramente mortal (anencefalia). La complejidad aumenta en los casos con una certeza pronóstica inferior al 100% (p. ej., una ventriculomegalia leve aislada). Es importante no introducir nuestros propios valores y creencias sobre la educación de niños discapacitados. No se puede dar por hecho que la paciente optará por abortar en lugar de tener al niño cuando se detecta una malformación grave. En algunos casos, la persona que informa a la paciente no tiene clara la importancia

de los hallazgos^{69,71} y la primera información que se transmite es confusa o poco clara. Esta confusión puede impregnar la forma de recibir la información posterior de la paciente y traducirse en insatisfacción para el portador de las noticias^{69,71}.

A menudo se da por sentado que la paciente valora por igual el riesgo de tener un hijo con una malformación congénita que el de sufrir un aborto por un procedimiento (amniocentesis). De hecho, los estudios han demostrado que la mayor parte de las mujeres consideran peores las consecuencias de tener un niño discapacitado que el aborto, aunque existe una amplia variabilidad en este sentido⁷⁰. Es importante recordar que nosotros no sabemos qué es mejor para la paciente mejor que ella misma. Nuestro reto es ayudarla a tomar la mejor decisión en función de su origen, experiencia y valores.

Aunque se transmita una información precisa y correcta en una sesión de asesoramiento, la paciente puede no interpretarla de forma correcta. Algunas palabras suelen tener connotaciones más graves para la paciente que palabras alternativas⁷¹. Por ejemplo, las palabras «malformación rara» se suelen interpretar como algo grave (aunque se trate de un trastorno leve). La palabra «anomalía» se suele interpretar como peor que una variación de la normalidad. También los términos técnicos tienen una connotación mala. El término «trisomía» es percibido por la mayor parte de las pacientes como más grave que «tiene un cromosoma extra»⁷¹. Los quistes de los plexos coroideos (QPC) y los focos intracardíacos ecogénicos (FIE) se comentan en el capítulo 3. Hay que ser conscientes de que, aunque el ecografista considere que la identificación de un QPC o un FIE aislados posiblemente sea una variante de la normalidad sin consecuencias, para la paciente el hecho de que estas estructuras se localicen en el encéfalo y el corazón no es un tema menor. Que un hallazgo no se asocie a un riesgo mayor, o que la alteración sea pequeña, puede no aliviar la ansiedad de la paciente cuando se le comenta que esta existe.

Se han generado muchas discusiones acerca de si los médicos deben revelar la identificación de un «marcador blando» ecográfico aislado de una alteración cromosómica en un feto sin otros factores de riesgo de aneuploidía⁷²⁻⁷⁴. Un estudio realizado por Lee y cols.⁷⁵ en 2007 demostró que la detección y comunicación de marcadores aislados de aneuploidía (QPC, FIE, ectasia pilélica, intestino ecogénico) se asocia a un aumento de la ansiedad materna y puede llevar a una amniocentesis innecesaria. Su conclusión es que «dado el grado de ansiedad materna causado por la detección de los marcadores de aneuploidía, se debería plantear seriamente la necesidad de ofrecer asesoramiento genético antes y después de la ecografía, pero si este no se puede valorar, sería mejor no mencionar estos marcadores, que pueden ser variaciones de la normalidad en pacientes sin otros factores de riesgo de aneuploidía»⁷⁵.

La probabilidad de tener un hijo normal cuando se sospecha una alteración o se detecta que la paciente tiene un mayor riesgo según una prueba de detección selectiva, se recibe casi siempre de forma más favorable por parte de las familias que la transmisión del pequeño porcentaje de riesgo de que el niño sea anormal. Dicho de otro modo, tranquiliza más escuchar que existe una probabilidad del 99% de que el niño sea normal que escuchar que existe un 1% de riesgo de que no lo sea. Cuando el riesgo se transmite en forma de fracción, suena peor que cuando se expresa en porcentaje. En otras palabras, un cuarto suena peor que 25%⁷¹. Hay que recordar en este sentido que un amplio porcentaje de la población no tiene un manejo funcional de las fracciones, números grandes o porcentajes^{76,77}. En un estudio⁷⁸ se vio que un tercio de las mujeres adultas con estudios no universitarios no se daban cuenta de que 1/1.000 es menos que el 1%. Cabe destacar que, aunque en la mayor parte de las especialidades médicas el riesgo o el pronóstico se expresan como porcentajes (p. ej., un riesgo de curación o mal pronóstico del 10%), en el asesoramiento genético prenatal es frecuente emplear fracciones, algo que la mayor parte de las pacientes no comprenden del todo. En un estudio realizado por Grimes and Snively⁷⁶ se pidió a mujeres de edades, niveles formativos e idiomas distintos que identificaran qué porcentaje de infección urinaria era mayor: 1 de cada 384 o 1 de cada 112 pacientes. Posteriormente se pidió a las mismas mujeres que dijeran qué

porcentaje de infección era mayor: 2,6 de cada 1.000 u 8,9 de cada 1.000. En conjunto, un 73% de las pacientes reconocieron el mayor riesgo sin dificultad en el formato de porcentaje (X/1.000), frente a solo un 56% en el formato fracción (1/X)⁷⁶. Es evidente que las mujeres comprendieron mejor las proporciones que las fracciones.

Quizá el aspecto más importante de esta discusión es qué se debe hacer cuando se reconozca una ligera variación de la normalidad o un hallazgo poco frecuente. La primera respuesta es consultar con los compañeros. Si esto no da respuesta a la duda, se debería comentar el caso con expertos con mayor experiencia o derivar a la paciente a un centro universitario o especializado. En algunos casos solo hace falta decirle que ha encontrado algo, cuyo significado ignora. Si el médico se siente presionado siempre a discriminar lo blanco de lo negro, lo normal de lo anormal, a dar respuesta sin expresar una duda sincera, estará haciendo un flaco servicio a la paciente.

Evaluación de la literatura sobre ecografía obstétrica-ginecológica

Aunque esta obra sirva de referencia a muchos profesionales, cada día se publica mucha información clínica nueva y útil en la literatura médica que trata de dar respuesta a los problemas clínicos en evolución. El lector debe tratar de mantenerse al día de estos nuevos avances. También es importante que reconozca los estudios mal diseñados y sus conclusiones. Aunque prácticamente todos los trabajos publicados aludirán a la sensibilidad y especificidad de la nueva prueba, esta es solo una parte pequeña del análisis correcto de la utilidad de una técnica novedosa. Existen una serie de aspectos que se deberían analizar al evaluar una publicación nueva, aspectos que se recogen en la [tabla 1-3](#)⁷⁹. Quizá el error más frecuente es que los autores no refieren la prevalencia de la «enfermedad o anomalía» en su población, o que los lectores no la

tienen en cuenta a la hora de aplicar los datos a su propia práctica. Esto se cumple también a la hora de valorar el equipo y las técnicas utilizadas en el análisis.

Cuando los autores comentan una nueva técnica o hallazgo potencialmente útil, siempre lo muestran en la primera figura (p. ej., [fig. 1-1](#)). Si tras mirar la [figura 1-1](#) de la publicación, junto con su pie y la descripción en el texto, el lector no comprende qué se le quiere demostrar, posiblemente la publicación tenga poca utilidad para la práctica clínica.

Mala praxis y ecografía obstétrica

Es posible que todos los lectores de esta obra hayan sido afectados de una u otra forma por la actual crisis de la mala praxis. En la mayor parte de los casos se ha traducido en un aumento del coste de los bienes y servicios y para algunos ha implicado estar involucrado en un caso de mala praxis.

Las acusaciones de mala praxis se producen porque un paciente denuncia un diagnóstico o tratamiento negligente. Para que prospere, el paciente debe demostrar que el médico actuó por debajo de los estándares de asistencia aplicables. Este estándar de asistencia se suele establecer por el testimonio de un testigo experto. Aunque las recomendaciones establecidas por diversas organizaciones (AIUM, ACR, ACOG) no establecen el estándar de asistencia que se emplea en el juicio, describen la práctica general de la ecografía obstétrica en muchas regiones y a menudo son mencionadas por los expertos médicos⁸⁰. Existen sutiles diferencias en la definición del estándar de asistencia de un estado a otro. A continuación, se resumen las instrucciones que reciben los jurados sobre el estándar de asistencia en los casos de mala praxis del estado de California:

INSTRUCCIONES PARA LOS JURADOS CIVILES (CACI)

501. Estándar de asistencia para los profesionales sanitarios

Un [introduzca el tipo de especialista] se considera negligente cuando no utiliza el grado de habilidad, conocimiento o cuidado en el diagnóstico y tratamiento que emplearía otro [introduzca el tipo de especialista] en las mismas o similares circunstancias. Este nivel de habilidad, conocimiento o cuidado se denomina a veces «estándar de asistencia».

[Usted debe determinar el nivel de habilidad, conocimiento y cuidado que otros [introduzca el tipo de especialista] razonables emplearían en las mismas o similares circunstancias, basándose en el testimonio de testigos expertos [incluido [nombre del acusado]] que hayan testificado en este caso].

Es difícil obtener información sobre el número de demandas por mala praxis y sus sentencias. Un artículo publicado por Sanders⁷⁸ recogió un total de 228 casos con demandas por mala praxis en ecografía diagnóstica y la mayor parte correspondían a ecografías obstétricas (78%).

Algunos de los motivos más frecuentes para iniciar un juicio por mala praxis (justificado o no) son:

- Expectativas poco razonables acerca de la ecografía por parte de la paciente y el médico responsable de la solicitud.
- Formación inadecuada del médico responsable de la ecografía o equipo inadecuado.
- No consultar en los casos difíciles.
- Estudio inadecuado o incompleto.
- Mala interpretación de la ecografía (que se tradujo en la imposibilidad de practicar un aborto antes de la fecha legal límite, que determinó un aborto no indicado o que condujo a un parto pretérmino o postérmino).
- Mala comunicación con los clínicos solicitantes (palabras inadecuadas, no comunicarse a tiempo).
- Fallo en el mantenimiento del equipo de ecografía.
- Falta de supervisión adecuada del personal.

TABLA 1-3 Evaluación de la literatura

Resumen

¿Cuáles son los objetivos, hallazgos y conclusiones del estudio?

Introducción

¿Cuál es el propósito de la prueba diagnóstica?

Material y métodos

- ¿Cómo se seleccionan las pacientes?
- ¿Son representativas del tipo de pacientes que se suelen estudiar?
- ¿Cómo se realiza e interpreta la prueba?
- ¿Están los criterios de inclusión bien definidos y son reproducibles?
- ¿Cuál es el patrón de referencia para el diagnóstico? ¿Es adecuado?
- ¿Tenían acceso los ecografistas al diagnóstico final, y el responsable final del diagnóstico (patólogo) a la evaluación ecográfica?
- ¿Se aplicó el patrón de referencia de forma homogénea?
- ¿Se evaluaron de forma correcta las pruebas en un estudio comparativo?

Resultados

- ¿Cómo se ha medido la precisión?
- ¿Se han tenido en consideración a la hora de presentar las tablas de resultados el espectro de la enfermedad y algunas covariables importantes, como la comorbilidad, la edad, el sexo y el hábito corporal?
- ¿Están los análisis estadísticos claramente descritos y son adecuados?

Discusión

- ¿Se reconocen y comentan los defectos en la metodología de la evaluación de la precisión?
- ¿Se han tenido en consideración de forma adecuada otros factores relevantes, como la prevalencia de enfermedad, la eficacia terapéutica y el coste, a la hora de establecer las recomendaciones clínicas?

Nuestra voluntad es ayudar con esta obra a reducir los errores diagnósticos y, por tanto, este número de casos de mala praxis mediante la educación de los técnicos y ecografistas. Por desgracia y a pesar de la mejor asistencia médica, se siguen produciendo juicios por mala praxis contra los médicos.

CONCLUSIONES

El atractivo de la ecografía es que se trata de una técnica segura y no invasiva, bien aceptada por las pacientes y que puede aportar mucha información. Siempre es un placer explorar a una gestante y tranquilizarla sobre su evolución, cuando sea apropiado.

Cuando se identifica un proceso patológico, el ecografista tendrá que actuar como un detective que tratará de recomponer todas las

piezas del puzzle para establecer un diagnóstico correcto (fig. 1-6). Aunque siempre desconcierta encontrar una patología, el ecografista debe asesorar a la paciente y al clínico y ayudarlos en la toma de decisiones terapéuticas correctas. Sin embargo, en ocasiones existe una alta sospecha de alteración, pero esta puede ser dudosa o no ajustarse a una categoría determinada. En estos casos, el ecografista debería realizar una exploración de seguimiento y consultar el caso. Si el tiempo no permite una exploración de seguimiento, el ecografista debería avisar al médico e informarle de que no es posible obtener una respuesta definitiva, lo que obligará a adoptar decisiones con una información que no es perfecta.

Esperamos que este texto consiga dos objetivos: educar y emocionar. Si los lectores de este texto sienten el mismo entusiasmo por la ecografía obstétrica y ginecológica que sentimos nosotros, habremos logrado nuestro objetivo.

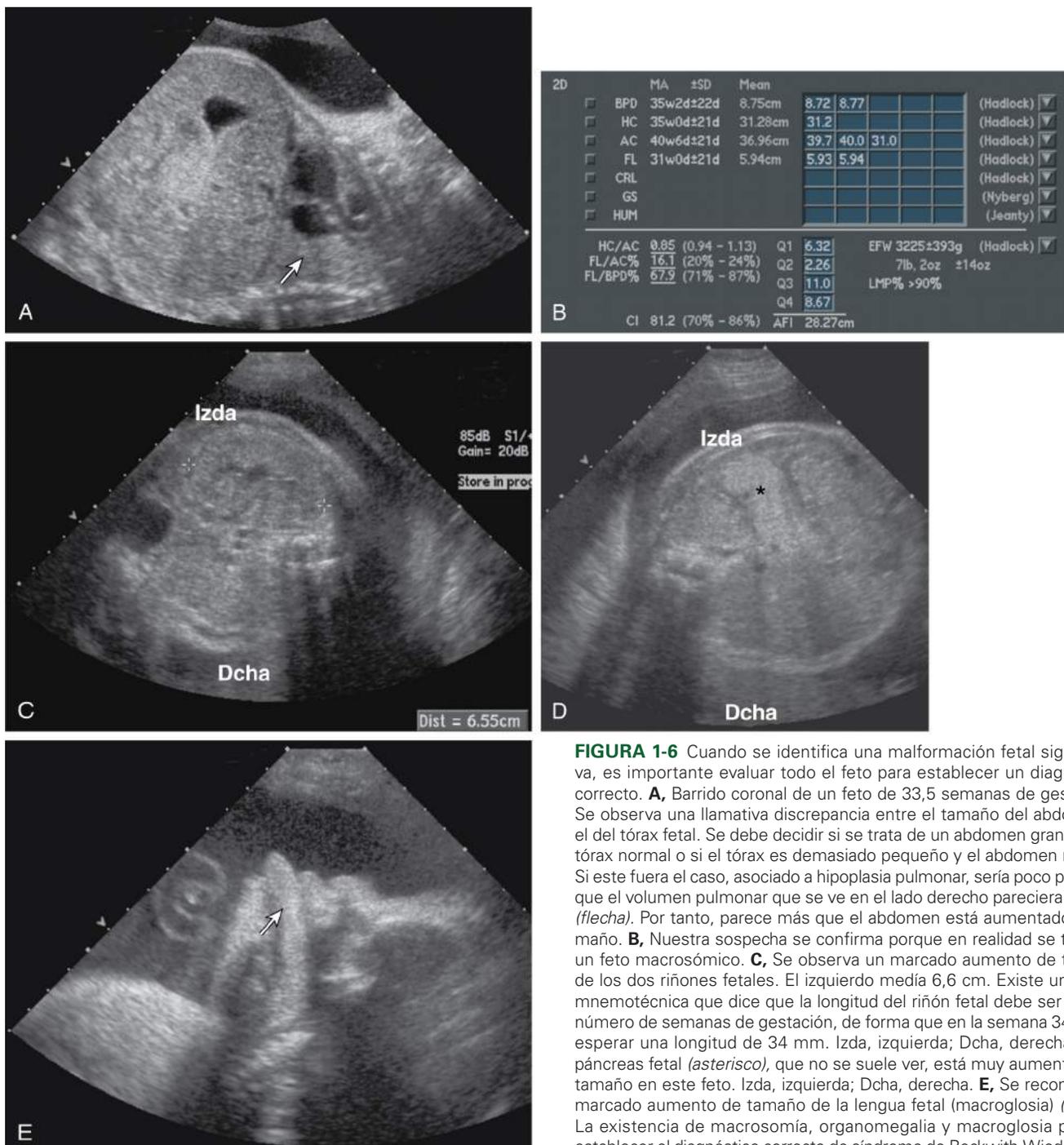


FIGURA 1-6 Cuando se identifica una malformación fetal significativa, es importante evaluar todo el feto para establecer un diagnóstico correcto. **A**, Barrido coronal de un feto de 33,5 semanas de gestación. Se observa una llamativa discrepancia entre el tamaño del abdomen y el del tórax fetal. Se debe decidir si se trata de un abdomen grande y un tórax normal o si el tórax es demasiado pequeño y el abdomen normal. Si este fuera el caso, asociado a hipoplasia pulmonar, sería poco probable que el volumen pulmonar que se ve en el lado derecho pareciera normal (flecha). Por tanto, parece más que el abdomen está aumentado de tamaño. **B**, Nuestra sospecha se confirma porque en realidad se trata de un feto macrosómico. **C**, Se observa un marcado aumento de tamaño de los dos riñones fetales. El izquierdo medía 6,6 cm. Existe una regla mnemotécnica que dice que la longitud del riñón fetal debe ser igual al número de semanas de gestación, de forma que en la semana 34 cabría esperar una longitud de 34 mm. Izda, izquierda; Dcha, derecha. **D**, El páncreas fetal (asterisco), que no se suele ver, está muy aumentado de tamaño en este feto. Izda, izquierda; Dcha, derecha. **E**, Se reconoce un marcado aumento de tamaño de la lengua fetal (macroglosia) (flecha). La existencia de macrosomía, organomegalia y macroglosia permite establecer el diagnóstico correcto de síndrome de Beckwith-Wiedemann.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hershkovitz R, Sheiner E, Mazor M: Ultrasound in obstetrics: a review of safety, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 101:15, 2002.
2. Cavicchi TJ, O'Brien WD Jr: Heat generated by ultrasound in an absorbing medium, *J Acoust Soc Am* 76(4):1244, 1984.
3. Nyborg WL, Steele RB: Temperature elevation in a beam of ultrasound, *Ultrasound Med Biol* 9:611, 1983.
4. Flynn HG: Physics of acoustic cavitation in liquids, Mason WP, editor: *Physical Acoustics*, vol 1B, New York, 1964, Academic Press.
5. Child SZ, Hartman CL, Schery LA, et al: Lung damage from exposure to pulsed ultrasound, *Ultrasound Med Biol* 16:817, 1990.
6. Barnett SB: *Recommendation on the safe use of ultrasound. Paper presented at Proceedings of the Symposium on Safety of Ultrasound in Medicine*, WFUMB (World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology), 1998.
7. Barnett SB, Rott HD, ter Haar GR, et al: The sensitivity of biological tissue to ultrasound, *Ultrasound Med Biol* 23(6):805, 1997.
8. Rott HD: *Clinical Safety Statement for Diagnostic Ultrasound*, Tours, France, 1998, European Federation for Societies for Ultrasound in Medicine and Biology.
9. Salvesen K, Lees C, Abramowicz J, et al: Board of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: ISUOG statement on the safe use of Doppler in the 11 to 13 + 6-week fetal ultrasound examination, *Ultrasound Obstet Gynecol* 37(6):628, 2011.
10. American Institute of Ultrasound in Medicine: AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations, *J Ultrasound Med* 32(6):1083-1101, 2013.
11. Kossoff G: Contentious issues in safety of diagnostic ultrasound, *Ultrasound Obstet Gynecol* 10:151, 1997.
12. Zhu J, Lin J, Zhu Z, et al: Effects of diagnostic levels of color Doppler ultrasound energy on the cell cycle of newborn rats, *J Ultrasound Med* 18:257, 1999.
13. Pellicer B, Herraiz S, Táboas E, et al: Ultrasound bioeffects in rats: quantification of cellular damage in the fetal liver after pulsed Doppler imaging, *Ultrasound Obstet Gynecol* 37:643-648, 2011.
14. Schneider-Kolsky ME, Ayobi Z, Lombardo P, et al: Ultrasound exposure of the foetal chick brain: effects on learning and memory, *Int J Dev Neurosci* 27(7):677-683, 2009.
15. Ang ES Jr, Gluncic V, Duque A, et al: Prenatal exposure to ultrasound waves impacts neuronal migration in mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(34):12903-12910, 2006.
16. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, et al: ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics, *Ultrasound Obstet Gynecol* 41:233-239, 2013.
17. O'Brien WD Jr: Ultrasound bioeffect issues related to obstetric sonography and related issues of the output display standard. In Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, et al, editors: *Sonography in Obstetrics and Gynecology, Principles and Practice*, New York, 1996, McGraw Hill, pp 17-33.
18. Salvesen KA, Lees C, Abramowicz J, et al: Safe use of Doppler ultrasound during the 11 to 13 + 6-week scan: is it possible? *Ultrasound Obstet Gynecol* 37:625-628, 2011.
19. Tarantal AF, Hendrickx AG: Evaluation of the bioeffects of prenatal ultrasound exposure in the cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis*): II. Growth and behavior during the first year, *Teratology* 39(2):149, 1989.
20. Lyons EA, Dyke C, Toms M, et al: In utero exposure to diagnostic ultrasound: a 6-year follow-up, *Radiology* 166:687, 1988.
21. Stark CR, Orleans M, Haverkamp AD, et al: Short- and long-term risks after exposure to diagnostic ultrasound in utero, *Obstet Gynecol* 63:194, 1984.
22. Lele PP: No chromosomal damage from ultrasound, *N Engl J Med* 287:254, 1972.
23. Reece EA, Assimakopoulos E, Zheng XZ, et al: The safety of obstetric ultrasonography: concern for the fetus, *Obstet Gynecol* 76:139, 1990.
24. Sidman RL, Rakic P: Neuronal migration, with special reference to developing human brain: a review, *Brain Res* 62:1, 1973.
25. Letinic K, Zoncu R, Rakic P: Origin of GABAergic neurons in the human neocortex, *Nature* 417:645, 2002.
26. American Institute of Ultrasound in Medicine, Bioeffects Committee: Bioeffects considerations for the safety of diagnostic ultrasound, *J Ultrasound Med* 7(9 Suppl):S1-S38, 1988.
27. Merritt CR: Ultrasound safety: what are the issues? *Radiology* 173:304, 1989.
28. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR: Fetal Imaging Workshop Invited Participants: Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop, *Obstet Gynecol* 123(5):1070-1082, 2014.
29. Kremkau FW: *Diagnostic Ultrasound: Principles and Practice*, ed 7, Philadelphia, 2006, WB Saunders.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 101: ultrasonography in pregnancy, *Obstet Gynecol* 113:451-461, 2009.
31. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: *Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman*, London, 2008, RCOG Press.
32. Cargill Y, Morin L, Bly S, et al: Content of a complete routine second trimester obstetrical ultrasound examination and report, *J Obstet Gynaecol Can* 31(3):272-280, 2009.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities, *Obstet Gynecol* 109:217-227, 2007.
34. Whitworth M, Bricker L, Neilson JP, Dowswell T: Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy, *Cochrane Database Syst Rev*(4), 2010, CD007058.
35. Grandjean H, Larroque D, Levi S: The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study, *Am J Obstet Gynecol* 181:446-454, 1999.
36. VanDorsten JP, Hulsey TC, Newman RB, et al: Fetal anomaly detection by second-trimester ultrasonography in a tertiary center, *Am J Obstet Gynecol* 178:742, 1998.
37. American Institute of Ultrasound in Medicine: Joint Task Group on Training for Diagnosis in Obstetrical and Gynecologic Ultrasound. AIUM Guidelines for minimum postresidency training in obstetrical and gynecological ultrasound, *J Ultrasound Med* 1:R40, 1982.
38. American Institute of Ultrasound in Medicine: Training Guidelines for Physicians Who Evaluate and Interpret Diagnostic Obstetric Ultrasound Examinations. 10/31/2015. Disponible en <<http://www.aium.org/resources/viewStatement.aspx?id=59>>.
39. American Institute of Ultrasound in Medicine: Guidelines for the performance of the antepartum obstetrical ultrasound examination, *J Ultrasound Med* 15:185, 1996.
40. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Technical Bulletin No. 187: December 1993. Ultrasonography in pregnancy, *Int J Gynaecol Obstet* 44:173, 1994.
41. Hillman BJ, Joseph CA, Mabry MR, et al: Frequency and costs of diagnostic imaging in office practice—a comparison of self-referring and radiologist-referring physicians, *N Engl J Med* 323:1604, 1990.
42. Wax J, Minkoff H, Johnson A, et al: Consensus report on the detailed fetal anatomic ultrasound examination indications, components, and qualifications, *J Ultrasound Med* 33(2):189-195, 2014.
43. American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG Committee on Ethics: ACOG Committee Opinion No. 297, August 2004. Non-medical use of obstetric ultrasonography, *Obstet Gynecol* 104(2):423-424, 2004.
44. Chervenak FA, McCullough LB: An ethical critique of boutique fetal imaging: a case for the medicalization of fetal imaging, *Am J Obstet Gynecol* 192(1):31-33, 2005.
45. American Institute of Ultrasound in Medicine: AIUM Practice Guideline for the performance of an antepartum obstetrical ultrasound examination, *J Ultrasound Med* 22(10):1116, 2003.
46. Filly RA: Level 1, level 2, level 3 obstetric sonography: I'll see your level and raise you one, *Radiology* 172:312, 1989.

47. American Institute of Ultrasound in Medicine: AIUM Official Statement—Interpretation of Ultrasound Examinations. Approved March 26, 1997; revised June 22, 2005.
48. Szabo TL, Lewin PA: Ultrasound transducer selection in clinical imaging practice, *J Ultrasound Med* 32(4):573-582, 2013.
49. Malone FD, Nores JA, Athanassiou A, et al: Validation of fetal telemedicine as a new obstetric imaging technique, *Am J Obstet Gynecol* 177:626, 1997.
50. Doubilet PM, Benson CB: "Appearing twin": undercounting of multiple gestations on early first trimester sonograms, *J Ultrasound Med* 17:199, 1998, quiz 205.
51. Goldstein RB, Filly RA, Callen PW: Sonography of anencephaly: pitfalls in early diagnosis, *J Clin Ultrasound* 17:397, 1989.
52. Hertzberg BS, Bowie JD, Carroll BS, et al: Normal sonographic appearance of the fetal neck late in the first trimester: the pseudomembrane, *Radiology* 171:427, 1989.
53. Schmidt W, Yarkoni S, Crelin ES, et al: Sonographic visualization of physiologic anterior abdominal wall hernia in the first trimester, *Obstet Gynecol* 69:911, 1987.
54. Becker RH, Vonk R, Mende BC, et al: The relevance of placental location at 20-23 gestational weeks for prediction of placenta previa at delivery: evaluation of 8650 cases, *Ultrasound Obstet Gynecol* 17(6):496-501, 2001.
55. Lauria MR, Smith RS, Treadwell MC, et al: The use of second-trimester transvaginal sonography to predict placenta previa, *Ultrasound Obstet Gynecol* 8:337-340, 1996.
56. Neilson DR: Management of the large breech infant. A survey of 203 cases from Emanuel Hospital, *Am J Obstet Gynecol* 107:345, 1970.
57. Barkin SZ, Pretorius DH, Beckett MK, et al: Severe polyhydramnios: incidence of anomalies, *AJR Am J Roentgenol* 148:155, 1987.
58. Sivit CJ, Hill MC, Larsen JW, Lande IM: Second-trimester polyhydramnios: evaluation with US, *Radiology* 165(2):467, 1987.
59. Hashimoto B, Callen PW, Filly RA, et al: Ultrasound evaluation of polyhydramnios and twin pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 154:1069, 1986.
60. Mahony BS, Filly RA, Callen PW: Amnionity and chorionicity in twin pregnancies: prediction using ultrasound, *Radiology* 155:205, 1985.
61. Laing FC: Placenta previa: avoiding false-negative diagnoses, *J Clin Ultrasound* 9:109, 1981.
62. Zemlyn S: The effect of the urinary bladder in obstetrical sonography, *Radiology* 128:169, 1978.
63. Centers for Disease Control and Prevention: Update on Overall Prevalence of Major Birth Defects—Atlanta, Georgia, 1978-2005. January 11, 2008. Disponible en <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5701a2.htm>>.
64. Queisser-Luft A, Stopfkuchen H, Stolz G, et al: Prenatal diagnosis of major malformations: quality control of routine ultrasound examinations based on a five-year study of 20,248 newborn fetuses and infants, *Prenat Diagn* 18:567, 1998.
65. Sever L, Lynberg MC, Edmonds LD: The impact of congenital malformations on public health, *Teratology* 48:547, 1993.
66. Lynberg MC, Edmonds LD: Surveillance of birth defects. In Halperin W, Baker EL, Monson RR, editors: *Public Health Surveillance of Birth Defects*, New York, 1992, Van Nostrand Reinhold, pp 155-177.
67. Van Mieghem T, Hindryckx A, Van Calsteren K: Early fetal anatomy screening: who, what, when and why? *Curr Opin Obstet Gynecol* 27(2):143-150, 2015.
68. Bronshtein M, Zimmer EZ: Prenatal ultrasound examinations: for whom, by whom, what, when and how many? *Ultrasound Obstet Gynecol* 10:1, 1997.
69. Deleted in review.
70. Kuppermann M, Feeny D, Gates E, et al: Preferences of women facing a prenatal diagnostic choice: long-term outcomes matter most, *Prenat Diagn* 19:711, 1999.
71. Abramsky L, Fletcher O: Interpreting information: what is said, what is heard—a questionnaire study of health professionals and members of the public, *Prenat Diagn* 22:1188, 2002.
72. Filly RA, Benacerraf BR, Nyberg DA, et al: Choroid plexus cyst and echogenic intracardiac focus in women at low risk for chromosomal anomalies, *J Ultrasound Med* 23:447, 2004.
73. Doubilet PM, Copel JA, Benson CB, et al: Choroid plexus cyst and echogenic intracardiac focus in women at low risk for chromosomal anomalies: the obligation to inform the mother, *J Ultrasound Med* 23:883, 2004.
74. Filly RA: Echogenic intracardiac foci and choroid plexus cysts, *J Ultrasound Med* 23:1135, 2004, author reply 1138.
75. Lee MJ, Roman AS, Lusskin S, et al: Maternal anxiety and ultrasound markers for aneuploidy in a multiethnic population, *Prenat Diagn* 27:40, 2007.
76. Grimes DA, Snively GR: Patients' understanding of medical risks: implications for genetic counseling, *Obstet Gynecol* 93:910, 1999.
77. Shaw NJ, Dear PR: How do parents of babies interpret qualitative expressions of probability? *Arch Dis Child* 65:520, 1990.
78. Sanders RC: The effect of the malpractice crisis on obstetrical and gynecological ultrasound. In Chervenak F, editor: *Textbook of Obstetrical and Gynecological Ultrasound*, Boston, 1993, Little Brown, pp 263-276.
79. Black WC: How to evaluate radiology literature, *AJR Am J Roentgenol* 154:17, 1990.
80. Chervenak FA, Chervenak JL: Medical legal issues in obstetric ultrasound, *Clin Perinatol* 34:299-308, 2007.

Genética y diagnóstico prenatal

Mary E. Norton, Britton D. Rink

RESUMEN DE PUNTOS CLAVE

- En el 2-3% de los recién nacidos de la población se identifica una malformación congénita o una enfermedad genética al nacer.
- A pesar de los avances en genética, la causa de más de la mitad de las anomalías congénitas del ser humano sigue sin conocerse.
- Alrededor del 0,9% de los recién nacidos presentan anomalías cromosómicas, como anomalías del número y de la estructura de los cromosomas.
- El embrión es más sensible a los efectos teratogénicos entre las 3 y las 8 semanas de desarrollo.
- Entre las herramientas disponibles en la actualidad para la detección selectiva de la aneuploidía fetal se encuentran la detección selectiva de ADN libre, varias formas de detección selectiva de múltiples marcadores con análisis bioquímicos séricos maternos en el primer y segundo trimestre, y mediciones ecográficas como la translucencia nucal.
- La prevalencia de muchos trastornos monogénicos varía en función de la raza y el origen étnico, y las pruebas suelen recomendarse según los antecedentes del paciente.
- La detección selectiva ampliada de portadores, incluyendo paneles para el análisis simultáneo de un gran número de enfermedades genéticas, se utiliza cada vez más para la detección selectiva genética prenatal.
- La biopsia de las vellosidades coriónicas (BVC) y la amniocentesis se usan de forma rutinaria para los análisis diagnósticos prenatales y pueden proporcionar tejido para realizar pruebas como la hibridación fluorescente in situ (FISH), el cariotipo, el análisis de micromatrices cromosómicas (AMC) y las pruebas basadas en el ADN.
- Se estima que la tasa de abortos atribuibles a la BVC y la amniocentesis es de entre 1/500 y 1/1.000, y disminuye con la experiencia del profesional que las realiza.
- Muchas anomalías fetales estructurales se asocian con un mayor riesgo de aneuploidía, así como con variantes del número de copias detectables mediante micromatrices cromosómicas.

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

- Genética y defectos congénitos, 25
- Trastornos del desarrollo: causas, mecanismos y patrones, 25
- Defectos cromosómicos, 27**
 - Anomalías del número de cromosomas, 27
 - Trisomía 21*, 27
 - Trisomía 18*, 28
 - Trisomía 13*, 28
 - Síndrome de Turner (45,X)*, 28
 - Síndrome de Klinefelter (47,XXY)*, 28
 - Triploidía*, 29
 - Anomalías de la estructura cromosómica, 29
 - Otros tipos de reorganizaciones cromosómicas, 29
- Trastornos monogénicos, 29**
 - Herencia autosómica dominante, 31
 - Penetrancia y expresión*, 31
 - Enfermedades autosómicas recesivas, 32
 - Herencia ligada al X, 32
 - Otros mecanismos genéticos novedosos, 32
 - Herencia multifactorial, 33
- Teratología, 34**
 - Agentes teratogénicos conocidos, 35
 - Infecciones maternas, 35
 - Fármacos, 35
 - Radiación, 35
 - Factores maternos, 37
 - Factores mecánicos, 37
- Consejo genético, 37**
- Detección selectiva genética en el embarazo, 37**
 - Detección selectiva en portadores (heterocigotos) para las enfermedades monogénicas, 38
 - Enfermedad de Tay-Sachs*, 38
 - Fibrosis quística*, 38
 - Detección selectiva para los defectos congénitos estructurales, 40
 - Alfa-fetoproteína y defectos del tubo neural abiertos*, 40
 - Elevación de la alfa-fetoproteína sérica materna*, 41
 - Otras anomalías y elevación de la AFP*, 41
 - Aneuploidía de los cromosomas fetales*, 41
- Evaluación del riesgo en el primer trimestre, 42**
- Evaluación del riesgo en el segundo trimestre, 43**
 - «Marcadores blandos» ecográficos de aneuploidía, 43
- Evaluación del riesgo combinada en el primer y segundo trimestre, 43**
 - Detección selectiva del ADN libre, 43
- Detección selectiva prenatal en embarazos múltiples, 45**
- Complicaciones del tercer trimestre del embarazo después de las anomalías en la detección selectiva sérica, 45**
- Diagnóstico genético en el embarazo, 46**
 - Consejo genético antes de los procedimientos de diagnóstico prenatal, 46
 - Técnicas de diagnóstico prenatal, 46

Amniocentesis, 46

Biopsia de las vellosidades coriónicas, 47

Embarazos múltiples, 48

Tasa de abortos tras los procedimientos en los embarazos múltiples, 48

Interrupción selectiva del embarazo en gestaciones múltiples, 48

Análisis de la sangre fetal y otras biopsias de tejidos fetales, 48

Diagnóstico genético preimplantacional, 49

Análisis prenatales para la detección de malformaciones congénitas, 49

Técnicas de análisis genético, 50

Identificación cromosómica, 51

Hibridación fluorescente in situ, 51

Técnicas moleculares para el análisis del ADN, 51

Micromatrices cromosómicas, 52

Suele considerarse que las enfermedades genéticas son tan infrecuentes que el médico medio pocas veces las verá en su consulta. Sin embargo, el incremento de los conocimientos y los avances tecnológicos en el campo de los análisis genéticos ha demostrado que esto está muy lejos de la realidad. La disponibilidad del diagnóstico prenatal para un amplio rango de trastornos continúa incrementándose gracias a los avances de la genética. Además, se han realizado progresos en las pruebas de detección selectiva en la población para identificar a las parejas portadoras de una enfermedad genética. Las nuevas técnicas, como la detección selectiva del ADN libre, también han modificado significativamente el campo del diagnóstico prenatal. Estos avances en la detección selectiva y el diagnóstico prenatales significan que muchas más parejas de riesgo pueden tener hijos sanos. Además de la opción reproductiva, la detección selectiva en portadores y las pruebas de diagnóstico fetal proporcionan una gran oportunidad para la preparación de la familia y del lugar del parto en el caso del nacimiento de un feto con una enfermedad genética conocida.

La ecografía desempeña un papel central a la hora de realizar la detección selectiva y el diagnóstico prenatales. No solo es una herramienta clave para guiar los procedimientos de diagnóstico prenatal, sino que también se ha demostrado que la integración de un programa de diagnóstico prenatal basado en la genética aumenta la precisión del diagnóstico cuando se compara con la ecografía de forma aislada¹. En este capítulo se presenta una explicación de la genética, haciendo hincapié en los avances recientes que son relevantes para el diagnóstico prenatal, así como una descripción de las estrategias actuales de realización de pruebas genéticas. También se detalla el modo en el que la cooperación de la detección selectiva genética y la ecografía contribuyen a ofrecer un diagnóstico prenatal preciso.

Genética y defectos congénitos

Según la mayoría de los estudios, el 2-3% de los recién nacidos vivos tienen una malformación congénita². Cuando se consideran los defectos congénitos advertidos en los primeros años de la vida, esta incidencia casi se duplica. Con la disminución de la mortalidad infantil en Estados Unidos secundaria a las infecciones y la desnutrición, las malformaciones congénitas son en la actualidad una causa destacada de mortalidad infantil (>20%) y responsables de más del 30% de los ingresos en cuidados intensivos de lactantes³. Los defectos congénitos van desde deficiencias enzimáticas causadas por defectos monogénicos hasta asociaciones complejas de defectos estructurales. El continuum existente entre las anomalías puramente bioquímicas y los defectos congénitos estructurales abarca trastornos estructurales, funcionales, metabólicos y conductuales.

Los defectos congénitos se deben a la interacción entre la dotación genética del embrión y el entorno en el que se desarrolla. La información básica para el desarrollo está codificada en genes, pero el genotipo está sujeto a influencias ambientales que pueden interferir en el fenotipo observado. En algunos casos, la información genética se expresa con independencia del entorno, mientras que, en otros, las causas ambientales interfieren en el desarrollo fisiológico a pesar de un genotipo normal. Aunque algunos procesos son sobre todo ambientales y otros principalmente genéticos, las distinciones entre ambos no son perfectas.

A pesar de los considerables avances y la investigación realizada en las últimas décadas, la causa de más de la mitad de las anomalías congénitas del ser humano sigue sin conocerse. De las que tienen una

causa identificada, alrededor del 15-20% son enfermedades genéticas autosómicas y el 20% son de origen citogenético. Menos del 1% de las anomalías se atribuyen a medicaciones teratogénicas. Algunos de los defectos restantes se asocian a otras exposiciones ambientales durante el embarazo, como agentes infecciosos (3%), enfermedades maternas (4%), problemas mecánicos (1-2%), irradiación y causas ambientales desconocidas. El resto responde a causas desconocidas o complejas (multifactoriales, poligénicas, errores espontáneos del desarrollo e interacciones sinérgicas de teratógenos) (fig. 2-1)^{3,4}.

Trastornos del desarrollo: causas, mecanismos y patrones

Los especialistas en dismorfología suelen clasificar los errores de la morfogénesis en función de la patogenia subyacente (fig. 2-2). Las *malformaciones* son defectos de la estructura de un órgano secundarios a una anomalía primaria específica del desarrollo, como una cardiopatía congénita o un defecto del tubo neural (DTN). Las *deformaciones* son anomalías de la forma, la estructura o la posición causadas por fuerzas mecánicas como un moldeado o tensiones intrauterinas. Los factores causantes de deformaciones pueden ser extrínsecos (p. ej., oligohidramnios debido a la rotura de membranas) o intrínsecos (p. ej., oligohidramnios debido a la agenesia renal). Las deformaciones también pueden producirse en la etapa posnatal; por ejemplo, un lactante puede desarrollar una cabeza aplanada por dormir en la misma posición. Una *disrupción* es un defecto morfológico que se debe a la alteración de un tejido previamente normal. Las disrupciones pueden deberse a fuerzas extrínsecas, interferencias internas con un proceso del desarrollo o alteraciones vasculares. Como ejemplos de disrupciones pueden citarse las amputaciones debidas a bridas amnióticas, así como la gastrosquisis y la porencefalia, atribuidas ambas a alteraciones vasculares intrauterinas.

Una *secuencia* es un patrón de anomalías múltiples secundarias a una anomalía o factor mecánico primario único; puede ser una malformación, deformación o disrupción. Un ejemplo es la secuencia de Potter,

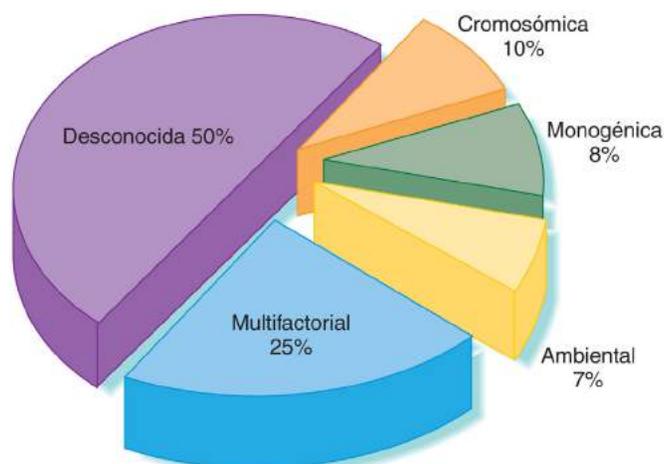
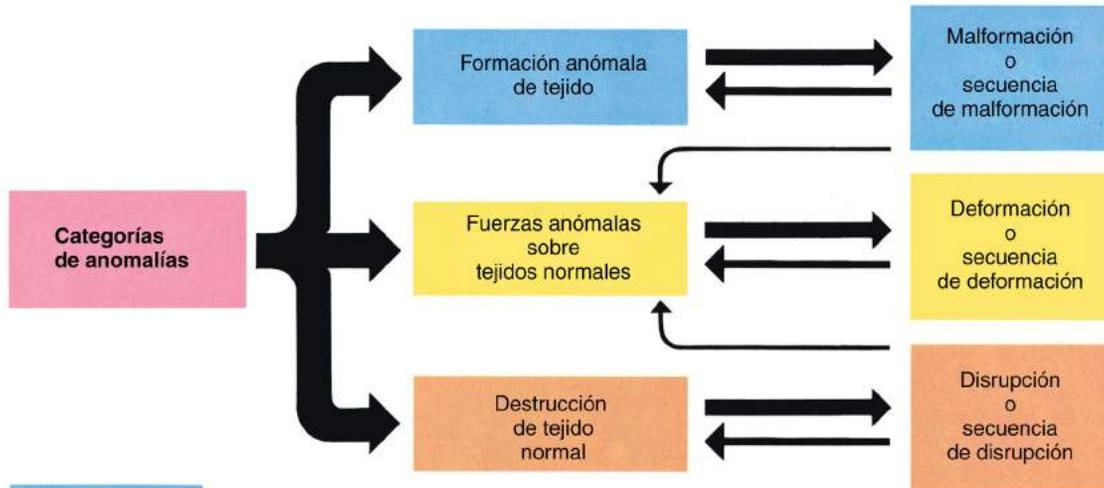


FIGURA 2-1 Prevalencia de enfermedades genéticas en la población. (De Carlson BM: Human Embryology and Developmental Biology, 3.ª ed. Filadelfia, Mosby/Elsevier, 2004, reproducida con autorización.)

Errores de la morfogénesis



Malformación

Etiología

- Cromosómica
- Genética
- Teratogénica
- Desconocida

→ Error morfogénico → Defecto estructural primario

Estructura en desarrollo → **Defecto de cierre del tubo neural** → **Mielomeningocele (malformación)**

Deformación

Etiología

- Extrínseca (tensiones sobre el feto)
- Intrínseca (acinesia fetal)

→ Fuerza anómala → Estructura o posición alterada

Estructura desarrollada normalmente → **Fuerza intrauterina** → **Pies zambos (deformación)**

Disrupción

Etiología

- Vascular
- Compresiva
- Rotura

→ Oclusión vascular / Fuerza anómala → Destrucción tisular

Estructura desarrollada normalmente → **Fuerzas destructivas** → **Déficit de reducción de una extremidad (disrupción)**

JOHN A. CRAIG MD
© CIBA-GEIGY

FIGURA 2-2 Errores de la morfogénesis. Véase el texto para más explicaciones. (De Nyhan WL: Structural Abnormalities: Clinical Symposia. CIBA-GEIGY, Vol. 42, N.º 2, 1990, lámina 1, reproducida con autorización.)

en la que un oligohidramnios de cualquier causa provoca características similares de compresión fetal: rasgos faciales típicos y posición anómala de las manos y los pies. Un *síndrome* es un patrón de anomalías múltiples de las que se sabe que tienen una causa específica común, como el síndrome de Down (SD), que está causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21. Por último, el término *asociación* se emplea para identificar la aparición conjunta de dos o más características con más frecuencia de lo esperado por el azar solo, pero para las que no se ha demostrado una etiología. Un ejemplo habitual es la asociación VACTERL (anomalías Vertebrales, Atresia anal, anomalías Cardíacas, fístula Traqueoesofágica con atresia Esofágica, anomalías Renales y anomalías de las extremidades [*Limbs*]). Este término no implica una causa subyacente específica, sino que más bien incita a buscar otros defectos particulares cuando se identifica un componente de la asociación.

DEFECTOS CROMOSÓMICOS

Las anomalías cromosómicas se producen en alrededor del 0,9% de los recién nacidos, y se estima que al menos el 10-15% de las concepciones presentan anomalías cromosómicas. Estas anomalías son la causa principal de abortos, y al menos el 95% de las concepciones con anomalías cromosómicas culminan en aborto antes del término de la gestación. Las anomalías que se observan en los abortos difieren de las que se encuentran en lactantes nacidos vivos porque las anomalías cromosómicas más graves provocan una interrupción precoz del desarrollo, mientras que las menos graves dan lugar a fenotipos más leves que permiten la supervivencia hasta una fase más avanzada de la gestación o incluso que el feto nazca con vida. Las anomalías más frecuentes en abortos espontáneos durante el primer trimestre son 45,X y 47,+16 (trisomía 16). La trisomía 16 total o completa nunca se observa en nacidos vivos, mientras que menos del 1% de las concepciones con dotación 45,X sobreviven hasta el término de la gestación.

Las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales. Pueden afectar a uno o más autosomas (cromosomas numerados del 1 al 22), cromosomas sexuales o a ambos simultáneamente. La *aneuploidía* es la presencia de un número anómalo de cromosomas, y casi siempre se asocia a anomalías del desarrollo físico y cognitivo. Las *translocaciones* (intercambio de segmentos entre cromosomas no homólogos) son relativamente frecuentes, y pueden ser equilibradas (en las que está presente la cantidad apropiada de material cromosómico, pero reorganizado) o no equilibradas (en las que se gana o pierde parte del material cromosómico). Las personas con una translocación equilibrada tienen un fenotipo normal en la mayoría de los casos, a menos que la rotura para la reorganización se produzca en un gen crítico y altere su función. Las que tienen una reorganización no equilibrada tienen en la mayoría de los casos consecuencias fenotípicas, como discapacidad intelectual y malformaciones congénitas estructurales debido a que son trisómicas para un segmento y monosómicas para otro. Muchas translocaciones autosómicas son únicas, con una cierta variación en la expresión del material genético adicional o ausente. Una *translocación robertsoniana* es una reorganización que implica a cualquiera de los cinco cromosomas acrocéntricos, es decir, 13, 14, 15, 21 y 22. La incidencia de translocaciones robertsonianas en la población general es de 1/1.000 y confiere un mayor riesgo de aparición de las trisomías relevantes (sobre todo trisomías 21 y 13) en la descendencia de los portadores equilibrados. Los portadores equilibrados tienen un fenotipo normal y a menudo sólo descubren su reorganización cuando tienen un embarazo con un cariotipo anómalo, abortos de repetición o infertilidad masculina⁵.

Anomalías del número de cromosomas

La aneuploidía es el tipo de anomalía cromosómica con relevancia clínica más habitual. Aparece en el 3-4% de los embarazos reconocidos. La no disyunción en la mitosis o meiosis es la causa de la mayoría de las aneuploidías. Se sabe que la no disyunción meiótica materna aumenta con la edad de la madre, por lo que el riesgo de descendencia aneuploide también se incrementa con la mayor edad materna (tabla 2-1). Tanto la

TABLA 2-1 Riesgo de anomalías cromosómicas en lactantes nacidos vivos

Edad materna (años)	Riesgo de síndrome de Down	Riesgo total de anomalías cromosómicas*
20	1/1.667	1/526
21	1/1.667	1/526
22	1/1.429	1/500
23	1/1.429	1/500
24	1/1.250	1/476
25	1/1.250	1/476
26	1/1.176	1/476
27	1/1.111	1/455
28	1/1.053	1/435
29	1/1.000	1/417
30	1/952	1/384
31	1/909	1/384
32	1/769	1/323
33	1/625	1/286
34	1/500	1/238
35	1/385	1/192
36	1/294	1/156
37	1/227	1/127
38	1/175	1/102
39	1/137	1/83
40	1/106	1/66
41	1/82	1/53
42	1/64	1/42
43	1/50	1/33
44	1/38	1/26
45	1/30	1/21
46	1/23	1/16
47	1/18	1/13
48	1/14	1/10
49	1/11	1/8

*47XXX excluido para las edades de 20 a 32 años (datos no disponibles).
Modificada de las siguientes fuentes: Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM: Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. JAMA 249:2034, 1983 (edades 33-49); Hook EB: Rates of chromosomal abnormalities at different maternal ages. Obstet Gynecol 58:282, 1981.

trisomía (presencia de tres copias de un cromosoma individual) como la monosomía (presencia de una única copia de un cromosoma) suelen tener consecuencias fenotípicas significativas. La monosomía es menos frecuente que la trisomía, porque esta situación suele ser incompatible con la vida. En teoría, puede producirse una trisomía o monosomía de cualquier cromosoma, pero en la práctica algunas son mucho más frecuentes que otras (tabla 2-2). Esto se debe a que la mayoría de las aneuploidías son incompatibles con la vida, y los embriones aneuploides sufren un aborto espontáneo en una fase muy precoz de la gestación. Algunas anomalías cromosómicas, como, por ejemplo, la trisomía 8, se observan al nacer solo en forma de mosaico y es probable que la trisomía completa sea mortal. El *mosaicismo* se define como la presencia de dos líneas celulares diferentes con genotipos distintos en el mismo individuo. Esta situación no siempre es perjudicial, pero puede dar lugar a un fenotipo anómalo dependiendo del grado y del tipo de tejido afectado. La poliploidía (presencia de uno o varios juegos completos adicionales de cromosomas) también es posible, pero no es compatible con la supervivencia a largo plazo.

Trisomía 21

La aneuploidía más frecuente que se detecta al nacer es la trisomía 21, que se presenta en alrededor de 1/700 nacidos vivos (fig. 2-3). La trisomía 21 se produce por la no disyunción materna durante la

TABLA 2-2 Frecuencia de trastornos cromosómicos específicos en la población

Trastorno	Frecuencia por 1.000 nacidos vivos*
Trisomía 21	1,5
Trisomía 18	0,12
Trisomía 13	0,07
47,XXY (síndrome de Klinefelter)	1,5
45,X (síndrome de Turner)	0,4
Síndrome XYY	1,5
Síndrome XXX	0,65

*Nacimientos del sexo apropiado solo para las anomalías de los cromosomas sexuales.

De Harper PS: Practical Genetic Counseling, 6.ª ed. Londres, Arnold Publishers, 2004, pág. 66.

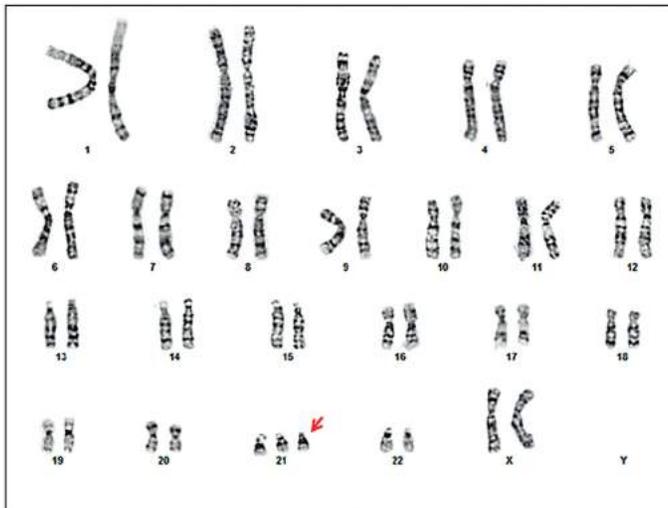


FIGURA 2-3 Cariotipo de la trisomía 21. Cariotipo de bandas G de una mujer con trisomía 21 (síndrome de Down; 47,XX, + 21). (Cortesía del Dr. Jingwei Yu, University of California, San Francisco, California.)

meiosis en el 95% de los casos de SD; el resto de casos se debe a translocaciones que afectan al cromosoma 21. El análisis del cariotipo del individuo afectado puede diferenciar si la causa es la no disyunción o la translocación. Los individuos con SD de cualquier causa tienen un fenotipo característico, con rasgos faciales distintivos como hipoplasia del tercio medio facial, fisuras palpebrales orientadas hacia arriba, talla baja, braquicefalia, cuello corto con piel redundante en la nuca, manos anchas y cortas con un único pliegue palmar transversal e hipotonía. Otras características son la discapacidad intelectual, un riesgo mayor de leucemia mieloide aguda en los primeros 3 años de vida y disfunción tiroidea. El 44-58% de los recién nacidos afectados tienen cardiopatías congénitas (CC), que contribuyen de forma importante a la morbilidad y mortalidad^{6,7}. Otras anomalías congénitas estructurales asociadas con este diagnóstico son la hidronefrosis y la atresia duodenal.

El riesgo de recurrencia de trisomía 21 (o de otras trisomías autosómicas) es de alrededor del 1% después de que una pareja tenga un hijo con esta aneuploidía relacionada con una no disyunción. Aunque a menudo se solicita, no existen indicaciones para realizar una evaluación cromosómica en los progenitores después del nacimiento de un niño con trisomía 21, a menos que se deba a una translocación. Los antecedentes de SD en cualquier familiar no aumentan el riesgo de tener un hijo con una anomalía cromosómica, puesto que no existe una translocación familiar.

Trisomía 18

La trisomía 18 aparece en alrededor de 1/8.000 nacidos vivos, pero es mucho más frecuente en la concepción, y alrededor del 95% de los casos culminan en abortos espontáneos o en mortinatos. La supervivencia posnatal es baja, y la mayoría de los recién nacidos vivos fallecen en las primeras fases de la lactancia. Entre los hallazgos característicos se encuentran las malformaciones cardíacas, la discapacidad intelectual grave, el retraso del crecimiento, un occipucio prominente, dolicocefalia, hipoplasia mandibular, esternón corto, manos en puño con cabalgamiento de los dedos y pie en mecedora. Los quistes de los plexos coroides se observan con más frecuencia en esta población, aunque la mayoría de los fetos que tienen estos quistes no son aneuploides.

Trisomía 13

La trisomía 13 se produce en alrededor de 1/20.000 nacidos vivos. La tasa de mortinatos en los embarazos con este diagnóstico es elevada y los nacidos vivos suelen fallecer al comienzo de la lactancia. El fenotipo consiste en defectos de la línea media, entre los que se incluyen malformaciones graves del sistema nervioso central (SNC) como holoprosencefalia, discapacidad intelectual grave, retraso del crecimiento, labio leporino y fisura palatina, microftalmía, onfalocelo, polidactilia, manos en puño con cabalgamiento de los dedos, CC y anomalías renales como poliquistosis renal.

Síndrome de Turner (45,X)

Aunque la monosomía para un cromosoma completo es casi siempre mortal, una excepción destacada es la monosomía X (45,X), que ocasiona el síndrome de Turner. La incidencia de esta afección se estima en un 1-2% de todas las concepciones, pero la mayoría acaban en un aborto, lo que culmina en una frecuencia de 1/2.000-3.000 nacidos vivos. Las mujeres con síndrome de Turner tienen un fenotipo característico consistente en talla baja, cuello alado, linfedema periférico al nacer, CC y anomalías renales. Otras características son disgenesia ovárica con fracaso del desarrollo de las características sexuales secundarias e infertilidad asociada. En el período prenatal, los fetos con síndrome de Turner suelen mostrar una translucencia nucal aumentada o higroma quístico, linfangiectasia, anomalías renales estructurales y CC, en especial lesiones obstructivas del lado izquierdo, como coartación aórtica. Las mujeres con síndrome de Turner suelen tener una inteligencia normal, aunque pueden mostrar discapacidades específicas del aprendizaje.

Las anomalías cromosómicas que causan síndrome de Turner son variables. Solo alrededor del 50% de las pacientes tienen un cariotipo 45,X no mosaico. Alrededor del 30-40% de los casos presentan mosaicismo, que en la mayoría de las ocasiones es 45,X/46,XX o 45,X/46,XY. Las pacientes con un cromosoma Y pueden tener genitales ambiguos y presentan un riesgo de desarrollar un gonadoblastoma en sus gónadas disgenéticas. Las anomalías estructurales del cromosoma X se observan en el 10-20% de los casos y suelen implicar un mosaicismo. El hecho de que estas pacientes tengan más de una línea celular puede explicar la variabilidad del fenotipo de las personas afectadas con el síndrome de Turner. A diferencia de otros diagnósticos descritos, la no disyunción que causa con más frecuencia síndrome de Turner es de origen paterno y no se asocia con la edad de ninguno de los progenitores. No hay un mayor riesgo de que en los embarazos posteriores el feto tenga una anomalía cromosómica.

Síndrome de Klinefelter (47,XXY)

El síndrome de Klinefelter (47,XXY) se produce en alrededor de 1/1.000 varones nacidos y es una causa frecuente de hipogonadismo primario. Los varones con este síndrome tienden a ser altos, con piernas y brazos largos. Tienen hipoplasia testicular y esterilidad, debido a la atrofia de los túbulos seminíferos. La ginecomastia aparece en alrededor del 30% de los casos. Existe un mayor riesgo de discapacidades del aprendizaje, y el coeficiente intelectual (CI) suele ser alrededor de 10-15 puntos más bajo que el de los hermanos no afectados, aunque los varones con síndrome

de Klinefelter no suelen mostrar un retraso mental significativo. Dado que el trastorno a menudo es sutil, los varones suelen diagnosticarse por primera vez en las clínicas de infertilidad. Esta anomalía no suele identificarse mediante la ecografía prenatal porque no se asocia con anomalías congénitas estructurales. En el contexto prenatal, el síndrome de Klinefelter se identifica en la mayoría de los casos de forma casual al realizar una prueba diagnóstica durante el embarazo por otra indicación.

Triploidía

La triploidía es un tipo de poliploidía que se define como la presencia de un juego adicional completo de cromosomas (69 cromosomas por célula). La triploidía suele ser una anomalía mortal y pocas veces se describe en nacidos vivos. De los fetos con triploidía que han nacido vivos, los que han sobrevivido más tiempo han vivido menos de 1 año⁸. Las anomalías congénitas observadas en la triploidía son micrognatia, frente prominente, macrocefalia relativa, orejas malformadas de implantación baja, microftalmía, hipertelorismo, labio leporino y fisura palatina, onfalocelo, sindactilia y desarrollo asimétrico.

El juego adicional de cromosomas en los embarazos triploides puede ser de origen materno o paterno. La triploidía de origen materno se debe a la fertilización de un óvulo diploide por un espermatozoide haploide y puede dar lugar a un cariotipo XXX o XXY. La triploidía de origen paterno puede deberse a la fecundación de un óvulo haploide por un espermatozoide diploide o por dos espermatozoides haploides, y puede dar lugar a un cariotipo XXX, XXY o XYY.

El fenotipo de los embarazos triploides depende del origen paterno o materno del juego extra de cromosomas. En las triploidías con un juego extra de cromosomas paternos, el feto está bien formado, la placenta muestra anomalías y puede producirse una mola hidatiforme parcial. Por definición, todos los embarazos molares parciales son triploides, pero no todos los fetos triploides tienen una placenta molar. En caso de que el juego adicional de cromosomas sea de origen materno, el feto suele mostrar un crecimiento intrauterino retardado y la placenta es pequeña y no quística⁹⁻¹¹.

Anomalías de la estructura cromosómica

Hay muchos tipos de anomalías de la estructura cromosómica, pero todas suelen deberse a la rotura cromosómica, seguida de su recombinación en una configuración anómala. De forma global, las anomalías estructurales cromosómicas se producen en alrededor de 1/375 recién nacidos. Las translocaciones recíprocas suponen un intercambio de segmentos entre cromosomas no homólogos. Estas reorganizaciones son relativamente frecuentes y pueden ser equilibradas (es decir, está presente una cantidad apropiada de material cromosómico), que suelen dar lugar a un feto normal, o no equilibradas, en las que se gana o se pierde parte del material cromosómico, por lo que el feto tendrá anomalías. Las personas que son portadoras de translocaciones equilibradas tienen un mayor riesgo de que su descendencia presente reorganizaciones no equilibradas, lo que causa una disminución de la fertilidad y un mayor riesgo de malformaciones estructurales o discapacidad intelectual en dicha descendencia.

La translocación robertsoniana es una anomalía en la que los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos (cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22) se fusionan y los dos brazos cortos correspondientes se pierden. Debido a que los brazos cortos de estos cromosomas no contienen material genético esencial (están compuestos por múltiples copias de genes de ARN ribosómico), la pérdida de este material no provoca un fenotipo anómalo en un portador de una translocación robertsoniana equilibrada. El fenotipo de una translocación robertsoniana no equilibrada es un aborto o un niño con una trisomía, como la trisomía 21 o la trisomía 13 debida al material adicional. La translocación robertsoniana más frecuente afecta a los cromosomas 12 y 21, y es responsable de alrededor del 5% de los casos de SD. La recurrencia del SD con translocación depende de si la translocación se heredó de un progenitor portador. En el 75% de los casos la translocación es de novo y el riesgo de recurrencia es muy bajo (<1%). Si la translocación se heredó de

TABLA 2-3 Síndromes frecuentes de microdelección

Síndrome	Localización	Frecuencia
Prader-Willi	15q11-13	1/10.000-1/30.000
Angelman	15q11-13	1/12.000-1/20.000
Velocardiofacial, DiGeorge	22q11.2	1/4.000
Smith-Magenis	17p11.2	1/15.000-1/25.000
Williams	7q11.23	1/7.500
Alagille	20p12	1/30.000-1/50.000
Rubinstein-Taybi	16p13.3	1/100.000
WAGR*	11p13	1/40.000
Miller-Dieker	17p13.3	1/85.000
Wolf-Hirschhorn	4p16.3	1/50.000
Maulido de gato	5p15.2	1/20.000-1/50.000
Retinoblastoma	13q14.2	1/15.000-1/20.000

*Tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias, retraso mental.

un progenitor portador de una translocación 14;21 equilibrada, existe un 10% de probabilidad de recurrencia si la portadora es la madre y alrededor de un 2% si es el padre.

Cuando se identifica una translocación equilibrada u otras reorganizaciones en un feto en el momento del diagnóstico prenatal, se recomienda realizar el análisis de los progenitores. Si la translocación se ha heredado de un padre con un fenotipo normal, podría predecirse que el feto será normal. Si la translocación se produce como un fenómeno de novo, existe la posibilidad de que se duplique aproximadamente el riesgo de base de la anomalía fenotípica. Esto se atribuye a un desequilibrio cromosómico sutil y no detectado, o a la interrupción de los genes en el punto o puntos de rotura.

Otros tipos de reorganizaciones cromosómicas

Además de las translocaciones, existen otros tipos de reorganizaciones cromosómicas no equilibradas, entre las que se encuentran las *delecciones*, donde se produce la pérdida de un segmento cromosómico y que dan lugar a una monosomía parcial. Estas delecciones pueden afectar a uno o a muchos genes y son responsables de varios síndromes de microdelección (tabla 2-3). Uno de los más frecuentes es el síndrome de delección 22q, que se produce en alrededor de 1/4.000 nacidos vivos. La delección 22q es una causa relativamente habitual de CC, sobre todo anomalías del tronco, como tronco arterioso y tetralogía de Fallot. Otras características son fisura palatina, incompetencia velofaríngea, malformaciones renales, rasgos faciales característicos, inmunodeficiencia, hipocalcemia y dificultades de aprendizaje. La mayoría de los individuos (93%) tienen una delección de novo, que se identifica por micromatrices o FISH. Cuando se diagnostica esta anomalía en un individuo, se recomienda analizar a los progenitores debido a la expresividad variable en una familia y a la pequeña probabilidad de que uno de los progenitores sea un portador con una afectación más leve.

También se producen *duplicaciones* de un segmento cromosómico, lo que produce una trisomía parcial. El tamaño y la región de la duplicación confieren un riesgo de anomalías fenotípicas, que van de la normalidad a defectos estructurales significativos y discapacidad intelectual.

TRASTORNOS MONOGÉNICOS

Muchas enfermedades genéticas significativas se producen por una mutación de un único gen. Gregor Mendel fue el primero en describir los principios de la segregación y la mezcla independiente de los genes en sus famosos experimentos con guisantes de jardín. Estos trabajos dieron lugar a las descripciones clásicas de herencia autosómica dominante (AD) y autosómica recesiva (AR). La herencia ligada al X se produce con afecciones codificadas en el cromosoma X y puede ser recesiva o dominante. En la figura 2-4 se muestran los modos de herencia; en la

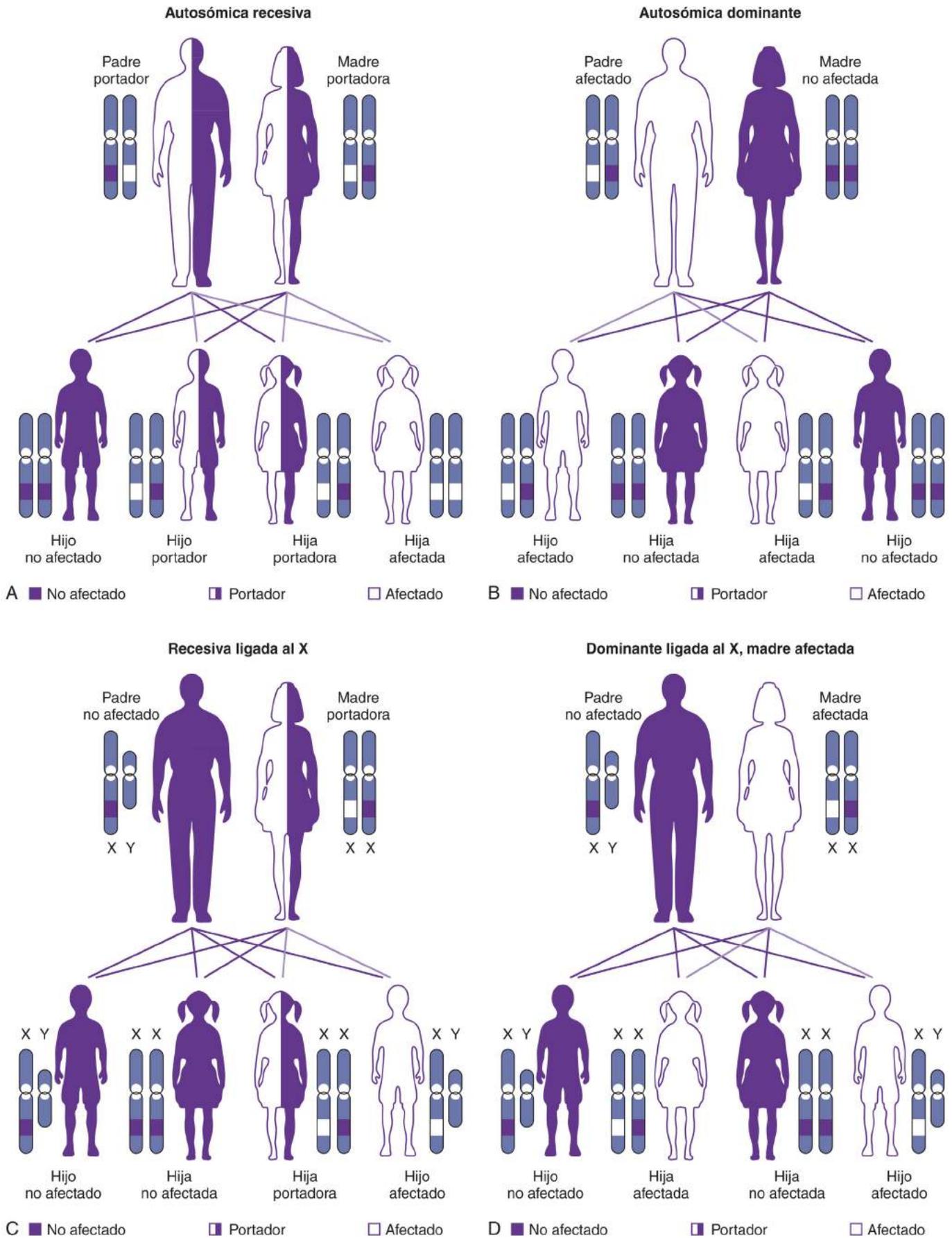


FIGURA 2-4 Modos de herencia: **A**, autosómica recesiva; **B**, autosómica dominante; **C**, recesiva ligada al X; y **D**, dominante ligada al X. Véase la explicación en el texto.

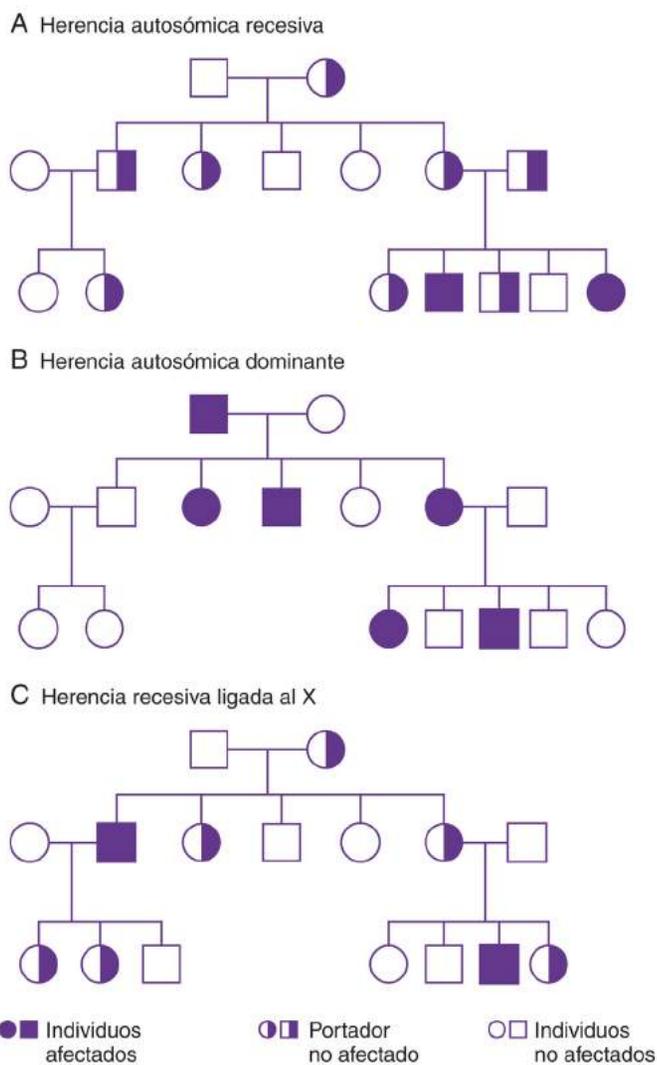


FIGURA 2-5 Árboles genealógicos que muestran los modos de herencia. **A**, Herencia autosómica recesiva. **B**, Herencia autosómica dominante. **C**, Herencia recesiva ligada al X. Véanse más detalles en el texto.

figura 2-5 se muestran árboles genealógicos que ilustran los modos de herencia.

La conclusión del proyecto genoma humano en 2003 supuso un capítulo épico a la hora de sentar las bases del estudio de los genes humanos y del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades genéticas. Aunque el genoma humano ya se ha secuenciado, aún no se sabe cómo funcionan la mayoría de los genes tanto en condiciones de salud como de enfermedad. Sin embargo, se ha adquirido una mayor comprensión sobre la complejidad de la genética humana. Respecto a la genética clínica, se ha incrementado en gran medida la comprensión de la heterogeneidad genética y la asociación de un gen con la enfermedad, que no siempre es totalmente nítida. En la actualidad se sabe que las mutaciones en más de un locus génico pueden ocasionar el mismo fenotipo, y que múltiples fenotipos distintos pueden estar originados por mutaciones en el mismo gen. Los fenotipos también se deben a la interacción del genotipo con el entorno (incluyendo otros genes), y los avances logrados en la tecnología genética han descubierto muchos fenómenos que hacen de la genética una disciplina aún más fascinante y mucho más compleja.

Herencia autosómica dominante

En la herencia AD, las personas afectadas son heterocigóticas para un alelo anómalo que transmiten al 50% de su descendencia, con independencia del sexo. De forma global, alrededor de 1/200 personas presentan

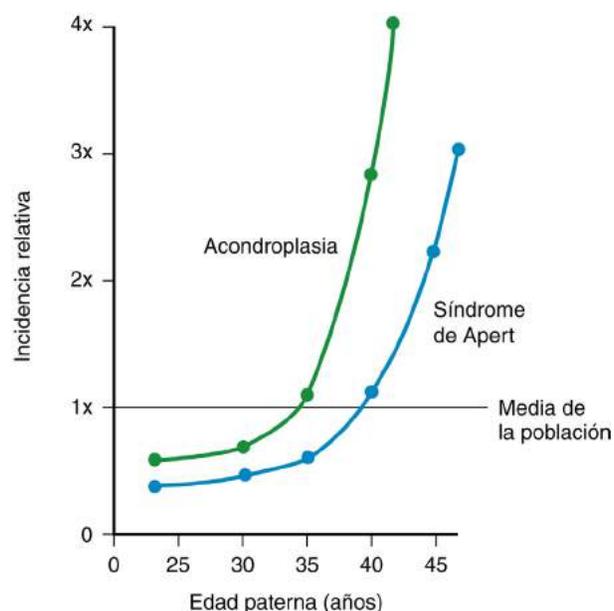


FIGURA 2-6 Edad paterna y riesgo de trastornos autosómicos dominantes. (Modificada de Carlson BM: Human Embryology and Developmental Biology, 3.ª ed. Filadelfia, Mosby/Elsevier, 2004.)

una enfermedad AD, aunque cada enfermedad individual suele ser infrecuente.

En teoría, la herencia AD es evidente, pero en realidad existen muchos factores que afectan a la expresión génica y que pueden complicar en gran medida la evaluación de estos casos. El consejo a las familias respecto a las enfermedades AD requiere considerar mecanismos como la frecuencia de mutaciones de novo, el mosaicismo, las enfermedades con una edad tardía o variable de inicio, la penetrancia incompleta y la expresividad variable. Las enfermedades AD pueden heredarse de un progenitor afectado o deberse a una mutación de novo. El riesgo varía con cada afección específica. La edad de los progenitores tiene un efecto demostrable sobre la tasa de estas mutaciones de novo (fig. 2-6) y se asocia con un mayor riesgo de enfermedades AD, como acondroplasia y neurofibromatosis (NF). No se recomienda ninguna prueba actual de detección selectiva ni diagnóstica en los varones a partir de 45 años, pero está indicado el consejo genético, la ecografía sistemática y la explicación de este fenómeno.

Si la enfermedad se produce debido a una mutación de novo, el riesgo de recurrencia en un hermano suele ser bajo. Sin embargo, un individuo puede ser mosaico para una mutación AD, lo que significa que existen células con más de una constitución genética. Si hay un mosaicismo de la línea germinal, un individuo aparentemente no afectado tendrá un mayor riesgo de que su descendencia esté afectada. Se cree que el mosaicismo de la línea germinal se produce en alrededor de un 16% de los casos de la osteogénesis imperfecta de tipo II, que es una enfermedad perinatal mortal, así como en afecciones ligadas al X, como la distrofia muscular de Duchenne y la hemofilia A. Esto significa que la tasa de recurrencia está aumentada y es de alrededor del 1,3-4% en la osteogénesis imperfecta¹².

Penetrancia y expresión

Otros elementos que complican aún más el consejo sobre el riesgo de recurrencia y la evaluación clínica de las enfermedades AD son los fenómenos de penetrancia y expresión variable. Una persona concreta puede tener un genotipo patológico, pero puede que no exprese el fenotipo si la enfermedad no tiene una penetrancia del 100%, como sucede con el retinoblastoma, que solo afecta al 90% de las personas que heredan la mutación causal. La edad también es una consideración destacada, porque una enfermedad como la poliquistosis renal tiene una penetrancia del 80-90% hacia los 20 años de edad y de casi el 100% a los

30 años de edad, pero solo con unas pruebas de imagen exhaustivas de los riñones¹³. Una enfermedad también puede presentar una expresión variable entre las personas afectadas, incluso en una familia. Puede que se requieran exploraciones físicas y radiológicas dirigidas, así como otros estudios para identificar las características de una enfermedad en los familiares en situación de riesgo; la NF es un ejemplo notable. Básicamente, todas las personas que heredan una mutación en el gen NF tienen varios síntomas clínicos, aunque pueden oscilar de manifestaciones exclusivamente cutáneas leves a múltiples neurofibromas debilitantes. Está indicado derivar a un genetista a las familias en las que se identifica un riesgo de enfermedades hereditarias.

Enfermedades autosómicas recesivas

Las enfermedades AR suelen describirse como aquellas en las que deben estar presentes dos mutaciones génicas para que se manifieste la afección. Estos trastornos suelen ser más frecuentes en personas cuyos dos progenitores sanos portan una mutación en el mismo gen recesivo. El riesgo de recurrencia para estos progenitores portadores es del 25% en cada embarazo. Dado que la frecuencia de portadores de una enfermedad en particular suele ser baja, estos trastornos aparecen más frecuentemente sin antecedentes familiares previos. Se pueden identificar múltiples individuos afectados en una familia, pero habitualmente no en varias generaciones a menos que exista consanguinidad o que la enfermedad sea particularmente frecuente. La consanguinidad incrementa el riesgo de tener descendencia con enfermedades AR, debido al material genético compartido en el seno de la familia. Los progenitores que son primos hermanos tienen un mayor riesgo de tener un hijo afectado con una anomalía genética o congénita grave, que se estima en un 6%, lo que supone el doble de la tasa de fondo.

Una vez más, los avances de la genética están permitiendo evidenciar un mayor número de excepciones a las reglas tradicionales de la herencia AR. En la actualidad se puede apreciar que los portadores de muchas de estas enfermedades pueden tener síntomas sutiles. Ejemplo de ello es la fibrosis quística (FQ), en la que los portadores masculinos pueden tener una mayor susceptibilidad a la pancreatitis crónica y a la ausencia bilateral de los conductos deferentes^{14,15}. De forma similar, los portadores de la drepanocitosis pueden sufrir infartos esplénicos a altitudes elevadas y tienen un mayor riesgo de infección del tracto urinario en la gestación.

Las enfermedades AR muestran una variación mucho menor de la expresión, y es infrecuente encontrar una falta de penetrancia, por lo que el consejo genético es mucho más sencillo en estas afecciones. La heterogeneidad genética debida a más de un locus causante, o a múltiples alelos en un solo locus, es la causa principal de la variación de la gravedad en un trastorno único.

Herencia ligada al X

Las enfermedades ligadas al X pueden ser dominantes o recesivas. La mayoría de ellas son recesivas y tradicionalmente se considera que solo afectan a varones cuyas madres son portadoras sanas. Debido a que las mujeres poseen dos cromosomas X, mientras que los varones solo tienen uno, un cromosoma X se inactiva de forma aleatoria en una fase precoz del desarrollo embrionario, lo que permite que las mujeres sintetizen las mismas cantidades de productos génicos ligados al X que los varones (hipótesis de Lyon). Debido a que la inactivación del X es aleatoria, algunas mujeres heterocigóticas portadoras de enfermedades ligadas al X inactivarán sobre todo sus cromosomas portadores del alelo normal, por lo que serán sintomáticas, debido a la inactivación sesgada del X. Esto es lo que sucede en la hemofilia A, en la que algunos portadores presentan un trastorno hemorrágico leve debido a la menor concentración del factor VIII. Estas mujeres afectadas tienen síntomas que suelen ser más leves que sus homólogos masculinos, aunque no siempre. En las enfermedades recesivas ligadas al X aisladas es útil cuando es posible determinar si un caso aislado representa una mutación de novo o si la madre es portadora. Cuando se dispone de diagnóstico molecular o de otros métodos de detección de portadores, la situación se puede aclarar. Sin embargo, no siempre se dispone de estas pruebas

para todas las afecciones, y a menudo se deben determinar los riesgos en función del análisis del árbol genealógico y mediante la consideración de otros factores, como el número de varones no afectados en el árbol genealógico. La secuenciación genómica cada vez está más disponible para identificar mutaciones genéticas en individuos en quienes se sospecha una enfermedad genética.

Las enfermedades dominantes ligadas al X son menos frecuentes que las enfermedades recesivas ligadas al X, y algunas de estas afecciones son mortales en los varones. Entre los ejemplos pueden citarse el síndrome de Rett, la incontinencia de pigmento y el síndrome de Aicardi. El síndrome de Aicardi es un trastorno infrecuente que afecta sobre todo al sistema nervioso central (SNC) y cursa con agenesia del cuerpo calloso, microftalmía y espasmos infantiles. Cuando nace un niño afectado por esta enfermedad a partir de unos progenitores sanos, es probable que se deba a una mutación de novo, y el riesgo de recurrencia es bajo, aunque hay que valorar la posibilidad de un mosaicismo de la línea germinal.

El síndrome del X frágil, que es la forma más frecuente de retraso mental hereditario, es un trastorno relevante que muestra una herencia ligada al X. El síndrome del X frágil se caracteriza no solo por retraso mental, sino también por dificultades conductuales, como autismo y rasgos dismórficos específicos. El cuadro afecta a varones (alrededor de 1/4.000) con más frecuencia y gravedad que a mujeres. El síndrome del X frágil es un trastorno por repetición de trinucleótidos, que se caracteriza por la expansión de tripletes de ADN por encima del umbral normal estable, lo que puede suceder en ciertos genes y causa una afección o enfermedad. Los trastornos por repetición de trinucleótidos suelen ser enfermedades neuromusculares, como la enfermedad de Huntington, la distrofia miotónica, la ataxia de Friedreich y la ataxia espinocerebelosa. El número de repeticiones puede expandirse debido a inestabilidad cromosómica durante la meiosis, lo que puede hacer que el fenotipo de la afección varíe y aumente su gravedad. Por ello, los trastornos por repetición de trinucleótidos suelen mostrar anticipación genética, en la que la gravedad aumenta con cada generación sucesiva que los hereda. Se considera que una persona es portadora del síndrome del X frágil cuando tiene un número intermedio de repeticiones de trinucleótidos (CGG) en el gen *FMR1* (lo que también se denomina premutación) que puede expandirse durante la ovogénesis hasta un número mayor de repeticiones (mutación completa) (v. fig. 2-5). Los varones con mutación completa tienen un retraso mental moderado o grave y problemas conductuales, como autismo, mientras que las mujeres presentan una afectación fenotípica más variable, que oscila desde la normalidad a una gravedad igual a la de los varones. Las mujeres portadoras de la premutación tienen una tasa relativamente elevada de menopausia prematura (15-25%), mientras que los varones portadores pueden sufrir un trastorno atáxico con temblor de aparición más tardía en la vida^{16,17}. En cualquier paciente con antecedentes familiares de retraso mental, menopausia prematura o autismo sin un diagnóstico atribuible, o en adultos con características parkinsonianas, está indicado realizar el análisis de portadores para el síndrome del X frágil¹⁸.

Otros mecanismos genéticos novedosos

En algunas mutaciones genéticas se ha observado que tienen un efecto muy diferente en función del progenitor de origen, fenómeno denominado *impronta genética*. La impronta es un fenómeno epigenómico por el que algunos genes se expresan o no dependiendo del progenitor de origen (fig. 2-7). Como se muestra en la figura 2-8, el ciclo de impronta se produce en las células germinales primordiales en una etapa precoz del desarrollo. Varios trastornos genéticos, como los síndromes de Prader-Willi (SPW) y de Beckwith-Weidemann (SBW), se producen debido a las anomalías de los genes con impronta. El síndrome de Prader-Willi se caracteriza por hipotonía neonatal y del lactante, hipogonadismo, características faciales típicas y problemas de alimentación, que se siguen en la primera infancia de una ingesta calórica excesiva cuya consecuencia es una obesidad mórbida y discapacidad intelectual. El trastorno se produce cuando no existe una copia paterna funcional del gen *SNRPN* en el cromosoma 15. Esto puede producirse cuando ambas copias de

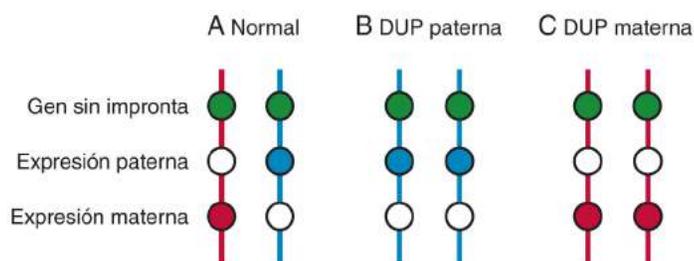


FIGURA 2-7 Impronta genómica y disomía uniparental (DUP). Esquema de un par de cromosomas hipotético en el que se representa la impronta genómica. El cromosoma materno se indica con una línea roja y la copia paterna con una línea azul. Los genes están representados por círculos. Los círculos de color indican los genes que se expresan, y los círculos blancos representan los genes que están inactivos. Los círculos verdes son genes que no tienen impronta, mientras que los círculos rojos indican los genes en los que solo está activa la copia materna y los círculos azules, los genes en los que solo está activa la copia paterna. **A**, Estado normal, en el que se hereda un cromosoma de cada progenitor. El gen sin impronta se expresa de ambos progenitores, mientras que solo se expresa una copia del gen azul o rojo (con impronta). **B**, DUP paterna. Cuando existen dos copias del cromosoma paterno existe una doble dosis del gen con expresión paterna (azul) y una ausencia de expresión del gen de expresión materna (rojo). **C**, DUP materna. Existe una ausencia del producto génico de expresión paterna (azul) y una dosis doble de los productos de expresión materna (rojo).

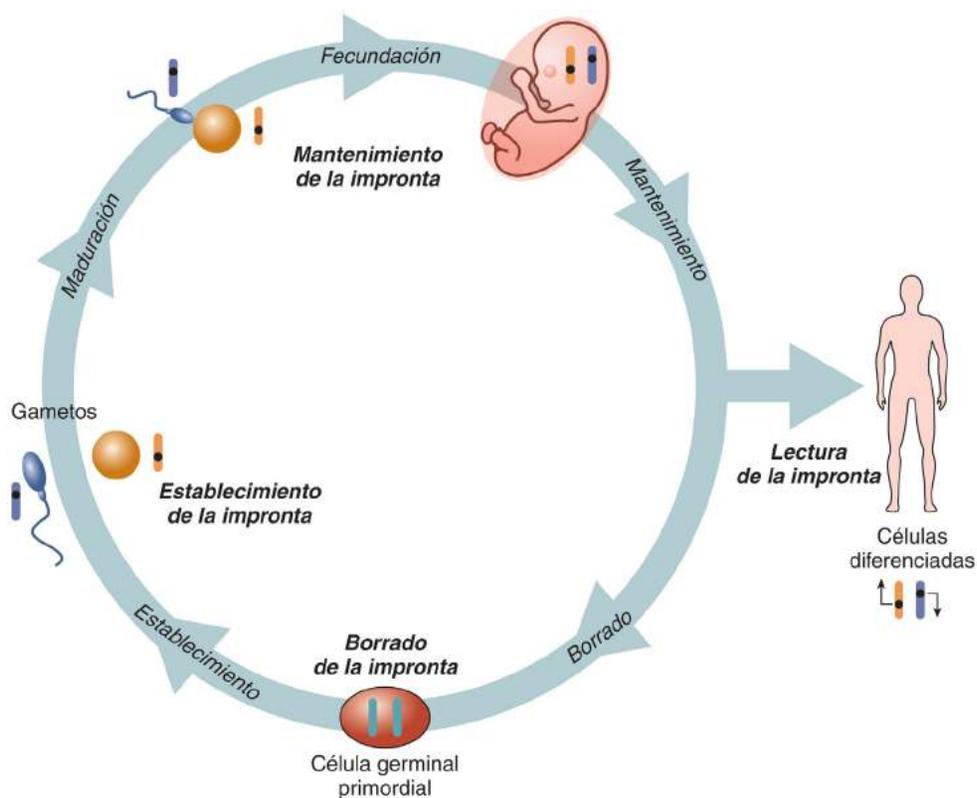


FIGURA 2-8 Ciclo de impronta. La impronta se produce en las células germinales primordiales, en una etapa precoz del desarrollo.

dicho cromosoma se heredan de la madre y no hay una copia paterna, o cuando se produce una delección en la copia del cromosoma 15 heredada del padre. Varias publicaciones recientes han indicado una asociación entre los trastornos con impronta y la fecundación *in vitro* (FIV) con inyección intracitoplásmica de espermatozoide¹⁹.

Las mitocondrias, que producen adenosintrifosfato (ATP), tienen su propio ADN específico, además del ADN nuclear. Todas las mitocondrias se heredan a partir de la madre y tienen una elevada tasa de mutación. En la actualidad se han identificado muchas enfermedades mitocondriales, y la mayoría de ellas se heredan por vía materna, de modo que las mujeres afectadas transmiten la enfermedad a toda su descendencia y los varones afectados no la transmiten a ninguno de sus descendientes. Las enfermedades mitocondriales muestran una expresividad variable en el

seno de una misma familia. Los síntomas típicos consisten en anomalías neuromusculares, como pérdida del control motor, debilidad y dolor musculares, trastornos digestivos y dificultades de la deglución, retraso del crecimiento, cardiopatías, hepatopatías, diabetes, complicaciones respiratorias, crisis comiciales, problemas visuales/auditivos, acidosis láctica, retrasos del desarrollo y susceptibilidad a las infecciones.

Herencia multifactorial

Muchas malformaciones congénitas frecuentes, incluidos los DTN, el labio leporino, la fisura palatina y las CC, tienen un mayor riesgo de recurrencia familiar por encima del riesgo basal de la población. Un pequeño porcentaje de estos defectos tienen una causa específica, como trastornos monogénicos, anomalías cromosómicas o exposición a

teratógenos. Sin embargo, la mayoría son defectos aislados secundarios a interacciones complejas entre una serie de factores, entre los que se encuentran el genotipo en uno o más loci, así como varias exposiciones ambientales que desencadenan, aceleran o exacerban el trastorno. Por tanto, su aparición no se ajusta a una herencia mendeliana simple, pero es compleja y multifactorial. El riesgo de recurrencia de tales trastornos aumenta por la presencia de más de un familiar afectado, una forma de la enfermedad grave o de inicio precoz, una persona afectada del sexo menos frecuente (en los trastornos en los que las personas de un sexo tienen más probabilidad de estar afectados), una alta heredabilidad del trastorno y una consanguinidad de los progenitores.

Durante mucho tiempo se ha considerado que los DTN siguen una herencia compleja típica determinada por múltiples factores genéticos y ambientales. Entre los factores de riesgo se incluyen la obesidad materna, la diabetes y fármacos como el ácido valproico. La asociación entre un estatus socioeconómico más bajo y los DTN llevó a los investigadores a considerar las deficiencias nutricionales como factores de riesgo. Por tanto, fue un descubrimiento notable el hecho de que la suplementación con folato redujese el riesgo de DTN alrededor de un 80%, aunque la mayoría de las mujeres con un diagnóstico de DTN durante el embarazo tenían una concentración de folato en el rango normal²⁰. En Estados Unidos, se han instituido iniciativas de salud pública para educar a las mujeres en edad fértil sobre la importancia del folato y de la suplementación de los alimentos (cereales y pan) con ácido fólico con el fin de disminuir la incidencia de DTN. El mecanismo de la acción protectora del ácido fólico para prevenir los DTN no se conoce con detalle²¹. Datos recientes

sugieren que la deficiencia de folato no es problemática a menos que se asocie con la mutación de uno o varios genes; en conjunto, estos factores de riesgo provocan la malformación embriológica²².

TERATOLOGÍA

Un hito en el campo de la teratología humana se produjo en 1941, cuando el científico australiano Norman Gregg observó la asociación entre la infección materna por rubéola en el primer trimestre y los defectos congénitos graves²³. Veinte años después, el desastre de la talidomida sensibilizó a la comunidad médica sobre los riesgos de los fármacos en el embarazo. La talidomida, un sedante muy eficaz, se utilizó ampliamente durante varios años en Alemania occidental, Australia y otros países hasta que se identificó la asociación de la exposición prenatal con la focomelia y la amelia. Después de que se reconociese la potente teratogenicidad de este fármaco, las intensas investigaciones realizadas sobre la seguridad de varias medicaciones durante el embarazo abrieron las puertas a la edad moderna de la teratología.

Los embriones son más susceptibles a los agentes teratogénicos en períodos críticos del desarrollo (fig. 2-9). La fase preorganogénica, desde la concepción hasta la formación de los somitas, se denomina período del todo o nada, en el que las agresiones al embrión tienen probabilidades de provocar su muerte y un aborto o bien su supervivencia en forma de feto intacto sin secuelas²⁴. En esta fase, el embrión no está diferenciado y puede producirse la reparación y recuperación mediante la multiplicación de las células que aún son totipotentes para reemplazar



División	Período embrionario (semanas)								Período fetal (meses)							
	1	2	3	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	9		
Respuesta a los teratógenos			Corazón													
			Sistema nervioso central													
					Ojos											
									Oídos							
						Labios y zona mediofacial										
								Paladar								
								Dientes								
							Extremidades superiores									
								Extremidades inferiores								
									Genitales externos							

■ Período de máxima sensibilidad (anomalías estructurales graves)

■ Período de menor sensibilidad (anomalías funcionales y/o estructurales leves)

FIGURA 2-9 Períodos y grados de susceptibilidad de los órganos embrionarios a los teratógenos. (De Carlson BM: Human Embryology and Developmental Biology, 3.ª ed. Filadelfia, Mosby/Elsevier, 2004, reproducida con autorización.)

a las que se han perdido. La exposición del embrión a los teratógenos durante la fase presomática no suele causar malformaciones congénitas²⁵, a menos que el agente persista en el cuerpo después de este período.

El período embrionario, entre las semanas 3 y 8 tras la concepción, es el momento en el que se producen los pasos básicos de la organogénesis. Se trata del período de máxima sensibilidad a los teratógenos, porque los tejidos se encuentran en un proceso de diferenciación rápida y su lesión se convierte en irreparable. La exposición a los agentes teratogénicos durante este período tiene la máxima probabilidad de provocar una anomalía estructural. Debido a que los teratógenos son capaces de afectar a muchos órganos, el patrón de anomalías producidas depende de qué sistemas se estén diferenciando en el momento de la exposición teratogénica. Por lo general, los órganos que se forman primero tienden a ser sensibles antes, y los órganos muy complejos tienden a tener períodos prolongados de alta susceptibilidad a la disrupción.

La fase fetal, desde el final de la fase embrionaria hasta el término de la gestación, es el período en el que se producen el crecimiento y la maduración funcional de los órganos y los sistemas formados. La exposición a teratógenos en este período afectará sobre todo al crecimiento, al tamaño o a la función de un órgano específico. El encéfalo en especial puede sufrir una afectación funcional durante casi todo el embarazo. Los teratógenos pocas veces provocan anomalías estructurales macroscópicas durante este período²⁶.

Agentes teratogénicos conocidos

Se ha descrito que un gran número de factores ambientales se asocian con defectos congénitos. Entre ellos se encuentran teratógenos químicos como fármacos y hormonas, infecciones maternas y factores físicos como la radiación. Aunque la lista de fármacos de los que se sospecha un efecto teratogénico es extensa, el número de los agentes en los que se ha demostrado de forma incuestionable que causan defectos congénitos en el ser humano es relativamente bajo (tabla 2-4). En algunos casos, estas medicaciones aún deben usarse durante el embarazo, pues el beneficio supera al riesgo que conllevan. Se debe informar a las pacientes de los riesgos y beneficios de su uso en el embarazo para tratar las enfermedades maternas frente a la posibilidad de efectos perjudiciales sobre el feto y los riesgos de morbilidad materna si no se administra el tratamiento. A menudo, las enfermedades maternas no controladas son más perjudiciales para el feto que el fármaco administrado.

Infecciones maternas

La incidencia de infecciones intrauterinas es del 3-15%. El virus de la rubéola fue uno de los primeros agentes infecciosos que se reconoció como causante de defectos congénitos en el ser humano, y previamente era uno de los más frecuentes. En la actualidad, gracias a los programas de inmunización eficaces contra la rubéola, el número de fetos afectados ha disminuido significativamente. Hoy en día, la infección intrauterina más habitual con efectos perjudiciales sobre el feto es la causada por el citomegalovirus (CMV). Alrededor de 1 de cada 750 niños nacidos en Estados Unidos presenta al nacer o desarrolla problemas permanentes debidos a esta infección intrauterina²⁷, que causa pérdida auditiva y de visión, crisis comiciales, discapacidad intelectual y, en raras ocasiones, el fallecimiento.

Las infecciones intrauterinas que producen secuelas fetales a largo plazo pueden ser virales, parasitarias o bacterianas (v. tabla 2-4). La cronología de la infección materna puede influir tanto en la gravedad como en la probabilidad de infección fetal. Por ejemplo, la rubéola causa un porcentaje elevado de malformaciones en el primer trimestre, mientras que la toxoplasmosis provoca infección fetal de un modo más habitual en el tercer trimestre, aunque si se contrae antes las consecuencias son más graves. La infección del feto puede producirse como consecuencia de la diseminación hematogena a través de la barrera placentaria o por una infección ascendente a través de las membranas fetales, con contaminación directa del líquido amniótico.

La infección fetal por CMV puede sospecharse por los signos ecográficos identificados durante el seguimiento rutinario o en la evaluación por una exposición materna conocida. Los signos ecográficos pueden

consistir en ascitis fetal o hidropesía no inmune, dilatación ventricular y calcificaciones periventriculares, intestino ecogénico (IE), calcificaciones en el hígado fetal, crecimiento intrauterino retardado (CIR) y engrosamiento placentario²⁸. Los casos de sospecha de infecciones intrauterinas por CMV pueden evaluarse mediante la determinación de los niveles séricos de anticuerpos maternos específicos, pero la significación de dichos niveles suele ser incierta. Además, una elevación de la concentración de anticuerpos maternos es diagnóstica de infección materna, pero no necesariamente de infección fetal. Para diagnosticar la infección fetal, el agente infeccioso debería identificarse en el líquido amniótico mediante cultivo o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), o bien por el análisis de la inmunoglobulina M (IgM) específica en la sangre fetal. Al nacer, el cultivo viral de la orina o la saliva neonatal es el patrón oro.

Fármacos

Aunque se ha sospechado que muchos fármacos son teratógenos en el ser humano, en un número relativamente pequeño de ellos existen pruebas convincentes que relacionan a la sustancia directamente con las malformaciones congénitas en el ser humano. El análisis de fármacos para determinar su teratogenicidad es difícil, porque los agentes pueden causar una elevada incidencia de defectos graves en animales, pero no provocar malformaciones en otras especies o en el ser humano (p. ej., la cortisona ocasiona fisura palatina en ratones, pero no en el ser humano). Por el contrario, la talidomida es un ejemplo trágico de una sustancia que es muy teratogénica en el ser humano, pero no en animales. Los fármacos anticongestivos (FAC) son un ejemplo clásico de medicamentos asociados con defectos congénitos estructurales, así como con deterioro neurocognitivo. El riesgo de DTN aumenta con la exposición al ácido valproico (1-5% de la descendencia expuesta) y la carbamazepina (0,5-1,0%), pero no se han descrito DTN con otros FAC^{29,30}. La monoterapia con valproato en la exposición intrauterina también se ha asociado con unas cifras significativamente menores de CI a los 3 años en comparación con otros FAC³⁰. El tratamiento con más de un fármaco parece aumentar el riesgo no solo de cambios estructurales, sino también de discapacidad intelectual.

Radiación

La radiación ionizante es un potente teratógeno, y la respuesta depende de la dosis, así como de la edad gestacional a la que se irradia al embrión/feto. La experiencia con los supervivientes japoneses de la bomba atómica, así como con mujeres tratadas con radiación terapéutica durante el embarazo, proporciona pruebas de los efectos lesivos de grandes dosis de radiación ionizante en el ser humano. Por el contrario, no hay pruebas de que la exposición a radiación a las dosis diagnósticas habituales (p. ej., una radiografía de tórax con dos proyecciones y una exposición fetal de 0,02-0,07 mrad) plantee una amenaza significativa para el embrión, y los efectos no oncológicos sobre la salud no son evidentes para dosis fetales menores de 5 rads. Las estimaciones indican un ligero incremento de las leucemias (alrededor de 1,5-2 veces por encima del riesgo basal) con exposiciones de 1-2 rads (el riesgo aumenta de 1/3.000 con la radiación de fondo a 1/2.000 con una exposición de 1-2 rads)³¹. La radiación ionizante a dosis elevadas (>5 rads) puede provocar varias anomalías en diversos órganos. Las anomalías más destacadas asociadas con la radiación son los defectos del SNC, que van desde DTN hasta discapacidad neurocognitiva²². En los fetos expuestos entre las 8 y las 15 semanas de gestación, los datos de supervivientes a la bomba atómica indican que la disminución del CI es de aproximadamente 25-31 puntos por 100 rads, a dosis superiores a los 10 rads. A las 16-25 semanas de gestación, la pérdida media de CI es aproximadamente de 13-21 puntos por 100 rads, a dosis superiores a 70 rads. Después de las 26 semanas, a dosis superiores a los 100 rads, los riesgos de que la gestación culmine en un mortinato o con la muerte del recién nacido se incrementan^{32,33}. Cuando se evalúe la necesidad de una prueba de imagen o de radioterapia durante la gestación, la indicación y las consecuencias tanto maternas como fetales si la exposición se administra o no se deberían comentar con la mujer.

TABLA 2-4 Agentes teratogénicos demostrados en el ser humano

Agente	Efectos
Agentes quimioterápicos	Aborto, malformaciones diversas
Alcohol	Síndrome alcohólico fetal: crecimiento intrauterino retardado, microcefalia, retraso del desarrollo, facies característica, cardiopatía congénita, fisura palatina
Antagonistas del ácido fólico	Síndrome fetal por aminopterina: defectos del SNC (hidrocefalia, mielomeningocele), anomalías faciales (fisura palatina, paladar ojival, micrognatia, hipertelorismo ocular, anomalías del oído externo), osificación craneal anómala, anomalías de los derivados del primer arco branquial, crecimiento intrauterino retardado, retraso mental
Anticoagulantes cumarínicos	Síndrome fetal por warfarina: hipoplasia y punteado calcificado de las epífisis, crecimiento intrauterino retardado, retraso del desarrollo, lesión del SNC, defectos oculares, hipoacusia
Carbamazepina	Defectos del tubo neural, características similares al síndrome fetal por hidantoína
Cocaína	Desprendimiento prematuro de placenta, prematuridad, aborto, bajo peso al nacer, microcefalia, defectos de las extremidades, anomalías del tracto urinario, déficits del neurodesarrollo
Dietilestilbestrol	Adenocarcinoma de células claras, adenosis vaginal benigna, cambios estructurales de los genitales femeninos (cuello uterino, útero)
Hidantoína	Síndrome fetal por hidantoína: dismorfología craneofacial (fontanela anterior ancha, hipertelorismo ocular, cresta metópica, puente nasal ancho y deprimido, nariz respingona, labio superior arqueado, labio leporino, fisura palatina), hipoplasia de las falanges distales, hipoplasia ungueal, retraso del crecimiento, retraso mental, malformaciones cardíacas
IECA	Defectos del SNC, cardiopatías congénitas (exposición en el primer trimestre)
Isotretinoína	Insuficiencia renal, hipoplasia craneal (exposición en el segundo trimestre)
Litio	Embriopatía por ácido retinoico: anomalías craneofaciales (microtia o anotia, suturas parietales accesorias, frente estrecha e inclinada, micrognatia, puente nasal plano, labio leporino y fisura palatina, hipertelorismo ocular), malformaciones cardíacas (sobre todo malformaciones del troncocono), anomalías del desarrollo tímico y alteraciones del desarrollo del SNC
Mercurio orgánico	Malformaciones cardíacas, sobre todo anomalía de Ebstein
Misoprostol	Retraso mental, atrofia cerebral, espasticidad, ceguera
Talidomida	Defectos de las extremidades, secuencia de Moebius
Trimetadiona	Defectos de reducción de las extremidades, como focomelia, polidactilia, sindactilia y oligodactilia; defectos del oído externo; hemangiomas capilares faciales; parálisis de los nervios craneales VI o VII; malformaciones cardiovasculares; agenesia renal, esplénica, de la vesícula biliar y del apéndice; atresia o estenosis del esófago, el duodeno y el ano
Valproato	Síndrome fetal por trimetadiona: anomalías craneofaciales características, retraso del crecimiento, retraso del crecimiento psicomotor, labio leporino/fisura palatina y cardiopatías congénitas
Yoduro sódico (I-131)	Defectos del tubo neural, síndrome fetal por valproato: diámetro bifrontal estrecho, frente alta, pliegues epicánticos, surcos infraorbitarios, telecanto, puente nasal bajo, nariz corta con anteversión de las narinas, hipoplasia mediofacial, filtro largo, borde del bermellón fino, microstomía, malformaciones cardiovasculares, dedos de los pies y las manos largos, uñas de los dedos de las manos hiperconvexas, labio leporino
	Ablación de la glándula tiroidea fetal
INFECCIONES INTRAUTERINAS	
Citomegalovirus	Enfermedad por inclusiones citomegálicas: crecimiento intrauterino retardado, microcefalia, coriorretinitis, crisis comiciales, ceguera, atrofia óptica Hepatoesplenomegalia, ictericia y trombocitopenia neonatales
<i>Toxoplasma</i> (causante de toxoplasmosis)	Encefalitis, hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, coriorretinitis, eritroblastosis, anemia, ictericia, hepatoesplenomegalia, glomerulitis, miocarditis, miositis, lesión del SNC, crisis comiciales, retraso mental, parálisis cerebral, sordera y ceguera
<i>Treponema pallidum</i> (causante de sífilis)	Malformaciones congénitas, prematuridad, feto mortinato, hepatoesplenomegalia, osteocondritis o periostitis, ictericia, petequias o lesiones cutáneas purpúricas, linfadenopatía, hidropesía, edema, ascitis, rinitis, neumonía, miocarditis, nefrosis y seudoparálisis bulbar
Virus de la rubéola	Aborto espontáneo, síndrome de rubéola congénita: cardiopatía, sordera, cataratas, crecimiento intrauterino retardado, encefalitis, anomalías de los huesos largos Hepatoesplenomegalia neonatal, ictericia obstructiva, púrpura trombocitopénica, retraso mental, déficits neurológicos y anomalías conductuales
Virus varicela-zóster	Lesiones cutáneas, retraso del crecimiento fetal, hipoplasia de las extremidades, defectos cerebrales y oculares, atrofia cerebral y cerebelosa, crisis comiciales, retraso del desarrollo y parálisis nerviosas

SNC, sistema nervioso central.

Esta tabla presenta una serie de fármacos seleccionados y sus posibles asociaciones con anomalías estructurales fetales. Muchas de las asociaciones enumeradas se basan en informes de casos aislados que han aparecido en la literatura médica pero no está clara dicha asociación, o en estudios con animales en los que la dosis de la medicación supera en gran medida la cantidad usada normalmente en clínica. Es probable que en muchos casos la asociación citada sea una coincidencia, más que deberse a la medicación. Esta tabla no está destinada a su uso para el consejo a pacientes respecto a la probabilidad de malformaciones o anomalías fetales y solo debería usarse por el ecografista como guía para evaluar órganos específicos, asociada a una exploración ecográfica meticulosa. En todos los casos en los que se sospechen efectos teratogénicos se debería consultar con un genetista especialista en reproducción y con el fabricante del fármaco.

De Diav-Citrin O, Ornoy A: Adverse environment and prevention of early pregnancy disorders. *Early Pregnancy* 4:5, 2000, con autorización. Modificada de Brigs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 5.ª ed. Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 1998.

Factores maternos

Varias enfermedades y trastornos metabólicos maternos se han implicado en la patogenia de malformaciones congénitas. La diabetes materna muestra una fuerte asociación con las malformaciones congénitas, y en ella el riesgo para el embrión se relaciona directamente con el grado de control de la glucemia materna^{34,35}. Entre las anomalías más frecuentes se encuentran las CC y los DTN, mientras que el síndrome de regresión caudal es poco habitual, pero su frecuencia aumenta en gran medida en lactantes de madres diabéticas. El fenotipo de los lactantes hijos de madres diabéticas también presenta macrosomía y polihidramnios y puede haber mortinatos; la hipoglucemia y la eritroblastosis (aumento de los eritrocitos fetales nucleados) son complicaciones neonatales frecuentes. La obesidad materna pregestacional se asocia de forma independiente con malformaciones fetales como la fisura palatina, CC, DTN y hernias diafragmáticas congénitas³⁶. La fenilcetonuria materna no tratada es también un teratógeno muy potente, que causa microcefalia, retraso mental, CC y bajo peso al nacer. Los riesgos fetales se relacionan con la concentración materna de fenilalanina y se eliminan casi por completo con el tratamiento dietético materno y con la evitación de la fenilalanina en la dieta de las mujeres afectadas durante la gestación³⁷.

Factores mecánicos

Una disrupción mecánica puede provocar una serie de secuencias de trastornos reconocibles y característicos. Las fuerzas mecánicas pueden deberse a gestaciones múltiples, miomas uterinos que distorsionan la cavidad uterina o bridas amnióticas. A menudo, la causa subyacente es menos relevante que la vía común de la disrupción. La secuencia de Potter, por ejemplo, se debe a un oligohidramnios precoz y de larga duración de cualquier causa, y consiste en hipoplasia pulmonar, pies zambos, luxación congénita de cadera, orejas de implantación baja, micrognatia y cara aplanada. Este mismo fenotipo puede deberse a varias causas que originen una ausencia del líquido amniótico, como la agenesia renal bilateral y la rotura precoz de la membrana amniótica.

CONSEJO GENÉTICO

La genética clínica es la disciplina que se ocupa del diagnóstico y tratamiento de los aspectos médicos, sociales y psicológicos de las enfermedades hereditarias. A menudo, las personas que solicitan consejo genético son los progenitores de un niño con una enfermedad genética potencial o conocida. Otras personas que buscan este consejo son adultos con una anomalía o con antecedentes familiares de anomalías como cáncer o enfermedades neurodegenerativas. El consejo genético también es una parte integrante de las pruebas genéticas y de los programas de detección selectiva, incluidas las pruebas prenatales.

El proceso de la evaluación genética implica a varios componentes: validación del diagnóstico, obtención de la historia familiar, estimación del riesgo de recurrencia, ayudar a la familia a tomar decisiones y a adoptar una acción apropiada (es decir, análisis genéticos) y seguimiento. Una parte destacada del consejo genético implica conocer los antecedentes familiares. Los profesionales sanitarios de cualquier campo de la medicina deberían incluir un árbol genealógico de tres generaciones como parte de los antecedentes del paciente. Las parejas remitidas para realizarse pruebas prenatales por una indicación específica tendrán con frecuencia otros factores de riesgo identificados cuando se revisan los antecedentes familiares. El consejo genético se basa en el concepto del asesoramiento no dirigido. Los pacientes no reciben información sobre qué decisiones tomar respecto a las pruebas y a las opciones terapéuticas, sino que en su lugar se les ofrecen datos y apoyo.

Se puede derivar a una familia a un genetista médico para su evaluación y explicar el diagnóstico correspondiente. El propósito podría ser evaluar rasgos en un progenitor o hermano sugestivos de un trastorno subyacente o rasgos de un feto identificados mediante ecografía o pruebas que indiquen la presencia de una afección. El diagnóstico preciso debe ser cierto para ofrecer una prueba diagnóstica prenatal exacta. Se

debe conocer el patrón de herencia para proporcionar una evaluación correcta del riesgo, pues algunos trastornos pueden tener patrones distintos de herencia en distintas familias.

Establecer un diagnóstico preciso puede conllevar muchas implicaciones a la hora de aconsejar a una familia. Por ejemplo, si en un feto masculino previo se ha diagnosticado una hidrocefalia y se realizó un aborto, se debe considerar un riesgo de recurrencia del 5% en futuros embarazos. Se podría ofrecer la ecografía para el diagnóstico prenatal, aunque en algunos casos de recurrencia la ventriculomegalia puede no manifestarse hasta una fase avanzada de la gestación. Por otra parte, una evaluación más cuidadosa del feto previo puede haber culminado en el diagnóstico de una estenosis del acueducto ligada al X, con identificación de una mutación en el gen *LICAM* (molécula de adhesión celular). En tales casos, está indicado realizar pruebas en la madre para determinar si es portadora. La probabilidad de que una mujer que tenga un hijo afectado (sin antecedentes familiares) sea portadora del gen *LICAM* mutado (o de cualquier enfermedad mortal masculina ligada al X) es de aproximadamente 2:3 (67%), por lo que es importante considerar el consejo genético y las pruebas. Si es portadora, el riesgo de recurrencia es del 50% para los hijos varones y muy bajo para las hijas (aunque el 50% de sus hijas también serán portadoras). Las mujeres portadoras pueden presentar características leves, como aducción de los pulgares y discapacidad intelectual. En pocas ocasiones, las mujeres presentan el fenotipo completo del síndrome L1. La BVC a las 10 semanas sería una opción posible para el diagnóstico prenatal si se identificase una mutación molecular. El espectro del trastorno engloba varones con retraso mental, pero sin hidrocefalia, de forma que la ecografía no sería adecuada para descartar una recurrencia de esta afección.

Las pacientes que se realizan pruebas genéticas también reciben información sobre las opciones de detección selectiva y de pruebas diagnósticas en el embarazo. El concepto de detección selectiva como evaluación del riesgo para afecciones específicas en el embarazo debe distinguirse claramente de la naturaleza definitiva de los procedimientos diagnósticos. En la actualidad se recomienda que se deberían ofrecer tanto las opciones de detección selectiva como de pruebas diagnósticas a todas las mujeres embarazadas con independencia de la edad materna o del riesgo percibido. Entre los puntos importantes que deben comentarse, hay que citar el carácter opcional de todas las pruebas prenatales, así como el hecho de que un resultado de bajo riesgo en las pruebas de detección selectiva no garantiza que el niño sea sano y que un resultado de alto riesgo en las pruebas de detección selectiva no significa que el feto tenga la enfermedad. Se deben proporcionar aspectos educativos y consejos tanto antes como después de todas las pruebas genéticas prenatales. Hay que tener en cuenta los elementos de privacidad y de confidencialidad de los resultados de las pruebas.

DETECCIÓN SELECTIVA GENÉTICA EN EL EMBARAZO

La detección selectiva se recomienda en la actualidad para varias enfermedades genéticas (monogénicas o mendelianas), aneuploidía cromosómica y defectos congénitos estructurales del feto, con independencia de la edad materna o de los antecedentes familiares. Varias pruebas permiten la evaluación del riesgo de enfermedades genéticas y pueden realizarse en el periodo preconcepcional o en el embarazo. La detección selectiva para defectos monogénicos como la FQ o la enfermedad de Tay-Sachs se ha dirigido históricamente a los orígenes étnicos específicos del paciente, aunque esta estrategia está cambiando y, en la actualidad, se dispone de la detección selectiva universal de portadores para muchas enfermedades simultáneamente^{38,39}. La detección selectiva de las anomalías cromosómicas, asociada tradicionalmente con la edad materna, se recomienda ahora para todas las pacientes, y se dispone de una gran variedad de opciones ecográficas y basadas en el suero materno para realizar una evaluación del riesgo. La detección selectiva de los defectos congénitos estructurales, como los DTN, puede implicar la realización de

detección selectiva materna mediante pruebas bioquímicas y ecográficas. Además, la ecografía debería considerarse una herramienta de detección selectiva para las enfermedades genéticas y la aneuploidía cromosómica, pues muchos diagnósticos tienen defectos congénitos estructurales asociados que se detectan durante un estudio anatómico rutinario. Al igual que sucede con cualquier prueba de detección selectiva, la paciente debe saber que un resultado negativo no garantiza tener un hijo sano y que un resultado positivo no significa que el feto tenga la enfermedad. En esta situación, la mujer debe recibir consejo genético para comprender los resultados, las limitaciones de la prueba y las opciones de pruebas adicionales de detección selectiva y diagnósticas.

Detección selectiva en portadores (heterocigotos) para las enfermedades monogénicas

El propósito principal de la detección selectiva en portadores durante el embarazo consiste en identificar a las personas que están sanas, pero que presentan un riesgo de tener hijos con un trastorno genético. La mayoría de los trastornos de esta categoría son enfermedades AR, en las que ambos progenitores deben ser portadores del gen, pero por lo general no están afectados. En la mayoría de los casos no hay antecedentes familiares de la enfermedad. Si se identifica la presencia de antecedentes familiares de un trastorno particular, ese paciente debería recibir consejo genético y se le deberían ofrecer pruebas genéticas dirigidas si está indicado.

Históricamente se ha aceptado que se deben cumplir los siguientes criterios para que los programas de detección selectiva en heterocigotos sean eficaces: 1) el trastorno debe tener la suficiente gravedad para requerir la detección selectiva, 2) ha de existir una elevada frecuencia de portadores en la población sometida a detección, 3) se debe disponer de una prueba barata y fiable con un número bajo de resultados falsos positivos y falsos negativos, 4) debe poderse realizar el consejo genético en las parejas identificadas como heterocigotas, 5) hay que disponer de diagnóstico prenatal y 6) hay que contar con la aceptación y participación voluntaria de la población elegida para realizar la detección selectiva. Las pruebas dirigidas a grupos étnicos específicos cada vez son más criticadas porque la sociedad se está volviendo más multiétnica y se sabe que las enfermedades genéticas no se producen exclusivamente en poblaciones específicas. La detección selectiva basada en el origen étnico limita la accesibilidad de la información genética para los individuos basándose en su ascendencia descrita. Además, a medida que las pruebas genéticas y genómicas evolucionan, se dispone de pruebas extensas para muchas enfermedades (algunas de ellas muy raras) de forma simultánea. Esto está cambiando rápidamente el paradigma de las pruebas genéticas.

Como las pruebas de detección selectiva basadas en el ADN solo suelen centrarse en una serie de las mutaciones genéticas más frecuentes, no todos los portadores se detectarán con una prueba de detección selectiva concreta. Las personas con otras mutaciones no incluidas en la batería de detección no serán detectadas. En algunas enfermedades, la detección selectiva es más eficaz en un grupo étnico específico en el que se observa un número limitado de mutaciones genéticas causantes de la enfermedad. Por ejemplo, la detección selectiva mediante ADN en la FQ es sensible en la población de judíos askenazíes, en la que se puede detectar a más del 95% de los portadores, porque se conocen la mayoría de las mutaciones

causantes de la enfermedad en esta población. Sin embargo, en las poblaciones asiáticas o africanas se conoce un menor número de mutaciones patogénicas, por lo que se identificará un menor número de portadores en ellas con la prueba actual de ADN para la FQ. Hay que recordar que, aunque una prueba negativa en portadores disminuye la posibilidad de que una persona sea portadora, no la descarta (tabla 2-5).

En la tabla 2-6 se recogen los trastornos hereditarios en los que se recomienda en la actualidad la detección selectiva en portadores. Existen otros muchos trastornos para los que se dispone de detección selectiva y en los que se suele realizar. Entre estos trastornos se incluyen el síndrome del X frágil, así como paneles extensos de enfermedades más frecuentes en la población judía askenazí y la atrofia muscular espinal (AME)^{18,40-42}. A medida que las pruebas genéticas aumentan su eficacia y disminuyen su coste, los clínicos y las sociedades profesionales que establecen las directrices prácticas y las políticas se enfrentan al reto de decidir qué pruebas deberían ofrecerse para la detección selectiva general. La detección selectiva de portadores ampliada o universal cada vez se ofrece con más frecuencia dado que la genotipificación y la secuenciación génica de alto rendimiento son capaces de proporcionar información con rapidez sobre muchas enfermedades, más allá de lo recomendado tradicionalmente en las directrices de detección selectiva³⁹. Muchas de las enfermedades tienen un fenotipo y una edad de inicio variables, con una evolución clínica que no está bien definida dada la escasa frecuencia de algunas de las enfermedades incluidas. El consejo pretest y postest se recomienda encarecidamente para los pacientes en quienes se va a realizar la detección selectiva ampliada de portadores para explicar la posibilidad de obtener una información inesperada y la incapacidad de calcular un riesgo residual debido a las características de muchas enfermedades incluidas en los paneles.

Enfermedad de Tay-Sachs

La detección de portadores de la enfermedad de Tay-Sachs en la población judía askenazí se ha realizado a gran escala desde 1969. La detección selectiva, seguida por el diagnóstico prenatal cuando está indicado, ha dado lugar a una disminución espectacular de la incidencia de esta enfermedad en la población judía³⁷. Gracias a este esfuerzo prototípico basado en la población se han identificado también otros elementos complejos prácticos, sociales y éticos⁴³. Hasta el momento se han identificado más de 100 mutaciones en el gen de la hexosaminidasa A. Algunas se asocian con formas de inicio más tardío o más crónico de la enfermedad de depósito neuronal. Debido en parte a estos antecedentes de éxito con la detección selectiva de la enfermedad de Tay-Sachs, y en parte a causa del aislamiento cultural, cada vez se proponen más pruebas para la detección de trastornos genéticos en la población judía askenazí. Algunas de estas pruebas ya se han convertido en rutinarias, mientras que otras las ofrecen laboratorios comerciales, que ofertan una batería extensa para judíos askenazíes.

Fibrosis quística

La FQ es la enfermedad AR grave más frecuente que afecta a individuos de ascendencia europea, con una incidencia de 1/2.500-5.000, lo que corresponde a una frecuencia de portadores de 1/25-35. La enfermedad se caracteriza por una obstrucción e infección pulmonar crónica, así como por trastornos digestivos como insuficiencia pancreática. Está causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína receptora transmembrana de la FQ, o *CFTR*, en el cromosoma 7. Desde que se clonó el gen en 1989 se han identificado más de 1.800 mutaciones. Las mutaciones tienen una variación étnica y geográfica, así como un amplio rango de variación fenotípica, desde las formas que causan un cuadro clásico y grave de FQ (como la mutación frecuente delta F508) hasta las que tienen unas manifestaciones clínicas sutiles o inexistentes.

Desde 2001, el ACOG y el ACMG recomiendan que debería ofrecerse la detección selectiva de FQ a las mujeres embarazadas; las directrices más recientes recomiendan ofrecer la prueba con independencia de la ascendencia genética³⁸. La aplicación de esta recomendación es compleja y, por tanto, algo controvertida. La complejidad surge en parte porque la incidencia de FQ varía en las personas de distintos grupos étnicos. Es más frecuente en judíos askenazíes y en poblaciones de Europa septentrional,

TABLA 2-5 Frecuencia de portadores de fibrosis quística y tasa de detección según el grupo étnico

Grupo	Incidencia	Riesgo de ser portador	Tasa de detección
Judíos askenazíes	1/3.300	1/24	94%
Europeos	1/3.300	1/25	88%
Hispanos	1/8.464	1/58	72%
Afroamericanos	1/17.000	1/61	64%
Asiático-americanos	1/32.400	1/94	49%

TABLA 2-6 Pruebas de detección selectiva genética recomendadas en la actualidad en función del grupo étnico

Afección	ACOG	ACMG	NSGC	Comentario
Hemoglobinopatías ^a	Ascendencia africana: electroforesis de la hemoglobina Ascendencia mediterránea o del sudeste de Asia: en caso de anemia y VCM menor de 80 fl, evaluar la deficiencia de hierro; si los resultados del estudio del hierro son normales, realizar electroforesis de la hemoglobina; si el resultado de la electroforesis de la hemoglobina es normal, está indicado hacer pruebas moleculares de α -talasemia	No hay directrices actuales	No hay directrices actuales	El Sickledex y otras pruebas de solubilidad no identifican las hemoglobinas variantes distintas a la hemoglobina S
Afecciones prevalentes en la población judía askenazi ^{b,c}	Ofrecer la detección selectiva de la enfermedad de Tay-Sachs, fibrosis quística (FQ), enfermedad de Canavan y disautonomía familiar a las personas con ascendencia judía askenazi; proporcionar materiales informativos y consejo genético a demanda para afecciones adicionales	Ofrecer la detección selectiva para la enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Canavan y disautonomía familiar; también ofrecer la detección selectiva para la enfermedad de Niemann-Pick (tipo A), síndrome de Bloom, anemia de Fanconi grupo C, mucopolisacaridosis IV y enfermedad de Gaucher	No hay directrices actuales	Detección selectiva biomédica de hexosaminidasa; esta enzima es la prueba de detección selectiva más sensible para la enfermedad de Tay-Sachs en todas las poblaciones
Fibrosis quística ^{d,e,f}	Ofrecer la detección selectiva de portadores de FQ a todas las mujeres en edad fértil; la secuenciación completa del gen de la FQ no es adecuada para la detección selectiva de portadores	Ofrecer la detección selectiva poblacional usando un panel de 23 variantes patógenas en el gen <i>CFTR</i> asociadas con la FQ clásica y que están presentes en al menos el 0,1% de los pacientes con FQ	El análisis de portadores de FQ debería ofrecerse a todas las mujeres en edad fértil, con independencia de su ascendencia, preferiblemente antes del embarazo	
Atrofia muscular espinal ^{g,h}	Las pruebas se recomiendan solo cuando existan antecedentes familiares de atrofia muscular espinal	Ofrecer la detección selectiva con independencia de la ascendencia o de los antecedentes familiares	No hay directrices actuales	
Síndrome del X frágil ^{h,i,j}	La detección selectiva debería limitarse a los individuos con antecedentes familiares de discapacidad intelectual sugestiva de síndrome del X frágil, discapacidad intelectual inexplicada o retraso del desarrollo, autismo o insuficiencia ovárica primaria	La detección selectiva debería limitarse a individuos con antecedentes familiares de discapacidad intelectual sugestiva de síndrome del X frágil	La detección selectiva debería limitarse a individuos con antecedentes familiares de discapacidad intelectual sugestiva de síndrome del X frágil	El ACOG, el ACMG y la NSGC no recomiendan la detección selectiva de portadores en la población

^aAmerican College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 78: hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol* 109:229-237, 2007.

^bGross SJ, Pletcher BA, Monaghan KG; Professional Practice and Guidelines Committee: Carrier screening in individuals of Ashkenazi Jewish descent. *Genet Med* 10:54-56, 2008.

^cAmerican College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Committee Opinion No. 442: preconception and prenatal carrier screening for genetic diseases in individuals of Eastern European Jewish descent. *Obstet Gynecol* 114:950-953, 2009.

^dWatson MS, Cutting GR, Desnick RJ, y cols.: Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med* 6:387-391, 2004.

^eAmerican College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Committee Opinion No. 486: update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol* 117:1028-1031, 2011.

^fLangfelder-Schwind E, Karczeki B, Strecker MN y cols.: Molecular testing for cystic fibrosis carrier status practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 23:5-15, 2014.

^gPrior TW; Professional Practice and Guidelines Committee: Carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genet Med* 10:840-842, 2008.

^hAmerican College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Committee Opinion No. 432: spinal muscular atrophy. *Obstet Gynecol* 113:1194-1196, 2009.

ⁱAmerican College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Committee Opinion No. 469: carrier screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol* 116:1008-1010, 2010.

^jFinucane B, Abrams L, Cronister A y cols.: Genetic counseling and testing for FMR1 gene mutations: practice guidelines of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 21:752-760, 2012.

ACMG, American College of Medical Genetics; ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; VCM, volumen corpuscular medio; NSGC, National Society of Genetic Counselors.



FIGURA 2-10 Intestino hiperecogénico (flecha) en un feto con fibrosis quística.

en las que 1/25 personas son portadoras, pero es mucho menos común en hispanos, personas de raza negra y de procedencia asiático-americana. Además, como ya se ha comentado, la tasa de detección oscila en gran medida entre los grupos étnicos, porque no se conocen todos los alelos para cada población. La mayoría de los laboratorios realizan los análisis para las mutaciones más frecuentes presentes en la población; en Estados Unidos, esto suele implicar la detección selectiva de 23 de las 32 mutaciones más habituales en la población europea. El consejo genético es fundamental para explicar las limitaciones del análisis (es decir, que no se detectarán todos los portadores), sobre todo para las parejas en las que uno o ambos miembros es portador o tiene antecedentes familiares o sus antepasados no son de raza blanca. También es obligatorio que las personas sean conscientes del riesgo residual que supone ser un portador o tener un hijo afectado dependiendo del número de mutaciones analizadas y del estatus de la pareja.

Se puede sospechar que un feto tiene FQ por los signos ecográficos específicos de IE. El IE fetal, definido como un intestino con una densidad ecográfica igual o mayor que la del hueso circundante, se diagnostica en el 0,2-1,8% de los fetos durante la exploración ecográfica rutinaria en el segundo trimestre del embarazo. Esta mayor ecogenicidad se ha asociado con anomalías cromosómicas, infecciones congénitas, obstrucción intestinal y FQ (fig. 2-10)⁴⁴. En el caso de la FQ, se supone que la proteína CFTR que tiene una función anómala provoca la deshidratación de las secreciones mucosas, que se vuelven viscosas y obstruyen la luz intestinal, lo que causa íleo meconial. El riesgo de FQ en caso de IE se ha estudiado ampliamente y se le ha atribuido un amplio rango, del 0% al 33%⁴⁵. Este rango podría deberse a las diferencias de valoración, de prevalencia de la FQ y de las tasas de detección de la mutación.

DetECCIÓN SELECTIVA PARA LOS DEFECTOS CONGÉNITOS ESTRUCTURALES

Alfa-fetoproteína y defectos del tubo neural abiertos

La detección selectiva prenatal basada en la población comenzó a finales de la década de 1970, con el uso de la determinación de la alfa-fetoproteína (AFP) sérica materna con el fin de identificar a las mujeres que presentaban un mayor riesgo de tener un feto con un DTN abierto. La AFP es la principal proteína sérica en las primeras etapas de la vida fetal⁴⁶. Se trata de una oncoproteína fetal producida inicialmente por el saco vitelino y, tras la involución de esa estructura al comienzo del embarazo, por el hígado fetal. Se han publicado relativamente pocos datos sobre la actividad biológica de la AFP durante el desarrollo fetal. La AFP está presente en el líquido amniótico al principio debido a la difusión a través de la piel inmadura y después a través de los riñones y la orina fetal. La

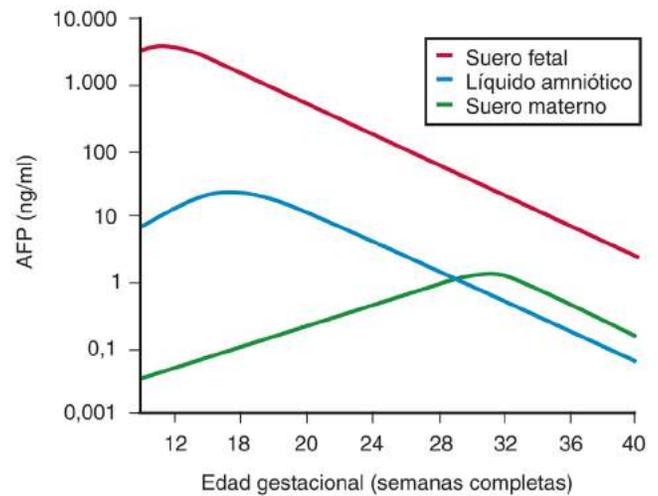


FIGURA 2-11 Concentraciones medias de alfa-fetoproteína (AFP) en el suero materno, el líquido amniótico y el suero fetal. (Reproducida de Haddow JE: Prenatal screening for open neural tube defects, Down's syndrome, and other major fetal disorders. Semin Perinatol 14:488, 1990.)

AFP del líquido amniótico (AFPLA) es deglutida por el feto y recircula, con una degradación posterior por el hígado fetal. En el suero materno existen mínimas cantidades de AFP debido a la difusión a través de la placenta y el amnios. Las mujeres sanas no embarazadas tienen concentraciones de AFP que son apenas detectables (1 µg/l), mientras que las concentraciones medias normales a las 16-18 semanas de gestación son de 18-40 µg/l. Cuando la concentración en el suero fetal es de 2 millones de µg/l, la AFPLA correspondiente es de 20.000 µg/l, y la concentración en el suero materno es de 20 µg/l³. Las concentraciones plasmáticas fetales y del líquido amniótico de AFP alcanzan un máximo en el segundo trimestre del embarazo, mientras que la AFP sérica materna (AFPSM) continúa aumentando hasta las 28-32 semanas de gestación (fig. 2-11). La discrepancia entre las concentraciones de AFP en el líquido amniótico y en el suero materno no se comprende por completo, pero puede deberse a la rápida expansión de las interfases placentaria y amniótica.

En el feto con defectos como la anencefalia o la espina bífida, la AFP entra en el líquido amniótico en grandes cantidades, lo que también origina una mayor concentración en el suero materno. Las concentraciones de AFP están elevadas en el líquido amniótico y en el suero materno solo cuando esas lesiones están abiertas, es decir, cuando el tejido neural está expuesto o cubierto solo por una fina membrana. Cuando el DTN está cubierto por piel, la AFP no escapa de la circulación fetal, y tales defectos no suelen detectarse mediante la medición de la AFPSM. Mientras que prácticamente el 100% de las lesiones anencefálicas son abiertas, alrededor del 20% de los casos de espina bífida están cubiertos por piel, como sucede con el 82% de los encefaloceles⁴⁷. Las descripciones sobre la sensibilidad y especificidad de los análisis de la AFP suelen limitarse a las lesiones abiertas, porque se da por sentado que las de tipo cerrado no se detectarán. La elevación de la AFPSM no se asocia exclusivamente con DTN abiertos. También puede estar elevada en fetos con defectos de la pared abdominal, oligohidramnios o anomalías renales, así como en casos de disfunción placentaria causante de complicaciones obstétricas subsiguientes, como parto prematuro, preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado^{48,49}.

Debido a que más del 80% de los lactantes con DTN nacen en familias sin antecedentes del trastorno, la detección selectiva de la AFPSM se ha convertido en un programa de salud pública significativo. En los laboratorios que realizan esta detección, los resultados se expresan como múltiplos de la mediana (MoM). Esto proporciona una menor variabilidad entre los laboratorios, que puede ser considerable, así como una forma para expresar los resultados a lo largo de varias edades gestacionales. Los encefaloceles son una causa menos frecuente de elevación de la AFPSM, debido tanto a una menor incidencia como a una mayor frecuencia de lesiones cerradas. Dada la magnitud del solapamiento

existente entre los embarazos afectados y no afectados, no es posible detectar todos los casos de espina bífida abierta mediante la AFPSM y, asimismo, en la mayoría de los casos en los que se requiere una mayor evaluación se acabará por determinar que son normales.

Como ya se ha citado, las concentraciones de AFP varían con la edad gestacional. El momento óptimo para la detección sérica de los DTN es a las 16-18 semanas de gestación. Antes de las 16 semanas existe un mayor solapamiento entre los embarazos afectados y no afectados. Aunque la datación mediante la fecha de la última regla (FUR) es lo bastante precisa para la detección de los DTN, la datación ecográfica es más exacta y su uso mejora la sensibilidad y especificidad de la detección selectiva. Además, debido a que las mediciones del diámetro biparietal (DBP) en el segundo trimestre suelen ser menores en los fetos con espina bífida, la AFPSM parecerá más elevada, de modo que este artefacto mejora la tasa de detección de la lesión. Otras mediciones ecográficas (p. ej., la longitud craneocaudal o la biometría compuesta) pueden datar con fiabilidad el embarazo, pero no cuentan con la ventaja específica de la datación mediante el DBP. Por tanto, en el segundo trimestre se recomienda la datación ecográfica basada solo en el DBP para los embarazos a las 14 semanas de gestación o después, con fines de detección de la AFP. La mayoría de los laboratorios tienen series distintas de parámetros de distribución para los embarazos datados mediante ecografía o mediante la FUR.

Existen varios factores, aparte de la edad gestacional, que afectan a la concentración de la AFPSM, como el peso materno⁵⁰, la raza^{51,52}, la diabetes mellitus insulino dependiente (DMID)^{53,54}, así como el número de fetos. En los estudios también se ha sugerido que la AFPSM del segundo trimestre se eleva de forma constante después de la reducción transabdominal de embarazos multifetales en el primer trimestre, por lo que no debería realizarse en estas situaciones⁵⁵. Debido a que una mayor corpulencia materna produce una mayor dilución de la AFP de origen fetal, las mujeres obesas tienen menores concentraciones de AFPSM. Las mujeres de raza negra y asiáticas tienen unas concentraciones un 10-15% mayores que las de raza no negra, mientras que las mujeres diabéticas insulino dependientes tienen concentraciones menores que la población general. La base fisiológica de este menor valor no está clara. Cada uno de estos factores se suele tener en cuenta a la hora de calcular el riesgo. Aunque otros factores, como el tabaquismo materno^{56,57} y la FIV^{58,59}, tienen un pequeño impacto sobre los niveles de AFPSM materna y sobre otros marcadores bioquímicos, estas diferencias no suelen tener la suficiente magnitud para requerir su corrección.

Elevación de la alfa-fetoproteína sérica materna

Cuando la concentración de AFPSM está cerca del punto de corte (2,0 o 2,5 MoM), se debe evaluar la precisión de la datación. Si se ha utilizado una datación basada en la FUR para el cálculo original, se debería realizar una ecografía para confirmar la datación y descartar un embarazo múltiple o el fallecimiento del feto, situaciones ambas que pueden dar lugar a una elevación de la AFPSM. Se debería realizar también un estudio anatómico para evaluar cualquier anomalía congénita estructural identificable que explicase la elevación.

Si la ecografía de detección selectiva no identifica una etiología para el aumento de la AFPSM, está indicado realizar una valoración adicional mediante ecografía más sofisticada y amniocentesis. Se ha descrito que la sensibilidad de la ecografía para la detección de los DTN y otras anomalías estructurales significativas asociadas con el aumento de la AFPSM llega hasta el 94-100%⁶⁰. La ecografía por sí sola es más sensible que la AFPSM para la detección inicial de los DTN, aunque esto varía con la experiencia y la habilidad del ecografista⁶¹. La ecografía es más barata que la amniocentesis y no conlleva el riesgo de aborto.

La amniocentesis permite la medición tanto de la AFP como de la acetilcolinesterasa (ACE) en el líquido amniótico. La medición de la AFPLA y de la ACE tiene una tasa de detección del 97% para los DTN, con una tasa de falsos positivos del 0,5%⁶². Aunque hay muchos trastornos que pueden provocar una elevación de la AFPLA, la ACE es más específica del tejido neural. La detección de ACE en el líquido amniótico suele indicar que existe un DTN, aunque también se han

descrito casos de positividad ante onfalocelos, gastrosquisis, higromas quísticos, lesiones cutáneas fetales e hidropesía fetal^{63,64}.

Una causa destacada de una elevación límite de la AFPLA y de resultados falsos positivos de la ACE es la contaminación de la muestra con sangre fetal. La concentración de AFP en la sangre fetal es más de 100 veces superior a la de la AFPLA. Los resultados falsos positivos de ACE se producen en alrededor del 2% de las muestras visiblemente teñidas de sangre y en el 0,2% de las que no lo están. El análisis de la presencia de hemoglobina fetal está indicado en las muestras con una elevación de la AFP en el líquido amniótico, una contaminación visible por eritrocitos y en algunas otras indicaciones (p. ej., concentración elevada no explicada de AFPSM, líquido amniótico rojizo).

Varios investigadores han descrito una asociación entre la elevación de la AFP sérica materna y un mayor riesgo de aneuploidía fetal, lo que supone un argumento adicional para realizar la amniocentesis. Estos estudios han estimado la prevalencia de la aneuploidía clínicamente significativa en este contexto en un 1%, con alrededor del 55% de aneuploidías autosómicas y un 45% de anomalías de los cromosomas sexuales^{65,66}.

Otras anomalías y elevación de la AFP

Una elevación de la AFPSM puede asociarse a otros defectos fetales distintos de los DTN (fig. 2-12, tabla 2-7), como el onfalocelo y la gastrosquisis. Además, algunos trastornos cutáneos fetales permiten una mayor difusión de la AFP en el líquido amniótico, lo que produce una elevación de la AFPSM. La nefrosis congénita puede provocar unas concentraciones extremadamente elevadas de AFP, debido a la proteinuria fetal, y se sospecha mediante una ecografía normal y una elevación considerable de la AFPSM (a menudo >10 MoM). Este trastorno AR produce insuficiencia renal en una etapa precoz de la vida, y los niños suelen fallecer en el período de lactancia o en la primera infancia. Es relativamente infrecuente, salvo en Finlandia, donde la incidencia descrita de 1/2.600 nacidos vivos convierte la enfermedad en un foco primario de atención del programa de detección selectiva mediante AFP. En la actualidad se dispone del análisis de ADN para la nefrosis finlandesa, aunque es menos útil en las familias sin antepasados de ese origen^{47,67,68}. En pocas ocasiones, una AFPSM inexplicada puede ser de origen materno y no deberse al embarazo. Esto sucede en los tumores hepáticos maternos o los tumores ováricos que secretan AFP y que alteran los resultados de la detección selectiva. Unas cifras inexplicadas de AFPSM y de AFPLA se han asociado con resultados obstétricos adversos, como preeclampsia y parto prematuro⁶⁹.

Aneuploidía de los cromosomas fetales

Desde un punto de vista histórico, la edad materna ha sido el método más frecuente para identificar a las mujeres con un mayor riesgo de anomalías cromosómicas fetales y para determinar a qué mujeres se deberían ofrecer las pruebas de diagnóstico prenatal. A medida que la edad materna aumenta, la probabilidad de dar a luz a un niño con SD se incrementa de alrededor de 1/1.000 a los 30 años a casi 1/400 a los 35 años y a 1/100 a los 40 años (v. tabla 2-1)⁷⁰. La edad paterna no afecta al riesgo de aneuploidía. Esta observación clínica concuerda con los estudios que demuestran que el 90% de los casos de trisomía 21 se producen por una no disyunción primaria en el ovocito, sobre todo durante la meiosis I⁷¹. El mecanismo de este evento de no disyunción relacionada con la edad materna se desconoce. Debido a la asociación de la edad materna creciente con la no disyunción que predispone a la aneuploidía, el diagnóstico prenatal se ha ofrecido a las mujeres de 35 años o mayores desde hace mucho tiempo. A los 35 años, la probabilidad de identificar a un feto con SD se acerca a la probabilidad de aborto debido al riesgo de amniocentesis. Es en parte por este motivo por lo que la prueba se ofrece en este momento. Para muchas mujeres, sin embargo, la decisión de someterse a amniocentesis es difícil, porque no todas ellas sopesan los riesgos por igual. Para algunas, la posibilidad de aborto es una preocupación mucho mayor que la de tener un niño con SD. Para otras, la preocupación de cuidar a un niño con discapacidad puede ser mayor⁷². Todas las pacientes que consideran el diagnóstico prenatal deberían recibir consejo genético para tratar sobre las opciones disponibles y los riesgos, beneficios y limitaciones de cada prueba alternativa.

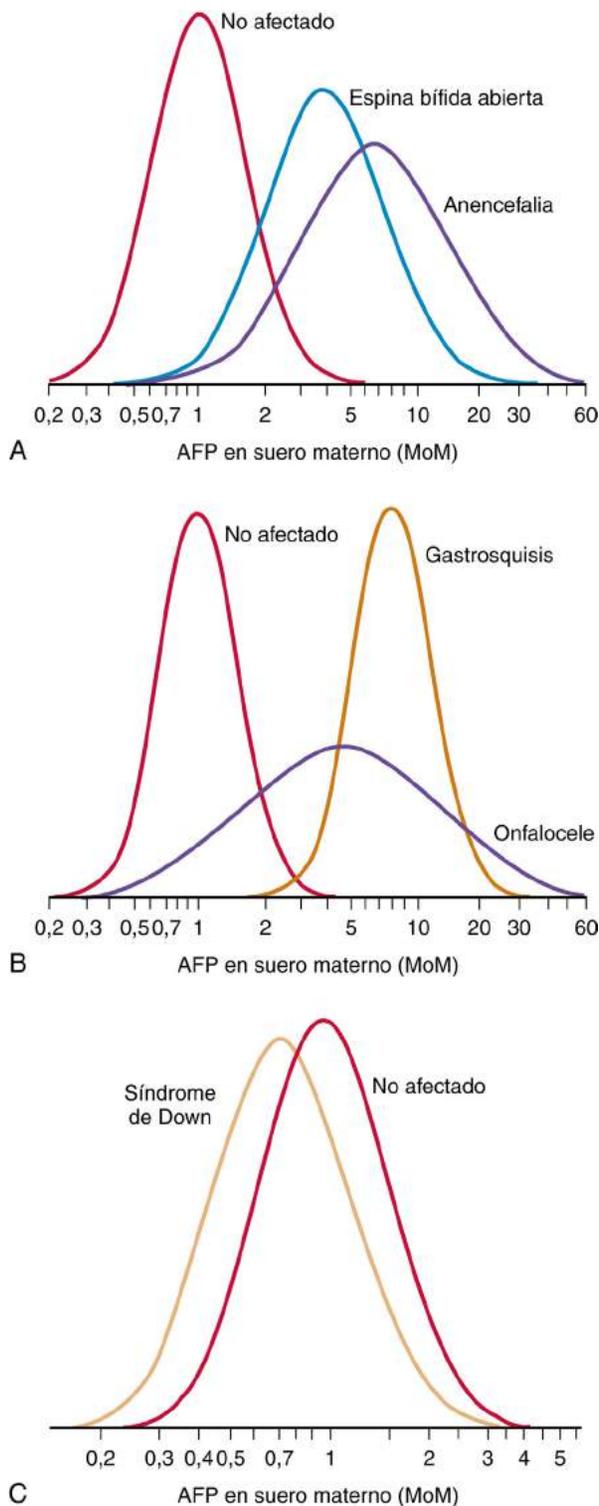


FIGURA 2-12 **A**, Distribución de la concentración de alfa-fetoproteína sérica materna (AFPSM) del segundo trimestre en embarazos no afectados y en gestaciones de fetos con espina bífida abierta y anencefalia. La mediana en la espina bífida es 3,8 múltiplos de la mediana (MoM) y en la anencefalia es 6,5 MoM. **B**, Distribución de los niveles de AFPSM del segundo trimestre en embarazos no afectados y en gestaciones de fetos con gastroquisis y onfalocele. La mediana en los embarazos con gastroquisis es 7 MoM y en caso de onfalocele es 4,1 MoM. **C**, Distribución de la concentración de AFPSM del segundo trimestre en embarazos no afectados y en gestaciones de fetos con síndrome de Down. La mediana del valor de AFP es 0,75 MoM y existe un amplio solapamiento entre las poblaciones afectadas y no afectadas. (Reproducida de Haddow JE: Prenatal screening for open neural tube defects, Down's syndrome, and other major fetal disorders. *Semin Perinatol* 14:488, 1990.)

TABLA 2-7 Causas de elevación de la AFP sérica materna

Gestación múltiple
Fallecimiento fetal
Hemorragia maternofetal
Anomalías placentarias
Anomalías uterinas
Tumores maternos ováricos o hepáticos
Defectos congénitos fetales
Defectos del tubo neural
Espina bífida
Anencefalia
Encefalocele
Defectos abiertos de la pared abdominal
Onfalocele
Gastroquisis
Nefrosis congénita
Triploidia
Agenesia renal bilateral
Trastornos cutáneos congénitos
Epidermólisis ampollosa
Aplasia cutis
Poliquistosis renal autosómica recesiva
Teratoma sacrococcígeo
Malformación adenomatosa quística del pulmón

AFP, alfa-fetoproteína.

EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EL PRIMER TRIMESTRE

La evaluación del riesgo en el primer trimestre suele realizarse entre las 9 y las 14 semanas de gestación, dependiendo de los marcadores que se usen, y permite evaluar el riesgo de las trisomías 21 y 18 sobre todo, así como de la trisomía 13 en algunos laboratorios. La detección selectiva del primer trimestre suele constar de la medición ecográfica de la translucencia nucal, que se efectúa con una longitud craneocaudal de alrededor de 38-84 mm, y de las mediciones bioquímicas de la gonadotropina coriónica humana (hCG) libre (subunidad β o total) y de la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A). Estos marcadores se combinan con la edad materna y con el número de fetos para proporcionar un riesgo específico de la paciente con una sensibilidad del 85% para el SD, con una tasa de falsos positivos del 5%⁷³⁻⁷⁸. La concentración de hCG suele estar elevada en los embarazos con SD, mientras que la PAPP-A está reducida. La translucencia nucal suele estar aumentada en los fetos con SD, así como en otras alteraciones genéticas, como las trisomías 13 y 18, el síndrome de Turner, triploidias y anomalías congénitas estructurales, sobre todo CC⁷⁷. La medición de la translucencia nucal debe ser muy precisa y puede ser difícil obtener una determinación exacta. También se sabe que depende de la experiencia del ecografista y de la calidad del aparato, por lo que una formación adecuada y un manejo de calidad son componentes importantes de los programas de detección selectiva que incluyen esta determinación ecográfica en la evaluación del riesgo de aneuploidía cromosómica. El riesgo de aneuploidía aumenta a medida que el grosor de la translucencia nucal se incrementa (v. cap. 3). El higroma quístico es una cavidad única o tabicada rellena de líquido que suele afectar a la región de la nuca y que se debe a una malformación linfática con la subsiguiente acumulación de linfa. Alrededor del 50% de los higromas quísticos identificados en el primer trimestre se asocian con una aneuploidía cromosómica y la mayoría de ellos corresponden a fetos con SD⁷⁹.

Las mujeres con un resultado positivo en las pruebas de detección selectiva del primer trimestre deberían recibir consejo sobre los resultados y las opciones para realizar más pruebas, incluida la BVC como método diagnóstico más inmediato disponible al final del primer trimestre y al comienzo del segundo. Entre las opciones adicionales de esta detección, se incluye la detección selectiva contingente y secuencial

TABLA 2-8 Patrón de resultados vistos con la detección selectiva ampliada de AFP en los trastornos fetales

	AFP	E ₃ nc	hCG	Inhibina A
DTN abiertos	↑	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Síndrome de Down	↓	↓	↑	↑
Trisomía 18	↑	↓	↓	Sin cambios

AFP, alfa-fetoproteína; DTN, defectos del tubo neural; E₃nc, estriol no conjugado; hCG, gonadotropina coriónica humana.

escalonada, así como el análisis del ADN libre. La ventaja de la identificación de una aneuploidía en el primer trimestre es que proporciona a las pacientes información en una etapa más precoz del embarazo, de modo que las decisiones sobre la interrupción de este pueden tomarse en un momento en el que los servicios están disponibles con más facilidad y suponen un menor riesgo materno. El riesgo de la detección selectiva precoz de las aneuploidías cromosómicas es la tasa inherente de abortos en esta población y la identificación de un embarazo que evolucionaría a un aborto espontáneo. La detección selectiva de los DTN mediante la AFPSM o la ecografía detallada en el segundo trimestre se recomienda en las mujeres con una evaluación del riesgo genético en el primer trimestre.

EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EL SEGUNDO TRIMESTRE

Poco después de la introducción de la detección selectiva mediante AFPSM para los DTN, se reconoció que los fetos con SD tenían unas cifras medias de este marcador menores en el segundo trimestre^{80,81}. En las investigaciones posteriores se ha descrito que las concentraciones de AFP en el suero materno, el líquido amniótico⁸¹ y el suero del cordón umbilical fetal⁸² son menores en embarazos en los que el feto tiene SD. También se han estudiado otros marcadores bioquímicos para su uso en la detección selectiva de aneuploidías. El estriol no conjugado (E₃nc)⁸³, la hCG⁸⁴ y la inhibina A dimérica^{76,77,85} añaden sensibilidad y especificidad a la detección selectiva bioquímica del tercer trimestre para el SD y se incluyen en una prueba denominada habitualmente *detección selectiva cuádruple*^{77,86}. Al igual que la AFP, el E₃nc es un 25-30% menor en los embarazos con SD, mientras que la hCG y la inhibina A aumentan, con una mediana de sus valores de alrededor del doble de los controles normales (tabla 2-8)⁷². El uso de la detección selectiva cuádruple proporciona una tasa de detección del SD del 80%, con una tasa de falsos positivos del 5%⁸⁷. En los embarazos en los que el feto presenta una trisomía 18, las concentraciones de AFP, E₃nc y hCG aparecen disminuidas, con unos valores (mediana) de 0,6, 0,5 y 0,3 MoM, respectivamente. La inhibina A no contribuye a la detección de la trisomía 18 y no se incluye en el algoritmo de detección. El uso de un protocolo que evalúe este patrón característico se asocia con una tasa de detección del 80% para la trisomía 18, mientras que solo el 0,5% de las mujeres se identifica como de alto riesgo⁸⁸. La detección selectiva cuádruple en el suero materno en el segundo trimestre proporciona los resultados del riesgo para el SD, la trisomía 18 y los DTN. La detección selectiva cuádruple no ofrece una evaluación del riesgo fiable para la trisomía 13, por lo que la mayoría de los laboratorios no la proporcionan.

«Marcadores blandos» ecográficos de aneuploidía

Un estudio anatómico fetal en el segundo trimestre también se ha utilizado como herramienta de detección selectiva de aneuploidías cromosómicas (v. cap. 3). En alrededor de un tercio de los fetos con SD se observa un signo ecográfico identificable de una variación estructural mayor o menor, como CC (en la mayoría de los casos, comunicación interventricular o defectos de los cojinetes endocráneos), ventriculomegalia, atresia duodenal o diversos «marcadores blandos». Entre los marcadores blandos se incluyen un engrosamiento del pliegue cutáneo nuchal,

IE, pielectasia renal, acortamiento del fémur y del húmero, así como hipoplasia o ausencia de los huesos nasales. La utilidad de la ecografía para modificar el riesgo de SD es motivo de opiniones contradictorias. La mayoría de los profesionales utilizan la información para ajustar el riesgo previo de la edad materna o los resultados de la detección selectiva estándar aplicando los valores del cociente de verosimilitudes. En un estudio amplio realizado con 7.800 mujeres para determinar la eficacia de la ecografía en la evaluación del riesgo genético, la ecografía genética por sí sola realizada por profesionales experimentados tenía una tasa de detección del SD del 69% con una tasa de falsos positivos del 5% y mejoraba la sensibilidad de todas las demás modalidades de detección selectiva⁸⁹. Un metaanálisis que agrupó los datos de 48 estudios de mujeres con riesgo bajo y alto indica que la hipoplasia o ausencia de los huesos nasales se asocia con el máximo riesgo de SD⁹⁰ (v. cap. 3).

EVALUACIÓN DEL RIESGO COMBINADA EN EL PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE

Hay varias formas de combinar la ecografía y los análisis séricos en el primer trimestre con las pruebas bioquímicas séricas del segundo trimestre. Las pruebas integradas tienen la máxima tasa de detección del SD (90%) y la mínima tasa de falsos positivos (2%) en comparación con otras estrategias de pruebas bioquímicas y ecográficas en el primer o segundo trimestre⁹¹. Esta prueba consta de análisis de sangre y translucencia nuchal en el primer trimestre, así como de análisis de sangre en el segundo trimestre para obtener un cálculo único del riesgo de SD. Esta prueba tiene la ventaja de su mayor sensibilidad y la baja tasa de falsos positivos, mientras que presenta el inconveniente de que la información no está disponible hasta el segundo trimestre. La detección selectiva secuencial escalonada utiliza la misma combinación de translucencia nuchal y análisis séricos en el primer y segundo trimestre, pero ofrece resultados preliminares en el primer trimestre. En las pacientes con riesgo elevado de aneuploidía, se ofrece la realización de pruebas diagnósticas. En aquellas cuyo riesgo no esté elevado, se puede realizar el análisis sérico en el segundo trimestre e integrar sus resultados con los del primer trimestre para realizar el cálculo final del riesgo. La prueba sérica integrada (solo análisis de sangre) consta de los análisis bioquímicos del primer y segundo trimestre y se ofrece en lugares donde la experiencia con la ecografía de translucencia nuchal es limitada o no está disponible⁹².

Detección selectiva del ADN libre

La búsqueda para identificar material genético fetal en la sangre materna comenzó hace décadas y se describió por primera vez en 1969⁹³. Los esfuerzos para aislar y purificar células fetales intactas para su análisis prenatal fueron finalmente infructuosos, debido en parte a la escasez de tejido y a la persistencia de células de embarazos previos. Lo y cols. describieron el concepto de ADN libre como fuente de material genético fetal⁹³. En el plasma existe ADN circulante tanto materno como fetal, y la medición del contenido cromosómico relativo se puede utilizar para identificar una trisomía fetal⁹⁴ (fig. 2-13). El ADN fetal libre puede identificarse en la sangre materna ya a las 5-7 semanas de gestación. Está presente en cantidades relativamente mayores que las células fetales libres y se elimina de la circulación materna en un plazo de horas tras el parto, lo que lo convierte en una fuente mejor de material genético que las células intactas. Alrededor del 10% del ADN circulante presente en el plasma materno durante la gestación es de origen fetal y esta fracción fetal está constituida casi por completo por ADN derivado del trofoblasto. Es importante comprender esto, pues puede haber un mosaicismo placentario, en el que los genotipos placentario y fetal difieren, lo que plantea la posibilidad de resultados falsos positivos o falsos negativos.

El análisis del ADN fetal libre se describió para la determinación del genotipo rhesus D fetal y la identificación precoz del sexo fetal para los casos con riesgo de enfermedades mortales masculinas ligadas al X varios años antes de la aplicación de la evaluación del riesgo de aneuploidía cromosómica^{95,96}. En octubre de 2011, el primer laboratorio comercial comenzó a ofrecer la detección selectiva de ADN fetal libre (ADNfl),

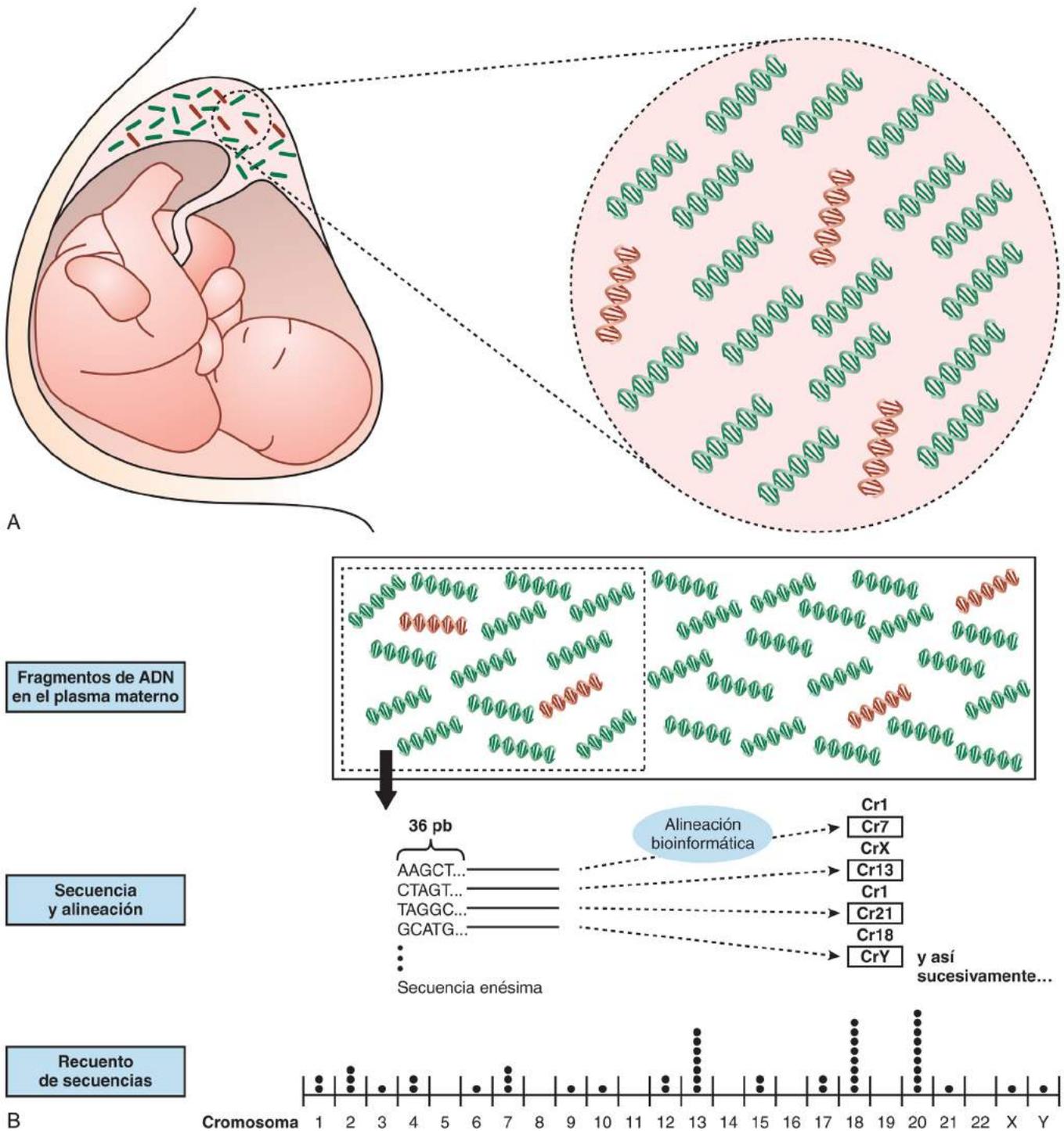


FIGURA 2-13 **A**, El ADN libre de la placenta supone alrededor del 10-12% del ADN libre total en la circulación materna. **B**, Método para detectar una trisomía mediante la medición de la contribución cromosómica relativa al ADN libre en el plasma materno. Se puede utilizar el alineamiento de cada fragmento cromosómico con el cromosoma de origen, seguido de un cálculo bioinformático de la contribución relativa para calcular la probabilidad de trisomía fetal. (Con autorización de *Circulating Cell-Free DNA in Women's Medicine* del Dr. Xiao Yan Zhong y el Dr. Wolfgang Holzgreve. *The Global Library of Women's Medicine*.)

denominada también análisis prenatal no invasivo, para las aneuploidias frecuentes. Desde ese momento, la utilización de esta técnica ha aumentado considerablemente, debido a que se ha descrito una tasa muy elevada de detección y una baja tasa de falsos positivos, sobre todo para la detección selectiva de SD. Aunque el ADN libre es muy preciso, se considera una prueba de detección selectiva y las recomendaciones iniciales indicaron que esta prueba se reservase para las mujeres de alto riesgo⁹⁷. La mayoría de los laboratorios comerciales ofrecen los resultados de riesgo para los cromosomas 21, 13, 18, X e Y. Los laboratorios que ofrecen la

tecnología utilizan la secuenciación masiva en paralelo, que secuencia fragmentos de ADN del genoma completo o la secuenciación dirigida, que sólo analiza las regiones de interés. En cualquiera de los casos, la secuenciación de ADN de alto rendimiento realiza un análisis extenso de datos para detectar cantidades anormales de material genético específico de un cromosoma o región de interés del feto. Se ha descrito que la sensibilidad y especificidad de la detección selectiva del ADN libre para la detección del SD es del 96-100%, aunque esta cifra no incluye el subgrupo de pacientes en quienes la prueba no tiene éxito debido a la baja fracción

de ADN fetal o a una alta varianza de secuenciación que dificulta la interpretación de los resultados⁹⁸. Se recomienda una cita antes de la prueba para explicar a las pacientes que se trata de una detección selectiva, que solo detecta aneuploidías frecuentes, que pueden obtenerse resultados imprevistos o nulos y que existen diversas pruebas diagnósticas. Las pacientes con un resultado de bajo riesgo en la prueba deben saber que esto no garantiza la ausencia de anomalías fetales. Debido a que las aneuploidías son relativamente infrecuentes, el valor predictivo positivo o la probabilidad de que el feto esté afectado si se obtiene un resultado positivo en la detección selectiva del ADN libre es probablemente del 50% o menor, dependiendo de otros factores de riesgo y de la aneuploidía particular⁹⁹. Por tanto, una paciente con un resultado de alto riesgo en la prueba debería remitirse para ofrecerle consejo genético y comentar las opciones de pruebas adicionales.

En este campo cambiante de la medicina perinatal, la tecnología está avanzando rápidamente para ofrecer cada vez más datos clínicos. Por ejemplo, algunas compañías ofrecen la detección selectiva de 4-5 microdeleciones, como la deleción 22q y la deleción 1p36. Aunque la mayoría son infrecuentes de forma individual, se ha descrito que la microdeleción 22q se produce en alrededor de 1/3.000 recién nacidos. Estas afecciones no se asocian con la edad materna avanzada y algunas no producen anomalías congénitas estructurales en la evaluación ecográfica¹⁰⁰. Se debería revisar la importancia del consejo previo a la prueba y de la explicación de los posibles resultados e implicaciones de la información obtenida en la etapa prenatal.

Aunque la detección selectiva del ADN libre ha cambiado el panorama de la detección selectiva prenatal, se están realizando más investigaciones para reducir el coste y mejorar su eficacia. El concepto de «medicina de precisión para el feto» está evolucionando gracias a los trabajos sobre el transcriptoma, el metaboloma y el proteoma fetales en los que se usa información epigenética, ARN y micro-ARN. Se ha secuenciado el genoma fetal completo a partir del ADN presente en la sangre materna, con implicaciones importantes para las pruebas prenatales futuras¹⁰¹. Las pruebas prenatales suscitan muchas cuestiones éticas, como la autonomía fetal en las pruebas genéticas, la identificación prenatal de enfermedades de inicio en la edad adulta, los resultados imprevistos o inciertos, la falta de recursos apropiados y de profesionales experimentados para aconsejar e interpretar la información genética compleja, así como el papel de la industria en el fomento de la investigación.

DETECCIÓN SELECTIVA PRENATAL EN EMBARAZOS MÚLTIPLES

En la detección selectiva de embarazos gemelares surgen varias dificultades. En primer lugar, la incidencia de SD parece ser menor de lo esperado en embarazos gemelares, por lo que el cálculo del riesgo es más difícil¹⁰². En segundo lugar, los marcadores séricos tienen un valor aproximado, pero no exacto, del doble de los que se encuentran en embarazos únicos. En tercer lugar, se usa un único valor sérico materno para proporcionar información sobre múltiples fetos. En los casos discordantes, el cogemelo normal enmascarará la producción anómala del marcador asociada al feto afectado. Por último, en caso de gemelos monocigóticos, ambos suelen estar casi siempre o afectados o no afectados, mientras que en los gemelos dicigóticos el riesgo de SD es independiente. Aunque la determinación ecográfica de la monocorionicidad es diagnóstica de monocigosidad, en los embarazos dicoriónicos del mismo sexo la cigosidad es incierta. Aunque es infrecuente, los gemelos monocigóticos pueden tener cariotipos discordantes, lo que con más frecuencia implica a los cromosomas sexuales. Debido a que mediante detección selectiva de la translucencia nucal en el primer trimestre se puede evaluar cada feto por separado, puede que este sea el parámetro de detección selectiva más útil para los embarazos múltiples. En las gestaciones múltiples con un mayor número de fetos, la detección selectiva bioquímica no suele ser posible, y una vez más la translucencia nucal es la opción más útil (y a menudo la única) en tales casos. Se necesitan estudios extensos para determinar el método óptimo de detección selectiva en los embarazos múltiples.

COMPLICACIONES DEL TERCER TRIMESTRE DEL EMBARAZO DESPUÉS DE LAS ANOMALÍAS EN LA DETECCIÓN SELECTIVA SÉRICA

Las concentraciones extremas de los marcadores (tanto bajas como altas) se han asociado con complicaciones del tercer trimestre del embarazo, como trastornos hipertensivos, CIR y parto prematuro. Sin embargo, la mayoría de los casos no se deben a enfermedades fetales o maternas y acaban por dar lugar a un recién nacido sano. En muchos estudios se ha demostrado que las mujeres con concentraciones elevadas de AFP/MSM tienen un mayor riesgo de complicaciones, como aborto espontáneo, lactantes pequeños para la edad gestacional, trastornos hipertensivos asociados a la gestación y parto prematuro. La magnitud del riesgo de cualquier resultado adverso se incrementa con los valores crecientes de concentración sérica materna, desde un riesgo del 19% para valores de 2,5-2,9 MoM al 67% con una AFP/MSM mayor de 6 MoM¹⁰³. En casos de un aumento inexplicado de AFP/MSM, una mayor transferencia transplacentaria es responsable del valor elevado. Esta mayor transferencia se produce con varias anomalías placentarias, que acaban por provocar complicaciones perinatales. También se han descrito anomalías como la placenta acreta, increta y percreta con elevación de la AFP^{104,105}, y en estas pacientes se ha descrito igualmente que las anomalías uterinas son 22 veces más frecuentes¹⁰⁶. Debido a que existe un gradiente de concentración muy elevado entre las concentraciones fetales y maternas de AFP, incluso un ligero compromiso de la integridad uteroplacentaria permitirá detectar un incremento del transporte de AFP a través de la placenta.

Otros marcadores y combinaciones de marcadores bioquímicos también se han estudiado con respecto a una evolución adversa en la fase final del embarazo. La elevación de la hCG se ha asociado con un mayor riesgo de CIR, hipertensión/preeclampsia, malformaciones fetales, anomalías cromosómicas y evolución adversa perinatal⁴⁸. Al igual que con la AFP/MSM, los mayores niveles de hCG se asocian con el mayor riesgo de una mala evolución¹⁰⁷. El riesgo de tener una evolución adversa aumenta de un modo más significativo si la paciente tiene dos o más marcadores anómalos¹⁰⁸. Tanto los embarazos únicos como los gemelares en los que hay una concentración elevada de hCG y de AFP se han asociado con una evolución obstétrica adversa¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Las mujeres con concentraciones bajas de estriol (<0,75 MoM) también tienen un mayor riesgo de una evolución adversa, con CIR, oligohidramnios y el parto de lactantes pequeños para la edad gestacional, un riesgo que parece ser independiente de la elevación de la hCG o la AFP¹¹². Alrededor del 0,27% de las mujeres tendrán una concentración muy baja de E₃nc (<0,15 MoM), hallazgo que se ha asociado con una serie de trastornos metabólicos y genéticos, como el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, la deficiencia de esteroide sulfatasa, el síndrome de Kallman, la hiperplasia suprarrenal congénita y otros trastornos asociados con la disfunción suprarrenal. El síndrome de Smith-Lemli-Opitz es un trastorno AR que provoca malformaciones múltiples, como CC, retraso mental y genitales ambiguos. Debido a que la anomalía primaria afecta a la biosíntesis del colesterol, la deficiencia de precursores del colesterol en el feto hace que la placenta sea incapaz de producir E₃nc¹¹³. El diagnóstico prenatal es posible mediante la detección de los niveles elevados de 7-OH-deshidrocolesterol en el líquido amniótico o en la orina materna¹¹⁴. La otra causa, más frecuente, de una concentración muy baja de estriol es la presencia de un déficit ligado al X de esteroide sulfatasa en el feto. La falta de esta enzima en la placenta también provoca una incapacidad de producir E₃nc. Este trastorno es una afección ligada al X que causa ictiosis como síntoma principal en la descendencia, y una historia familiar cuidadosa a menudo revelará la presencia de síntomas en un familiar de sexo masculino no diagnosticado previamente (abuelo o hermano). El diagnóstico se puede confirmar mediante el análisis molecular de la microdeleción responsable en el líquido amniótico. Aunque el trastorno es relativamente leve, el diagnóstico prenatal puede tranquilizar a la familia y al médico, al demostrar que no existe otra enfermedad más grave¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Sin embargo, el tratamiento óptimo de las pacientes con una detección selectiva bioquímica anómala inexplicada sigue siendo

controvertido⁴⁹. Aunque muchas de las asociaciones entre evoluciones obstétricas adversas y anomalías de los marcadores séricos son estadísticamente significativas, la baja sensibilidad y el escaso valor predictivo de estas pruebas impiden su uso como herramienta de detección selectiva de complicaciones. Se han propuesto varias estrategias de vigilancia prenatal que utilizan la ecografía para evaluar el crecimiento, estudios Doppler y otras formas de análisis fetales. Por ejemplo, el Doppler de la arteria uterina puede indicar los embarazos con riesgo de insuficiencia uteroplacentaria en pacientes con anomalías bioquímicas séricas, y algunos autores recomiendan que se realice en el segundo trimestre⁴⁹. Idealmente, las investigaciones adicionales definirán mejor un modelo asistencial para las pacientes con anomalías bioquímicas séricas en ausencia de anomalía fetal y de anomalías congénitas estructurales.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN EL EMBARAZO

Para muchas familias que solicitan consejo genético, un objetivo prioritario es conocer el riesgo de una enfermedad genética en sus hijos y las opciones disponibles para evitar tener un hijo enfermo. El objetivo principal del diagnóstico prenatal es ofrecer a las familias de riesgo la información definitiva, de modo que pueden tomar una decisión informada durante la gestación. Los beneficios potenciales del diagnóstico prenatal son: 1) tranquilizar a las familias de riesgo cuando los resultados sean normales, 2) proporcionar información sobre el riesgo a las parejas que no tendrían hijos si no se les ofreciera esa tranquilidad, 3) permitir que las parejas se preparen para el nacimiento de un hijo afectado, 4) permitir a los profesionales sanitarios que se planifique el parto y los cuidados posnatales de un niño afectado y 5) ofrecer información del riesgo a las parejas para las que la interrupción de un embarazo afectado sea una alternativa. Otras consideraciones son el posible impacto de la información para otros familiares y la posibilidad de obtener una información imprevista u otra información de significado incierto. Los avances de las pruebas genéticas hacen que estas últimas consideraciones sean cada vez más importantes y relevantes.

El diagnóstico prenatal suele realizarse en una fase precoz del embarazo, cuando se puede llevar a cabo la interrupción con seguridad en caso de que el feto esté afectado. Aunque el diagnóstico prenatal con interrupción de los embarazos con fetos afectados es una opción para evitar la recurrencia de un trastorno genético en una familia, no es en absoluto una solución universal. Existen todavía enfermedades en las que el diagnóstico prenatal no es posible, y para muchos progenitores la interrupción del embarazo no es una opción aceptable, incluso aunque se disponga de diagnóstico prenatal. Otras medidas para evitar la recurrencia de un trastorno genético consisten en evitar los embarazos mediante la anticoncepción o la esterilización, la adopción, la donación de espermatozoides o de óvulos, o el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) en embriones obtenidos mediante FIV (v. más adelante). Para muchas familias, incluso aunque la interrupción del embarazo no sea una opción aceptable, el diagnóstico prenatal puede ayudarlas a prepararse mental, emocional y económicamente, así como a buscar sistemas de ayuda y organizar una asistencia neonatal adecuada antes de la llegada del niño.

Consejo genético antes de los procedimientos de diagnóstico prenatal

Los progenitores que estén considerando el diagnóstico prenatal requieren información que les permita comprender sus circunstancias personales y clínicas, y dar (o negar) el consentimiento para los procedimientos de diagnóstico prenatal. El consejo genético antes de tales procedimientos suele dirigirse a los siguientes aspectos: 1) la probabilidad de que el feto esté afectado, 2) la naturaleza y consecuencias del trastorno o trastornos analizables, 3) los riesgos y limitaciones de los procedimientos que se van a realizar, 4) el tiempo requerido antes de ofrecer un informe de los resultados de la prueba y 5) la posibilidad de complicaciones de los procedimientos, como un intento fallido de obtener una muestra suficiente y analizable, o unos resultados no concluyentes. Se suelen exponer las opciones a la hora de enfrentarse a unos

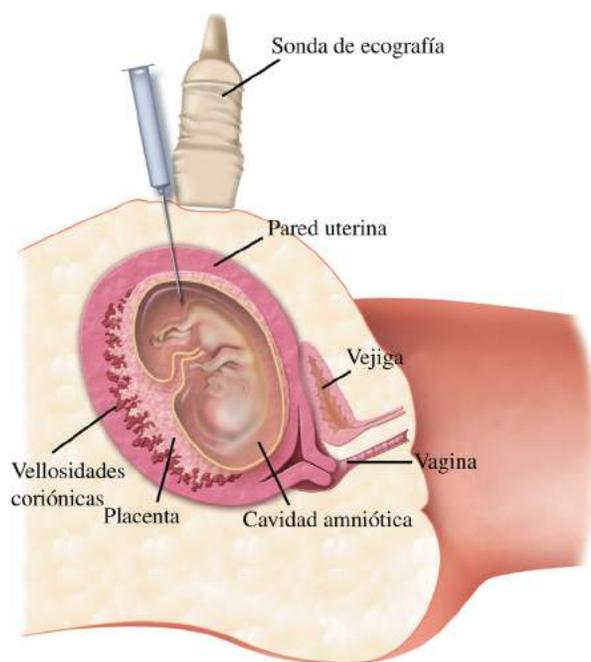


FIGURA 2-14 La aguja de amniocentesis se coloca en la cavidad amniótica mediante control ecográfico. (Ilustración de James A. Cooper, MD, San Diego, California.)

resultados anómalos, y se hace hincapié en el hecho de que someterse al diagnóstico prenatal no obliga de ninguna manera a los progenitores a interrumpir un embarazo si se descubren anomalías.

Técnicas de diagnóstico prenatal

Amniocentesis

En la amniocentesis, se extrae una muestra de líquido amniótico (20-30 ml) mediante la inserción de una aguja espinal del calibre 20 o 22 a través del abdomen materno y de la pared uterina hasta llegar a la cavidad amniótica con control ecográfico (fig. 2-14). El líquido amniótico contiene células fetales descamadas que pueden cultivarse y en las que se puede determinar el cariotipo, o usarse para realizar análisis metabólicos o para la extracción del ADN si existe una indicación específica. También se suele medir la concentración de AFP.

La amniocentesis suele realizarse a las 15-20 semanas de gestación. El volumen de líquido amniótico a las 15 semanas de la última regla es de 125 ml, y aumenta a razón de 50 ml/semana durante las siguientes 13 semanas¹¹⁸. Para intentar ofrecer unos resultados más precoces también se ha investigado la factibilidad y la seguridad de la amniocentesis en una fecha tan precoz como las 11 semanas de gestación. Los resultados de un amplio estudio multicéntrico aleatorizado de la amniocentesis precoz (11 a 13⁶/₇ semanas) frente a la realizada en el segundo trimestre (15 a 16⁶/₇ semanas) han revelado una tasa significativamente mayor de abortos en el grupo de la amniocentesis precoz (7,6% frente a 5,9%). Además, se observó una incidencia significativamente mayor de pie zambo equinovaro en el grupo de la amniocentesis precoz (1,3% frente a 0,1%). Por tanto, parece que la amniocentesis precoz conlleva un riesgo mayor en comparación con la amniocentesis en el segundo trimestre, por lo que dicho procedimiento no se recomienda antes de las 15 semanas de gestación¹¹⁹.

La principal complicación de la amniocentesis es el riesgo de aborto (por encima del 2-3% para cualquier embarazo en esta edad gestacional, sin relación con el procedimiento). El riesgo de aborto de la amniocentesis en el segundo trimestre a las 15-20 semanas de gestación suele estimarse en un 0,2-0,3% (1/300-1/500)¹²⁰, aunque se han descrito cifras de tan solo 1/1.600 en algunos estudios^{121,122}. El único ensayo clínico aleatorizado que se ha realizado en pacientes de bajo riesgo se llevó a cabo en Reino Unido en 1986; en este estudio se demostró una tasa de aborto relacionado con el procedimiento del 1%¹²³. La pérdida de líquido amniótico después de

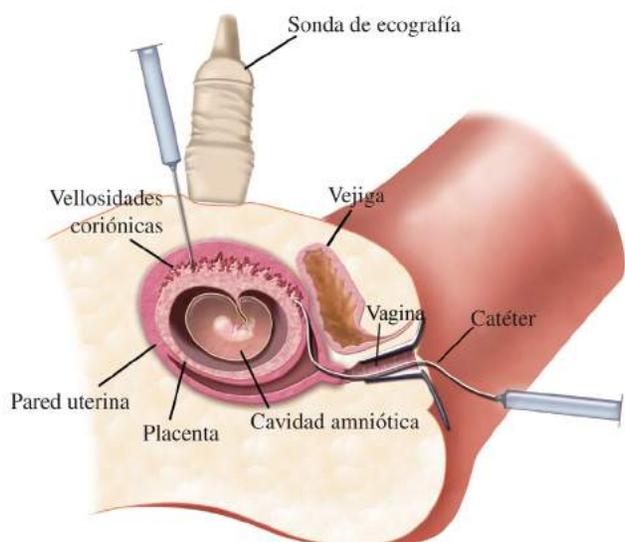


FIGURA 2-15 Biopsia de las vellosidades coriónicas. Se coloca un catéter de vellosidades coriónicas o una aguja de biopsia en la placenta en desarrollo mediante control ecográfico continuo. (Ilustración de James A. Cooper, MD, San Diego, California.)

la amniocentesis no es infrecuente, pero suele resolverse sin secuelas a largo plazo. La lesión fetal debida a la aguja es poco habitual, al igual que la incidencia de infección materna o intrauterina.

Biopsia de las vellosidades coriónicas

En la BVC se realiza una biopsia de la placenta en desarrollo a las 10-13 semanas de gestación (fig. 2-15). La principal ventaja de la BVC es que puede realizarse en un momento más precoz de la gestación, lo que acorta el período de ansiedad para los progenitores de riesgo. Los resultados precoces también permiten la interrupción del embarazo en el primer trimestre, algo que es más seguro y que está disponible con más facilidad que el aborto en el segundo trimestre. Las indicaciones de la BVC suelen ser las mismas que para la amniocentesis, aunque los niveles de AFP no se pueden valorar en las vellosidades coriónicas. Por tanto, a las mujeres que se someten a BVC se les debería ofrecer la detección selectiva de los DTN, bien mediante la medición de la AFPSM o bien mediante ecografía en una fase más avanzada de la gestación.

Los dos abordajes que se usan con frecuencia para la BVC son transcervical y transabdominal. Ambos se realizan mediante control ecográfico, que se emplea para documentar la viabilidad del feto, la edad gestacional, la localización de la placenta y la determinación de la mejor vía de abordaje y de toma de la muestra. En la BVC transcervical, la paciente se coloca en posición de litotomía dorsal, se inserta un espéculo y se preparan la vagina y el cuello uterino con antiséptico yodado. Un catéter de polietileno del calibre 16 con un obturador flexible de acero inoxidable se inserta a través del cuello uterino y en la placenta en desarrollo. En el abordaje transabdominal se inserta una aguja del calibre 20 en la placenta, de modo similar al usado en la amniocentesis. En cualquiera de los abordajes se utiliza una jeringa de 20 ml para aplicar presión negativa y obtener una muestra.

Los riesgos de la BVC se compararon con los de la amniocentesis en varios ensayos realizados poco después de la introducción de la técnica en la década de 1980. Un estudio cooperativo estadounidense demostró una tasa de aborto un 0,8% mayor que la de la amniocentesis en el segundo trimestre, diferencia que no era significativa desde el punto de vista estadístico¹²⁴. Un ensayo clínico canadiense también demostró un incremento no significativo de los abortos del 0,6% respecto a la amniocentesis¹²⁵. La BVC tiene una curva de aprendizaje prolongada y los riesgos dependen en gran medida del profesional que la realiza, por lo que esta tasa de abortos equivalente puede no ser generalizable a todos los centros y profesionales¹²⁶.

Una característica significativa de la BVC, diferente a la amniocentesis, es el riesgo de mosaicismo placentario confinado (MPC), que se

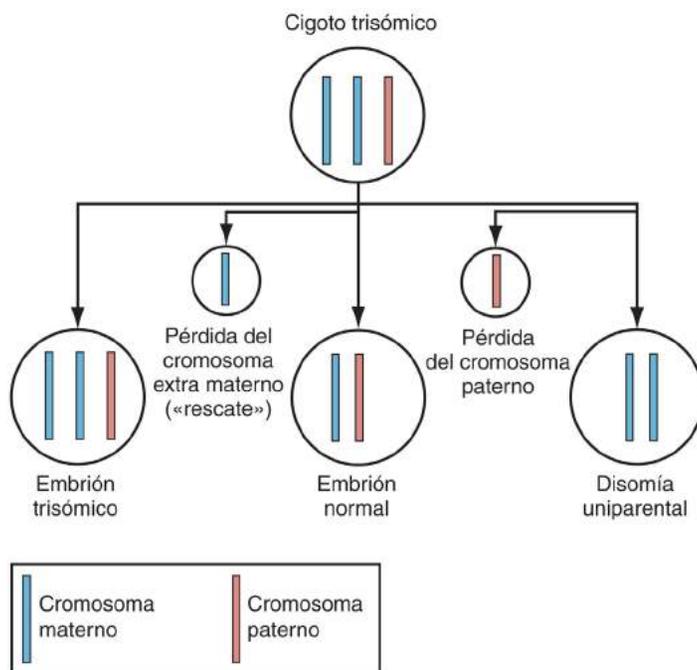


FIGURA 2-16 Rescate trisómico y disomía uniparental. Un óvulo diploide es fecundado por un espermatozoide haploide normal, lo que produce un cigoto trisómico. Las células se multiplican y se dividen, y una de ellas se revierte a un estado diploide debido a un retraso anafásico. Esto puede producirse por una pérdida de cualquiera de los cromosomas maternos o del cromosoma paterno. Si se pierde uno de los cromosomas maternos, la célula o células resultantes serán normales. Si se pierde el cromosoma paterno, las células serán diploides, pero se producirá una disomía uniparental.

produce en el 1-2% de los casos. El MPC representa una discrepancia entre la dotación cromosómica de la placenta y el feto, y se diagnostica cuando se detecta una mezcla de células normales y aneuploides mediante la BVC, mientras que solo se observan células normales en una amniocentesis posterior o en el lactante tras el nacimiento. En la mayoría de las ocasiones, el MPC representa una línea celular trisómica presente solo en la placenta, con una dotación cromosómica diploide normal en el feto¹²⁷. Sin embargo, el feto es en realidad mosaico en alrededor del 10% de los casos¹²⁸, aunque el riesgo depende en parte de la trisomía específica detectada¹²⁹. Aunque algunos casos de MPC se asocian a una función placentaria defectuosa y a complicaciones perinatales, como CIR e hipertensión materna, en la mayoría de los casos la evolución es normal. Esta discordancia entre el feto y la placenta también puede verse confundida por los resultados de la detección selectiva del ADN libre, que se basa en las células trofoblásticas placentarias.

El MPC puede asociarse al denominado rescate trisómico de una concepción originalmente trisómica (fig. 2-16). Cuando esto sucede, el feto puede ser disómico pero tener una disomía uniparental (DUP), un trastorno en el que ambos cromosomas se heredaron del mismo progenitor. Por ejemplo, si un embrión tiene una trisomía 15 debido a una no disyunción materna, una o más células de la masa celular interna, destinada a convertirse en el feto, pueden «rescatarse» mediante la pérdida de un cromosoma 15. El mecanismo no se comprende en detalle y se cree que la pérdida cromosómica es aleatoria. Si se pierde por azar la copia paterna, el número de cromosomas del feto será normal, pero existirá una DUP 15 materna. El rescate trisómico y la DUP pueden afectar a cualquier cromosoma, pero si existen genes con impronta en el cromosoma concreto afectado puede haber consecuencias para el feto. La DUP 15 materna es una causa de síndrome de Prader-Willi (v. antes). En este caso, no existe una copia paterna del cromosoma 15. Por tanto, está indicado realizar el análisis de la DUP como seguimiento de los casos de MPC detectados mediante BVC cuando está implicado un cromosoma que contiene genes con impronta conocidos (p. ej., cromosomas 6, 7, 11, 14

y 15). Si el cromosoma implicado en la trisomía original no contiene genes con impronta, no serían predecibles consecuencias fenotípicas en el feto.

A principios de la década de 1990 se publicaron varios casos de defectos de reducción de las extremidades fetales después de la BVC^{130,131}. Los procedimientos en los lactantes afectados se realizaron en su mayor parte entre los 55 y los 66 días de gestación, y los estudios posteriores indicaron que la edad gestacional precoz (<10 semanas completas) en el momento de la biopsia aumentaba el riesgo de esta complicación. Después de numerosas investigaciones, entre las que se realizó un extenso estudio de más de 140.000 casos de BVC remitidos al registro de la Organización Mundial de la Salud, se concluyó que no existe un mayor riesgo de defectos de reducción de las extremidades tras la realización de BVC después de las 10 semanas de gestación¹³². Tanto con la BVC como con la amniocentesis, las tasas de aborto se correlacionan con la experiencia del médico y el volumen de procedimientos realizados^{133,134}.

Embarazos múltiples

Si existe una gestación gemelar, el riesgo de anomalías cromosómicas se ha considerado mayor, en comparación con un embarazo único, y se han usado fórmulas derivadas matemáticamente para estimar los riesgos relacionados con la edad de anomalías cromosómicas en las gestaciones gemelares¹³⁵. Sin embargo, la incidencia de SD parece ser realmente menor de lo esperado en embarazos gemelares, sobre todo en mujeres mayores y en gemelos monocoriónicos¹⁰². La probabilidad de que uno o ambos fetos tengan una anomalía cromosómica depende de la cigosidad. Hay tres posibilidades que culminarían en la afectación de uno o de ambos gemelos: 1) gemelos dicigóticos con un feto afectado, 2) gemelos dicigóticos con ambos fetos afectados y 3) gemelos monocigóticos con ambos fetos afectados. Los errores poscigóticos también pueden producir cariotipos discordantes en gemelos monocigóticos, aunque esto es infrecuente.

El conocimiento de la corionicidad es fundamental cuando se realizan procedimientos invasivos en gestaciones múltiples. Esto se determina mejor mediante ecografía en el primer trimestre, momento en el que la determinación de la corionicidad es muy precisa¹³⁶ (v. cap. 7). El diagnóstico prenatal en embarazos idénticos desde el punto de vista cromosómico requiere, en teoría, solo una muestra, porque los fetos deberían ser cromosómicamente idénticos. Sin embargo, existe una pequeña probabilidad de mutaciones poscigóticas que dan lugar a un cariotipo discordante o de una asignación incorrecta de la corionicidad. Por este motivo, se suelen biopsiar ambos gemelos.

Para el diagnóstico prenatal en los embarazos múltiples, se puede emplear tanto la BVC como la amniocentesis. La técnica de la amniocentesis implica la visualización de la membrana divisoria y la identificación de una bolsa de líquido amniótico en cada saco. Para asegurarse de que se toman muestras de cada saco amniótico, se suelen instilar 0,5 ml de índigo carmín después de extraer el líquido del primer saco. La aspiración de líquido transparente del segundo saco asegura que la aguja está colocada correctamente. El índigo carmín no se ha asociado a riesgos fetales, mientras que no debería utilizarse azul de metileno debido a las publicaciones de hemólisis fetal, atresia intestinal y muerte fetal cuando se inyecta a nivel intraamniótico¹³⁷⁻¹³⁹. También se ha descrito una técnica de inserción de una sola aguja para la amniocentesis, en la que se realiza la punción de la membrana divisoria para acceder al segundo saco¹⁴⁰. Esto conlleva una posibilidad de que se mezclen las muestras con resultados mosaicos, así como de rotura de la membrana intergemelar. Se han descrito casos de anomalías fetales en gestaciones gemelares después de la rotura de la membrana¹⁴¹, y existe preocupación por la creación de un embarazo gemelar monoamniótico iatrogénico, con la posibilidad de estrangulamiento por el cordón umbilical.

En la BVC, el procedimiento requiere una determinación ecográfica cuidadosa de la placentación, porque no se pueden realizar estudios con colorante para marcar la muestra. La colocación de la punta del dispositivo de aspiración (catéter o aguja) cerca de la inserción del cordón puede minimizar la posibilidad de tomar muestras del mismo feto dos veces. Se ha descrito un riesgo menor del 2% de error de muestreo con la BVC en gestaciones múltiples¹⁴². Tanto con la BVC como con la

amniocentesis es esencial una descripción detallada de las localizaciones relativas de los fetos, sobre todo si existen cariotipos discordantes y se considera la realización de una interrupción selectiva del embarazo. La observación de cualquier anomalía estructural o de otros hallazgos que puedan diferenciar a los fetos también resulta útil.

Tasa de abortos tras los procedimientos en los embarazos múltiples

Aunque la amniocentesis genética suele realizarse en las gestaciones múltiples, el menor número de casos limita la disponibilidad de datos respecto a los abortos tras los procedimientos en gestaciones múltiples, tanto después de la BVC como de la amniocentesis. Se han realizado varios estudios para evaluar la tasa de aborto después de la amniocentesis en gemelos. El rango estimado de abortos es del 2,7-8,1%, y una revisión sistemática reciente ha descrito una tasa de abortos del 3,07%¹⁴²⁻¹⁴⁴. Aunque algunos estudios sí sugieren una mayor tasa de abortos después de los procedimientos en embarazos gemelares cuando se compara con gestaciones únicas, no todos explican la mayor tasa de fondo de abortos en dichas gestaciones.

Con la BVC se dispone aún de menos datos para determinar su seguridad y precisión en embarazos múltiples. Las tasas de aborto publicadas en la literatura en los ensayos clínicos recientes más extensos oscilan del 0,6% al 4%, lo que sigue siendo favorable en comparación con la tasa de fondo del 6% de abortos en embarazos gemelares^{136,142-147}. Los datos actuales indican que el exceso de riesgo después de las pruebas diagnósticas invasivas, tanto con la amniocentesis como con la BVC, es de alrededor del 1-2%^{144,147}.

La elección de si realizar la amniocentesis o una BVC en un embarazo múltiple depende de muchos factores, como la probabilidad de realizar una reducción de un embarazo multifetal, la edad gestacional en el momento de presentación, la experiencia del médico y las dificultades técnicas del caso concreto (como el morfotipo materno y las posiciones relativas de los sacos gestacionales y las placentas). Varios estudios han demostrado que la BVC, en manos de médicos expertos, es al menos igual de segura que la amniocentesis en el segundo trimestre para el diagnóstico prenatal en embarazos múltiples, con tasas de abortos comparables a los gemelos del grupo control^{136,142-147}.

Interrupción selectiva del embarazo en gestaciones múltiples

El hallazgo de un solo feto afectado en una gestación múltiple puede presentar una situación compleja a la hora del consejo prenatal. Entre las opciones terapéuticas se encuentra la interrupción de toda la gestación, su continuación o la interrupción selectiva. Esta última puede realizarse en un embarazo gemelar dicoriónico mediante la inyección intracardiaca fetal de cloruro de potasio. Aunque eficaz, esta técnica conlleva una tasa de aborto del 4-12% en el feto o fetos restantes, que depende de la edad gestacional del embarazo, del número inicial de fetos y de la localización del feto afectado^{148,149}. Si el embarazo es monocoriónico, pero discordante para una anomalía cromosómica o estructural, la presencia ubicua de anastomosis intergemelares hace que la inyección intracardiaca no sea segura para el gemelo normal. Si se desea la interrupción selectiva en esta situación, la única opción es la oclusión del cordón umbilical mediante láser, ligadura o coagulación bipolar. Existen pocos datos sobre los riesgos para el embarazo y para el otro gemelo si se opta por esta técnica, aunque hay un mayor riesgo de aborto y de parto prematuro del 15-25%^{150,151}.

Análisis de la sangre fetal y otras biopsias de tejidos fetales

Aunque existen muchas indicaciones teóricas para acceder de forma directa a la circulación fetal, los avances de la tecnología de genética molecular han reducido en gran medida la necesidad de la extracción percutánea de sangre umbilical (PUBS, por sus siglas en inglés), así como la necesidad de realizar la biopsia de tejidos como el músculo, la piel o el hígado del feto. La PUBS se ha usado con frecuencia para obtener sangre fetal destinada a realizar un cariotipo rápido, pero una vez más la disponibilidad de la FISH para detectar las trisomías más frecuentes ha disminuido la necesidad de esta técnica. Algunos trastornos, como la hemofilia, hemoglobinopatías,

inmunodeficiencia y enfermedades expresadas en el músculo, la piel y el hígado, que en el pasado requerían una evaluación bioquímica directa del tejido fetal, en la actualidad pueden detectarse habitualmente mediante el análisis del ADN en los amniocitos o en las vellosidades coriónicas. En la actualidad, la PUBS se utiliza sobre todo en la evaluación y el tratamiento de la isoimmunización fetal, cuando se sospecha la necesidad de una transfusión intrauterina. Cuando se realiza este procedimiento se lleva a cabo mediante control ecográfico continuo. La inserción del cordón umbilical en la placenta se identifica; esta es la zona óptima para tomar la muestra, porque el cordón se encuentra fijo en esta localización. También se puede acceder a la inserción del cordón en el feto, o a un asa libre del cordón, aunque esto puede ser más difícil debido al movimiento del cordón y del feto. La madre puede recibir sedación parenteral, tanto por su comodidad como para disminuir los movimientos del feto. En ocasiones también se emplea una inyección intramuscular o intravascular de un fármaco paralizante de acción corta para eliminar los movimientos fetales, aunque no se conocen los efectos a largo plazo de la parálisis fetal^{152,153}. Una vez que se ha identificado el sitio óptimo para acceder al cordón, se prepara con solución antiséptica el abdomen materno y se cubre con paños, y el sitio de la inserción se infiltra con un anestésico local. Mediante control ecográfico se avanza una aguja espinal del calibre 20 o 22 en la vena umbilical. Las muestras de sangre fetal se aspiran en jeringas heparinizadas¹⁵⁴.

Diagnóstico genético preimplantacional

El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) es una técnica de análisis prenatal en la que los embriones precoces (concebidos mediante FIV) se someten a análisis genético mientras se cultivan *in vitro*, antes de su reimplantación en el útero (fig. 2-17). El término *detección selectiva genética preimplantacional* (DSGP) se utiliza para describir específicamente los casos en los que se realiza el análisis de aneuploidías para

detectar anomalías cromosómicas en el embrión. En cualquier caso, solo se transfieren los embriones con resultados normales. El DGP puede usarse para analizar la mayoría de los trastornos genéticos en los que se ha identificado una mutación, y puede ser útil para las parejas con alto riesgo de tener un feto afectado por una enfermedad genética para la que la interrupción del embarazo después de la BVC o la amniocentesis no sea una opción. Debido a que las pruebas genéticas realizadas en casos de DGP deben llevarse a cabo utilizando solo una o dos células de estos embriones precoces, con un tiempo de obtención de los resultados muy corto (por lo general menor de 24 horas), la técnica es compleja y pueden producirse errores. La tasa de error suele estimarse en menos del 5%¹⁵⁵, y se recomienda recurrir a la BVC o la amniocentesis para confirmar los resultados del DGP. Una vez más, es evidente que se necesitan estudios amplios para determinar la precisión y eficacia del DGP¹⁵⁶. El DGP también se utiliza para seleccionar embriones euploides en las parejas que sean portadoras de translocaciones equilibradas. Aunque el uso de la FIV con DSGP y la selección exclusivamente de los embriones euploides es atractivo para las parejas con abortos de repetición inexplicados, el pronóstico de un recién nacido vivo en un embarazo posterior sin ninguna intervención es de alrededor del 75%¹⁵⁷. El posible beneficio de la FIV con DSGP para las aneuploidías frecuentes en las mujeres de edad reproductiva avanzada sigue siendo controvertido¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

ANÁLISIS PRENATALES PARA LA DETECCIÓN DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Las anomalías como los DTN, el labio leporino/fisura palatina y las CC suelen producirse como rasgos multifactoriales, causados por la interacción de múltiples genes con factores ambientales. Debido a que estos trastornos tienen un riesgo elevado de recurrencia en familias, suele

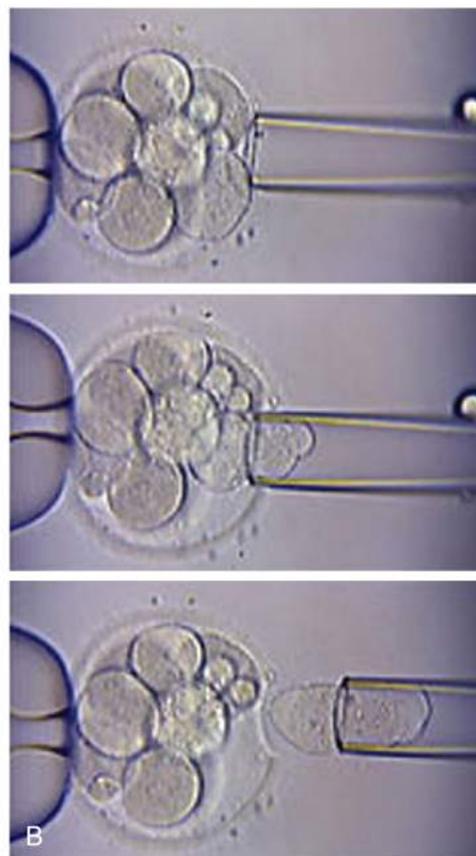
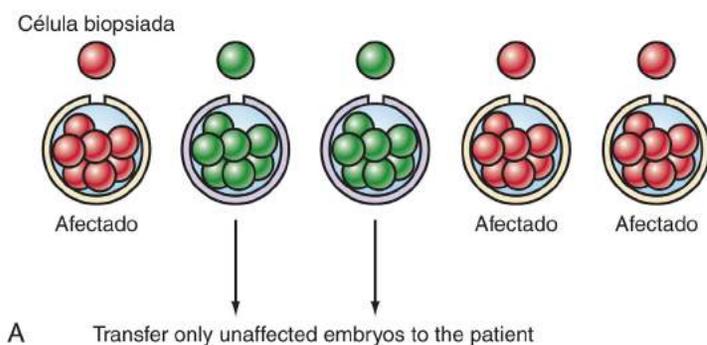


FIGURA 2-17 A y B, Técnica de diagnóstico genético preimplantacional. Se utiliza la fecundación *in vitro* para crear embriones. Una o dos células se extraen para su análisis genético y los embriones no afectados se transfieren al útero.

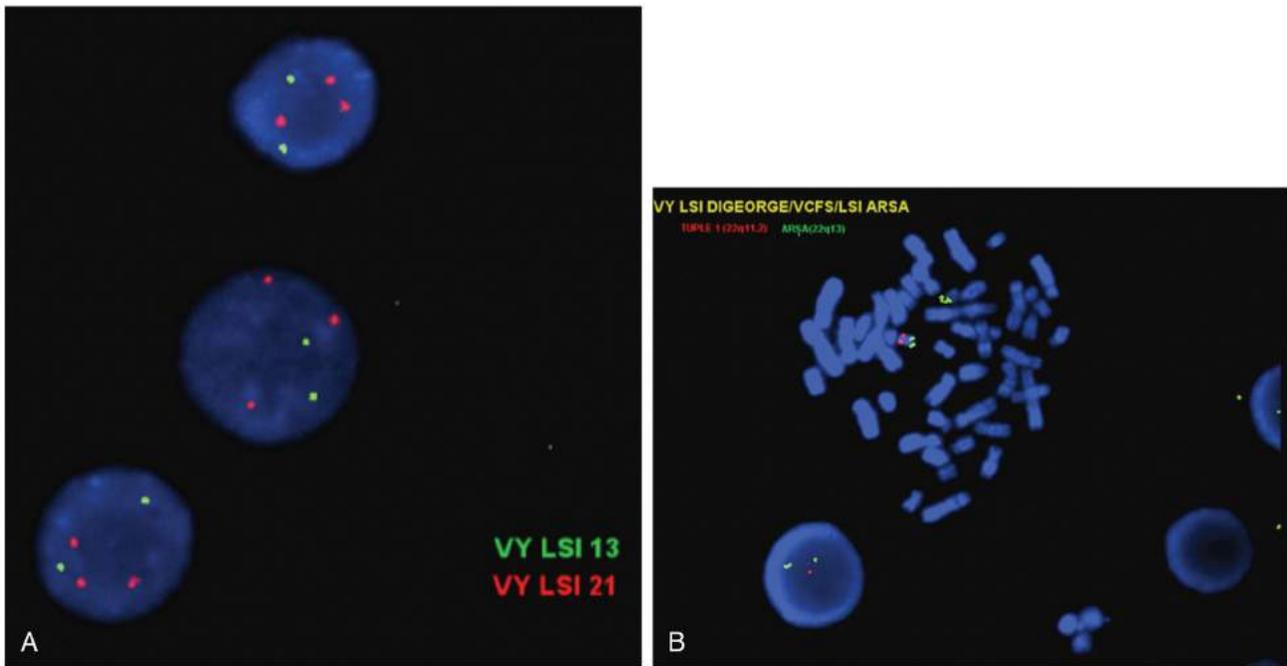


FIGURA 2-18 **A**, Hibridación fluorescente in situ en células en interfase. Las sondas contra el cromosoma 21 (prueba) son rojas y las dirigidas contra el cromosoma 13 (control) son verdes. La presencia de tres señales rojas indica la existencia de una trisomía 21. **B**, Hibridación fluorescente in situ en células en metafase. Las sondas contra el cromosoma 22q11 (prueba) son rojas y las dirigidas contra el cromosoma 22q13 (control) son verdes. La presencia de una única señal roja indica una delección 22q11.2 y la existencia de un síndrome de delección 22q11.2.

solicitar un análisis prenatal. Debido a la complejidad de sus causas genéticas, las malformaciones congénitas no pueden identificarse por amniocentesis o BVC. En la mayoría de los casos, el diagnóstico prenatal consiste en la evaluación ecográfica detallada dirigida a la detección o dilucidación de defectos congénitos fetales específicos.

Al igual que en otras áreas de la medicina, ofrecer una información y un tratamiento apropiados depende de un diagnóstico correcto. En el diagnóstico prenatal de los trastornos congénitos, proporcionar información pronóstica o evaluar una posible recurrencia en un embarazo futuro depende en primer lugar y sobre todo de asegurar el diagnóstico correcto del primer hijo (u otro familiar) afectado. La intervención prenatal se ofrece cada vez más para estas enfermedades. Una vez más, el pronóstico y el resultado de esta intervención también dependen de un diagnóstico preciso de la anomalía y de los hallazgos asociados. Mientras que muchas malformaciones congénitas son rasgos aislados, también pueden producirse como parte de un síndrome, en el que un patrón de malformaciones y características se debe a una única etiología. La causa de un síndrome puede implicar a todo un cromosoma (p. ej., una trisomía), la delección de una pequeña región cromosómica o la mutación de un único gen. A menudo, las otras características del síndrome no pueden detectarse mediante ecografía, por lo que es esencial ofrecer un consejo cuidadoso a la familia, así como considerar otras pruebas.

A modo de ejemplo, una CC identificada en la ecografía prenatal suele ser un hallazgo aislado. Sin embargo, puede ser parte de un síndrome en el que estén presentes otras anomalías, como retraso mental. Las CC tienen una etiología heterogénea, causada en ocasiones por un único gen o mecanismo cromosómico, y en otras ocasiones se deben a teratógenos, como la infección por rubéola o a una diabetes materna mal controlada. La causa en la mayor parte de las ocasiones no se conoce, y se cree que la mayoría tienen un origen multifactorial. Los familiares de primer grado tienen un mayor riesgo de recurrencia del 2-4%. La ecografía prenatal (ecocardiografía) suele ofrecerse a las parejas con unos antecedentes familiares significativos o con un feto previo afectado por una CC. En los casos en los que una CC se detecte de forma inesperada en la ecografía, se ofrece la amniocentesis para analizar las posibles anomalías cromosómicas, que subyacen al 10-15% de las CC fetales.

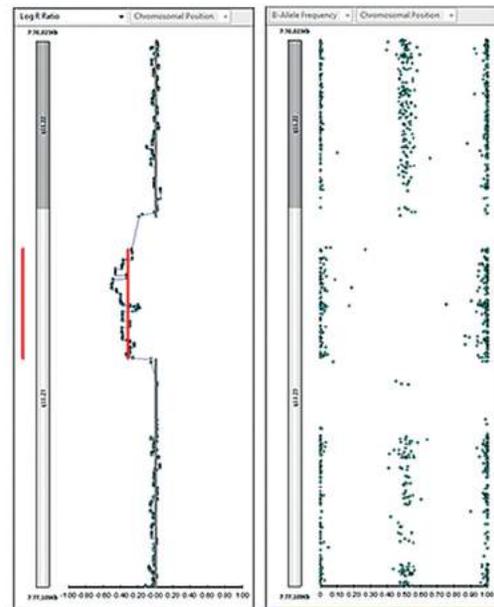


FIGURA 2-19 Micromatrices cromosómicas que muestran una delección en la región crítica del síndrome de William en el cromosoma 7 (*línea roja*). *Izquierda*, log R ratio; *derecha*, frecuencia del alelo B. (Cortesía del Dr. Jingwei Yu, University of California, San Francisco, California.)

La amniocentesis también puede usarse para analizar las anomalías genéticas que aumentan el riesgo de CC. Por ejemplo, las CC suelen asociarse con microdelecciones cromosómicas, que pueden detectarse mediante el uso de FISH (fig. 2-18) o con micromatrices cromosómicas en el tejido fetal obtenido por amniocentesis (fig. 2-19).

Técnicas de análisis genético

En las últimas 2 décadas, entre los avances de la genética se ha incluido la mayor comprensión sobre mecanismos genéticos novedosos. Gran parte

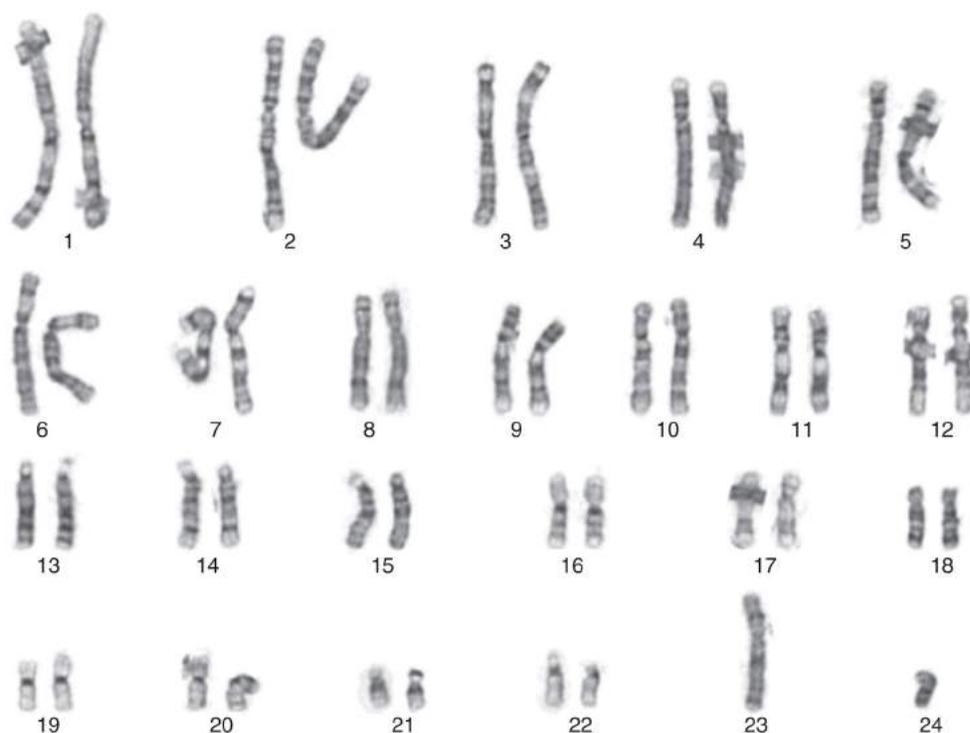


FIGURA 2-20 Cariotipo masculino con bandas G.

del aumento de esta comprensión se ha producido gracias a las mejoras de la tecnología genética, que han permitido una investigación más detallada de los genes, los mecanismos de mutación y la variación genética en la población. A medida que se emplean y se investigan estas técnicas, cada vez se ofrecen más pruebas para su uso clínico. De ellas, pueden aplicarse cada vez un mayor número y son útiles para la evaluación fetal.

Identificación cromosómica

El diagnóstico prenatal estándar implica la evaluación de los cromosomas individuales que componen el cariotipo fetal. La tinción de Giemsa, que produce un patrón de bandas específico, denominado bandeo G, es la técnica más empleada en los laboratorios de citogenética clínica para el análisis cromosómico, aunque las micromatrices cromosómicas cada vez se usan más de forma rutinaria (v. más adelante). Cada cromosoma se tiñe con un patrón característico de bandas claras y oscuras (v. fig. 2-20). Las bandas oscuras y claras de cada cromosoma se numeran en un sistema aceptado de forma internacional. Este sistema de numeración permite localizar cualquier banda concreta y describir su implicación en cualquier anomalía cromosómica de forma no ambigua y precisa.

Hibridación fluorescente in situ

La FISH es una técnica que permite la visualización de una pequeña región cromosómica, por lo general demasiado pequeña para verse en el cariotipo. La FISH también puede utilizarse para una identificación cromosómica rápida, porque puede realizarse en células en interfase y, por tanto, no se requiere el cultivo para el análisis. La FISH se lleva a cabo utilizando un pequeño fragmento de ADN (denominado sonda de ADN) con la misma secuencia de nucleótidos que el segmento de ADN de interés. La sonda de ADN se une de forma covalente a un marcador fluorescente, se hibrida con cromosomas en metafase, profase o interfase y a continuación se visualiza mediante un microscopio de fluorescencia. La FISH se utiliza para determinar si una pequeña porción del cromosoma (demasiado pequeña para verse en el cariotipo) sufre una delección y para identificar las translocaciones y los cromosomas marcadores. También se utiliza para identificar fragmentos de material cromosómico que son demasiado pequeños o demasiado ambiguos para localizarse mediante técnicas de bandeo. Por lo general, una sonda se hibridará en dos zonas, reflejando la presencia de dos cromosomas

homólogos. Si una sonda del segmento cromosómico en cuestión se hibrida solo con uno de los cromosomas del paciente, es probable que este tenga una delección en el otro. La FISH también permite detectar el exceso de material cromosómico, en cuyo caso la sonda se hibridará en más de dos sitios. A modo de valoración rápida de las trisomías (o de otras aneuploidías), las células en interfase pueden analizarse con sondas de FISH que se hibridan con las regiones centroméricas de cromosomas específicos, lo que permite un rápido recuento del número de copias de un cromosoma específico (p. ej., el 21 para descartar un SD) (v. fig. 2-18). En el contexto prenatal, esto suele dirigirse a los cromosomas 13, 18, 21, C e Y. Los resultados del análisis de núcleos en interfase están disponibles en 24-48 horas. La sensibilidad y la especificidad para la detección de la aneuploidía son mayores del 99,6% y del 99,9%, respectivamente. Debido a que solo se estudian cromosomas específicos, la técnica no es exhaustiva. No puede detectar reorganizaciones equilibradas, inversiones ni translocaciones robertsonianas.

Técnicas moleculares para el análisis del ADN

Resulta sorprendentemente fácil aislar ADN puro, que suele ser muy estable en comparación con las enzimas y otras moléculas. El ADN puede extraerse de cualquier tipo celular que tenga núcleo, como los leucocitos, las células de la mucosa oral, los amniocitos, las vellosidades coriónicas y los fibroblastos cutáneos. Se puede utilizar la PCR para amplificar cantidades muy pequeñas de ADN, lo que permite el uso de muestras pequeñas para la detección de mutaciones específicas.

Las mutaciones genéticas suelen producirse debido a mutaciones puntuales, delecciones o duplicaciones. La PCR y la inmunotransferencia de tipo Southern son técnicas que suelen utilizarse para la identificación de mutaciones genéticas en muestras de ADN. También se dispone de técnicas automatizadas de secuenciación de ADN; esta secuenciación se utilizó para completar el proyecto genoma humano en 2003. El uso de la secuenciación en la práctica clínica es cada vez más frecuente, pero se ve complicado por la posibilidad de identificar mutaciones previamente no descritas y de significado clínico incierto.

Cuando se identifica una causa molecular de un trastorno, es posible realizar una prueba específica en los familiares de riesgo o para el diagnóstico prenatal. Aunque la secuenciación génica es una herramienta potente para la identificación de mutaciones genéticas, es crucial que

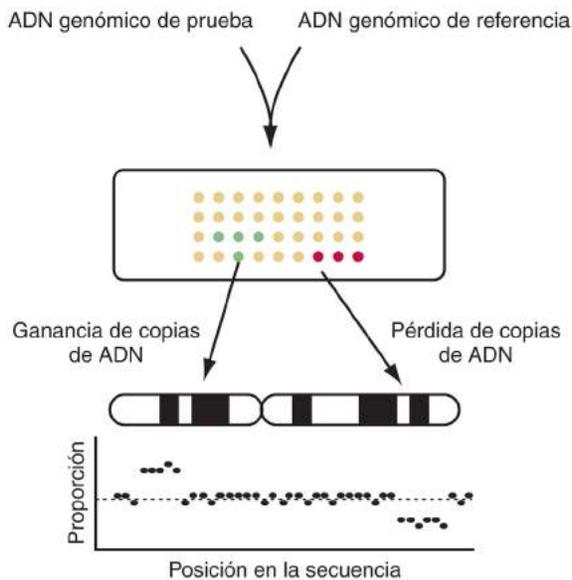


FIGURA 2-21 Técnica de hibridación genómica comparativa (CGH) de matrices. El ADN que se va a analizar se marca en verde y el ADN de referencia (control), en rojo. El ADN marcado se hibrida en una micromatriz que contiene de cientos a miles de clones de ADN, y se analiza el número de copias de cada clon. La proporción entre el ADN de prueba y el de referencia de cada clon se indica en el gráfico. Un aumento de la proporción del ADN de prueba indica una duplicación o trisomía, mientras que su disminución indica una deleción o monosomía de cada clon.

exista una prueba sólida del diagnóstico y que se sepa que la mutación génica identificada es la causa del trastorno. Además, la identificación de una mutación en una persona (o feto) de riesgo no establece el diagnóstico de un trastorno clínico, y es fundamental tener en cuenta todas las advertencias descritas con anterioridad para lograr el diagnóstico y tratamiento precisos de los trastornos genéticos, sobre todo en el ámbito prenatal.

Micromatrices cromosómicas

Otras técnicas para la evaluación molecular del genoma, como el análisis de micromatrices cromosómicas (AMC), se han desarrollado e introducido para su uso clínico hace relativamente poco tiempo. El AMC cada vez se emplea más para la evaluación prenatal de los cromosomas y de las anomalías cromosómicas fetales. En la actualidad, el ACMG recomienda el AMC como prueba de primer nivel en la evaluación de los niños con discapacidades intelectuales, trastornos del espectro autista y anomalías congénitas de origen indeterminado. El ACOG también recomienda esta técnica en la actualidad para la evaluación de fetos con anomalías estructurales¹⁶¹. El AMC puede realizarse con dos técnicas: hibridación genómica comparativa (CGH, *comparative genomic hybridization*) y matrices de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*). La CGH es una técnica en la que el ADN de una persona de prueba se hibrida junto con un ADN control. El marcado diferencial del ADN de prueba respecto al control permite el análisis comparativo del número de copias, por lo que hace posible la detección selectiva del aumento o disminución del número de copias en todo el genoma. Este método de análisis no identifica la triploidia. Las deleciones o duplicaciones en una región particular se identifican mediante análisis informático de la intensidad de la señal. El AMC mediante matrices de polimorfismo de un solo nucleótido es una técnica en la que solo el ADN fetal se fija en el portaobjetos donde se ha aplicado el ADN control marcado. Esta modalidad de análisis puede identificar las regiones de homocigosidad, que sugieren consanguinidad o DUP (v. antes), así como triploidia. El AMC se desarrolló en un principio para su uso en el cáncer, pero tiene una gran utilidad en los casos pediátricos y prenatales, en los que existen características sugestivas de una anomalía

cromosómica pero que no son lo bastante específicas para indicar un único análisis de FISH (figs. 2-20 y 2-21)¹⁶².

La ventaja del AMC en el contexto prenatal es la capacidad de realizar la prueba a partir de casi cualquier tejido, incluidos tejidos archivados o que no se pueden cultivar. La prueba puede personalizarse para centrarse en las regiones del genoma que se sabe que son causantes de enfermedades que suelen identificarse en las pruebas prenatales y tiene un rendimiento mayor que el análisis estándar del cariotipo. En 2012, se publicó un ensayo multicéntrico en el que se comparó el AMC prenatal con el análisis estándar del cariotipo. El AMC identificó todas las aneuploidías clínicamente significativas detectadas mediante el cariotipo convencional. Además, la técnica de CGH en matrices identificó anomalías clínicamente significativas adicionales en alrededor del 6% de los embarazos en los que se habían identificado anomalías estructurales mediante ecografía y que no se detectaron con el cariotipo. El AMC también detectó una anomalía en el 1,7% de los fetos estructuralmente normales que tenían un cariotipo normal¹⁰⁰.

Las limitaciones del AMC son la incapacidad de identificar una reorganización equilibrada (aunque esto no suele causar enfermedad a menos que la rotura cromosómica provoque una disrupción de un gen crucial) y la incapacidad de detectar niveles bajos de mosaicismo. Los resultados no se obtienen con tanta rapidez como con la FISH, lo que suele ser importante en el contexto prenatal. Aunque el AMC puede detectar aneuploidías de cromosomas completos, cuando se sospecha una aneuploidía frecuente (trisomía 21, trisomía 18 o cromosoma sexual), un análisis mediante el cariotipo convencional puede ser más apropiado debido al coste. La interpretación de los resultados de las micromatrices puede ser difícil cuando aparecen variaciones de significado desconocido o alteraciones en regiones sin relevancia clínica conocida. En el contexto prenatal, las variantes clínicamente inciertas, las variantes asociadas a enfermedades de aparición en la edad adulta y los resultados complejos pueden causar una ansiedad parental significativa. Por tanto, se recomienda proporcionar consejo genético antes y después de realizar las pruebas¹⁶¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evans MI, Hume RF Jr, Johnson MP, et al: Integration of genetics and ultrasonography in prenatal diagnosis: just looking is not enough, *Am J Obstet Gynecol* 174:1925, 1996.
2. Heinonen OP, Sloane D, Shapiro S: *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*, Littleton, MA, 1977, Publishing Sciences Group.
3. Carlson BM, editor: *Human Embryology and Developmental Biology*, ed 3, St. Louis, 2004, Mosby.
4. Schardein JL: *Chemically Induced Birth Defects*, ed 2, New York, 1993, Marcel-Dekker, p 2.
5. Therman E, Susman B, Denniston C: The nonrandom participation of human acrocentric chromosomes in Robertsonian translocations, *Ann Hum Genet* 53:49-65, 1989.
6. Freeman SB, Bean LH, Allen EG, et al: Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project, *Genet Med* 10:173-180, 2008.
7. De Rubens FJ, del Pozzo MB, Hach JLP, et al: Heart malformations in children with Down syndrome, *Rev Esp Cardiol* 56:894-899, 2003.
8. Lakovscek IC, Streubel B, Ulm B: Natural outcome of trisomy 13, trisomy 18, and triploidy after prenatal diagnosis, *Am J Med Genet A* 155A(11):2626-2633, 2011.
9. Zaragoza MV, Surti U, Redline RW, et al: Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: predominance of diandry and association with the partial hydatidiform mole, *Am J Hum Genet* 66:1807, 2000.
10. Redline RW, Hassold T, Zaragoza MV: Prevalence of the partial molar phenotype in triploidy of maternal and paternal origin, *Hum Pathol* 29:505, 1998.
11. McFadden DE, Kalousek DK: Two different phenotypes of fetuses with chromosomal triploidy: correlation with parental origin of the extra haploid set, *Am J Med Genet* 38:535, 1991.

12. Pyott SM, Pepin MG, Schwarze U, et al: Recurrence of perinatal lethal osteogenesis imperfecta in sibships: parsing the risk between parental mosaicism for dominant mutations and autosomal recessive inheritance, *Genet Med* 13(2):125-130, 2011.
13. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, et al: Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease, *Lancet* 343:824, 1994.
14. Yu J, Chen Z, Ni Y, Li Z: CFTR mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD): a systemic review and meta-analysis, *Hum Reprod* 27(1):25-35, 2012.
15. Steiner B, Rosendahl J, Witt H, et al: Common CFTR haplotypes and susceptibility to chronic pancreatitis and congenital bilateral absence of the vas deferens, *Hum Mutat* 32(8):912-920, 2011.
16. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, et al: Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in fragile X study. Preliminary data, *Am J Med Genet* 83:322, 1999.
17. Schwartz CE, Dean J, Howard-Peebles PN, et al: Obstetrical and gynecological complications in fragile X carriers: a multicenter study, *Am J Med Genet* 51:400, 1994.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics: ACOG Committee Opinion No. 469: carrier screening for fragile X syndrome, *Obstet Gynecol* 116(4):1108-1110, 2010.
19. Lazaraviciute G, Kausar M, Bhattacharya S, et al: A systematic review and meta-analysis of DNA methylation levels and imprinting disorders in children conceived by IVF/ICSI compared with children conceived spontaneously, *Hum Reprod Update* 20(6):840-852, 2014.
20. Bradley LA, Palomaki GE, McDowell GA: ONTD Working Group; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee: Technical standards and guidelines: prenatal screening for open neural tube defects, *Genet Med* 7(5):355, 2005.
21. Copp AJ, Stanier P, Greene ND: Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies, *Lancet Neurol* 12(8):799-810, 2013.
22. Burren KA, Savery D, Massa V, et al: Gene-environment interactions in the causation of neural tube defects: folate deficiency increases susceptibility conferred by loss of Pax3 function, *Hum Mol Genet* 17:3675-3685, 2008.
23. Gregg NM: Congenital cataract following German measles in the mother, *Aust N Z J Ophthalmol* 19(267):1991, 1941.
24. Fabro S, Scialli AR: *Drug and Chemical Action in Pregnancy*, New York, 1986, Marcel-Dekker, p 239.
25. Moore KL, Persaud TVN: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, ed 6, Philadelphia, 1998, WB Saunders.
26. Diav-Citrin O, Ornoy A: Adverse Environment and Prevention of Early Pregnancy Disorders. Early Pregnancy: Biology and Medicine vol 4, Cherry Hill, NJ, 2000, Siep Publications, p 5.
27. Centers for Disease Control and Prevention: Congenital CMV Infection Trends and Statistics. June 5, 2013. Disponible en <<http://www.cdc.gov/CMV/trends-stats.html>>.
28. Puder KS, Treadwell MC, Gonik B: Ultrasound characteristics of in utero infection, *Infect Dis Obstet Gynecol* 5(3):262-270, 1997.
29. Perucca E: Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs, *Lancet Neurol* 4(11):781-786, 2005.
30. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al: Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs, *N Engl J Med* 360(16):1597-1605, 2009.
31. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice: ACOG Committee Opinion No. 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol* 104:647-651, 2004.
32. Centers for Disease Control and Prevention: Radiation and Pregnancy: A Fact Sheet for Clinicians. Disponible en <<https://emergency.cdc.gov/radiation/prenatalphysician.asp>>.
33. Schull WJ: *Effects of Atomic Radiation, a Half-Century of Studies from Hiroshima and Nagasaki*, New York, 1995, Wiley-Liss & Sons.
34. Wender-Ozegowska E, Wroblewska K, Zawiejska A, et al: Threshold values of maternal blood glucose in early diabetic pregnancy—prediction of fetal malformations, *Acta Obstet Gynecol Scand* 84(1):17, 2005.
35. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, et al: Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study, *BMJ* 325:1275, 2002.
36. Block SR, Watkins SM, Salemi JL, et al: Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of selected birth defects: evidence of a dose-response relationship, *Paediatr Perinat Epidemiol* 27(6):521-531, 2013.
37. Levy HL: Historical background for the maternal PKU syndrome, *Pediatrics* 112:1516, 2003.
38. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics: ACOG Committee Opinion No. 486: update on carrier screening for cystic fibrosis, *Obstet Gynecol* 117(4):1028-1031, 2011.
39. Edwards JG, Feldman G, Goldberg J, et al: Expanded carrier screening in reproductive medicine—points to consider: a joint statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine, *Obstet Gynecol* 125(3):653-662, 2015.
40. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics: ACOG Committee Opinion No. 442: preconception and prenatal carrier screening for genetic diseases in individuals of Eastern European Jewish descent, *Obstet Gynecol* 114:950-953, 2009.
41. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics: ACOG Committee Opinion No. 432: spinal muscular atrophy, *Obstet Gynecol* 113:1194-1196, 2009.
42. Prior TW: Professional Practice and Guidelines Committee: Carrier screening for spinal muscular atrophy, *Genet Med* 10(11):840-842, 2008.
43. Kaback M: Population-based genetic screening for reproductive counseling: the Tay-Sachs disease model, *Eur J Pediatr* 159:S192, 2000.
44. Berlin BM, Norton ME, Sugarman EA, et al: Cystic fibrosis and chromosome abnormalities associated with echogenic fetal bowel, *Obstet Gynecol* 94:135, 1999.
45. Scotet V, De Braekeleer M, Audrezet MP, et al: Prenatal detection of cystic fibrosis by ultrasonography: a retrospective study of more than 346,000 pregnancies, *J Med Genet* 39:443, 2002.
46. Bergstrand CG, Czar B: Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus, *Scand J Clin Lab* 8:174, 1956.
47. Haddow JE: Prenatal screening for open neural tube defects, Down's syndrome, and other major fetal disorders, *Semin Perinatol* 14:488, 1990.
48. Baer RJ, Currier RJ, Norton ME, et al: Obstetric, perinatal, and fetal outcomes in pregnancies with false-positive integrated screening results, *Obstet Gynecol* 123(3):603-609, 2014.
49. Dugoff L: First and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes, *Obstet Gynecol* 115(5):1052-1061, 2010.
50. Haddow JE, Knight GJ, Kloza EM: Relation between maternal weight and serum alpha-fetoprotein concentration during the second trimester, *Clin Chem* 27:133, 1981.
51. Johnson AM: Racial differences in MSAFP screening. In Jizejewski GH, Porter IH, editors: *Alpha-Fetoprotein and Congenital Disorders*, New York, 1985, Academic Press.
52. O'Brien JE, Drugan A, Chervenak F: Maternal serum alpha-fetoprotein screening: the need to use race/ethnic specific medians in Asians, *Fetal Diagn Ther* 8:367, 1993.
53. Wald NJ, Cuckle HS, Boreham J, et al: Maternal serum alpha-fetoprotein and diabetes mellitus, *Br J Obstet Gynaecol* 86:101, 1979.
54. Huttly W, Rudnicka A, Wald NJ: Second trimester prenatal screening markers for Down syndrome in women with insulin-dependent diabetes mellitus, *Prenat Diagn* 24:804, 2004.
55. Lynch L, Berkowitz RL: Maternal serum alpha-fetoprotein and coagulation profiles after multifetal pregnancy reduction, *Am J Obstet Gynecol* 169:987, 1993.
56. Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE, et al: Cigarette-smoking and levels of maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, and hCG: impact on Down syndrome screening, *Obstet Gynecol* 81:675, 1993.
57. Rudnicka AR, Wald NJ, Huttly W, Hackshaw AK: Influence of maternal smoking on the birth prevalence of Down syndrome and on second trimester screening performance, *Prenat Diagn* 22:893, 2002.
58. Muller F, Dreux S, Lemeur A, et al: Medically assisted reproduction and second-trimester maternal serum marker screening for Down syndrome, *Prenat Diagn* 23:1073, 2003.

59. Lambert-Messerlian G, Dugoff L, Vidaver J, et al: First- and second-trimester Down syndrome screening markers in pregnancies achieved through assisted reproductive technologies (ART): a FASTER trial study, *Prenat Diagn* 26:672, 2006.
60. Nadel AS, Green JK, Holmes LB, et al: Absence of need for amniocentesis in patients with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein and normal ultrasonographic examinations, *N Engl J Med* 323:557, 1990.
61. Norem CT, Schoen EJ, Walton DL, et al: Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening, *Obstet Gynecol* 106:747, 2005.
62. Milunsky A, Sapiststein VS: Prenatal diagnosis of open neural tube defects using the amniotic fluid acetylcholinesterase assay, *Obstet Gynecol* 59:1, 1982.
63. Mirlles V, Duguay N, Cynober E, et al: Alphafoetoprotein and acetylcholinesterase in amniotic fluid as a factor suggesting fetal skin and nerve lesions in a case of congenital varicella syndrome, *Prenat Diagn* 24:498, 2004.
64. Kelly JC, Petrocik E, Wassman ER: Amniotic fluid acetylcholinesterase ratios in prenatal diagnosis of fetal abnormalities, *Am J Obstet Gynecol* 161:703, 1989.
65. Feuchtbaum LB, Cunningham G, Waller DK, et al: Fetal karyotyping for chromosome abnormalities after unexplained maternal serum alpha-fetoprotein screening, *Obstet Gynecol* 86:248, 1995.
66. Megerian G, Godmilow L, Donnenfeld A: Ultrasound-adjusted risk and spectrum of fetal chromosomal abnormality in women with elevated maternal serum alpha-fetoprotein, *Obstet Gynecol* 85:952, 1995.
67. Crandall BF, Matsumoto M: Risks associated with an elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein level, *Am J Med Genet* 39:64, 1991.
68. Ryyananen M, Seppaala M, Kuusela P, et al: Antenatal screening for congenital nephrosis in Finland by maternal serum alpha-fetoprotein, *Br J Obstet Gynaecol* 90:437, 1983.
69. Wenstrom KD, Owen J, Davis RO, et al: Prognostic significance of unexplained elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein, *Obstet Gynecol* 87:213, 1996.
70. Savva GM, Morris JK, Mutton DE, Alberman E: Maternal age-specific fetal loss rates in Down syndrome pregnancies, *Prenat Diagn* 26:499, 2006.
71. Antonarakis SE: Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. Down Syndrome Collaborative Group, *N Engl J Med* 324:872, 1991.
72. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al: Maternal serum screening for Down syndrome in early pregnancy, *Br Med J* 297(6653):883-887, 1988.
73. Wald NJ, Hackshaw AK: Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down syndrome, *Prenat Diagn* 17(9):821, 1997.
74. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, et al: Comparison of serum markers in first-trimester Down syndrome screening, *Obstet Gynecol* 108(5):1192, 2006.
75. Nicolaides KH: Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities, *Am J Obstet Gynecol* 191(1):45, 2004.
76. Lambert-Messerlian GM, Canick JA, Palomaki GE, et al: Second trimester levels of maternal serum inhibin A, total inhibin, alpha inhibin precursor, and activin in Down syndrome pregnancy, *J Med Screen* 3(2):58, 1996.
77. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al: First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) research consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome, *N Engl J Med* 353:2001, 2005.
78. Wapner R, Thom E, Simpson JL, et al: First-trimester screening for trisomies 21 and 18, *N Engl J Med* 349(15):1405-1413, 2003.
79. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al: First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history and pediatric outcome, *Obstet Gynecol* 106(2):288, 2005.
80. Wald NJ, Cuckle HS: Biochemical screening. In Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA, editors: *Prenatal Diagnosis and Screening*, Edinburgh, 1992, Churchill Livingstone, pp 556.
81. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, et al: An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosome abnormalities, *Am J Obstet Gynecol* 148:886, 1984.
82. Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH: Cord serum alpha-fetoprotein and Down syndrome, *Br J Obstet Gynaecol* 93:407, 1986.
83. Jorgensen PI, Trolle D: Low urinary oestriol excretion during pregnancy in women giving birth to infants with Down syndrome, *Lancet* 2:782, 1972.
84. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW: Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities, *Prenat Diagn* 7:623, 1987.
85. Wallace EM, Swanston IA, McNeilly AS, et al: Second trimester screening for Down syndrome using maternal serum dimeric inhibin A, *Clin Endocrinol* 44:17, 1996.
86. Canick JA, MacRae AR: Second trimester serum markers, *Semin Perinatol* 29:203, 2005.
87. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A: Antenatal screening for Down's syndrome, *J Med Screen* 4(4):181, 1997.
88. Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE, et al: Prospective trial of a screening protocol to identify trisomy 18 using maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, and human chorionic gonadotropin, *Prenat Diagn* 49(Suppl):227, 1991.
89. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, et al: Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening, *Obstet Gynecol* 114(6):1189, 2009.
90. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, et al: Meta-analysis of second trimester markers for trisomy 21, *Ultrasound Obstet Gynecol* 41:247, 2013.
91. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al: First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS), *Health Technol Assess* 7(11):1, 2003.
92. Platt LD, Greene N, Johnson A, et al: Sequential pathways of testing after first-trimester screening for trisomy 21, *Obstet Gynecol* 104(4):661-666, 2004.
93. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al: Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum, *Lancet* 350:485-487, 1997.
94. Norton ME, Brar H, Weiss J, et al: Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multi-center prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18, *Am J Obstet Gynecol* 207(2), 2012, 137.e1-137.e8.
95. Zimmermann B, El-Sheikhah A, Nicolaides K, et al: Optimized real-time quantitative PCR measurement of male fetal DNA in maternal plasma, *Clin Chem* 51(9):1598-1604, 2005.
96. Kolialexi A, Tounta G, Mavrou A: Noninvasive fetal RhD genotyping from maternal blood, *Exp Rev Mol Diagn* 10(3):285-296, 2010.
97. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics: ACOG Committee Opinion No. 545: noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy, *Obstet Gynecol* 120:1532-1534, 2012.
98. Mersy E, Smits LJ, Van Winden LA, et al: Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1997 and 2012, *Hum Reprod Update* 19(4):318, 2013.
99. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al: DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening, *N Engl J Med* 370:799-808, 2014.
100. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al: Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis, *N Engl J Med* 367(23):2175-2184, 2012.
101. Fan HC, Gu W, Wang J, et al: Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome, *Nature* 487(7407):320-324, 2012.
102. Boyle B, Morris JK, McConkey R, et al: Prevalence and risk of Down syndrome in monozygotic and dizygotic multiple pregnancies in Europe: implications for prenatal screening, *Br J Obstet Gynaecol* 121:809-820, 2014.
103. Robinson L, Grau P, Crandall BF: Pregnancy outcomes after increasing levels of maternal serum alpha-fetoprotein, *Obstet Gynecol* 74:17, 1989.
104. Zelop C, Nadel AS, Frigoletto F, et al: Placenta accreta, percreta and increta: a cause of increased maternal serum alpha-fetoprotein, *Obstet Gynecol* 80:693, 1992.
105. Hung TH, Shau WY, Hsieh CC, et al: Risk factors for placenta accreta, *Obstet Gynecol* 93:545-550, 1999.

106. Heinonen S, Ryyanen M, Kirkinen P, et al: Uterine malformation: a cause of elevated maternal serum alpha-fetoprotein concentrations, *Prenat Diagn* 16:635, 1996.
107. Palacio M, Jauniaux E, Kingdom J, et al: Perinatal outcome in pregnancies with a positive serum screening for Down's syndrome due to elevated levels of free beta-human chorionic gonadotropin, *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:58, 1999.
108. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al: FASTER Trial Research Consortium: Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome, *Obstet Gynecol* 106(2):260, 2005.
109. Lepage N, Chitayat D, Kingdom J, Huang T: Association between second-trimester isolated high maternal serum maternal serum human chorionic gonadotropin levels and obstetric complications in singleton and twin pregnancies, *Am J Obstet Gynecol* 188:1354, 2003.
110. Onderoglu LS, Kabukcu A: Elevated second trimester human chorionic gonadotropin level associated with adverse pregnancy outcome, *Int J Gynaecol Obstet* 56:245, 1997.
111. Duric K, Skrabljin S, Lesin J, et al: Second trimester total human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and unconjugated estriol in predicting pregnancy complications other than fetal aneuploidy, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 110:12, 2003.
112. Kowalczyk TD, Cabaniss ML, Cusmano L: Association of low unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcome, *Obstet Gynecol* 91:396, 1998.
113. Kelley RI: Inborn errors of cholesterol biosynthesis, *Adv Pediatr* 47:1, 2000.
114. Kratz LE, Kelley RI: Prenatal diagnosis of the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome, *Am J Med Genet* 82:376, 1999.
115. Schoen E, Norem C, O'Keefe J, et al: Maternal serum unconjugated estriol as a predictor for Smith-Lemli-Opitz syndrome and other fetal conditions, *Obstet Gynecol* 102:167, 2003.
116. Kashork CD, Sutton VR, Fonda Allen JS, et al: Low or absent unconjugated estriol in pregnancy: an indicator for steroid sulfatase deficiency detectable by fluorescence in situ hybridization and biochemical analysis, *Prenat Diagn* 22:1028, 2002.
117. Bradley LA, Canick JA, Palomaki GE, Haddow JE: Undetectable maternal serum unconjugated estriol levels in the second trimester: risk of perinatal complications associated with placental sulfatase deficiency, *Am J Obstet Gynecol* 176:531, 1997.
118. Fuchs F: Volume of amniotic fluid at various stages of pregnancy, *Clin Obstet Gynecol* 9:449, 1966.
119. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group: Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis, *Lancet* 351(9098):242, 1998.
120. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice and Committee on Genetics: ACOG Practice Bulletin No. 88: invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 110(6):1459-1467, 2007.
121. Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, et al: Revisiting the fetal loss rate after second-trimester genetic amniocentesis: a single center's 16-year experience, *Obstet Gynecol* 111(3):589-595, 2008.
122. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, et al: Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis, *Ultrasound Obstet Gynecol* 45(1):16-26, 2015.
123. Tabor A, Philip J, Madsen M, et al: Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women, *Lancet* 1:1287, 1986.
124. Rhoads GG, Jackson LG, Schlesselman SE, et al: The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities, *N Engl J Med* 320:609, 1989.
125. Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group: Multicentre randomised clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. First report, *Lancet* 1(8628):1-6, 1989.
126. Wijnberger LD, van der Schouw YT, Christiaens GC: Learning in medicine: chorionic villus sampling, *Prenat Diagn* 20:241, 2000.
127. Robinson WP, Barrett IJ, Bernard L, et al: Meiotic origin of trisomy in confined placental mosaicism is correlated with presence of fetal uniparental disomy, high levels of trisomy in trophoblast, and increased risk of fetal intrauterine growth restriction, *Am J Hum Genet* 60:917, 1997.
128. Phillips OP, Tharapel AT, Lerner JL, et al: Risk of fetal mosaicism when placental mosaicism is diagnosed by chorionic villus sampling, *Am J Obstet Gynecol* 174:850, 1996.
129. Goldberg JD, Wohlferd MM: Incidence and outcome of chromosomal mosaicism found at the time of chorionic villus sampling, *Am J Obstet Gynecol* 176:1349, 1997.
130. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, et al: Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation, *Lancet* 1:762, 1991.
131. Hsieh FJ, Shyu MK, Sheu BC, et al: Limb defects after chorionic villus sampling, *Obstet Gynecol* 85:84, 1995.
132. Froster UG, Jackson L: Limb defects and chorionic villus sampling: results from an international registry, 1992-94, *Lancet* 347:489, 1996.
133. Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard Ø: Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study, *Ultrasound Obstet Gynecol* 34(1):19-24, 2009.
134. Caughey AB, Hopkins LM, Norton ME: Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss, *Obstet Gynecol* 108(3 Pt 1):612-616, 2006.
135. Rodis JE, Egan JGX, Craffey A, et al: Calculated risk of chromosomal abnormalities in twin gestations, *Obstet Gynecol* 76:1037, 1990.
136. Brambati B, Tului L, Guercilena S, Alberti E: Ultrasound outcome of first-trimester chorionic villus sampling for genetic investigation in multiple pregnancy, *Obstet Gynecol* 17:209, 2001.
137. McEnerney JK, McEnerney LN: Unfavorable neonatal outcome after intraamniotic injection of methylene blue, *Obstet Gynecol* 35:61, 1983.
138. Van der Pol JG, Wolf H, Boer K, et al: Jejunal atresia related to the use of methylene blue in genetic amniocentesis in twins, *Br J Obstet Gynaecol* 99:141, 1992.
139. Kidd SA, Lancaster PA, Anderson JC, et al: Fetal death after exposure to methylene blue dye during mid-trimester amniocentesis in twin pregnancy, *Prenat Diagn* 16:39, 1996.
140. Bahado-Singh R, Schmitt R, Hobbins JC: New technique for genetic amniocentesis in twins, *Obstet Gynecol* 79:304, 1992.
141. Gilbert WM, Davis SE, Kaplan C, et al: Morbidity associated with prenatal disruption of the dividing membrane in twin gestations, *Obstet Gynecol* 78:623, 1991.
142. Rochon M, Stone J: Invasive procedures in multiple gestations, *Curr Opin Obstet Gynecol* 15:167, 2003.
143. Yaron Y, Bryant-Greenwood PK, Dave N, et al: Multifetal pregnancy reductions of triplets to twins: comparison with nonreduced triplets and twins, *Am J Obstet Gynecol* 180:1268, 1999.
144. Agarwal K, Alfirevic Z: Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review, *Ultrasound Obstet Gynecol* 40:128-134, 2012.
145. De Catte L, Liebaers I, Foulon W: Outcome of twin gestations after first-trimester chorionic villus sampling, *Obstet Gynecol* 96:714, 2000.
146. Antsaklis A, Souka AP, Daskalakis G, et al: Second-trimester amniocentesis vs. chorionic villus sampling for prenatal diagnosis in multiple gestations, *Ultrasound Obstet Gynecol* 20:476, 2002.
147. Cahill AG1, Macones GA, Stamilio DM, et al: Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies, *Am J Obstet Gynecol* 200(3), 2009, 257.e1-257.e6.
148. Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, et al: Selective termination for structural, chromosomal and Mendelian anomalies: international experience, *Am J Obstet Gynecol* 181:893, 1999.
149. Eddleman KD, Stone JL, Lynch L, Berkowitz RL: Selective termination of anomalous fetuses in multifetal pregnancies: two hundred cases at a single center, *Am J Obstet Gynecol* 187:1168, 2002.
150. Kumar S, Paramasivam G, Zhang E, et al: Perinatal- and procedure-related outcomes following radiofrequency ablation in monochorionic pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 210(5), 2014, 454.e1-454.e6.
151. Moise KJ Jr, Johnson A, Moise KY, Nিকেleit V: Radiofrequency ablation for selective reduction in the complicated monochorionic gestation, *Am J Obstet Gynecol* 198(2), 2008, 198.e1-198.e5.
152. De Crespigny LC, Robinson HP, Quinn M, et al: Ultrasound-guided fetal blood transfusion for severe rhesus isoimmunization, *Obstet Gynecol* 66:529, 1985.

153. Seeds JW, Bowes WA: Ultrasounded-guided fetal intravascular transfusion in severe rhesus isoimmunization, *Am J Obstet Gynecol* 154:1105, 1986.
154. Berry SM, Stone J, Norton ME, et al: Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM): Fetal blood sampling, *Am J Obstet Gynecol* 209(3):170-180, 2013.
155. Ray PF, Ao A, Taylor DM, et al: Assessment of the reliability of single blastomere analysis for preimplantation diagnosis of the delta F508 deletion causing cystic fibrosis in clinical practice, *Prenat Diagn* 18:1402, 1998.
156. Baruch S, Adamson GD, Cohen J, et al: Genetic testing of embryos: a critical need for data, *Reprod Biomed Online* 11:667, 2005.
157. Clifford K, Rai R, Regan L: Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage, *Hum Reprod* 12(2):387-389, 1997.
158. Mastenbroek S, Repping S: Preimplantation genetic screening: back to the future, *Hum Reprod* 29(9):1846-1850, 2014.
159. Hardarson T, Hanson C, Lundin K, et al: Preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age caused a decrease in clinical pregnancy rate: a randomized controlled trial, *Hum Reprod* 23:2806-2812, 2008.
160. Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, et al: In vitro fertilization with preimplantation genetic screening, *N Engl J Med* 357:9-17, 2007.
161. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics: ACOG Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis, *Obstet Gynecol* 122:1374-1377, 2013.
162. Rickman L, Fiegler H, Carter NP, Bobrow M: Prenatal diagnosis by array-CGH, *Eur J Med Genet* 48:232, 2005.

Evaluación ecográfica de las aneuploidías fetales en el primer y segundo trimestre

Katherine R. Goetzinger, Anthony O. Odibo

RESUMEN DE PUNTOS CLAVE

- Las malformaciones fetales mayores están estrechamente relacionadas con las anomalías cromosómicas fetales, en particular anomalías del sistema nervioso central y faciales, higroma quístico, hernia diafragmática, malformaciones cardíacas, anomalías gastrointestinales y genitourinarias, hídrops fetal no inmune (HFNI) y anomalías que afectan a las extremidades
- La combinación de la medición de la translucencia nucal (TN) y de análisis bioquímicos en el suero materno, como la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y la β -hCG (gonadotropina coriónica humana) libre, es el paradigma más frecuente de detección selectiva de aneuploidías en el primer trimestre del embarazo.
- La incorporación de la documentación de los huesos nasales en el primer trimestre a la detección selectiva mediante TN y análisis séricos puede aumentar la tasa de detección de la trisomía 21, sin alterar significativamente la tasa de falsos positivos.
- La ecografía genética es una exploración ecográfica dirigida del segundo trimestre que se realiza en el momento del estudio anatómico y evalúa las malformaciones fetales mayores, así como marcadores menores de aneuploidía. La presencia o ausencia de estos marcadores, ya sea de forma aislada o en combinación, permite estimar el riesgo ajustado de aneuploidía de una paciente, en particular para la trisomía 21.
- Se han establecido los cocientes de verosimilitudes (*likelihood ratios*, LR) para cada marcador ecográfico individual de aneuploidía; pueden multiplicarse por el riesgo a priori de la paciente para determinar sus probabilidades postest de aneuploidía.
- El engrosamiento del pliegue nucal y la ausencia o hipoplasia de los huesos nasales son los marcadores ecográficos que se relacionan de forma más específica con la trisomía 21 en el segundo trimestre.
- En una población de bajo riesgo, la pielectasia, los focos intracardiácos ecogénicos y los quistes de plexos coroideos no se asocian con un mayor riesgo de aneuploidía cuando se observan de forma aislada.
- El hallazgo de un marcador ecográfico de aneuploidía debería hacer que se realizase una exploración ecográfica más dirigida para evaluar signos adicionales de aneuploidía.

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Anomalías estructurales, 58

Marcadores de aneuploidía en el primer trimestre, 63

Translucencia nucal, 63

Higroma quístico, 67

Ausencia de huesos nasales, 67

Estudios Doppler del conducto venoso, 68

Regurgitación tricuspídea, 69

Ángulo facial frontomaxilar, 69

Ecografía genética del segundo trimestre, 69

Engrosamiento del pliegue nucal, 70

Ausencia/hipoplasia de los huesos nasales, 70

Intestino hiperecoico, 72

Acortamiento femoral/humeral, 72

Pielectasia, 73

Foco intracardiáco ecogénico, 73

Otros marcadores menores de síndrome de Down, 74

Marcadores ecográficos de otras aneuploidías en el segundo trimestre, 75

Quistes de plexos coroideos, 75

Arteria umbilical única, 75

Anomalías de las extremidades, 76

Conclusión, 77

Además de la detección selectiva bioquímica, la ecografía es un método no invasivo que se utiliza para evaluar el riesgo de aneuploidía. Además de las anomalías congénitas mayores que se describen después y que aparecen en la [tabla 3-1](#), otros muchos hallazgos ecográficos del primer y segundo trimestre se asocian con aneuploidías. Estos hallazgos, que suelen denominarse *marcadores menores* o *marcadores blandos*, no suelen ser anomalías estructurales per se y generalmente no tienen relevancia clínica para el feto, salvo por su asociación con la aneuploidía. La presencia o ausencia de estos marcadores menores puede utilizarse para ajustar el riesgo a priori de aneuploidía de una paciente determinada

en función de los resultados de la detección selectiva bioquímica o de la edad materna. Esto es particularmente importante en la detección selectiva de la trisomía 21, pues alrededor del 75% de los fetos con esta trisomía no tendrán anomalías congénitas mayores detectables por ecografía en el momento del estudio anatómico del segundo trimestre¹. Esto contrasta con los fetos que tienen trisomía 18 o 13, de los que más del 90% tendrán malformaciones estructurales mayores detectables por ecografía en el segundo trimestre de gestación²⁻⁴.

En este capítulo se revisarán los hallazgos ecográficos más frecuentes del primer y segundo trimestre que se asocian con aneuploidía fetal.

TABLA 3-1 Malformaciones cardíacas mayores asociadas con aneuploidías fetales

Trisomía 21	Trisomía 13	Trisomía 18
Comunicación AV	Malformaciones cardíacas	Malformaciones cardíacas
Atresia duodenal	Anomalías del SNC	Espina bífida
Ventriculomegalia	Labio leporino/fisura palatina	Micrognatia
Otras malformaciones cardíacas	Onfalocele	Onfalocele
Higroma quístico	Anomalías faciales de la línea media	Manos/muñecas en puño
Hídrops no inmune	Riñones ecogénicos	Aplasia de radio
	Anomalías urogenitales	Pie zambo
	Polidactilia	Disgenesia cerebelosa
	Pies en mecedora	Higroma quístico
	Higroma quístico	Hídrops no inmune
	Hídrops no inmune	
	Hernia diafragmática congénita	Hernia diafragmática congénita

AV, auriculoventricular; SNC, sistema nervioso central.

Modificada de Nyberg DA, Souter VL: Sonographic markers of fetal trisomies. *J Ultrasound Med* 20:655-674, 2001.

Se describirán las malformaciones mayores, así como los marcadores blandos y su eficacia en la detección selectiva y su papel actual en el cálculo del riesgo de aneuploidía en la era de la detección bioquímica del primer trimestre y de la detección selectiva prenatal con el uso de ADN fetal libre (ADNfl).

ANOMALÍAS ESTRUCTURALES

Las anomalías estructurales son más frecuentes en los fetos aneuploides, sobre todo las anomalías del sistema nervioso central y faciales, el higroma quístico, la hernia diafragmática, las malformaciones cardíacas, las anomalías gastrointestinales y genitourinarias, el HFNI y las anomalías que afectan a las extremidades. La gran mayoría de los fetos con trisomías 13 y 18 tienen múltiples anomalías estructurales mayores. En cambio, en los fetos con síndrome de Down (SD) es menos probable que se identifiquen anomalías estructurales en la ecografía del segundo trimestre; se ha descrito que solo el 25% de los fetos con SD tienen anomalías congénitas mayores detectables mediante ecografía⁵. En dos series prenatales antes de las 20 semanas, se detectaron anomalías estructurales mediante ecografía solo en el 16-17% de los fetos con trisomía 21^{6,7}.

La identificación de *malformaciones cardíacas* en la ecografía prenatal aumenta sustancialmente el riesgo de anomalías cromosómicas. Se ha descrito una frecuencia de aneuploidía de hasta el 22-32%^{8,9}. La frecuencia de aneuploidía varía con el tipo de malformaciones cardíacas presentes y es mayor con la hipoplasia cardíaca (fig. 3-1), las comunicaciones auriculoventriculares, la tetralogía de Fallot y el ventrículo derecho de doble salida en comparación con las comunicaciones interventriculares aisladas o las estenosis valvulares¹⁰. Las comunicaciones auriculoventriculares tienen un riesgo muy alto de aneuploidía, sobre todo de SD. En una serie de 38 comunicaciones auriculoventriculares, 22 (58%) presentaban aneuploidía, con identificación de todos los casos de SD ($n = 19$), trisomía 18 ($n = 1$), trisomía 13 ($n = 1$) y mosaicismo ($n = 1$)¹¹.

Alrededor del 50% de los lactantes con SD tienen malformaciones cardíacas. Sin embargo, la mayoría de ellas son comunicaciones interventriculares (fig. 3-2) y comunicaciones auriculoventriculares (fig. 3-3), y su detección por ecografía prenatal es muy variable. En un estudio, se ha descrito la detección de malformaciones cardíacas en poco más de la mitad de los fetos con SD¹². DeVore ha descrito que el 76% de los fetos con SD tenían hallazgos cardíacos inespecíficos (como regurgitación tricuspídea, derrame pericárdico y desproporción derecha-izquierda), mientras que solo un 9% tenían una comunicación auriculoventricular



FIGURA 3-1 Proyección apical de cuatro cámaras en un feto del segundo trimestre ilustrativa de un síndrome de hipoplasia cardíaca izquierda.



FIGURA 3-2 Proyección apical de cuatro cámaras del corazón fetal que muestra una comunicación interventricular.

característica¹³. En cambio, más del 90% de los fetos con trisomías 18 y 13 tienen malformaciones cardíacas. Se ha descrito en varios estudios que las principales malformaciones cardíacas congénitas pueden identificarse ecográficamente en más del 80% de los fetos con trisomía 18^{4,14}.

La *atresia duodenal* (fig. 3-4) pocas veces se diagnostica hasta después de las 20-24 semanas de embarazo, cuando el característico signo de la doble burbuja (estómago y duodeno proximal dilatados y llenos de líquido) y el polihidramnios se vuelven aparentes. La atresia duodenal es la principal causa de obstrucción intestinal entre los recién nacidos y presenta una fuerte asociación con el SD. Entre los casos de atresia duodenal detectada en la etapa prenatal, la trisomía 21 está presente en alrededor de un tercio de ellos¹⁰.

El diagnóstico diferencial de HFNI es amplio (fig. 3-5); este trastorno puede deberse a varias causas maternas y fetales. El HFNI se identifica ecográficamente por la presencia de ascitis, derrames pericárdicos y pleurales, polihidramnios, engrosamiento de la placenta y edema cutáneo (v. cap. 17). La aneuploidía es una causa frecuente de HFNI y supone



FIGURA 3-3 Proyección axial transversa del tórax fetal que muestra una comunicación auriculoventricular completa del corazón en un feto con síndrome de Down. Obsérvese la comunicación interauricular tipo septum primum y la comunicación interventricular en la cruz del corazón, junto con una válvula auriculoventricular única.

hasta el 16% de los casos^{15,16}. Las anomalías más frecuentes asociadas con el hídrops son el síndrome de Turner (45,X), las trisomías 21, 13 y 18, y la triploidía. El HFNI se asocia en mayor medida con aneuploidías cuando se diagnostica en una etapa precoz del embarazo; se identifica una incidencia mayor de aneuploidía en el segundo trimestre en comparación con la segunda mitad del embarazo¹⁷. La combinación de hídrops generalizado e higroma suele denominarse linfangiectasia, que tiene muy mal pronóstico. La linfangiectasia se asocia con aneuploidías, sobre todo con el síndrome de Turner, en alrededor de dos tercios de los casos (fig. 3-6).

El hidrotórax (derrame pleural, quilotórax) se ha relacionado con aneuploidías, sobre todo el síndrome de Turner, el SD y la trisomía 13. En los 82 casos de derrame pleural fetal aislado (fig. 3-7) publicados en la literatura, el SD estaba presente en el 4,9%¹⁸. La ascitis (v. fig. 3) puede producirse de forma aislada sin otros signos de hídrops. Este hallazgo también se ha asociado con aneuploidías; en una serie publicada de 18 fetos con ascitis, el 5,6% ($n = 1$) tenían SD¹⁹.

La hernia diafragmática (fig. 3-8) se debe a una malformación congénita del diafragma fetal, con herniación de las vísceras abdominales en el tórax fetal (v. cap. 12). Esta anomalía conlleva un mayor riesgo de aneuploidía, en particular de trisomía 18 (lo más frecuente), trisomía 13, SD, síndrome de Turner y otras anomalías cromosómicas. Se ha descrito que la frecuencia de aneuploidía es de hasta el 34%, aunque suele oscilar entre el 10% y el 20% en las series publicadas²⁰⁻²².

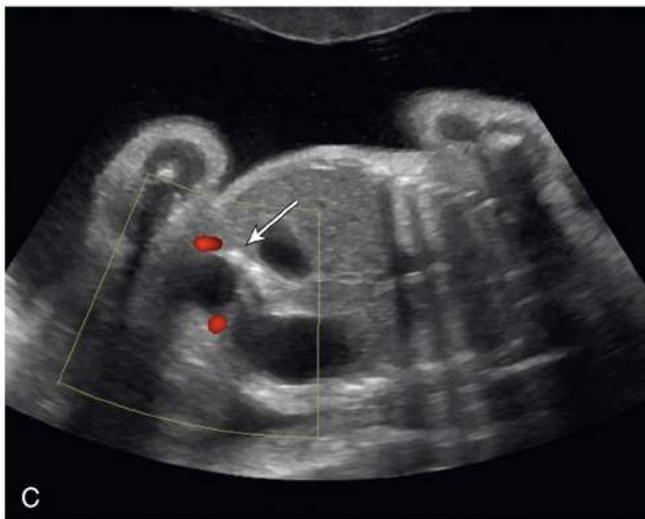


FIGURA 3-4 Atresia duodenal en un feto con síndrome de Down. **A**, Proyección axial transversa del abdomen en el tercer trimestre que muestra el signo clásico de «doble burbuja». **B**, También existe polihidramnios, así como un intestino ecogénico (**C**) (flecha).



FIGURA 3-5 Proyección axial transversa del abdomen fetal que muestra la presencia de ascitis (*flecha*) asociada a hídrops no inmune.



FIGURA 3-6 Imagen macroscópica de un feto mortinato con un higroma quístico masivo rodeando el cuello.

Un *onfalocelo* (figs. 3-9 y 3-10) se produce cuando existe un defecto central de la pared abdominal que causa la herniación de las estructuras intraabdominales a la base del cordón umbilical, que está cubierto por una membrana. Los onfalocelos se asocian con otras anomalías fetales y aneuploidías, que aparecen en más de la mitad de los casos diagnosticados prenatalmente. Entre las aneuploidías asociadas, se incluyen las trisomías 18 y 13 (que son las más frecuentes), el SD, el síndrome de Turner y la triploidía. A semejanza de otras malformaciones fetales, parece existir una mayor frecuencia de aneuploidías en los estudios prenatales (30-40%) en comparación con los neonatales (que tienen



FIGURA 3-7 Proyección axial transversa del tórax fetal que muestra un gran derrame pleural unilateral (*asterisco*) que desplaza el corazón al lado derecho del tórax. HI, hemitórax izquierdo.



FIGURA 3-8 Proyección axial transversa del tórax fetal que muestra una hernia diafragmática congénita izquierda (*asterisco*). El estómago (E) está herniado en el tórax y el corazón (C) está desplazado a la derecha. HI, hemitórax izquierdo; HD, hemitórax derecho.

una tasa combinada del 12%) debido a la mortalidad intrauterina¹⁰. En un estudio de 35 casos de onfalocelo diagnosticado prenatalmente, el 54% tenían aneuploidía: trisomía 18 ($n = 17$), triploidía ($n = 1$) y síndrome de Klinefelter ($n = 1$)²³. Los onfalocelos pequeños que solo contienen asas intestinales (v. fig. 3-10) presentan mayor riesgo de aneuploidía que los que contienen tejido hepático. En una serie, se ha descrito una tasa de aneuploidía del 87% en los onfalocelos exclusivamente intestinales frente a un 9% en los que contienen tejido hepático (fig. 3-11)²⁴.



FIGURA 3-9 Proyección sagital de un feto con un onfalocele (flecha) a las 13 semanas de gestación. El feto también tiene un aumento de la translucencia nucal (flechas dobles).



FIGURA 3-11 Onfalocele de gran tamaño que contiene tejido hepático (flechas) en una paciente del segundo trimestre. El onfalocele es mayor que el abdomen fetal nativo.



FIGURA 3-10 Proyección transversa del abdomen en un feto del segundo trimestre que muestra un pequeño onfalocele (flecha) que contiene solo intestino delgado.

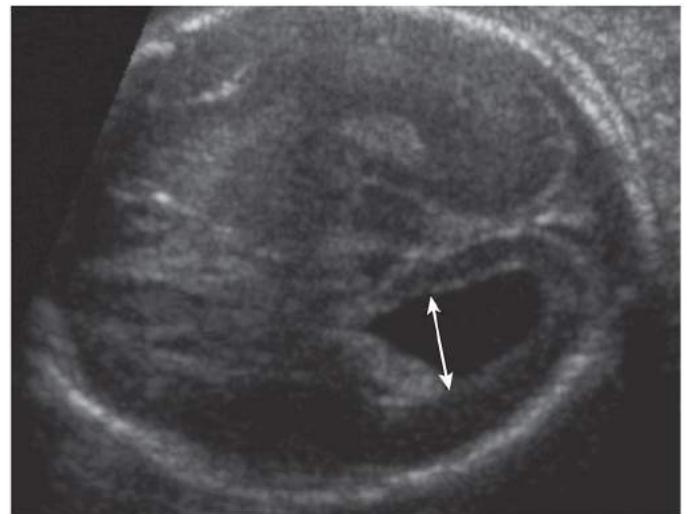


FIGURA 3-12 Proyección axial transversa en el segundo trimestre de gestación que muestra una ventriculomegalia leve asociada con una trisomía 21 (flecha).

Muchas anomalías del sistema nervioso central conllevan un mayor riesgo de aneuploidía fetal. La *ventriculomegalia* cerebral (fig. 3-12), que se diagnostica cuando el diámetro atrial del ventrículo lateral craneal es de 10 mm o más, es un hallazgo relativamente frecuente en la ecografía prenatal. La ventriculomegalia (incluso leve) se asocia con un mayor riesgo de aneuploidía, en particular de SD. Sin embargo, una ventriculomegalia leve también puede observarse como una variante normal en el segundo trimestre (después de las 20 semanas de gestación) y en los fetos masculinos¹⁰. En un estudio de 31 fetos con ventriculomegalia límite aislada (10-15 mm), el 9,7% ($n = 3$) tenían aneuploidía (SD [$n = 2$] y trisomía 13 [$n = 1$])²⁵. En una serie extensa, el 3,8% de los fetos con ventriculomegalia leve presentan anomalías cariotípicas, siendo el SD la aneuploidía más frecuente⁶. En fetos cromosómicamente normales, aneuploides y con SD, se observó una ventriculomegalia leve en el 0,5%, 6,8% y 5,5% de los casos, respectivamente⁶.

La *hidrocefalia* (fig. 3-13) y la *espina bífida* (fig. 3-14) se asocian con anomalías cromosómicas, sobre todo la trisomía 18, la trisomía 13 y la triploidía²⁶. En una revisión de 107 fetos con anomalías del sistema nervioso central, se observaron aneuploidías en el 3%, 8% y 33% de

los fetos con hidrocefalia, hidrocefalia y espina bífida, y espina bífida aislada, respectivamente²⁶. En un estudio de 38 fetos con trisomía 18, el 19% tenían malformaciones del tubo neural y el 8% presentaban ventriculomegalia o hidrocefalia⁴.

Las anomalías cerebelosas, como la malformación de Dandy-Walker (MDW) o la hipoplasia cerebelosa, se asocian con un mayor riesgo de aneuploidía²⁷ (figs. 3-15 a 3-17). La trisomía 18 es la aneuploidía más frecuente que se observa con estas anomalías, pero también se pueden detectar otras anomalías cromosómicas. La *agenesia del cuerpo calloso* (fig. 3-18) puede ser completa o parcial. El diagnóstico se establece al demostrar la ausencia del complejo formado por el cuerpo calloso y la cavidad del septum pellucidum, junto con otros hallazgos ecográficos como colpocefalia (dilatación desproporcionada de las astas occipitales) (fig. 3-19). Se describe una aneuploidía en alrededor del 20% de los casos diagnosticados en la etapa prenatal, sobre todo las trisomías 18, 8 y 13²⁸, aunque también se han descrito otras anomalías cromosómicas. Un estudio publicado en 2009 analizó los casos de agenesia del cuerpo

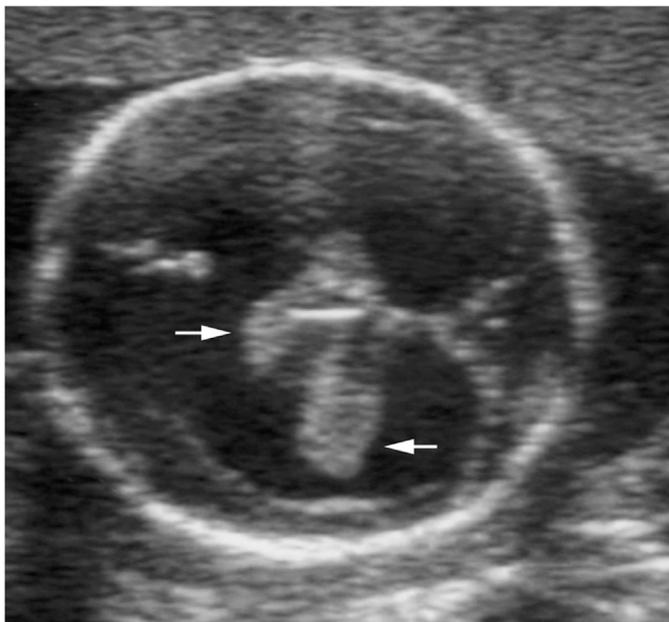


FIGURA 3-13 Dilatación marcada de ambos ventrículos laterales con los plexos coroideos colgando (*flechas*) en un feto con hidrocefalia.

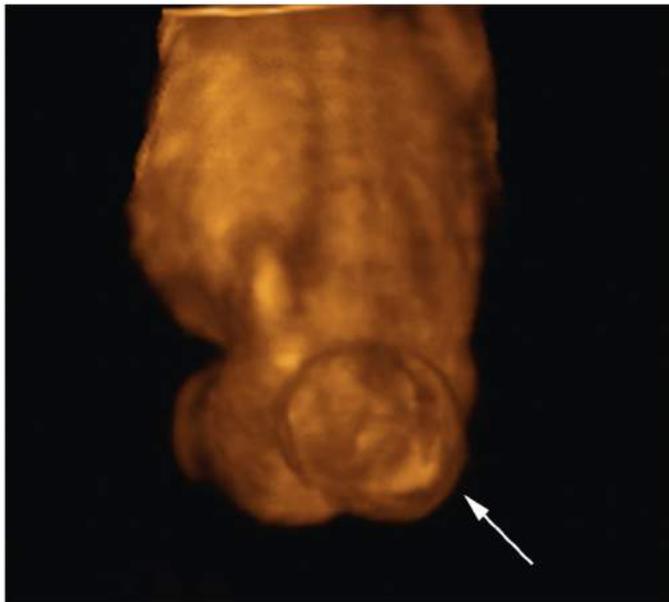


FIGURA 3-14 Ecografía tridimensional que muestra la espalda fetal con un defecto del tubo neural (*flecha*) en el área lumbosacra.

calloso diagnosticados en las etapas prenatal y posnatal²⁹. Entre los casos diagnosticados en la fase prenatal, el 8% presentaban una aneuploidía, en comparación con el 4% de los casos posnatales.

La *holoprosencefalia* (figs. 3-20 y 3-21) es una anomalía de la línea media del encéfalo, debida a que la división del prosencéfalo (cerebro anterior embrionario) y la formación de las estructuras de la línea media son nulas o incompletas. Se relaciona embriológicamente con el desarrollo de la zona medial facial, por lo que se asocia con frecuencia con anomalías de la línea media facial (fig. 3-22). Existen tres tipos principales de holoprosencefalías, dependiendo del grado de anomalía anatómica: alobar, semilobar y lobar. El 50-60% de los fetos con holoprosencefalia alobar o semilobar tienen una aneuploidía. De los diversos tipos de anomalías cromosómicas, la trisomía 13 o una variante de la



FIGURA 3-15 Malformación de Dandy-Walker en un feto con trisomía 13. En un plano axial transverso, se observa un cuarto ventrículo dilatado (*flecha*) junto con un defecto en el vermis cerebeloso. Obsérvese que los hemisferios cerebelosos están expandidos (*asterisco*).

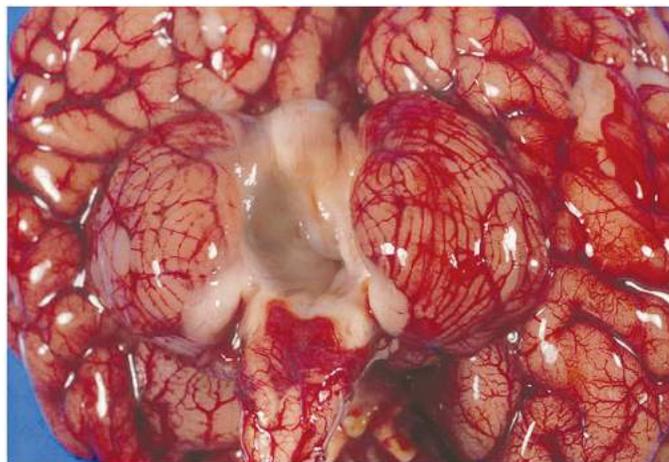


FIGURA 3-16 Pieza patológica de un encéfalo que muestra los hemisferios bilateralmente, pero con ausencia completa del vermis, compatible con una malformación de Dandy-Walker.

trisomía 13 es la más frecuente (se observa en el 50-75% de los individuos con un cariotipo anormal). Sin embargo, se ha descrito una amplia variedad de otras aneuploidías. En los fetos con trisomía 13, se describió la presencia de holoprosencefalia en el 39%³⁰. Cuando existen otras anomalías, además de la prosencefalia, el riesgo de aneuploidía es mayor.

Las anomalías del perfil facial son frecuentes en los fetos o recién nacidos con anomalías cromosómicas. Algunos fetos o recién nacidos con anomalías cromosómicas presentan *micrognatia* (figs. 3-23 y 3-24), frente inclinada (v. fig. 3-24), perfil aplanado (fig. 3-25) o *retrognatia*. En un estudio que analizó las características ecográficas de 38 fetos con

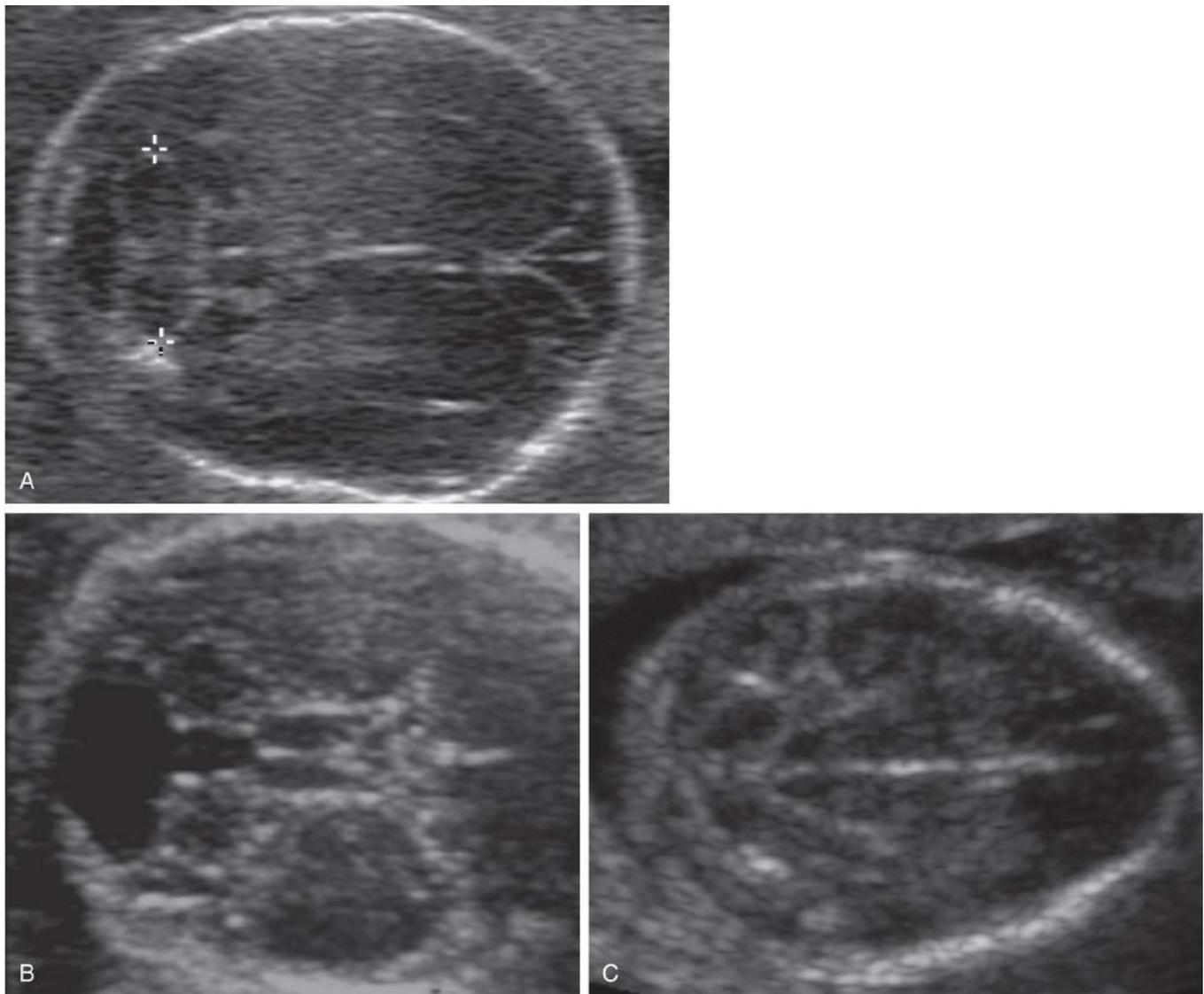


FIGURA 3-17 A, Fosa posterior normal. B, Agenesia del vermis. C, Malformación de Chiari II.

trisomía 18, en alrededor de la mitad (53%) se identificaron anomalías faciales⁴. El 29% tenían un perfil anormal (excluyendo la micrognatia), el 21% tenían micrognatia y el 18% presentaban hipotelorismo.

La presencia de *labio leporino/paladar hendido* (figs. 3-26 y 3-27) se asocia con aneuploidías como las trisomías 13 y 18, sobre todo cuando también hay otras anomalías. En un estudio de los fetos con labio leporino y paladar hendido, se describieron tasas de aneuploidía del 0%, 32%, 59% y 82% en los casos de labio leporino unilateral, labio leporino y paladar hendido unilaterales, labio leporino y paladar hendido bilaterales y labio leporino y paladar hendido mediales, respectivamente¹⁰.

Las anomalías oculares, como el *hipotelorismo* (fig. 3-28), el *hipertelorismo*, la *anofalmía*, la *microftalmía* y la *ciclopía* (v. fig. 3-22), pueden asociarse con anomalías cromosómicas fetales. Y lo más importante, cuando se observan con otras malformaciones (sobre todo holoprosencefalia), el riesgo de aneuploidía es especialmente mayor.

Las anomalías genitourinarias pueden asociarse con anomalías cromosómicas fetales. La máxima frecuencia de aneuploidía se ha descrito en los fetos con *obstrucción uretrovesical* (obstrucción de la salida de la vejiga), sobre todo con trisomía 18 o 13¹⁰. En una cohorte de 39 fetos con obstrucción en la unión uretrovesical o distal a ella, se describieron anomalías cromosómicas en el 23%³¹. Las aneuploidías se describen con menos frecuencia en las anomalías más proximales del tracto urinario.

En anomalías renales unilaterales como la obstrucción de la unión pieloureteral y los riñones poliústicos displásicos, el riesgo de aneuploidía es bajo³².

Aunque la presencia de la mayoría de malformaciones congénitas aumenta el riesgo de aneuploidía fetal, hay algunas excepciones notables. Suelen implicar a trastornos atribuidos a disrupción tisular o vascular, como *gastrosquisis*, *tumores*, *complejo extremidades-pared corporal*, *hidranencefalia* y *síndrome de bridas amnióticas*.

MARCADORES DE ANEUPLOIDÍA EN EL PRIMER TRIMESTRE

Translucencia nucal

El término *translucencia nucal* (TN) fue acuñado por primera vez por Nicolaides y cols. en 1992 para describir el hallazgo de un aumento de la región translúcida detrás del cuello de fetos en los que se diagnosticó una aneuploidía mediante la biopsia de las vellosidades coriónicas³³. Este grupo publicó el primer estudio de cohortes amplio sobre la asociación entre TN y aneuploidía en 1995³⁴. Este marcador ecográfico de aneuploidía se validó posteriormente por varios investigadores y ahora es un componente integrante de la mayoría de las pruebas de detección

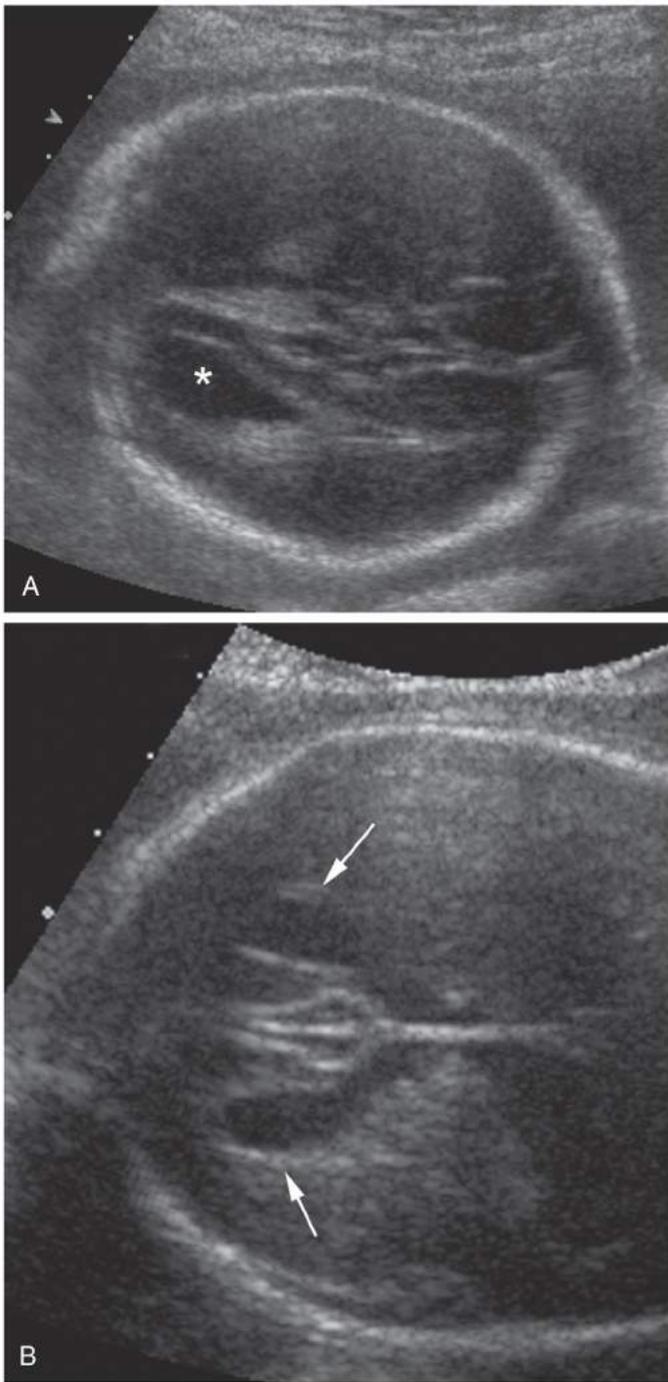


FIGURA 3-18 Feto con agenesia del cuerpo calloso. **A**, Proyección axial transversa a través del ventrículo lateral que muestra la forma característica en lágrima de los ventrículos laterales o una dilatación desproporcionada de las astas occipitales (colpocefalia) (*asterisco*), que es indicativa de la agenesia del cuerpo calloso. **B**, Se observan unas astas frontales muy separadas (*flechas*) con ausencia de la cavidad del septum pellucidum.

selectiva del primer trimestre para los trastornos cromosómicos³⁵⁻⁴⁵. A pesar del uso generalizado de la medición de la TN, la base patológica del aumento de la TN en los fetos con aneuploidía se desconoce. Se han sugerido mecanismos como una disminución de la función cardíaca y alteraciones circulatorias, aumento del contenido de colágeno y ácido hialurónico en la piel fetal, disfunción del sistema de drenaje yugular-linfático, así como incremento de la presión intratorácica⁴⁶⁻⁵⁰.

El paradigma más frecuente de detección selectiva del primer trimestre combina la medición de la TN con marcadores séricos como la PAPP-A y la hCG para modificar el riesgo a priori de aneuploidía de una

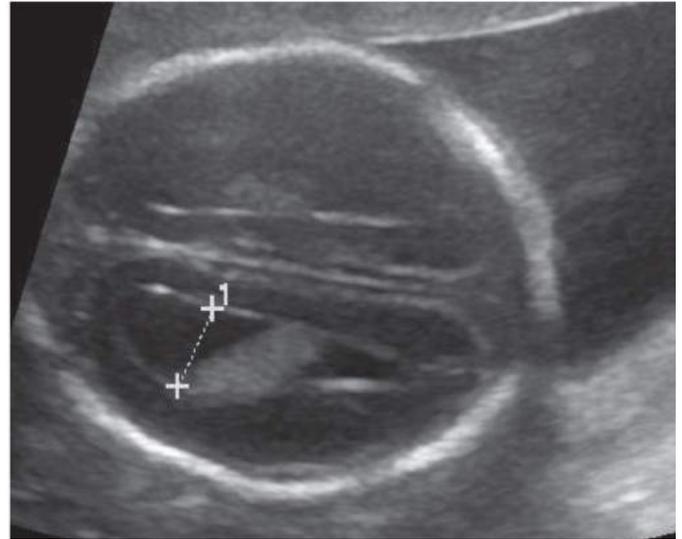


FIGURA 3-19 Agenesia del cuerpo calloso. Ecografía en proyección transversa de la cabeza fetal que muestra una ventriculomegalia leve, una forma característica del ventrículo lateral y la ausencia de la cavidad del septum pellucidum.

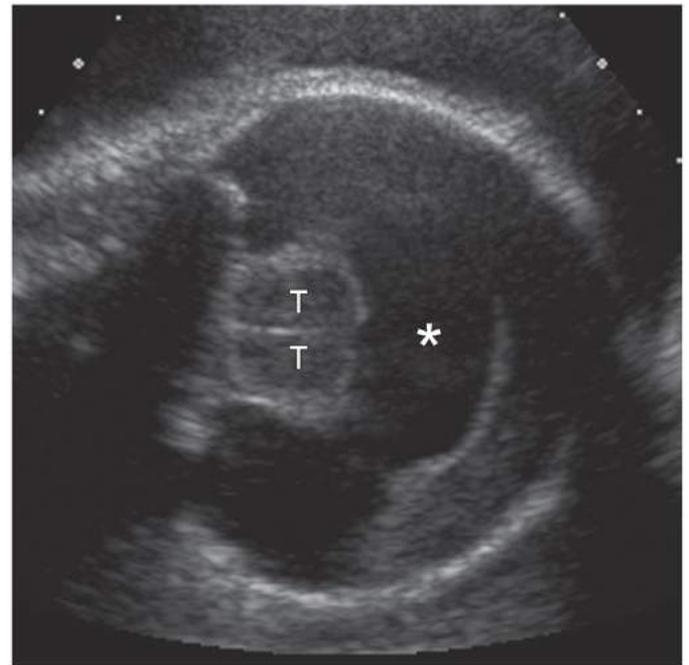


FIGURA 3-20 Proyección axial transversa a través de la cabeza de un feto con trisomía 13 que muestra una holoprosencefalia alobar. Obsérvense los tálamos (T) fusionados rodeados por un ventrículo único (*asterisco*).

mujer según su edad. Se ha descrito una sensibilidad para la detección de la trisomía 21 usando únicamente el método combinado del primer trimestre del 80-91%, con una especificidad del 91-96%^{33,35,38,43-45}. Cuando el método del primer trimestre se combina con los marcadores séricos del segundo trimestre (estriol no conjugado, alfa-fetoproteína e inhibina A) en un protocolo secuencial o integrado, la sensibilidad se acerca al 95%, con una especificidad del 95-98%^{36,45,51}.

Las tasas de detección de aneuploidías distintas a la trisomía 21 son menores, pero la TN muestra un aumento similar en muchas anomalías cromosómicas diferentes. La prueba de detección selectiva combinada del primer trimestre o la presencia de hígoma quístico detectó el 78% de todas las aneuploidías distintas al SD con una tasa de falsos positivos

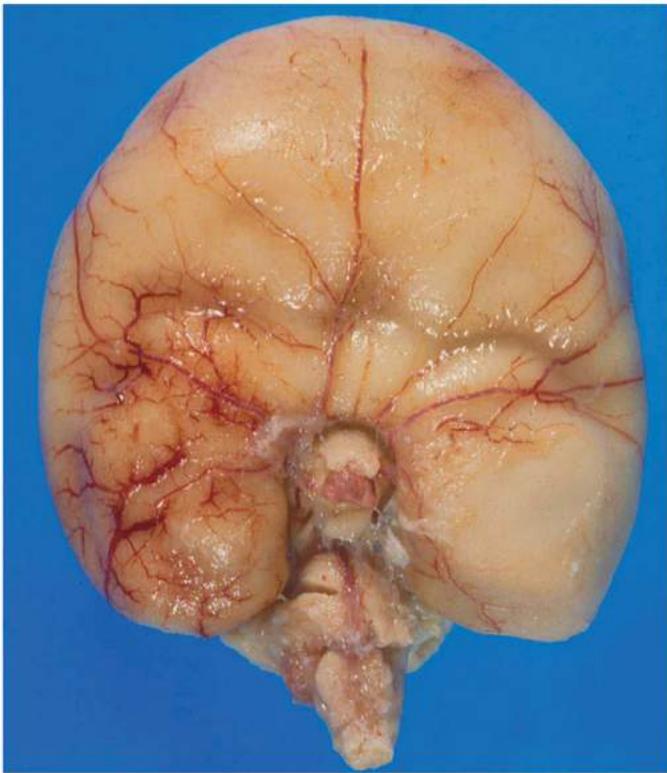


FIGURA 3-21 Muestra patológica quirúrgica de una holoprosencefalia alobar en un recién nacido con trisomía 13.

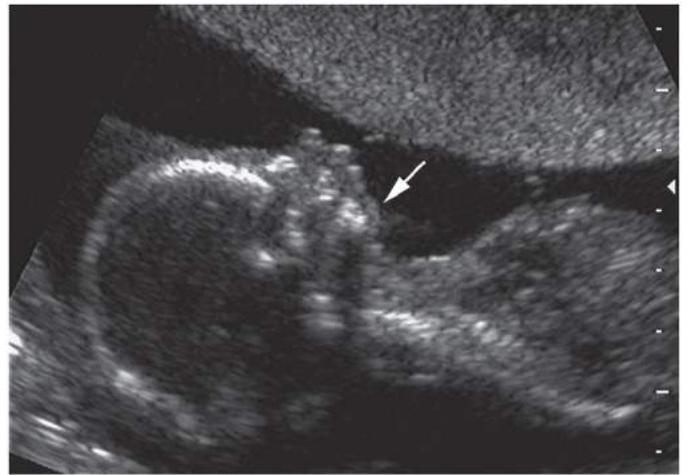


FIGURA 3-23 Perfil facial anómalo que muestra una micrognatia intensa (flecha).



FIGURA 3-24 Características patológicas macroscópicas observadas en la cara de un recién nacido con trisomía 9. Obsérvese la frente inclinada, el perfil plano, la nariz pequeña y la micrognatia (flecha).



FIGURA 3-22 Características patológicas macroscópicas observadas en la cara de un recién nacido con holoprosencefalia alobar. Existe un único globo ocular (ciclopía) y una probóscide situada por encima del ojo medial. También se observan unas manos en puño bilateralmente.



FIGURA 3-25 Perfil facial de un feto con trisomía 18. El perfil está aplanado y existe una hipoplasia de los huesos nasales.

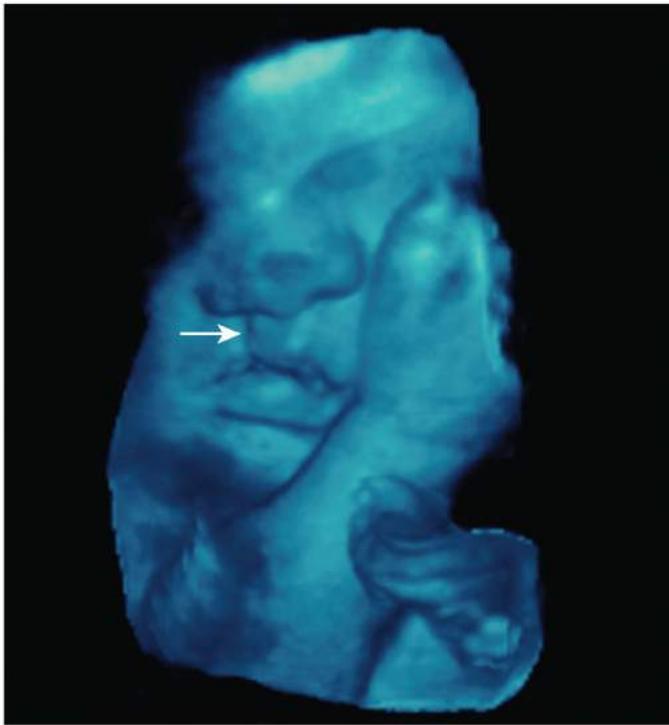


FIGURA 3-26 Imagen tridimensional de la cara fetal que muestra un labio leporino unilateral (flecha).



FIGURA 3-27 Imagen tridimensional de la cara fetal que muestra un labio leporino bilateral.

del 6% en el ensayo FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk), un ensayo multicéntrico de detección selectiva de aneuploidías en más de 30.000 mujeres embarazadas⁵¹.

Hay que subrayar la necesidad de una técnica meticulosa a la hora de evaluar la TN, que debe medirse con precisión para lograr la eficacia de detección descrita previamente. Una observación relevante desde la introducción de la detección selectiva de aneuploidías basada en la TN es la importancia de mantener unas mediciones de buena calidad para lograr una eficacia óptima de detección selectiva. A diferencia de los marcadores bioquímicos, que muestran poca variabilidad interobservador, la medición de la TN puede estar sujeta a una amplia variación interobservador si no se

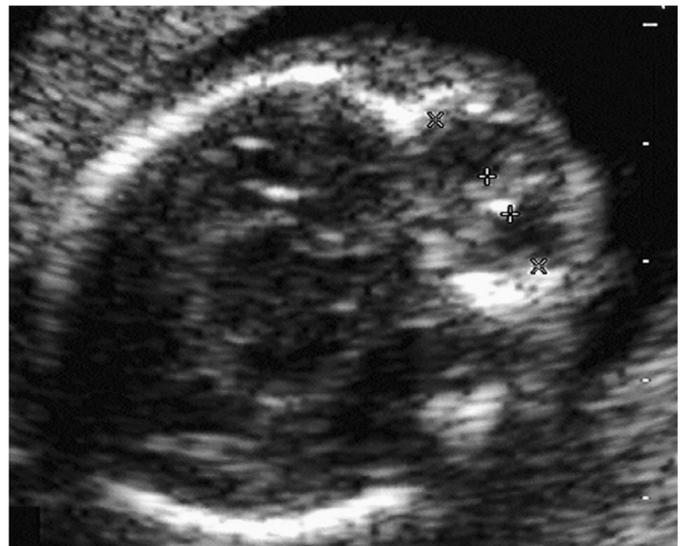


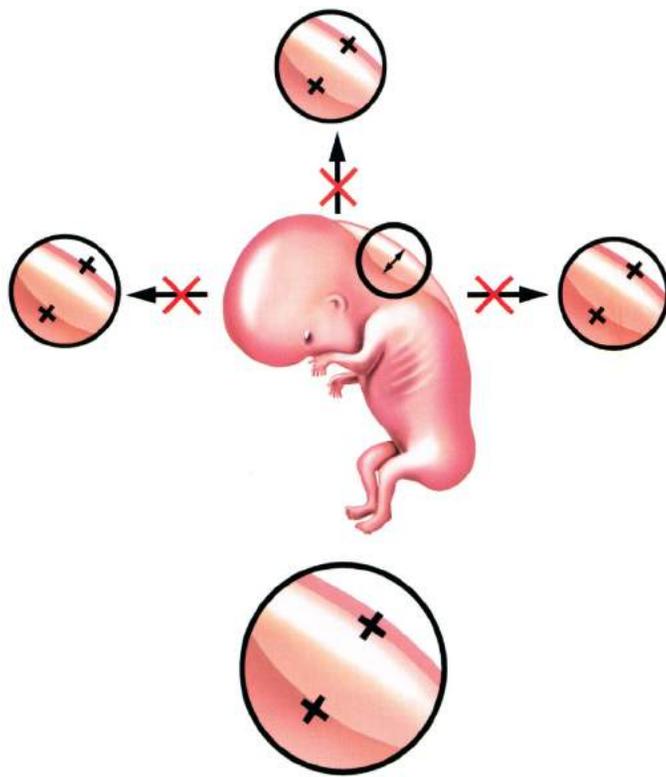
FIGURA 3-28 Hipotelorismo marcado en un feto con trisomía 13.

realiza siguiendo un protocolo estricto. Las mediciones deberían realizarse cuando la determinación de la longitud craneocaudal sea de 36-84 mm, dependiendo del laboratorio utilizado. Además, se deben cumplir varios criterios importantes para lograr una medición de buena calidad (fig. 3-29):

- La imagen debería ampliarse para ocupar el 75% de la pantalla y solo debe mostrar la cabeza, el cuello y la parte superior del tórax fetales.
- El feto debe estar en el plano sagital medio.
- El cuello fetal debe estar en una posición neutral, ni hiperextendido ni hiperflexionado.
- Se deben mostrar tres líneas ecógenas indicativas de los bordes interno y externo de la piel fetal y el amnios.
- Los calipers ecográficos deben colocarse con la cruz horizontal en los bordes internos del espacio ecolucente y perpendiculares al eje fetal.
- La medición de la TN debe realizarse en el espacio más ancho.

El impacto de unas mediciones de mala calidad de la TN sobre la detección de la aneuploidía puede ser del doble. Una inframedición puede dar lugar a tasas de detección menores, mientras que una medición exagerada puede aumentar la tasa de falsos positivos. En un estudio de modelización de Cuckle, se sugirió que una inframedición del 10% puede causar una reducción del 6% de la tasa de detección de la trisomía 21⁵³. En un estudio multicéntrico publicado poco después de la introducción de la detección basada en la TN, se subrayó la importancia de una formación adecuada y de la supervisión de los ecografistas al describirse una tasa de detección del SD baja, del 31%⁵⁴. El programa Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) y la Fetal Medicine Foundation son dos organizaciones que proporcionan formación, certificación y supervisión sobre TN y han ayudado a garantizar el mantenimiento de programas de alta calidad que ofrecen la detección selectiva del primer trimestre. A pesar de la instauración de estos pasos para asegurar la calidad, una revisión de 2015 de alrededor de 1,5 millones de imágenes ecográficas realizadas para la medición de la TN aún reveló una amplia variabilidad entre los profesionales, de modo que aquellos con más experiencia realizaban mediciones más próximas a las normas esperadas⁵⁵.

Cuando se introdujo por primera vez la detección selectiva basada en la TN, se sugirieron unos valores de corte de la TN absolutos o categóricos para definir un resultado anómalo de la detección selectiva. Pronto se observó que la TN aumenta con la edad gestacional incluso en la corta ventana de las 10-14 semanas en la que se realizan estas pruebas^{56,57}. Por tanto, las mediciones de la TN deben ajustarse para la edad gestacional. El método de ajuste consiste en convertir la TN en múltiplos de la mediana (MoM) para la edad gestacional y utilizar el percentil 95 para el MoM o el valor delta de la TN observada respecto a la teórica para la edad gestacional o la longitud craneocaudal. Se utiliza un programa



A Medición convencional



FIGURA 3-29 Técnica para obtener una medición precisa de la translucencia nucal (TN) en el primer trimestre. **A**, Demostración de la colocación adecuada de los calipers. **B**, Demostración de la ampliación, la posición del cuello fetal y la visualización del amnios adecuadas. Ilustración de James A. Cooper, MD, San Diego, California.

informático sofisticado para realizar estos cálculos y, en la actualidad, estas mediciones se consideran el patrón oro. Sin embargo, también es importante señalar que un aumento de la TN (mayor de 3 mm) puede considerarse una indicación para realizar pruebas diagnósticas con independencia de la corrección para la edad gestacional, dado que el riesgo de aneuploidía es mayor de 1/6 con este umbral. Un ajuste adicional utilizando los marcadores séricos del primer trimestre no modificará significativamente el riesgo de aneuploidía en la mayoría de los casos⁵⁸.

Higroma quístico

Los higromas quísticos son una anomalía del sistema linfático fetal que aparecen en alrededor de 1/285 embarazos en el primer trimestre⁵⁹. Este diagnóstico se realiza cuando el espacio nucal está aumentado con la

observación de grandes cavidades posteriores o posterolaterales rellenas de líquido en el cuello fetal, con o sin la presencia de tabicaciones. Este edema puede extenderse caudalmente a lo largo de la parte superior de la espalda fetal (fig. 3-30). La presencia de un higroma quístico en el primer trimestre confiere un riesgo de aneuploidía fetal del 50%. Las anomalías cromosómicas más frecuentes son el síndrome de Turner (45,X), la trisomía 21 y la trisomía 18. En un 50-60% de los fetos euploides con higromas quísticos, se diagnosticarán anomalías estructurales fetales mayores en una etapa posterior del embarazo⁵⁹. El debate sobre si los higromas quísticos son un continuum del engrosamiento de la TN y si la presencia o ausencia de tabicaciones modifica el riesgo de aneuploidía sigue abierto. En función de los datos disponibles, parece que, en presencia de un engrosamiento de la NT o de un higroma quístico con o sin tabicaciones, el riesgo de aneuploidía sigue siendo comparativamente muy alto, y esta distinción carece relativamente de importancia desde el punto de vista clínico. En cualquier caso, se deberían ofrecer las pruebas de diagnóstico invasivas⁶⁰.

Ausencia de huesos nasales

La presencia de una nariz pequeña con puente nasal bajo en niños y adultos con SD motivó inicialmente la investigación de los huesos nasales fetales como un marcador para esta anomalía. En 2002, Sonek y Nicolaidis publicaron un artículo sobre tres fetos no seleccionados con SD en el primer trimestre. En dos de esos fetos, los huesos nasales eran indetectables mediante ecografía, y el tercero tenía unos huesos nasales por debajo del percentil 2,5 de longitud para la edad gestacional⁶¹. Un estudio de 2003 realizó la detección selectiva mediante TN en 5.532 fetos de 5.425 embarazos y descubrió la ausencia de huesos nasales en el 70% de los fetos con SD frente al 0,2% de los fetos euploides. Los autores no solo demostraron una asociación de la ausencia de huesos nasales con el SD, sino que también demostraron que podía obtenerse una prueba de imagen adecuada de los huesos nasales en un gran porcentaje de la población del estudio, con una tasa de visualización del 99,8%⁶².

Otros estudios han confirmado la asociación entre ausencia de huesos nasales y SD. En un estudio, se demostró que podía obtenerse una visualización adecuada del perfil fetal en 1.752 de 1.906 fetos consecutivos evaluados para medir la TN (91,9%)⁶³. En este estudio, los huesos nasales estaban ausentes o hipoplásicos en 12 de 19 fetos con anomalías cromosómicas y en 8 de 10 con trisomía 21. La ausencia de huesos nasales se observó solo en 24 de 1.733 fetos con normalidad cromosómica (1,4%). En otro estudio, los investigadores evaluaron correctamente los huesos nasales en 1.027 de 1.089 (94,3%) fetos y observaron la ausencia de huesos nasales en 10 de 1.000 (1,0%) casos no afectados y en 10 de 15 (66,7%) casos de SD⁶⁴.

Para evaluar los huesos nasales con ecografía, el perfil fetal se visualiza primero en el plano sagital medio. El transductor puede balancearse a los lados para mantener el ángulo de insonación a 45 o 135 grados⁶⁵. Los huesos nasales se visualizan como una línea ecogénica por debajo y paralela a la piel suprayacente. Cuando están presentes, los huesos nasales y la piel tienen un aspecto similar al signo igual (fig. 3-31)⁶⁶. Aunque la obtención de las imágenes ecográficas de los huesos nasales fetales es sencilla, existe una curva de aprendizaje asociada con el desarrollo de esta competencia. En 2003, Cicero y cols. determinaron que los ecografistas con experiencia en determinación de la TN requirieron un promedio de 80 exploraciones de los huesos nasales (rango, 40-120) para adquirir competencia en la exploración de dichos huesos⁶⁷.

En investigaciones recientes, se ha intentado incorporar la evaluación de los huesos nasales a los protocolos actuales de detección selectiva del primer trimestre para mejorar la precisión del diagnóstico de aneuploidías. En 2005, se realizó un estudio de cohortes prospectivo que evaluó la utilidad de incluir la evaluación de los huesos nasales a la detección selectiva con marcadores estándar del primer trimestre (TN, β-hCG libre, PAPP-A). La incorporación de la medición de los huesos nasales fetales mejoró la tasa de detección del SD al 90% y redujo la tasa de falsos positivos al 2,5%⁶⁸. Cicero y cols. observaron resultados similares con la incorporación de los huesos nasales fetales a la detección selectiva del primer trimestre⁶⁹.

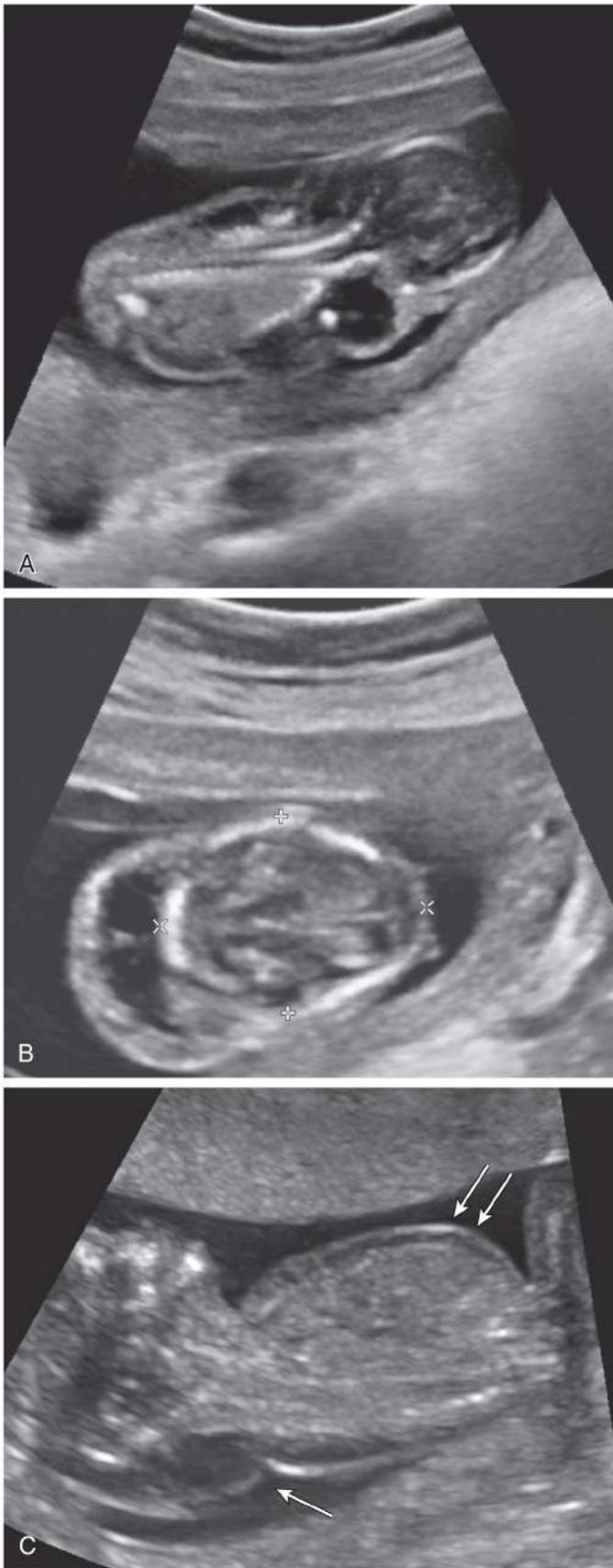


FIGURA 3-30 **A**, Proyección coronal de un higroma quístico tabicado en el primer trimestre del embarazo en un feto en el que al final se diagnosticó una trisomía 18. **B**, Proyección transversa de la cabeza y el cuello fetales en el mismo feto que muestran una tabicación de la línea media. **C**, Proyección sagital de otro feto con un higroma quístico (*flecha*) con edema subcutáneo (*flechas dobles*).

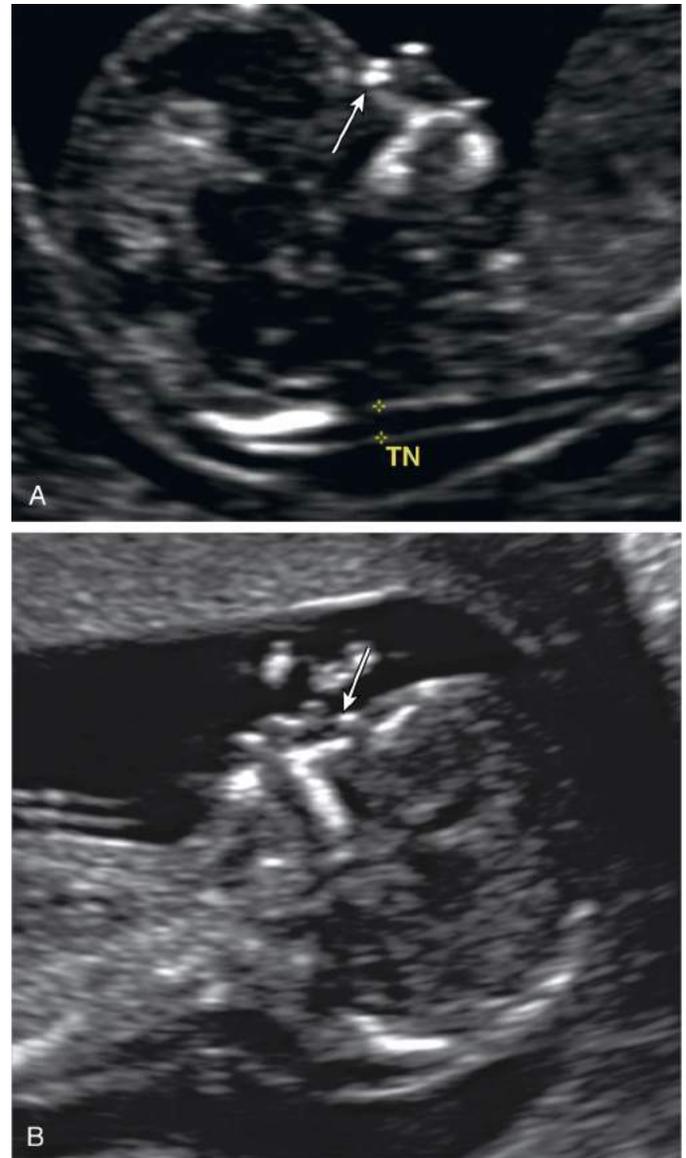


FIGURA 3-31 **A**, Exploración ecográfica en el primer trimestre a las 13 semanas de gestación que muestra la presencia de los huesos nasales (*flecha*) por debajo y paralelos a la piel suprayacente. **B**, Ausencia de huesos nasales (*flecha*) en un feto con trisomía 21. La translucencia nuchal también está aumentada en este feto.

Se ha observado que la raza y la etnicidad se asocian con la ausencia de huesos nasales. En un estudio publicado en 2003, en 3.358 fetos con cariotipo normal, se identificó la ausencia de huesos nasales en el 2,8% de los caucásicos, el 10,4% de los afrocaribeños y el 6,8% de los asiáticos⁷⁰. El hallazgo de la variación racial y la ausencia de huesos nasales se vieron reforzados por otra gran serie de pacientes. En ese estudio, el perfil fetal se exploró con éxito en 5.851 casos (98,9%) y se observó la ausencia de huesos nasales en fetos cromosómicamente normales en el 2,2% de caucásicos, el 9,0% de afrocaribeños y el 5,0% de asiáticos⁷¹. Estos hallazgos han llevado a los investigadores a preguntarse si la simple presencia o ausencia de los huesos nasales es aplicable cuando se evalúan dichos huesos en el primer trimestre, debido a que la raza y la etnicidad puede que no se conozcan o que no sea fácil incorporarlas al ajuste del riesgo.

Estudios Doppler del conducto venoso

El conducto venoso es un vaso sanguíneo fetal único que deriva la sangre muy oxigenada procedente de la vena umbilical a la aurícula derecha, tras

lo que se deriva a través del agujero oval para llevar sangre oxigenada a la circulación fetal. El estudio Doppler del conducto venoso suele mostrar un flujo trifásico anterógrado pulsátil. Sin embargo, se ha observado una onda a ausente o invertida durante la sístole auricular en casos de malformaciones cardíacas fetales y aneuploidía. En 1998, Matias y cols. demostraron la viabilidad de la ecografía Doppler del conducto venoso en el primer trimestre para la detección selectiva de aneuploidías, al mostrar que 57 de 63 (90,5%) fetos con anomalías cromosómicas tenían una onda a ausente o invertida⁷². Un estudio posterior de Prefumo y cols. demostró un cociente de verosimilitudes positivo de 7,05 para el SD en el contexto de un flujo anómalo del conducto venoso en una población de alto riesgo a la que se realizó una biopsia de las vellosidades coriónicas⁷³. El uso de estudios Doppler del conducto venoso como complemento de la detección selectiva de la TN parece tener una mayor sensibilidad que cualquiera de esas dos pruebas por separado^{74,75}.

En los fetos cromosómicamente normales con TN normal, las anomalías del flujo sanguíneo del conducto venoso en el primer trimestre pueden asociarse a un resultado fetal adverso, como cardiopatía congénita y crecimiento intrauterino retardado^{76,77}. A pesar de estas publicaciones, la viabilidad técnica de explorar con éxito un vaso fetal tan pequeño (~2 mm) con ecografía Doppler en el primer trimestre del embarazo puede impedir su uso práctico en la detección selectiva de anomalías fetales.

Regurgitación tricuspídea

La regurgitación tricuspídea también se ha propuesto como un complemento para la detección selectiva de aneuploidías en el primer trimestre. Esta medición se obtiene mediante ecografía Doppler de onda pulsada de la válvula tricúspide en la proyección apical de cuatro cámaras con insonación paralela al tabique ventricular. Debe observarse un chorro regurgitante durante al menos la mitad de la sístole, con una velocidad de más de 60-80 cm/segundo para establecer el diagnóstico de regurgitación tricuspídea⁷⁸. Falcon y cols. han demostrado de manera significativa una regurgitación tricuspídea en el 74% de los fetos con SD en comparación con el 6,9% de los fetos normales⁷⁸. Se ha demostrado que la adición de la regurgitación tricuspídea a la detección selectiva sérica del primer trimestre y la medición de la TN aumenta la tasa de detección del SD del 91% al 96%, con una tasa de falsos positivos fija del 3%⁷⁹. A semejanza de la detección selectiva con Doppler del conducto venoso del primer trimestre, las dificultades técnicas y la necesidad de ecografistas experimentados con formación en ecocardiografía fetal limita la utilidad de esta determinación para la detección selectiva en la población general.

Ángulo facial frontomaxilar

En 2007, Sonek y cols. propusieron el uso del ángulo facial frontomaxilar (FFM) fetal como herramienta de detección selectiva ecográfica de aneuploidías, basándose en el perfil facial plano característico observado en niños y adultos con SD⁸⁰. Esta medición se realiza obteniendo en primer lugar una proyección sagital media del perfil fetal. El ángulo FFM se define como el ángulo formado entre una línea situada a lo largo de la cara superior del paladar y una línea que atraviesa el ángulo superior de la cara anterior del maxilar y que se extiende hasta la superficie externa del hueso frontal en el punto de su máxima extensión anterior⁸⁰. Se ha demostrado que la medición de este ángulo es significativamente mayor en los fetos con SD en comparación con los fetos euploides^{80,81}. La incorporación de esta medición a la detección selectiva del primer trimestre aumenta la tasa de detección del SD del 90% al 94%, con una tasa de falsos positivos del 5%⁸².

ECOGRAFÍA GENÉTICA DEL SEGUNDO TRIMESTRE

La detección ecográfica de una anomalía estructural mayor aumenta de forma significativa el riesgo de que exista una anomalía cromosómica fetal. Algunas anomalías estructurales presentan una asociación particular con aneuploidías específicas (v. tabla 3-1). Sin embargo, muchos fetos aneuploides, sobre todo los que tienen SD, no presentan anomalías estructurales mayores fáciles de detectar en el primer o segundo tri-

mestre. Debido a que el SD es la anomalía cromosómica clínicamente significativa más frecuente, la identificación de características menores de este síndrome (denominadas signos blandos ecográficos) suele utilizarse como herramienta de detección selectiva.

Antes de la introducción de la ecografía genética, la única opción adicional disponible para pacientes con riesgo elevado de aneuploidía determinado por la detección selectiva sérica del segundo trimestre era la amniocentesis. Cuando la asociación entre los marcadores ecográficos y el SD se hizo más evidente, la ecografía genética se introdujo como un método alternativo no invasivo para afinar más el riesgo de aneuploidía, sobre todo para el SD.

La ecografía genética es un estudio ecográfico dirigido del segundo trimestre que se realiza en el momento del estudio anatómico y que evalúa las principales malformaciones fetales, así como los marcadores menores de aneuploidía, incluido el pliegue cutáneo nucal aumentado, el acortamiento de los huesos largos, la pielectasia, la ausencia/hipoplasia de los huesos nasales, el intestino hiperecicoico y el foco intracardiaco ecogénico (FIE), además de otros marcadores menos frecuentes. La presencia o ausencia de estos marcadores, ya sea de forma aislada o en combinación, permite ajustar el riesgo de aneuploidía de una paciente determinada por los resultados de la detección selectiva del segundo trimestre y puede ayudar a la decisión de realizar o no pruebas invasivas con amniocentesis. Los componentes de la ecografía genética se han revisado a lo largo de los años, y algunos marcadores, como el ángulo pélvico ampliado y la deformidad de pie en sandalia, se han abandonado, mientras que otros signos ecográficos más nuevos, como la arteria subclavia derecha aberrante (ASDA), el grosor prenatal y el ángulo FFM han aumentado su popularidad^{83,84}.

De forma aislada, cada marcador ecográfico suele tener una sensibilidad y especificidad bajas o moderadas para la detección del SD. Sin embargo, la presencia de múltiples marcadores puede mejorar sustancialmente la tasa de detección y disminuir la tasa de falsos positivos. Los estudios han demostrado unas tasas de detección del SD del 50-93% en presencia de uno o más marcadores menores de aneuploidía en la ecografía genética⁸⁵⁻⁸⁸. Además, se han establecido los LR para cada marcador individual; estos cocientes pueden multiplicarse por el riesgo a priori de aneuploidía de la paciente calculado por los resultados de la detección selectiva sérica o por la edad exclusivamente, con el fin de proporcionar una evaluación del riesgo ecográfico ajustado en función de la edad (AAURA, *age-adjusted ultrasound risk assessment*) de la probabilidad postest de aneuploidía de la paciente. Estos LR sopesan la influencia de cada marcador individual en función de su fuerza de asociación con el SD. Bromley y cols. demostraron un aumento exponencial de la probabilidad del SD basándose en el número de marcadores observados en la ecografía, oscilando de 1,9 si había un marcador a 80 si había tres o más marcadores⁸⁹. En la tabla 3-2 se muestran los LR individuales descritos en varios estudios⁸⁹⁻⁹². Las diferencias entre los estudios probablemente se deban a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, lo que dificulta la interpretación. Cuando se usan múltiples marcadores, se ha propuesto que es apropiado multiplicar el LR de cada marcador individual por el riesgo a priori de aneuploidía de la paciente. Sin embargo, se debe tener cautela con este método, pues no se ha demostrado la independencia de los diversos marcadores.

Además de la utilidad de estos LR positivos calculados, la ausencia de cualquiera de estos marcadores en la ecografía del segundo trimestre puede disminuir el riesgo de aneuploidía de la paciente. Se ha demostrado que una ecografía genética normal puede reducir el riesgo de SD un 60-80%, lo que se correlaciona con un LR negativo de 0,2-0,4^{89,90}. Este resultado puede proporcionar una tranquilidad adicional a las pacientes con un resultado positivo en la detección selectiva sérica del segundo trimestre, aunque es importante que las pacientes comprendan la naturaleza y las limitaciones de esta prueba de detección selectiva y que estos hallazgos no pueden diagnosticar o descartar el SD con certeza.

La ecografía genética estaba dirigida originalmente a una población de alto riesgo (es decir, edad materna avanzada, detección selectiva sérica del segundo trimestre positiva) y se observó que disminuye

TABLA 3-2 Cocientes de verosimilitudes de los marcadores menores de aneuploidía

Marcador	Bromley, 2002 ⁸⁹	Nyberg, 2001 ⁹⁰	Smith-Bindman, 2001 ⁹¹	Agathokleous, 2013 ⁹²
Ninguno	0,22	0,4	NA	0,37
Pliegue nuczal	Infinito	11	17	23,27
Ausencia/hipoplasia de los huesos nasales	NA	NA	NA	23,30
Intestino hiperecoico	NA	6,7	6,1	11,44
Húmero corto	5,8	5,1	7,5	4,81
Fémur corto	1,2	1,5	2,7	3,72
Foco intracardíaco ecogénico	1,4	2,0	2,8	5,83
Pielectasia	1,5	1,5	1,9	7,63

Los números en superíndice indican las referencias al final del capítulo. NA, no aplicable.

significativamente la tasa de pruebas invasivas con amniocentesis^{93,94}. La aplicación de la ecografía genética a poblaciones de bajo riesgo ha sido más controvertida. Dada la baja prevalencia de aneuploidías en esta población, unos resultados positivos en una ecografía genética tienen unos valores predictivos bajos y unas tasas altas de falsos positivos, lo que causa más ansiedad a las pacientes. La presencia de marcadores menores aislados, como focos intracardíacos ecogénicos, pielectasia y acortamiento femoral/humeral, solo tiene un efecto pequeño sobre la probabilidad pretest de SD en esta población^{91,92}. Sin embargo, la presencia de un único marcador menor de aneuploidía debería suscitar una búsqueda más exhaustiva de otros marcadores asociados o de anomalías estructurales, así como una revisión del riesgo de aneuploidía de la paciente basado en la edad o en otras pruebas de detección selectiva.

En la época actual de la detección selectiva bioquímica y del ADNfl del primer trimestre, se ha cuestionado la utilidad de la ecografía genética del segundo trimestre. El ensayo FASTER intentó responder a esta pregunta en un subgrupo de pacientes y en él se observó un modesto incremento de la tasa de detección de SD cuando se realizaba la ecografía genética después de la detección selectiva normal. Cuando se añadía la ecografía genética a la detección selectiva cuádruple de forma integrada, escalonada o contingente, la tasa de detección de SD aumentaba del 93%, 97% y 95% al 98%, 98% y 97%, respectivamente. Sin embargo, la realización de la ecografía genética en lugar de la detección sérica del segundo trimestre no pareció ser útil, pues solo ofreció una tasa de detección de SD del 90%⁹⁵. Krank y cols. realizaron un estudio de simulación para determinar la eficacia de la ecografía genética después de unos resultados negativos en la detección selectiva combinada del primer trimestre. Cuando se usaron los LR de marcadores individuales, la ecografía genética identificó un 1,6% adicional de casos de SD, lo que dio lugar a una tasa de detección del 94,6%, con una tasa de falsos positivos del 5,4%⁹⁶.

Dada la reciente introducción de la detección selectiva mediante ADNfl en la práctica clínica, aún no se dispone de estudios que evalúen específicamente el rendimiento de la ecografía genética después de esta detección selectiva. La mayor capacidad de diagnosticar las aneuploidías en una etapa precoz del embarazo ha reducido la prevalencia del SD cuando se realiza la segunda ecografía genética, lo que ha disminuido el valor predictivo positivo de estos marcadores ecográficos. A pesar de esto, es probable que la ecografía genética aún pueda desempeñar un papel en la detección selectiva de las aneuploidías en poblaciones con un acceso limitado al ADNfl, en gemelos y gestaciones múltiples de orden superior, así como en pacientes con resultados límite o fallidos en el análisis de ADNfl⁹⁷.

Engrosamiento del pliegue nuczal

Benacerraf y cols. describieron la asociación entre un engrosamiento del pliegue nuczal (PN) y el SD por primera vez en 1985 y este sigue siendo uno de los marcadores más específicos del segundo trimestre para el SD⁹⁸. Este signo ecográfico presenta una correlación fenotípica con el tejido blando redundante de la porción posterior del cuello que es característico de los recién nacidos con SD⁹⁹. Aunque inicialmente se pensó (y parece lógico) que una medición engrosada del PN en el segundo trimestre se

debe a un engrosamiento de la TN en el primer trimestre, estos marcadores no parecen presentar una correlación, por lo que se pueden usar independientemente para evaluar el riesgo de aneuploidía^{100,101}.

El PN suele medirse entre las 15 y las 21 semanas obteniendo un plano transversal de la cabeza fetal a nivel del diámetro biparietal. A continuación, el transductor se angula caudalmente para incluir el cerebelo y el hueso occipital. El PN se mide colocando los calipers en la superficie externa del cráneo y en el borde externo de la piel⁹⁸ (fig. 3-32). Una extensión significativa del cuello fetal o una presión abdominal excesiva con el transductor de ecografía puede aumentar falsamente esta medición¹⁰². Se han propuesto unos umbrales de 5 mm o más y de 6 mm o más; sin embargo, una cifra de 6 mm o más parece ser el valor estándar para definir una anomalía^{98,103,104}. Cuando se usa este umbral, se han descrito LR positivos de hasta 94,7; sin embargo, en metaanálisis más recientes se ha indicado una asociación más modesta, con cifras de LR en un rango de 11-17^{89,91,92}. Como dato importante, la tasa de falsos positivos para este marcador ecográfico es muy baja (0,1-1,3%), lo que lo convierte en uno de los marcadores ecográficos más específicos del segundo trimestre para el SD^{3,98,103}. Se ha observado que el grosor del pliegue nuczal aumenta a medida que avanza la edad gestacional, lo que ha llevado a muchos investigadores a evaluar nomogramas específicos de la edad gestacional para aumentar la utilidad de esta medición hasta las 24 semanas de gestación^{105,106}. De forma alternativa, algunos fetos con SD pueden mostrar una resolución completa del grosor nuczal a medida que avanza la gestación, lo que sugiere que no es preciso el seguimiento de las ecografías seriadas para comprobar la resolución y que esto incluso puede proporcionar una falsa tranquilidad¹⁰⁷.

Ausencia/hipoplasia de los huesos nasales

Como ya se ha descrito en este capítulo, los estudios que utilizan la ausencia de huesos nasales en el primer trimestre han demostrado claramente una asociación con el SD. Sin embargo, existen inquietudes respecto a la variabilidad étnica materna, así como en lo referente a la posibilidad de una osificación tardía de estos huesos en poblaciones seleccionadas. Para minimizar los resultados falsos positivos y para ofrecer opciones de detección selectiva a las pacientes que solicitan asistencia prenatal en etapas posteriores, la atención se desplazó a la detección selectiva de los huesos nasales en el segundo trimestre. Se ha demostrado que la adición de la ausencia de los huesos nasales a la ecografía genética del segundo trimestre como marcador de SD aumenta significativamente la sensibilidad de la exploración (fig. 3-33).

Cuando se evalúa el perfil facial para valorar los huesos nasales, debería utilizarse una técnica y un ángulo de insonación correctos. El perfil debería visualizarse en el plano sagital medio, procurando mantener el ángulo de insonación próximo a 45 o 135 grados. Con ángulos inferiores a 45 grados o superiores a 135 grados, los huesos nasales pueden parecer ausentes de forma artificial. Por otra parte, cuando el ángulo se acerca a 90 grados, los bordes de los huesos pueden ser difíciles de delimitar con precisión debido a la dispersión del eco, y la medición puede ser artificialmente grande. Los huesos nasales deberían visualizarse como una estructura ecogénica lineal si se usa la técnica correcta (figs. 3-34 y 3-35).

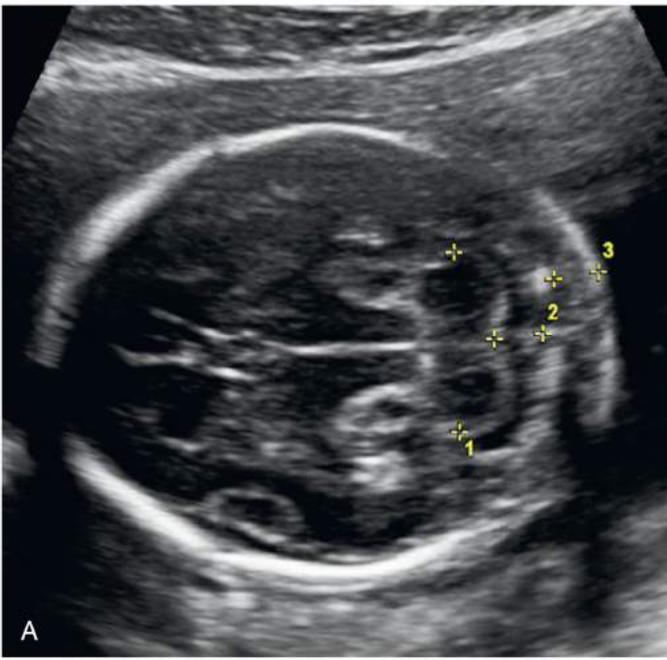


FIGURA 3-32 **A**, Proyección transverse a través de la fosa posterior con colocación de los calipers electrónicos que muestra una medición normal del cerebrolo (1), la cisterna magna (2) y el pliegue nucal (3) a las 20 semanas de gestación. **B**, Proyección transverse a través de la fosa posterior que muestra un engrosamiento del pliegue nucal, que mide 9,6 mm.

La definición de hipoplasia de los huesos nasales es importante, porque su inclusión en las estrategias de detección selectiva que utilizan otros marcadores ecográficos puede mejorar significativamente las tasas de detección del SD y minimizar a la vez las tasas de falsos positivos (de forma muy parecida a las estrategias de detección selectiva del primer trimestre). En 2006, Odibo y cols. evaluaron la hipoplasia de los huesos nasales en el segundo trimestre como marcador de aneuploidía fetal y demostraron que su incorporación a la evaluación del riesgo con otros marcadores de aneuploidía fetal mejoraba significativamente la sensibilidad y especificidad para las anomalías del cariotipo. Cuando



FIGURA 3-33 Proyección del perfil facial fetal a nivel sagital medio en el segundo trimestre que muestra la ausencia de huesos nasales.

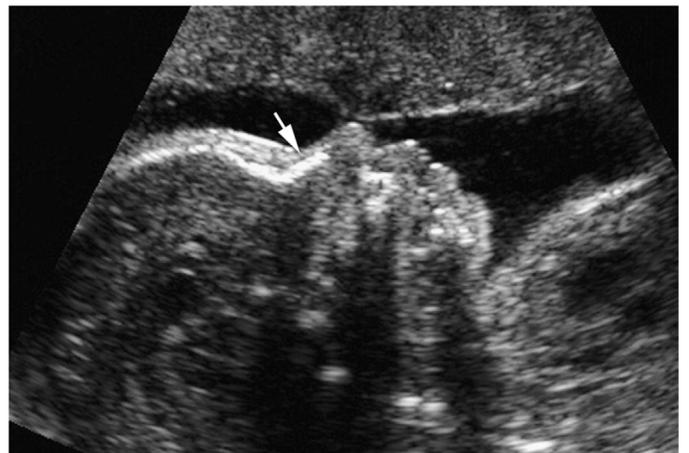


FIGURA 3-34 Perfil facial normal que muestra la presencia de los huesos nasales fetales (flecha).



FIGURA 3-35 Hipoplasia de los huesos nasales. Perfil facial de otro feto que muestra unos huesos nasales pequeños (flecha).

se usaba de forma aislada, la hipoplasia de los huesos nasales tenía una sensibilidad del 23-64% y una especificidad del 57-99% para detectar el SD. Los rangos dependían de la definición de hipoplasia de los huesos nasales que se usaba. Cuando se combinó con otros marcadores (pliegue nucal, longitudes femoral y humeral, quistes de plexos coroideos, intestino ecogénico), la sensibilidad aumentó del 59% al 82% y la especificidad mejoró del 74% al 87%¹⁰⁸. Como dato interesante, en un estudio reciente en el que se compararon los huesos nasales con el grosor del PN se observó que la ausencia de huesos nasales era un marcador más eficaz para el SD. En este estudio también se evaluó una cohorte que no había sido bien estudiada: la población de pacientes de bajo riesgo. Los autores observaron que los huesos nasales y el grosor del PN eran marcadores de SD igual de eficaces en poblaciones tanto de alto como de bajo riesgo¹⁰⁹. Por último, un metaanálisis reciente ha demostrado un LR positivo de 23,27 para la ausencia o hipoplasia de los huesos nasales; este LR es lo bastante alto como para clasificar a casi todas las pacientes con este signo como «positivas en la detección selectiva» con independencia de la edad materna⁹².

Aunque se ha demostrado que la ausencia de huesos nasales como marcador dicotómico del SD tiene una eficacia superior en la detección selectiva, se han propuesto otras determinaciones para evaluar la hipoplasia de dichos huesos. Una de estas mediciones es el uso de razones biométricas. Una razón que suele describirse es la del diámetro biparietal/longitud de los huesos nasales (DBP/LHN). Cuando se utiliza una razón, la influencia de la edad gestacional queda potencialmente contrarrestada. En 2001, Bromley y cols. usaron la razón DBP/LHN y compararon lactantes con SD y euploides. Estos autores describieron una sensibilidad del 100% para la detección de todos los fetos afectados utilizando una razón DBP/LHN de 9 o mayor. Sin embargo, esta sensibilidad elevada se asoció con una tasa de falsos positivos del 22%¹¹⁰. En estudios posteriores, se ha intentado equilibrar la tasa de detección con una tasa de falsos positivos aceptable. En 2004, Odibo y cols. describieron que una razón de DBP/LHN mayor de 11 identificó un 50% de los fetos con SD, con una tasa de falsos positivos del 7%¹¹¹. En estudios más recientes, se ha demostrado que el uso de los valores de MoM de los huesos nasales podía mejorar la especificidad para detectar el SD. Los resultados de un estudio de cohortes prospectivo indicaron que un MoM de los huesos nasales menor de 0,75 era la mejor definición de hipoplasia de dichos huesos, con una sensibilidad del 49% y una especificidad del 92%, en comparación con una sensibilidad del 61% y una especificidad del 84% para una razón DBP/LHN mayor de 11⁶⁵. Aunque no está claro cuál es el umbral óptimo para definir la hipoplasia de los huesos nasales, este marcador es uno de los mejores factores predictivos ecográficos de SD tanto en el primer como en el segundo trimestre.

Intestino hiperecoico

El intestino hiperecoico, denominado también intestino ecogénico o intestino brillante, es un signo inespecífico que se observa en el 0,2-1,8% de las exploraciones ecográficas rutinarias del segundo trimestre. Este signo ecográfico es un tanto subjetivo y se diagnostica cuando el intestino fetal es tan brillante como el hueso circundante, por lo general al compararlo con el ala ilíaca (v. fig. 3-36). La ecogenicidad del intestino fetal puede verse afectada por la frecuencia del transductor utilizado; por tanto, el diagnóstico del intestino hiperecoico siempre debe confirmarse con un transductor de baja frecuencia (menor de 5 MHz) y sin el uso de armónicos. Aunque se han propuesto sistemas de gradación para clasificar el grado de ecogenicidad intestinal, no se han aceptado de forma rutinaria en la práctica clínica¹¹².

Después del engrosamiento del PN y de la ausencia de huesos nasales, el intestino hiperecoico es el siguiente marcador ecográfico más sensible para la detección del SD. La asociación entre intestino hiperecoico y aneuploidía la describió por primera vez Nyberg en 1990, al observar una prevalencia del 7% de intestino hiperecoico en 94 fetos con SD⁷. Este hallazgo se ha duplicado en estudios posteriores, con LR que oscilaban de 6 a 14^{90-92,112-114}. Se ha propuesto que la disminución de la motilidad intestinal y un aumento de la

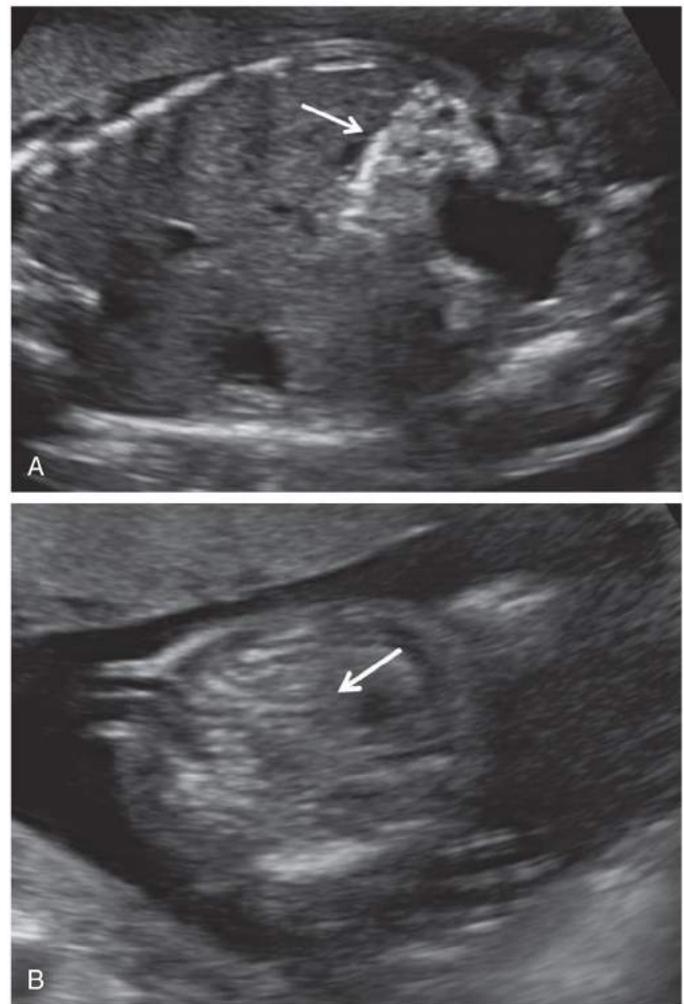


FIGURA 3-36 A, Proyección coronal del abdomen fetal que muestra un área ecogénica de intestino (flecha) adyacente a la vesícula biliar. B, Proyección transversa del abdomen fetal a nivel del sitio de inserción abdominal del cordón umbilical que muestra áreas de ecogenicidad moteada (flecha) a través del intestino fetal.

absorción de agua causante de la deshidratación subsiguiente del meconio constituyen el mecanismo responsable de este hallazgo en los fetos aneuploides¹¹⁵. Aunque el SD es la anomalía cromosómica más frecuente asociada con el intestino hiperecoico, también se ha descrito con las trisomías 18 y 13, la triploidia y la monosomía X¹¹². Al igual que con otros marcadores ecográficos, el valor predictivo del intestino hiperecoico para la aneuploidía aumenta en gran medida en presencia de otros hallazgos ecográficos.

Una vez que se descarta una aneuploidía, el diagnóstico diferencial del intestino hiperecoico engloba la deglución fetal de sangre intra-amniótica, fibrosis quística, infecciones congénitas y enfermedad gastrointestinal primaria¹¹⁶⁻¹¹⁹. Además, la presencia aislada de intestino hiperecoico se ha asociado con resultados adversos del embarazo, como crecimiento intrauterino retardado y muerte fetal intrauterina^{114,120}.

Acortamiento femoral/humeral

Debido a que la mayoría de las personas son SD tienen talla baja, se formuló la teoría de que los fetos afectados también podían mostrar un acortamiento de sus huesos largos. Se han propuesto múltiples definiciones para clasificar el acortamiento del fémur y del húmero en el segundo trimestre, como las razones diámetro biparietal/longitud femoral (DBP/LF) y DBP/longitud humeral (LH) menores de 1,5 MoM para la edad gestacional, unas razones entre el valor observado y el esperado (O/E) de las mediciones de LF y LH de 0,91 o menos y 0,89 o menos, res-

pectivamente, y unas mediciones de LF y LH por debajo del percentil 5 para la edad gestacional¹²¹⁻¹²⁴. Con independencia de qué definición se use, es obligatorio que las longitudes de las diáfisis del fémur y del húmero se midan con el hueso en posición horizontal en la imagen, para no truncar falsamente la medición.

Benacerraf y cols. describieron inicialmente que el 68% de los fetos con SD tenían una LF acortada, medida por la razón O/E¹²³. Lockwood y cols. utilizaron la razón DBP/LF y demostraron que tiene una sensibilidad del 50% para la detección del SD con una tasa de falsos positivos del 7%¹²⁵. Sin embargo, un fémur corto como marcador aislado carece de eficacia discriminatoria, con LR positivos de tan solo 1,2-1,5^{89,90}. Una longitud humeral acortada parece ser un marcador mejor, con unas tasas descritas de detección del SD de alrededor del 50%^{124,126}. En 2009, Gray y cols. revisaron la definición óptima de longitud humeral corta y demostraron que una LH por debajo del percentil 5 para la edad gestacional fue la definición más discriminatoria, con un LR positivo de hasta 25¹²². La combinación de un fémur corto y una longitud humeral acortada proporciona un aumento de 11 veces del riesgo de SD y tiene una tasa de falsos positivos menor en comparación con el uso de cada uno de esos marcadores por separado¹²⁷. Debido a la probable variación étnica y en función del sexo de las mediciones de los huesos largos, se han propuesto nomogramas específicos de la raza y el sexo. Sin embargo, no se ha observado que estos nomogramas mejoren sustancialmente las tasas de detección del SD¹²⁸⁻¹³⁰.

Pielectasia

La pielectasia (también denominada pelviectasia) se observa en el 1-3% de los fetos normales durante el estudio anatómico del segundo trimestre¹³¹. Este diagnóstico se realiza cuando la dimensión anteroposterior de la pelvis renal rellena de líquido es mayor de 4 mm antes de las 32 semanas de gestación. Las mediciones de las pelvis renales deberían realizarse con la columna vertebral del feto en la posición de las 12 o de las 6 en punto para garantizar la máxima precisión (v. fig. 3-37). La pielectasia suele observarse como una variante normal o puede ser un signo precoz de obstrucción genitourinaria (v. cap. 15). En 1990, Benacerraf y cols. demostraron una asociación entre pielectasia fetal y SD. El 25% de los fetos con SD de su cohorte tenían pielectasia, en comparación con solo el 2,8% de los sujetos euploides del grupo control¹³². En estudios posteriores, se ha confirmado esta asociación, aunque la sensibilidad sigue siendo baja, con cifras que oscilan del 17% al 25% y tasas de falsos positivos del 2-3%^{131,132}. Aunque este hallazgo es más frecuente en fetos masculinos, el sexo no parece modificar el riesgo de aneuploidía¹³³.

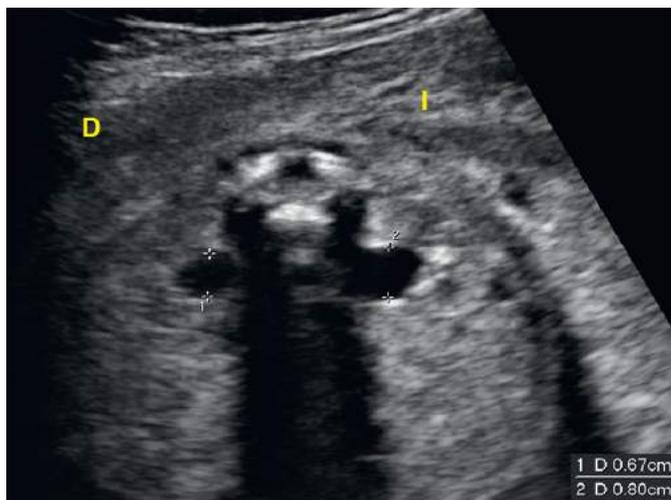


FIGURA 3-37 Proyección transversa de los riñones fetales en la ecografía del segundo trimestre que muestra una pielectasia bilateral leve. Los diámetros anteroposteriores de las pelvis renales miden 0,67 y 0,80 cm a la derecha (D) e izquierda (I), respectivamente.

Cuando se combina con otros marcadores ecográficos, la presencia de pielectasia en la detección del SD puede aportar una contribución modesta, con cifras de LR que oscilan de 5,5 a 8,8^{89,90,92}. En una revisión retrospectiva de 2007 de una gran base de datos de amniocentesis, Bornstein y cols. demostraron un aumento del riesgo de 8 veces de las principales trisomías fetales cuando se identificaba la pielectasia asociada a otro marcador fetal aislado y un aumento de 62 veces cuando se identificaba con múltiples marcadores adicionales¹³⁴. Por el contrario, la eficacia de la pielectasia como marcador aislado sigue siendo más controvertida. En estudios previos se han descrito LR muy bajos (1,5-1,9) en caso de pielectasia fetal aislada, lo que sugiere que este hallazgo aislado podría no alterar significativamente el riesgo a priori de aneuploidía en mujeres de bajo riesgo con resultados normales en la detección selectiva sérica^{89,90}. En estudios más recientes, se ha intentado afinar más estas estimaciones de riesgo. En 2010, Carbone y cols. demostraron un aumento del riesgo mayor de dos veces para el SD en caso de pielectasia aislada. Este aumento del riesgo seguía siendo significativo cuando se estratificó por la edad materna¹³⁵. Un metaanálisis reciente en el que se evaluó el riesgo de SD en caso de pielectasia aislada mostró unos resultados similares, con una estimación de un LR positivo acumulado de 2,78. Curiosamente, este estudio también calculó un LR negativo de 0,99, lo que sugiere que la ausencia de este signo ecográfico no disminuye la probabilidad de SD¹³⁶. Aunque estos resultados sugieren que la presencia de pielectasia aislada puede influir en el riesgo de SD en una población de alto riesgo (edad materna avanzada, anomalías de los resultados de detección selectiva), persiste el dilema de cómo manejar este hallazgo en una población de bajo riesgo. Sin embargo, en función de los datos previos, parece poco probable que la pielectasia individual influya en el riesgo de aneuploidía en una población por lo demás de bajo riesgo y no debería ser una indicación aislada para realizar pruebas diagnósticas invasivas.

Foco intracardíaco ecogénico

Un FIE es el marcador blando ecográfico más frecuente observado en el estudio anatómico del segundo trimestre y aparece en el 3-5% de los fetos normales¹³⁷. Este hallazgo se atribuye a microcalcificación y fibrosis del músculo papilar y las cuerdas tendinosas, y se diagnostica cuando se visualiza un área ecogénica, tan brillante como el hueso, en el corazón fetal, sobre todo en el ventrículo izquierdo. Los FIE se observan mejor en la proyección apical de cuatro cámaras, pero deben identificarse en dos planos cardíacos diferentes para establecer el diagnóstico (fig. 3-38). Un FIE aislado no se asocia con anomalías cardíacas estructurales ni con disfunción miocárdica según los estudios de correlación patológica y de seguimiento pediátrico a largo plazo^{138,139}.

La asociación entre microcalcificaciones del músculo papilar fetal y anomalías cromosómicas se estableció por primera vez a principios de la década de 1990, cuando Roberts y Genest señalaron que este hallazgo estaba presente en la exploración patológica en el 16% de los fetos con SD en comparación con tan sólo el 2% de los fetos normales¹⁴⁰. En estudios ecográficos posteriores, se identificó este hallazgo ecográficamente y se demostró un riesgo mayor de 4 veces de SD en presencia de un FIE^{141,142}. A semejanza de la pielectasia, un FIE tiende a ser más eficaz para la detección del SD en presencia de otros marcadores ecográficos, con LR positivos que oscilan de 2,8 a 8,0⁸⁹⁻⁹². El rendimiento de un FIE como marcador aislado sigue siendo más controvertido. En 2009, Shanks y cols. demostraron que un FIE no se asociaba significativamente con un mayor riesgo de SD en pacientes que no tenían por lo demás un mayor riesgo de aneuploidía¹⁴³. Otros estudios han ofrecido conclusiones similares, afirmando que un FIE no debería considerarse un marcador de aneuploidía en pacientes sin un riesgo elevado a priori, sobre todo en las menores de 35 años con resultados negativos en la detección selectiva del primer o segundo trimestre. En cambio¹⁴⁴⁻¹⁴⁷, en un metaanálisis de 2003 se describió una estimación del LR acumulado relativamente alta, de 5,4, para el SD fetal en presencia de un FIE aislado. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios incluidos, que debe tenerse en cuenta, limitó la solidez de las conclusiones en cierta medida¹⁴⁸.



FIGURA 3-38 **A**, Proyección cardíaca apical de cuatro cámaras que muestra la presencia de un foco intracardiaco ecogénico en el ventrículo derecho. **B**, Proyección del tracto de salida del ventrículo izquierdo que muestra la presencia de un foco intracardiaco ecogénico (*flecha*) en el ventrículo izquierdo.

Debido a estos resultados contradictorios, los obstetras se han enfrentado al dilema de comunicar o no el hallazgo de un FIE aislado y de ofrecer pruebas diagnósticas genéticas a pacientes de bajo riesgo, sobre todo debido a la frecuencia con la que se identifica este hallazgo en la ecografía rutinaria. Los partidarios de comunicar toda la información aducen la responsabilidad ética de los médicos a la hora de informar y aconsejar a las pacientes. Otros autores han argumentado que la comunicación de este hallazgo, que es frecuente y solo tiene una asociación débil con el SD, crea una ansiedad parental innecesaria y da lugar a una mayor tasa de pruebas diagnósticas invasivas, con la posibilidad de abortos sin una mejora significativa de la detección

de aneuploidías^{149,150}. Caughey y cols. han publicado un análisis de decisiones en el que evaluaron el impacto de ofrecer la amniocentesis de rutina a todas las pacientes menores de 35 años con un FIE aislado en la ecografía del segundo trimestre. Este estudio estimó que se realizarían más de 100.000 amniocentesis adicionales al año para identificar 244 casos adicionales de SD. Esto se correlacionaría con 2,4 abortos relacionados con el procedimiento por cada feto con SD identificado¹⁵¹. Más recientemente, Chasen y Razavi han descrito que las tasas de amniocentesis fueron significativamente mayores en pacientes de bajo riesgo después de la comunicación de un FIE aislado en comparación con las pacientes sin FIE que tenían un nivel de riesgo similar¹⁵². El problema de la comunicación de la información sigue siendo un dilema ético para los obstetras. Gracias a las mejoras en la detección selectiva prenatal de las aneuploidías, incluida la introducción del ADNfl, esta opción puede permitir realizar pruebas de seguimiento y reducir la ansiedad de las pacientes sin tener que preocuparse por los abortos innecesarios debidos a la amniocentesis.

Otros marcadores menores de síndrome de Down

Basándose en las características fenotípicas de los niños con SD, los investigadores han sugerido que signos ecográficos como la ampliación del ángulo del ala ilíaca, el acortamiento de la longitud de la oreja, la clinodactilia y la deformidad de pie en sandalia formen parte de la ecografía genética del segundo trimestre. Sin embargo, con el paso de los años, estos signos se han abandonado debido a su falta de especificidad y reproducibilidad. En su lugar, se han introducido otros marcadores, algunos de los cuales han mostrado resultados prometedores.

Se ha descrito que se observa una arteria subclavia derecha aberrante (ASDA) hasta en un 35% de los individuos con SD¹⁵³. Por lo general, la arteria subclavia derecha se origina como la primera rama de la arteria braquiocefálica cuando esta surge como el primer vaso del cayado aórtico. Cuando existe una ASDA, la arteria subclavia derecha surge de forma anómala como cuarta rama del cayado aórtico. Esto se visualiza mejor en la proyección de la tráquea y de tres vasos del corazón fetal, en la que la ecografía Doppler color muestra un cuarto vaso que discurre desde la aorta hasta el lado derecho del feto. En 2005, Chaoui y cols. observaron que se puede observar una ASDA en el 35,7% de los fetos con SD¹⁵⁴. Este hallazgo se ha confirmado en estudios posteriores, con LR positivos de hasta 23,27-45 cuando existen otros marcadores ecográficos^{83,155,156}. Un metaanálisis reciente de 2013 ha demostrado un LR positivo de 3,94 cuando la ASDA se evaluó como marcador único. Sin embargo, se disponía de pocos estudios para el análisis, dado que este es un hallazgo descrito hace relativamente poco⁹².

En 2005, Maymon y cols. propusieron la medición del grosor prenatal como marcador del SD en el segundo trimestre, extrapoliándolo a partir del hallazgo físico de una escasa elasticidad cutánea en los niños con este trastorno¹⁵⁷. Para realizar esta medición, se obtiene la proyección del perfil facial fetal y se efectúa una medición entre el ángulo frontonasal y el borde externo de la piel. En el estudio original, el grosor prenatal estaba significativamente aumentado en el SD en comparación con fetos euploides. Cuando se usaron tanto los huesos nasales como el grosor prenatal, la tasa de detección del SD fue del 70%, frente a un 43% utilizando solo los huesos nasales¹⁵⁷. En un estudio posterior, se evaluó la razón grosor prenatal/longitud de los huesos nasales y se demostró que, cuando dicha razón estaba por encima del percentil 95, la tasa de detección del SD era del 100%, con una tasa de falsos positivos del 5% y un LR positivo de 21,2¹⁵⁸. Otro estudio, en el que se usó un análisis de curva operativa del receptor, mostró que una razón grosor prenatal/longitud de los huesos nasales de 0,76 o más ofrecía una tasa de detección del 80% del SD, con una tasa de falsos positivos del 5%¹⁵⁹. El umbral óptimo para el uso del grosor prenatal en la práctica clínica aún está por determinar.

Al igual que sucede con las pruebas de imagen del primer trimestre, la medición del ángulo FFM también se ha propuesto como marcador de SD en el segundo trimestre^{160,161}. Sonek y cols. demostraron una

tasa de detección del 85% del SD cuando el ángulo FFM estaba por encima del percentil 95¹⁶⁰. Odibo y cols. publicaron unos resultados menos prometedores, en los que el ángulo FFM solo identificó el 9,5% de los fetos con SD. Cuando el ángulo FFM se usó junto con los huesos nasales, identificó solo un caso adicional de SD¹⁶². Sigue sin estar claro si la medición de este ángulo depende de la edad gestacional y la etnicidad. Es necesario realizar estudios prospectivos amplios en el futuro para determinar la verdadera asociación entre este hallazgo y el SD, así como para estandarizar la técnica de medición y el valor umbral óptimo.

MARCADORES ECOGRÁFICOS DE OTRAS ANEUPLOIDÍAS EN EL SEGUNDO TRIMESTRE

Quistes de plexos coroideos

Los quistes de plexos coroideos se producen en el 1-2% de los fetos normales^{163,164}. Los plexos coroideos normales ocupan el atrio de los ventrículos cerebrales laterales antes de las 16 semanas y pueden visualizarse mejor en la proyección transventricular justo por encima del plano del diámetro biparietal. Estos quistes suelen identificarse entre las 16 y las 23 semanas y se observan como estructuras hipoeoicas redondas en el interior de los plexos coroideos (fig. 3-39). Su tamaño puede ser muy variable y pueden ser unilaterales o bilaterales, únicos o múltiples. Estos quistes tienden a ser transitorios y suelen resolverse hacia las 26 semanas, sin tener efectos sobre la estructura o el neurodesarrollo del feto¹⁶⁵.

La incidencia de los quistes de plexos coroideos en fetos con SD parece ser similar a la incidencia en la población general, por lo que este hallazgo no se considera un marcador ecográfico de esta anomalía^{166,167}. Varios estudios han demostrado LR positivos cercanos a 1,0 para la asociación entre quistes de plexos coroideos y SD, lo que indica la ausencia de un aumento del riesgo respecto al riesgo de fondo^{91,168}.

En cambio, los quistes de plexos coroideos se han asociado con un riesgo significativamente mayor de trisomía 18. Snijders y cols. demostraron que los quistes de plexos coroideos se encuentran en alrededor del 50% de los fetos con trisomía 18 en el segundo trimestre. Como hallazgo aislado, estos quistes solo aumentan marginalmente el riesgo de aneuploidía. Sin embargo, cuando se identifican junto con otros marcadores de aneuploidía, el riesgo de trisomía 18 puede incrementarse 20 veces¹⁶⁹. Gupta y cols. han descrito un riesgo de trisomía 18 de 1/3 cuando los quistes de plexos coroideos se identifican junto con otras

anomalías anatómicas. En ese estudio, también se observó que el riesgo de aneuploidía no se relacionaba con el tamaño del quiste, su lateralidad o la regresión durante la gestación¹⁷⁰.

Existe un debate abierto en la literatura sobre el significado de los quistes de plexos coroideos como hallazgo ecográfico aislado. En un metaanálisis de Ghidini y cols., la presencia de un quiste de plexos coroideos aislado aumentó 7 veces el riesgo de trisomía 18¹⁷¹. Datos más recientes sugieren que la presencia de un quiste de plexos coroideos aislado en una paciente por lo demás de bajo riesgo no incrementa el riesgo de trisomía 18¹⁷²⁻¹⁷⁴. Estos estudios respaldan el papel de la ecografía dirigida para evaluar otras características de la trisomía 18 cuando se identifica uno de estos quistes (figs. 3-40 a 3-42). A semejanza del FIE, la notificación a la paciente de este hallazgo aislado sigue siendo controvertida^{149,150}.

Arteria umbilical única

El cordón umbilical normal contiene tres vasos (una vena y dos arterias) rodeados por la gelatina de Wharton. La presencia de una arteria umbilical única (AUU) es frecuente y se observa en alrededor del 1% de todos los nacidos vivos de embarazos únicos¹⁷⁵. La agenesia primaria o la atrofia trombotica de una de las arterias umbilicales frente a la persistencia de una arteria alantoidea única son las posibles explicaciones para este hallazgo¹⁷⁶. En la ecografía prenatal, las arterias umbilicales se visualizan mejor en su trayecto alrededor de ambos lados de la vejiga urinaria fetal en una proyección transversa de la pelvis fetal. Mediante ecografía Doppler color o potencia se puede establecer el diagnóstico de AUU por la demostración de la ausencia del segmento intraabdominal de una arteria umbilical (fig. 3-43A). De forma alternativa, una proyección transversal de un bucle libre del cordón umbilical donde se observan solo dos vasos también puede ayudar al diagnóstico (fig. 3-43B). Algunos investigadores han señalado que la AUU puede diagnosticarse ya a las 11-14 semanas de gestación, aunque este hallazgo se detecta por lo general en el estudio anatómico del segundo trimestre¹⁷⁷.

La asociación entre la AUU y las aneuploidías mayores está bien establecida y la trisomía 18 es la aneuploidía más frecuente en los fetos afectados. La trisomía 13, la monosomía X y la triploidía también se han observado en casos de AUU¹⁷⁷⁻¹⁸¹. Aunque se han descrito casos de trisomía 21 en fetos con AUU, no parece haber una asociación significativa ni un aumento del riesgo¹⁷⁹. Granese y cols. demostraron una incidencia del 41,6% de malformaciones cromosómicas en los fetos

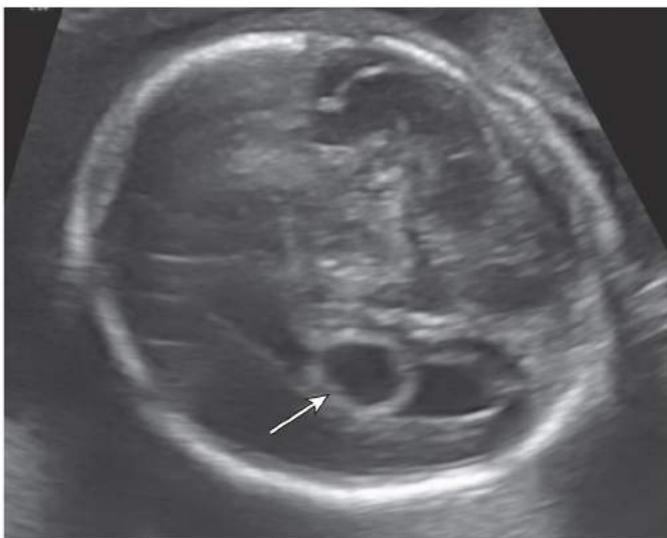


FIGURA 3-39 Proyección transversa de la cabeza fetal a nivel del plexo coroideo que muestra la presencia de un quiste único del plexo coroideo (flecha).



FIGURA 3-40 Ecografía de un feto con trisomía 18 que muestra unas manos en puño bilaterales, que persistieron durante toda la exploración ecográfica.



FIGURA 3-41 Imagen tridimensional de un feto con trisomía 18 que muestra una persistencia de las manos en puño bilaterales frente a la cara. Estos hallazgos de las manos son característicos de esta aneuploidía.



FIGURA 3-42 Mano fetal abierta normal. La ausencia de las manos en puño características que se observan en la trisomía 18 es un componente importante de la evaluación fetal cuando se identifican quistes de plexos coroides.

con AUU y una anomalía mayor simultánea, en comparación con una incidencia del 2,56% cuando la AUU era un hallazgo aislado¹⁷⁹. En un estudio de cohortes retrospectivo de base poblacional de 2010 realizado con más de 200.000 fetos y recién nacidos, la AUU confirmó un riesgo 15,35 veces mayor de anomalías cromosómicas de forma global¹⁸². Otro

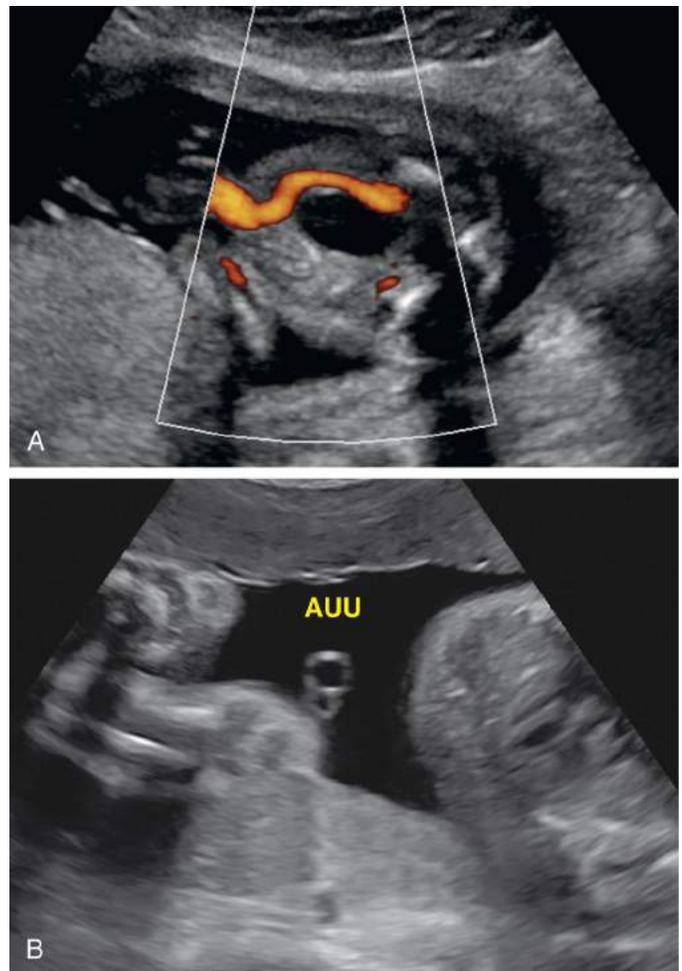


FIGURA 3-43 **A**, Ecografía Doppler potencia transversa de la pelvis fetal que muestra la presencia de una arteria umbilical única que discurre adyacente a la vejiga. **B**, Sección transversal de un bucle libre del cordón umbilical que muestra la vena umbilical más grande y la arteria umbilical única (AUU) pequeña adyacente.

estudio reciente demostró la ausencia de casos de aneuploidía cuando la AUU era un hallazgo aislado, un riesgo del 3,7% en fetos con un defecto adicional y un riesgo del 50,7% en fetos con múltiples defectos¹⁸¹. Por último, un metaanálisis reciente demostró la ausencia de un aumento del riesgo de aneuploidía en fetos con AUU aislada¹⁸³. En función de estos datos, parece que la asociación entre AUU y aneuploidía es más sólida cuando existen otras anomalías mayores, y hay poca evidencia que apoye un mayor riesgo de aneuploidía cuando la AUU es un hallazgo aislado. Sin embargo, este hallazgo ecográfico debería motivar la realización de una exploración dirigida más detallada para evaluar otros marcadores de aneuploidías. En ausencia de aneuploidía, la AUU también se ha asociado con otras anomalías mayores, en particular anomalías cardíacas y renales, así como crecimiento intrauterino retardado^{182,184} (v. cap. 19).

Anomalías de las extremidades

Las malformaciones de las extremidades fetales se observan con frecuencia en fetos con trisomías autosómicas. La posición anómala de las manos fetales, como la manos en puño y el cabalgamiento de los dedos, es uno de los hallazgos más frecuentes observados en fetos con trisomía 18. Estos hallazgos pueden ser sutiles en la ecografía y se observan mejor mediante una ecografía en tiempo real. Shields y cols. observaron que el 89% de los fetos con trisomía 18 presentaban una posición anómala persistente de los dedos de las manos durante las exploraciones ecográficas entre las 14 y las 22 semanas¹⁸⁵. Estos investigadores sugirieron



FIGURA 3-44 Pie zambo izquierdo identificado a las 20 semanas de gestación. IZQ, izquierdo.

que la documentación ecográfica de una mano abierta disminuiría significativamente el riesgo de trisomía 18 (v. fig. 3-42). De forma similar, Watson y cols. demostraron que las anomalías de la posición de las manos fetales eran el segundo hallazgo ecográfico más frecuente en la trisomía 18 (43%), después de los defectos cardíacos (62%)¹⁸⁶. Estas anomalías de las manos fetales pueden ser uno de los primeros hallazgos ecográficos en los fetos con trisomía 18, que puede identificarse ya a las 12-13 semanas de gestación^{187,188}.

Los «pies en mecedora» son patognomónicos de la trisomía 18. En esta anomalía, los pies tienen un aspecto similar a la base de una mecedora en lugar de tener el arco típico hacia dentro de su superficie plantar. Este hallazgo se ha descrito en el 10-52% de los fetos con trisomía 18^{3,189,190}. Otras malformaciones de las extremidades descritas en esta trisomía son la hipoplasia/ausencia de pulgar, la sindactilia de los dedos de las manos y los pies y la desviación radial/cubital de las manos¹⁹⁰.

El pie zambo (pie equinovaro) también se ha asociado con la trisomía 18, con la trisomía 13 y con anomalías de los cromosomas sexuales¹⁹¹. Esta anomalía se diagnostica cuando el pie está rotado hacia dentro y fijo en una posición de flexión plantar (fig. 3-44). Los pies zambos se identifican en alrededor del 20-40% de todos los fetos con trisomía 18. Sin embargo, tal y como se ha descrito previamente, la inmensa mayoría de estos fetos también tendrán otras anomalías asociadas^{3,189}. Como hallazgo aislado, la incidencia de aneuploidías asociadas con pie zambo oscila del 1,7% al 3,6% y no suele considerarse una indicación para realizar pruebas genéticas invasivas en una paciente de bajo riesgo^{192,193}.

La polidactilia se diagnostica cuando existen más de cinco dedos en la mano o el pie. La polidactilia postaxial se diagnostica cuando el dedo se localiza en el lado cubital o peroneo de la mano o el pie y se ha asociado con la trisomía 13^{4,194,195}. Varios estudios recientes demuestran una incidencia del 7-10% de polidactilia postaxial en fetos con trisomía 13^{194,195}. Debido a que este dedo extra suele ser un simple apéndice cutáneo sin presencia de hueso osificado, puede ser difícil detectarlo ecográficamente.

CONCLUSIÓN

Muchos signos ecográficos mayores y menores se han asociado con aneuploidías fetales en el primer y segundo trimestre del embarazo. Aunque las anomalías estructurales presentan una intensa asociación

con las anomalías cromosómicas, la búsqueda de las malformaciones mayores identificará relativamente pocos casos de SD. Por este motivo, suelen utilizarse los denominados marcadores blandos para identificar los fetos de riesgo. La presencia de un marcador blando aislado no suele representar un riesgo muy elevado de SD, a excepción de la ausencia de huesos nasales o un pliegue nucal engrosado. La identificación de un marcador blando debería hacer que se evaluaran cuidadosamente otros marcadores y anomalías estructurales, así como que se determinase el riesgo basal de aneuploidía de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Vintzileos AM, Egan JF: Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography, *Am J Obstet Gynecol* 172(3):837-844, 1995.
- Nyberg DA, Kramer D, Resta RG, et al: Prenatal sonographic findings of trisomy 18: review of 47 cases, *J Ultrasound Med* 12(2):103-113, 1993.
- Yeo L, Guzman ET, Day-Salvatore D, et al: Prenatal detection of fetal trisomy 18 through abnormal sonographic features, *J Ultrasound Med* 22(6):581-590, 2003.
- Lehman CD, Nyberg DA, Winter TC, et al: Trisomy 13 syndrome: prenatal ultrasound findings in a review of 33 cases, *Radiology* 194(1):217-222, 1995.
- Vintzileos AM, Egan JF: Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography, *Am J Obstet Gynecol* 172:837, 1995.
- Sohl BD, Scioscia AL, Budorick NE, Moore TR: Utility of minor ultrasonographic markers in the prediction of abnormal fetal karyotype at a prenatal diagnostic center, *Am J Obstet Gynecol* 181:898, 1999.
- Nyberg DA, Resta R, Luthy DA, et al: Prenatal sonographic findings of Down syndrome: review of 94 cases, *Obstet Gynecol* 76:370, 1990.
- Crawford DC, Chita SK, Allan LD: Prenatal detection of congenital heart disease: factors affecting obstetric management and survival, *Am J Obstet Gynecol* 159:352, 1988.
- Copel JA, Pilu G, Kleinman CS: Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography, *Am J Obstet Gynecol* 154:1121, 1986.
- Nyberg DA, Souter VL: Chromosomal abnormalities. In Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, Pilu G, editors: *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*, Philadelphia, 2003, Lippincott Williams & Wilkins, pp 86-906.
- Delisle MF, Sandor GG, Tessier F, Farquharson DF: Outcome of fetuses diagnosed with atrioventricular septal defect, *Obstet Gynecol* 94:763, 1999.
- Paladini D, Tartaglioine A, Agangi A, et al: The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life, *Ultrasound Obstet Gynecol* 15:104, 2000.
- DeVore GR: Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers, *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:133, 2000.
- DeVore GR: Second trimester ultrasonography may identify 77 to 97% of fetuses with trisomy 18, *J Ultrasound Med* 19:565, 2000.
- Anandakumar C, Biswas A, Wong YC, et al: Management of non-immune hydrops: 8 years' experience, *Ultrasound Obstet Gynecol* 8:196, 1996.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS: Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #: nonimmune hydrops fetalis, *Am J Obstet Gynecol* 212(2):127-139, 2015.
- Iskaros J, Jauniaux E, Rodeck C: Outcome of nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the first half of pregnancy, *Obstet Gynecol* 90:321, 1997.
- Hagay Z, Reece A, Roberts A, et al: Isolated fetal pleural effusion: A prenatal management dilemma, *Obstet Gynecol* 81:147, 1993.
- Zelop C, Benacerraf BR: The causes and natural history of fetal ascites, *Prenat Diagn* 14:941, 1994.
- Dillon E, Renwick M, Wright C: Congenital diaphragmatic herniation: Antenatal detection and outcome, *Br J Radiol* 73:360, 2000.

21. Bollmann R, Kalache K, Mau H, et al: Associated malformations and chromosomal defects in congenital diaphragmatic hernia, *Fetal Diagn Ther* 10:52, 1995.
22. Howe DT, Kilby MD, Sirry H, et al: Structural chromosome anomalies in congenital diaphragmatic hernia, *Prenat Diagn* 16:1003, 1996.
23. Gilbert WM, Nicolaides KH: Fetal omphalocele: Associated malformations and chromosomal defects, *Obstet Gynecol* 70:633, 1987.
24. Getachew MM, Goldstein RB, Edge V, et al: Correlation between omphalocele contents and karyotypic abnormalities: Sonographic study in 37 cases, *AJR Am J Roentgenol* 158:133, 1992.
25. Pilu G, Falco P, Gabrielli S, et al: The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: Report of 31 cases and review of the literature, *Ultrasound Obstet Gynecol* 14:320, 1999.
26. Kolble N, Wisser J, Kurmanavicius J, et al: Dandy-Walker malformation: Prenatal diagnosis and outcome, *Prenat Diagn* 20:318, 2000.
27. Serur D, Jeret JS, Wisniewski K: Agenesis of the corpus callosum. Clinical, neuroradiological and cytogenetic studies, *Neuropediatr* 19:87, 1986.
28. Serur D, Jeret JS, Wisniewski K: Agenesis of the corpus callosum. Clinical, neuroradiological and cytogenetic studies, *Neuropediatr* 19:87, 1986.
29. Lehman CD, Nyberg DA, Winter TC, et al: Trisomy 13 syndrome: Prenatal ultrasound findings in a review of 33 cases, *Radiology* 194:217, 1995.
30. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW: Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities, *Prenat Diagn* 7:623, 1987.
31. Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, et al: Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities, *Lancet* 340:704, 1992.
32. Rizzo N, Gabrielli S, Pilu G, et al: Prenatal diagnosis and obstetrical management of multicystic dysplastic kidney disease, *Prenat Diagn* 7:109, 1987.
33. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al: Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy, *BMJ* 304(6831):867-869, 1992.
34. Pandya PP, Kondylios A, Hilbert L, et al: Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency, *Ultrasound Obstet Gynecol* 5(1):15-19, 1995.
35. Spencer K, Souter V, Tul N, et al: A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein-A, *Ultrasound Obstet Gynecol* 13(4):231-237, 1999.
36. Wald N, Watt H, Hackshaw A: Integrated screening for Down syndrome based on tests performed in the first and second trimesters, *N Engl J Med* 341(7):461-467, 1999.
37. Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, et al: Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice, *Prenat Diagn* 16(9):797-805, 1996.
38. Economides DL, Whitlow BJ, Kadir R, et al: First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population, *Br J Obstet Gynaecol* 105(1):58-62, 1998.
39. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, et al: UK multicenter project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation, *Lancet* 352(9125):343-346, 1998.
40. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, et al: First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency, *Obstet Gynecol* 96(2):207-213, 2000.
41. Brizot ML, Carvalho MH, Liao AW, et al: First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population, *Ultrasound Obstet Gynecol* 18(6):652-655, 2001.
42. Malone FD, Dalton ME, Society for Maternal-Fetal Medicine: First-trimester sonographic screening for Down syndrome, *Obstet Gynecol* 102(5 Pt1):1066-1079, 2003.
43. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, et al: Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicenter study, *Br J Obstet Gynaecol* 109(6):667-676, 2002.
44. Wapner R, Thom E, Simpson JL, First trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group: et al: First trimester screening for trisomies 21 and 18, *N Engl J Med* 349(15):1405-1413, 2003.
45. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al: First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS), *J Med Screen* 10(2):56-104, 2003.
46. Bohlandt S, von Kaisenberg CS, Wewetzer K, et al: Hyaluronan in the nuchal skin of chromosomally abnormal fetuses, *Hum Reprod* 15(5):1155-1158, 2000.
47. Sebire NJ, Snijders RJ, Davenport M, et al: Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks' gestation and congenital diaphragmatic hernia, *Obstet Gynecol* 90(6):943-946, 1997.
48. Hyett J, Perdu M, Sharland G, et al: Using nuchal translucency to screen for major cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study, *BMJ* 318(7176):81-85, 1999.
49. Mol BWJ: Down's syndrome, cardiac anomalies and nuchal translucency, *BMJ* 318(7176):70-71, 1999.
50. von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, et al: Morphological classification of nuchal skin in human fetuses with trisomy 21, 18, and 13 at 12-18 weeks and in a trisomy 16 mouse, *Anat Embryol (Berl)* 197(2):105-124, 1998.
51. Malone FD, Canick JA, Ball RH, First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium: et al: First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome, *N Engl J Med* 353(19):2001-2011, 2005.
52. Breathnach FM, Malone FD, Lambert-Messerlian G, First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium: et al: First- and second-trimester screening: detection of aneuploidies other than Down syndrome, *Obstet Gynecol* 110(3):651-657, 2007.
53. Cuckle H: Monitoring quality control of nuchal translucency, *Clin Lab Med* 30(3):593-604, 2010.
54. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, et al: Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester, *N Engl J Med* 338(14):955-961, 1998.
55. Nuchal Translucency Quality Review Program of the Perinatal Quality Foundation, Cuckle H, Platt LD, et al: Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) program: first one and half million results, *Ultrasound Obstet Gynecol* 45(2):199-204, 2015.
56. Scott F, Boogert A, Sinosich M, Anderson J: Establishment and application of a normal range for nuchal translucency across the first trimester, *Prenat Diagn* 16(7):629-634, 1996.
57. Schuchter K, Wald N, Hackshaw AK, et al: The distribution of nuchal translucency at 10-13 weeks of pregnancy, *Prenat Diagn* 18(3):281-286, 1998.
58. Comstock CH, Malone FD, Ball RH, et al: Is there a nuchal translucency millimeter measurement above which there is no added benefit from first-trimester serum screening? *Am J Obstet Gynecol* 195(3):843-847, 2006.
59. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al: FASTER Trial Research Consortium: First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome, *Obstet Gynecol* 106(2):288-294, 2005.
60. Molina FS, Avgidou K, Kagan KO, et al: Cystic hygromas, nuchal edema, and nuchal translucency at 11-14 weeks of gestation, *Obstet Gynecol* 107(3):678-683, 2006.
61. Sonek JD, Nicolaides KH: Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 186(1):139-141, 2002.
62. Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, et al: Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies, *Prenat Diagn* 23(6):496-500, 2003.
63. Viora E, Masturzo B, Errante G, et al: Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses, *Prenat Diagn* 23(10):784-787, 2003.
64. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, et al: Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment, *Ultrasound Obstet Gynecol* 22(1):36-39, 2003.

65. Odibo AO, Sehdev HM, Stamilio DM, et al: Defining nasal bone hypoplasia in second-trimester Down syndrome screening: does the use of multiples of the median improve screening efficacy? *Am J Obstet Gynecol* 197(4):361.e1-361.e4, 2007.
66. Rosen T, D'Alton ME, Platt LD, Wapner R: First-trimester ultrasound assessment of the nasal bone to screen for aneuploidy, *Obstet Gynecol* 110(2 Pt 1):399-404, 2007.
67. Cicero S, Dezergega V, Andrade E, et al: Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks, *Ultrasound Obstet Gynecol* 22(2):135-137, 2003.
68. Orlandi F, Rossi C, Orlandi E, et al: First-trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess the presence or absence of the fetal nasal bone, *Am J Obstet Gynecol* 192(4):1107-1111, 2005.
69. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, et al: Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21, *Am J Obstet Gynecol* 195(1):109-114, 2006.
70. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, et al: Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects, *Ultrasound Obstet Gynecol* 22(1):31-35, 2003.
71. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, et al: Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan, *Ultrasound Obstet Gynecol* 23(3):218-223, 2004.
72. Matias A, Gomes C, Flack N, et al: Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow, *Ultrasound Obstet Gynecol* 12(6):380-384, 1998.
73. Prefumo F, Sethna F, Sairam S, et al: First-trimester ductus venosus, nasal bones, and Down syndrome in a high-risk population, *Obstet Gynecol* 105(6):1348-1354, 2005.
74. Zoppi MA, Putzolu M, Ibba RM, et al: First-trimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype, *Fetal Diagn Ther* 17(1):52-57, 2002.
75. Mavrides E, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B: Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus, *Br J Obstet Gynaecol* 109(9):1015-1019, 2002.
76. Oh C, Harman C, Baschat AA: Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a risk factor for adverse outcome in fetuses with normal nuchal translucency, *Ultrasound Obstet Gynecol* 30(2):192-196, 2007.
77. Martinez JM, Comas M, Borrell A, et al: Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a marker of cardiac defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency, *Ultrasound Obstet Gynecol* 35(3):267-272, 2010.
78. Falcon O, Auer M, Gerovassili A, et al: Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 11 + 0 to 13 + 6 weeks, *Ultrasound Obstet Gynecol* 27(2):151-155, 2006.
79. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, et al: Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation, *Ultrasound Obstet Gynecol* 33(1):18-22, 2009.
80. Sonck J, Borenstein M, Daglikis T, et al: Frontomaxillary facial angle in fetuses in trisomy 21 at 11-13(6) weeks, *Am J Obstet Gynecol* 196(3):271, 2007.
81. Alphonse J, Cox J, Clarke JL, et al: Frontomaxillary facial angle measurement in trisomy 21 and euploid fetuses: two- and three-dimensional assessment during routine first trimester screening, *Fetal Diagn Ther* 36(3):183-189, 2014.
82. Borenstein M, Persico N, Kagan KO, et al: Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks, *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(1):5-11, 2008.
83. Zalel Y, Achiron R, Yagel S, Kivilevich Z: Fetal aberrant right subclavian artery in normal and Down syndrome fetuses, *Ultrasound Obstet Gynecol* 31(1):25-29, 2008.
84. Vos FI, De Jong-Pleij EA, Ribbert LS, et al: Three-dimensional ultrasound imaging and measurement of nasal bone length, prenatal thickness and frontomaxillary facial angle in normal second- and third-trimester fetuses, *Ultrasound Obstet Gynecol* 39(6):636-641, 2012.
85. Benacerraf BR, Neuberger D, Bromley B, Frigoletto FD Jr: Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities, *J Ultrasound Med* 11(9):449-458, 1992.
86. Nyberg DA, Luthy DA, Cheng EY, et al: Role of prenatal ultrasonography in women with positive screen for Down syndrome on the basis of maternal serum markers, *Am J Obstet Gynecol* 173(4):1030-1035, 1995.
87. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, et al: The use of second-trimester genetic sonogram in guiding clinical management of patients at increased risk for trisomy 21, *Obstet Gynecol* 87(6):948-952, 1996.
88. Devore GR, Romero R: Combined use of genetic sonography and maternal serum triple-marker screening: an effective method for increasing the detection of trisomy 21 in women younger than 35 years, *J Ultrasound Med* 20(6):645-654, 2001.
89. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR: The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester, *J Ultrasound Med* 21(10):1087-1096, 2002.
90. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastwisi A, et al: Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy, *J Ultrasound Med* 20(10):1053-1063, 2001.
91. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, et al: Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis, *JAMA* 285(8):1044-1055, 2001.
92. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, et al: Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21, *Ultrasound Obstet Gynecol* 41(3):247-261, 2013.
93. Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, et al: Choice of second-trimester genetic sonogram for detection of trisomy 21, *Obstet Gynecol* 90(2):187-190, 1997.
94. Pinette MG, Garrett J, Salvo A, et al: Normal midtrimester (17-20 weeks) genetic sonogram decreases amniocentesis rate in a high-risk population, *J Ultrasound Med* 20(6):639-644, 2001.
95. Aagard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, et al: Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening, *Obstet Gynecol* 114(6):1189-1196, 2009.
96. Krantz DA, Hallahan TW, Macri VJ, Macri JN: Genetic sonography after first-trimester Down syndrome screening, *Ultrasound Obstet Gynecol* 29(6):666-670, 2007.
97. Odibo AO, Ghidini A: Role of the second trimester "genetic sonogram" for Down syndrome screen in the era of first-trimester screening and noninvasive prenatal testing, *Prenat Diagn* 34(6):511-517, 2014.
98. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD: A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 151(8):1078-1079, 1985.
99. Down JL: Observations on an ethnic classification of idiots. 1866, *Ment Retard* 33(1):54-56, 1985.
100. Maymon R, Zimmerman AL, Weintraub Z, et al: Correlation between nuchal translucency and nuchal skin-fold measurements in Down syndrome and unaffected fetuses, *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(4):501-505, 2008.
101. Salomon LJ, Bernard JP, Taupin P, et al: Relationship between nuchal translucency at 11-14 weeks and nuchal fold at 20-24 weeks of gestation, *Ultrasound Obstet Gynecol* 18(6):636-637, 2001.
102. Olson G, Saade GR, Zlatnik M, et al: The effect of fetal neck position on nuchal fold thickness, *Am J Obstet Gynecol* 183(4):995-997, 2000.
103. Gray DL, Crane JP: Sonographically measured nuchal skinfold thickness as a screening tool for Down syndrome: results of a prospective clinical trial, *Obstet Gynecol* 77(4):533-536, 1991.
104. Watson WJ, Miller RC, Menard MK: Ultrasonographic measurements of fetal nuchal skin to screen for chromosomal abnormalities, *Am J Obstet Gynecol* 170(2):583-586, 1994.
105. Gray DL, Crane JP: Optimal nuchal skin-fold thresholds based on gestational age for prenatal detection of Down syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 171(5):1282-1286, 1994.
106. Singh C, Biswas A: Impact of gestational age on nuchal fold thickness in the second trimester, *J Ultrasound Med* 33(4):687-690, 2014.
107. Bromley B, Benacerraf BR: The resolving nuchal fold in second trimester fetuses: not necessarily a reassuring finding, *J Ultrasound Med* 14(3):253-255, 1995.
108. Odibo AO, Sehdev HM, Sproat L, et al: Evaluating the efficiency of using second-trimester nasal bone hypoplasia as a single or a combined marker for fetal aneuploidy, *J Ultrasound Med* 25(4):437-441, 2006.

109. Odibo AO, Sehdev HM, Gerkowicz S, et al: Comparing the efficiency of second-trimester nasal bone hypoplasia and increased nuchal fold in Down syndrome screening, *Am J Obstet Gynecol* 199(3):281, 2008.
110. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR: Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester, *J Ultrasound Med* 21(12):1387-1394, 2002.
111. Odibo AO, Sehdev HM, Dunn L, et al: The association between fetal nasal bone hypoplasia and aneuploidy, *Obstet Gynecol* 104(6):1229-1233, 2004.
112. Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG, et al: Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance, *Radiology* 188(2):527-531, 1993.
113. Ghose I, Mason GC, Martinez D, et al: Hyperechogenic fetal bowel: a prospective analysis of sixty consecutive cases, *Br J Obstet Gynaecol* 107(3):426-429, 2000.
114. Al-Kouatly HB, Chasen ST, Streltsoff J, Chervenak FA: The clinical significance of fetal echogenic bowel, *Am J Obstet Gynecol* 185(5):1035-1038, 2001.
115. Brock DJH: A comparative study of microvillar enzyme activities in the prenatal diagnosis of cystic fibrosis, *Prenat Diagn* 5(2):129-134, 1985.
116. Caspi B, Elchahal U, Lancet M, Chemke J: Prenatal diagnosis of cystic fibrosis. Ultrasonographic appearance of meconium ileus in the fetus, *Prenat Diagn* 8(5):379-382, 1998.
117. Forouzan I: Fetal abdominal echogenic mass: an early sign of intrauterine cytomegalovirus infection, *Obstet Gynecol* 80(3 Pt 2):535-537, 1992.
118. Strocker AM, Snijders RJ, Carlson DE, et al: Fetal echogenic bowel: parameters to be considered in the differential diagnosis, *Ultrasound Obstet Gynecol* 16(6):519-523, 2000.
119. Sepulveda W, Reid R, Nicolaidis P, et al: Second-trimester echogenic bowel and intraamniotic bleeding: association between fetal bowel echogenicity and amniotic fluid spectrophotometry at 410 nm, *Am J Obstet Gynecol* 174(3):839-842, 1996.
120. Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO: Echogenic bowel on second-trimester ultrasonography: evaluating the risk of adverse pregnancy outcome, *Obstet Gynecol* 117(6):1341-1348, 2011.
121. Dicke JM, Gray DL, Songster GS, Crane JP: Fetal biometry as a screening tool for the detection of chromosomally abnormal pregnancies, *Obstet Gynecol* 74(5):726-729, 1989.
122. Gray DL, Dicke JM, Dickerson R, et al: Reevaluating humeral length for the detection of fetal trisomy 21, *J Ultrasound Med* 28(10):1325-1330, 2009.
123. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD: Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome, *N Engl J Med* 317(22):1371-1376, 1987.
124. Benacerraf BR, Neuberger D, Frigoletto FD: Humeral shortening in second-trimester fetuses with Down syndrome, *Obstet Gynecol* 77(2):223-227, 1991.
125. Lockwood C, Benacerraf B, Krinsky A, et al: A sonographic screening method for Down syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 157(4 Pt 1):803-808, 1987.
126. Fitzsimmons J, Droste S, Shepard TH, et al: Long-bone growth in fetuses with Down syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 161(5):1174-1177, 1989.
127. Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, et al: Humerus and femur length shortening in the detection of Down's syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 168(2):534-538, 1993.
128. Borgida AF, Zelop C, Deroche M, et al: Down syndrome screening using race-specific femur length, *Am J Obstet Gynecol* 189(4):977-979, 2003.
129. Harper LM, Gray DL, Dicke JM, et al: Do race-specific definitions of short long bones improve the detection of Down syndrome on second-trimester genetic sonograms? *J Ultrasound Med* 29(2):231-235, 2010.
130. Goetzinger KR, Dicke JM, Gray DL, et al: The effect of fetal gender in predicting Down syndrome using long bone ultrasonographic measurements, *Prenat Diagn* 30(10):950-955, 2010.
131. Corteville JE, Dicke JM, Crane JP: Fetal pyelectasis and Down syndrome: is genetic amniocentesis warranted? *Obstet Gynecol* 79(5 Pt 1):770-772, 1992.
132. Benacerraf BR, Mandel J, Estroff JA, et al: Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome, *Obstet Gynecol* 76(1):58-60, 1990.
133. Bornstein E, Barnhard Y, Donnenfeld AE, et al: Fetal pyelectasis: does gender modify the risk of major trisomies? *Obstet Gynecol* 107(4):877-879, 2006.
134. Bornstein E, Barnhard Y, Donnenfeld AE, et al: The risk of a major trisomy in fetuses with pyelectasis: the impact of an abnormal maternal serum screen or additional sonographic markers, *Am J Obstet Gynecol* 196(5):e24-e26, 2007.
135. Carbone JF, Tuuli MG, Dicke JM, et al: Revisiting the risk for aneuploidy in fetuses with isolated pyelectasis, *Prenat Diagn* 31(6):566-570, 2011.
136. Orzechowski KM, Berghella V: Isolated fetal pyelectasis and the risk of Down syndrome: a meta-analysis, *Ultrasound Obstet Gynecol* 42(6):615-621, 2013.
137. Levy DW, Mintz MC: The left ventricular echogenic focus: a normal finding, *AJR Am J Roentgenol* 150(1):85-86, 1988.
138. Wax JR, Donnelly J, Carpenter M, et al: Childhood cardiac function after prenatal diagnosis of intracardiac echogenic foci, *J Ultrasound Med* 22(8):783-787, 2003.
139. Tennstedt C, Chaoui R, Vogel M, et al: Pathologic correlation of sonographic echogenic foci in the fetal heart, *Prenat Diagn* 20(4):287-292, 2000.
140. Roberts DJ, Genest D: Cardiac histologic pathology characteristics of trisomies 13 and 21, *Hum Pathol* 23(10):1130-1140, 1992.
141. Winter TC, Anderson AM, Cheng EY, et al: Echogenic intracardiac focus in 2nd trimester fetuses with trisomy 21: usefulness as a US marker, *Radiology* 216(2):450-456, 2000.
142. Bromley B, Lieberman E, Laboda L, Benacerraf BR: Echogenic intracardiac focus: a sonographic sign for fetal Down syndrome, *Obstet Gynecol* 86(6):998-1001, 1995.
143. Shanks AL, Odibo AO, Gray DL: Echogenic intracardiac foci: associated with increased risk for trisomy 21 or not? *J Ultrasound Med* 28(12):1639-1643, 2009.
144. Coco C, Jeanty P, Jeanty C: An isolated echogenic heart focus is not an indication for amniocentesis in 12,672 unselected patients, *J Ultrasound Med* 23(4):489-496, 2004.
145. Prefumo F, Presti F, Mavrides E, et al: Isolated echogenic foci in the fetal heart: do they increase risk of trisomy 21 in a population previously screened by nuchal translucency? *Ultrasound Obstet Gynecol* 18(2):126-130, 2001.
146. Anderson N, Jyoti R: Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the mid-trimester sonogram in women younger than 35, *Ultrasound Obstet Gynecol* 21(4):354-358, 2003.
147. Lamont RF, Havutcu E, Salgia S, et al: The association between isolated fetal echogenic cardiac foci on second-trimester ultrasound scan and trisomy 21 in low-risk unselected women, *Ultrasound Obstet Gynecol* 23(4):346-351, 2004.
148. Sotiriadis A, Makrydimas G, Ioannidis JPA: Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome: a meta-analysis, *Obstet Gynecol* 101(5 Pt 1):1009-1016, 2003.
149. Doubilet PM, Copel JA, Benson CB, et al: Choroid plexus cyst and echogenic intracardiac focus in women at low risk for chromosomal anomalies, *J Ultrasound Med* 23(7):883-885, 2004.
150. Filly RA, Benacerraf BR, Nyberg DA, Hobbins JC: Choroid plexus cyst and echogenic intracardiac focus in women at low risk for chromosomal anomalies, *J Ultrasound Med* 23(4):447-449, 2004.
151. Caughey AB, Lyell DJ, Filly RA, et al: The impact of the use of the isolated echogenic intracardiac focus as a screen for Down syndrome in women under the age of 35 years, *Am J Obstet Gynecol* 185(5):1021-1027, 2001.
152. Chasen ST, Razavi AS: Echogenic intracardiac foci: disclosure and the rate of amniocentesis in low-risk patients, *Am J Obstet Gynecol* 209(4):377, 2013.
153. Goldenstein WB: Aberrant right subclavian artery in mongolism, *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 95:131-134, 1965.
154. Chaoui R, Heling K, Sarioglu N, et al: Aberrant right subclavian artery as a new cardiac sign in second- and third-trimester fetuses with Down syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 192(1):257-263, 2005.
155. Borenstein M, Minekawa R, Zidere V, et al: Aberrant right subclavian artery at 16 to 23+6 weeks of gestation: a marker for chromosomal abnormality, *Ultrasound Obstet Gynecol* 36(5):548-552, 2010.

156. Yazicioglu HF, Sevket O, Akin H, et al: Aberrant right subclavian artery in Down syndrome fetuses, *Prenat Diagn* 33(3):209-213, 2013.
157. Maymon R, Levinsohn-Tavor O, Cuckle H, et al: Second trimester ultrasound prenatal thickness combined with nasal bone length: a new method of Down syndrome screening, *Prenat Diagn* 25(10):906-911, 2005.
158. De Jong-Pleij EAP, Vos FI, Ribbert SM, et al: Prenasal thickness-to-nasal bone length ratio: a strong and simple second- and third-trimester marker for trisomy 21, *Ultrasound Obstet Gynecol* 39(2):185-190, 2012.
159. Ozcan T, Ozlu T, Allen J, et al: Predictive role of prenatal thickness and nasal bone for Down syndrome in the second trimester, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 171(2):220-224, 2013.
160. Sonek J, Borenstein M, Downing C, et al: Frontomaxillary facial angles in screening for trisomy 21 at 14-23 weeks' gestation, *Am J Obstet Gynecol* 197(2):160, 2007.
161. Molina F, Persic N, Borenstein M, et al: Frontomaxillary facial angle in trisomy 21 fetuses at 16-24 weeks of gestation, *Ultrasound Obstet Gynecol* 31(4):384-387, 2008.
162. Odibo AO, Schoenbern JA, Haas K, Macones GM: Does the combination of fronto-maxillary facial angle and nasal bone evaluation improve the detection of Down syndrome in the second trimester? *Prenat Diagn* 29(10):947-951, 2009.
163. Naeini RM, Yoo JH, Hunter JV: Spectrum of choroid plexus lesions in children, *AJR Am J Roentgenol* 192(1):32-40, 2009.
164. Chinn DH, Miller EI, Worthy LM, Towers CV: Sonographically detected fetal choroid plexus cysts. Frequency and association with aneuploidy, *J Ultrasound Med* 10(5):255-258, 1991.
165. Twining J, Zuccollo J, Clewes J, Swallow J: Fetal choroid plexus cysts: a prospective study and review of the literature, *Br J Radiol* 64(758):98-102, 1991.
166. Bromley B, Lieberman R, Benacerraf BR: Choroid plexus cysts: not associated with Down syndrome, *Ultrasound Obstet Gynecol* 8(4):232-235, 1996.
167. Yoder PR, Sabbagha RE, Gross SJ, Zelop CM: The second-trimester fetus with isolated choroid plexus cysts: a meta-analysis of risk of trisomies 18 and 21, *Obstet Gynecol* 93(5 Pt 2):869-872, 1999.
168. Goetzinger KR, Stamilio DM, Dicke JM, et al: Evaluating the incidence and likelihood ratios of chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations, *Am J Obstet Gynecol* 199(3):285, 2008.
169. Snijders RJ, Shawa L, Nicolaidis KH: Fetal choroid plexus cysts and trisomy 18: assessment of risk based on ultrasound findings and maternal age, *Prenat Diagn* 14(12):1119-1127, 1994.
170. Gupta JK, Cave M, Lilford RJ, et al: Clinical significance of fetal choroid plexus cysts, *Lancet* 346(8977):724-729, 1995.
171. Ghidini A, Strobelt N, Locatelli A, et al: Isolated fetal choroid plexus cysts: role of ultrasonography in establishment of the risk of trisomy 18, *Am J Obstet Gynecol* 182(4):972-977, 2000.
172. Demasio K, Canterino J, Ananth C, et al: Isolated choroid plexus cyst in low-risk women less than 35 years old, *Am J Obstet Gynecol* 187(5):1246-1249, 2002.
173. Bronsteen R, Lee W, Vettraino IM, et al: Second-trimester sonography and trisomy 18, *J Ultrasound Med* 23(2):241-245, 2004.
174. Beke A, Barakonyi E, Belics Z, et al: Risk of chromosome abnormalities in the presence of bilateral or unilateral choroid plexus cysts, *Fetal Diagn Ther* 23(3):185-191, 2008.
175. Heifetz SA: Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature, *Perspect Pediatr Pathol* 8(4):345-378, 1984.
176. Gornall AS, Kurinczuk JJ, Konje JC: Antenatal detection of a single umbilical artery: does it matter? *Prenat Diagn* 23(2):117-123, 2003.
177. Rembouskos G, Cicero S, Longo D, et al: Single umbilical artery at 11-14 weeks' gestation: relation to chromosomal defects, *Ultrasound Obstet Gynecol* 22(6):567-570, 2003.
178. Saller DN, Keene CL, Sun CC, Schwartz S: The association of single umbilical artery with cytogenetically abnormal pregnancies, *Am J Obstet Gynecol* 163(3):922-925, 1990.
179. Granese R, Coco C, Jeanty P: The value of single umbilical artery in the prediction of fetal aneuploidy: findings in 12,672 pregnant women, *Ultrasound Q* 23(2):117-121, 2007.
180. Geipel A, Germer U, Welp T, et al: Prenatal diagnosis of single umbilical artery: determination of the absent side, associated anomalies, Doppler findings and perinatal outcome, *Ultrasound Obstet Gynecol* 15(2):114-117, 2000.
181. Dagklis T, Defigueiredo D, Staboulidou I, et al: Isolated single umbilical artery and fetal karyotype, *Ultrasound Obstet Gynecol* 36(3):291-295, 2010.
182. Murphy-Kaulbeck L, Dodds L, Joseph KS, Van den Hof M: Single umbilical artery risk factors and pregnancy outcomes, *Obstet Gynecol* 116(4):843-850, 2010.
183. Voskamp BJ, Fleurke-Rozema H, Oude-Rengerink K, et al: Relationship of isolated single umbilical artery to fetal growth, aneuploidy and perinatal mortality: systematic review and meta-analysis, *Ultrasound Obstet Gynecol* 42(6):622-628, 2013.
184. Hua M, Odibo AO, Macones GA, et al: Single umbilical artery and its associated findings, *Obstet Gynecol* 115(5):930-934, 2010.
185. Shields LE, Carpenter LA, Smith KM, Nghiem HV: Ultrasonographic diagnosis of trisomy 18: is it practical in the early second trimester? *J Ultrasound Med* 17(5):327-331, 1998.
186. Watson WJ, Miller RC, Wax JR, et al: Sonographic findings of trisomy 18 in the second trimester of pregnancy, *J Ultrasound Med* 27(7):1033-1038, 2008.
187. Quintero RA, Johnson MP, Mendoza G, Evans MI: Ontogeny of clenched-hand development in trisomy 18 fetuses: a serial transabdominal fetoscopic observation, *Fetal Diagn Ther* 14(2):68-70, 1999.
188. Lam YH, Tang MH: Sonographic features of fetal trisomy 18 at 13 and 14 weeks: four case reports, *Ultrasound Obstet Gynecol* 13(5):366-369, 1999.
189. Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, et al: A correlative study of prenatal ultrasound and post-mortem findings in fetuses and infants with an abnormal karyotype, *Ultrasound Obstet Gynecol* 16(1):37-45, 2000.
190. Hsaio CC, Tsao LY, Chen HN, et al: Changing clinical presentations and survival pattern in trisomy 18, *Pediatr Neonat* 50(4):147-151, 2009.
191. Benacerraf BR: Antenatal sonographic diagnosis of congenital clubfoot: a possible indication for amniocentesis, *J Clin Ultrasound* 14(9):703-706, 1986.
192. Malone FD, Marino T, Biachi DW, et al: Isolated club foot diagnosed prenatally: is karyotyping indicated? *Obstet Gynecol* 95(3):437-440, 2000.
193. Lauson S, Alvarez C, Patel MS, Langlois S: Outcome of prenatally diagnosed isolated clubfoot, *Ultrasound Obstet Gynecol* 35(6):708-714, 2010.
194. Papp C, Beke A, Ban Z, et al: Prenatal diagnosis of trisomy 13: analysis of 28 cases, *J Ultrasound Med* 25(4):429-435, 2006.
195. Watson WJ, Miller RC, Wax JR, et al: Sonographic detection of trisomy 13 in the first and second trimesters of pregnancy, *J Ultrasound Med* 26(9):1209-1214, 2007.

Ecografía precoz del primer trimestre

Peter M. Doubilet, Carol B. Benson

RESUMEN DE PUNTOS CLAVE

- La progresión de los hallazgos ecográficos transvaginales en el primer trimestre del embarazo sigue un patrón altamente predecible, con una variabilidad en función de la edad gestacional de alrededor de $\pm 0,5$ semanas: saco gestacional a las 5,0 semanas, saco vitelino a las 5,5 semanas, embrión con latido cardíaco a las 6,0 semanas y amnios a las 7,0 semanas.
- En una mujer con una prueba de embarazo positiva y sin signos de embarazo intrauterino o ectópico en la ecografía (embarazo de localización desconocida [ELD]), una única medición de la hCG no distingue con fiabilidad un embarazo intrauterino normal de un embarazo intrauterino fallido o de un embarazo ectópico.
- En una mujer con una prueba de embarazo positiva, cualquier colección líquida intrauterina redondeada u oval debería interpretarse como un saco gestacional con alta probabilidad, no como un seudopoco gestacional ni un quiste decidual, y se deberían evitar los tratamientos que puedan dañar a un embarazo intrauterino.
- Una masa extraovárica puede distinguirse de una lesión extraovárica, como un cuerpo lúteo, observando su movimiento respecto al ovario cuando se aplica presión con el transductor transvaginal.
- Los hallazgos ecográficos definitivos de embarazo intrauterino fallido son una longitud craneocaudal (LCC) de al menos 7 mm sin actividad cardíaca, un diámetro medio del saco (DMS) de al menos 25 mm sin embrión y la ausencia de embrión con latido cardíaco en una ecografía de seguimiento a intervalos de tiempo específicos después de la ecografía inicial.
- Los hallazgos ecográficos sospechosos, pero no definitivos, de embarazo intrauterino fallido son una LCC menor de 7 mm sin actividad cardíaca, un DMS de 16-24 mm sin embrión, la ausencia de embrión con latido 6 semanas o más después de la fecha de la última regla (FUR), un signo del amnios vacío, un signo del amnios expandido y un saco vitelino grande.
- Los factores de riesgo de embarazo fallido cuando se observa latido embrionario son la bradicardia, un hematoma subcoriónico grande y un saco gestacional pequeño.
- El número de fetos (único, gemelos, trillizos y múltiples de orden superior) evaluado antes de las 6 semanas de gestación puede disminuir después debido al fenómeno del feto evanescente o incrementarse en uno o más embriones adicionales que aparecen en una ecografía de seguimiento.

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Hallazgos normales en la ecografía transvaginal precoz del primer trimestre, 83

Confirmación o exclusión de embarazo intrauterino cuando no se observa el saco vitelino o el embrión, 84

Observación ecográfica de ausencia de colección líquida intrauterina sin anomalías anexiales (ausencia de masas anexiales extraováricas y de una cantidad significativa de líquido libre), 84

Observación ecográfica de una colección líquida intrauterina sin anomalías anexiales, 85

Observación ecográfica de una masa anexial compleja o sólida, 87

Asignación de la edad gestacional mediante la ecografía precoz del primer trimestre, 87

Diagnóstico de embarazo intrauterino fallido (aborto), 88

Hallazgos ecográficos definitivos de embarazo intrauterino fallido, 88

Longitud craneocaudal sin latido cardíaco embrionario, 88

Diámetro medio del saco sin embrión, 88

Criterios cronológicos de embarazo fallido, 89

Signos ecográficos sospechosos (pero no definitivos) de embarazo intrauterino fallido, 90

Longitud craneocaudal sin latido cardíaco embrionario, 90

Diámetro medio del saco sin embrión, 90

Criterios cronológicos sospechosos de embarazo fallido, 90

Signo del amnios vacío, 90

Signo del amnios expandido, 90

Saco vitelino grande, 91

Factores de riesgo de embarazo fallido inminente cuando se observa el latido cardíaco embrionario, 91

Bradicardia embrionaria, 92

Hematoma subcoriónico, 93

Saco gestacional pequeño en relación con el embrión, 93

Evaluación del número de fetos, 94

Gemelo evanescente, 94

Gemelo aparecido, 94

Un embarazo en desarrollo suele visualizarse en la ecografía transvaginal a las 5 semanas de edad gestacional, lo que se corresponde con las 3 semanas tras la concepción y las 5 semanas después de la FUR en una mujer con ciclos regulares de 28 días. En este capítulo, se describe la evaluación ecográfica del embarazo durante el rango de edad gestacional de 5,0-8,0 semanas. Desde la década de 1970, este rango de edad ha sido un foco importante de investigación ecográfica¹. Las mejoras de la tecnología ecográfica producidas en las últimas 3 décadas, sobre todo la introducción y difusión de la ecografía transvaginal, han convertido la ecografía en una herramienta cada vez más útil.

Durante la parte inicial del primer trimestre, es crucial emplear una técnica ecográfica y una interpretación muy cuidadosas, debido al pequeño tamaño de las estructuras relacionadas con el embarazo en el útero y los anexos, incluido el saco gestacional intrauterino o ectópico y el cuerpo lúteo. Si la ecografía se realiza adecuadamente, puede confirmar la presencia y ubicación del embarazo y determinar con precisión la edad gestacional. Si se realiza de manera incorrecta, un embarazo intrauterino puede confundirse con un embarazo ectópico^{2,3}, o un embarazo normal intrauterino puede confundirse con un embarazo fallido (o aborto), errores que pueden tener consecuencias serias.

HALLAZGOS NORMALES EN LA ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL PRECOZ DEL PRIMER TRIMESTRE

Alrededor de 1 semana tras la fecundación, el embarazo se implanta en la decidua en un lado de la cavidad uterina⁴ (fig. 4-1), pero aún no es visible en la ecografía durante unas 2 semanas más. La progresión de los hallazgos en la ecografía transvaginal en los embarazos precoces normales del primer trimestre sigue un patrón muy predecible⁵⁻⁸, con una variabilidad de la edad gestacional de alrededor de $\pm 0,5$ semanas. El saco gestacional se observa por primera vez en la ecografía transvaginal a las 5,0 semanas de gestación como una colección líquida de 2-3 mm de diámetro, localizada normalmente en la región ecogénica central del útero, que corresponde a la decidua (figs. 4-2 y 4-3). Crece a un ritmo de 1 mm/día durante la siguiente semana⁸. La primera estructura que es identificable en el interior del saco gestacional es el saco vitelino,

que se observa como una estructura circular de hasta 6 mm de diámetro (fig. 4-4). Puede observarse a partir de las 5,5 semanas y permanece visible durante la mayor parte del primer trimestre. El embrión es visible por primera vez a las 6,0 semanas, observándose inicialmente como una estructura ecogénica de 1-4 mm adyacente al saco vitelino con un movimiento pulsátil en su interior, correspondiente al latido cardíaco (fig. 4-5, video 4-1, tabla 4-1).

Hacia las 7,0 semanas, el embrión mide aproximadamente 1 cm de longitud⁹⁻¹¹ y todavía es bastante amorfo. En ese momento, se observa el amnios por primera vez alrededor del embrión, a medida que la cavidad amniótica se dilata con líquido entre el embrión y el amnios (figs. 4-6 y 4-7)¹². Hacia las 8,0 semanas de gestación, el embrión mide 16 mm de longitud y se pueden identificar las partes corporales individuales en la ecografía. La cabeza del embrión puede distinguirse del tronco y los primordios de las extremidades son visibles (fig. 4-8).

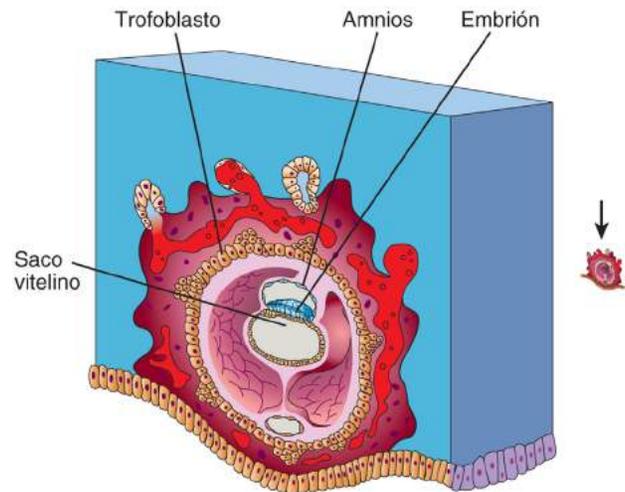


FIGURA 4-2 Diagrama del blastocisto al final de la etapa de concepción del desarrollo. El saco gestacional, que ahora es visible mediante ecografía, mide alrededor de 5 mm de diámetro y contiene el saco vitelino secundario frente a la cavidad amniótica. Un embrión en desarrollo se interpone entre estas dos cavidades llenas de líquido. La ecografía identifica de forma variable el saco vitelino secundario, aunque el embrión no se puede ver todavía. (De Moore KL, Persaud TVN: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 7.^a ed. Filadelfia, WB Saunders, 2003.)

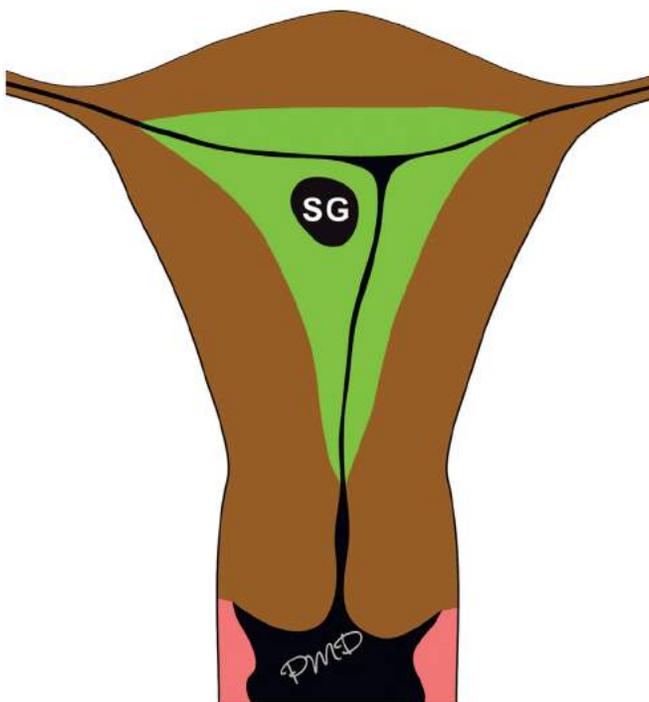


FIGURA 4-1 Diagrama del saco gestacional (SG) precoz, alrededor de las 5,0 semanas de gestación. El saco está implantado en la decidua (mostrada en verde). La cavidad uterina (líneas negras finas) está colapsada.



FIGURA 4-3 Embarazo de 5,0 semanas. El saco gestacional (flecha), sin estructuras internas identificables, se sitúa en el interior de la decidua (puntas de flecha).

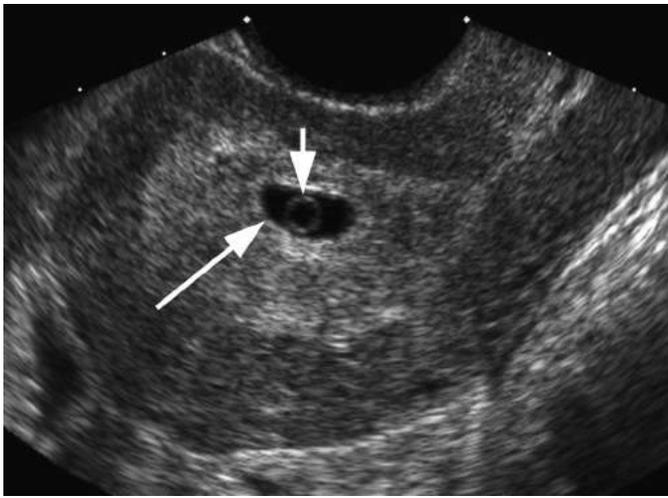


FIGURA 4-4 Embarazo de 5,5 semanas. El saco gestacional (*flecha larga*) contiene un saco vitelino (*flecha corta*). No se observa el embrión.

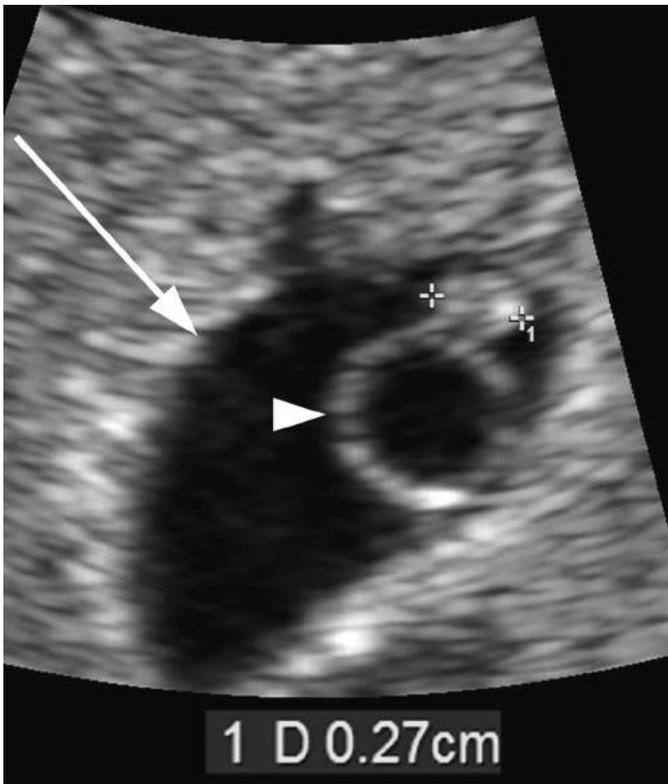


FIGURA 4-5 Embarazo de 6,0 semanas. El saco gestacional (*flecha*) contiene un embrión situado al lado del saco vitelino (*punta de flecha*). El embrión mide 2,7 mm de longitud, y se percibe un latido cardíaco en la ecografía en tiempo real. (V. vídeo 4-1, que muestra el latido cardíaco.)

CONFIRMACIÓN O EXCLUSIÓN DE EMBARAZO INTRAUTERINO CUANDO NO SE OBSERVA EL SACO VITELINO O EL EMBRIÓN

Cuando se realiza una ecografía en una mujer con una prueba de embarazo positiva, es fundamental determinar la localización del embarazo: intrauterino o ectópico. Esto se determina a partir de los hallazgos ecográficos del útero y los anexos. El hallazgo ecográfico definitivo de la presencia de un saco gestacional en cualquier localización es una colección líquida que contiene un saco vitelino o un

TABLA 4-1 Hallazgos normales en la ecografía transvaginal precoz del primer trimestre

Edad gestacional (semanas)	Estructura que aparece primero en la ecografía*	Diámetro medio del saco (mm) ⁸	Longitud craneocaudal (mm) ¹⁰
5,0	Saco gestacional	2	—
5,5	Saco vitelino	6	—
6,0	Embrión con latido cardíaco	10	3
6,5		14	6
7,0	Amnios	18	10
7,5		22	13
8,0		26	16

*Rango de edad gestacional de $\pm 0,5$ semanas para la primera visualización de cada estructura. Los números en superíndice en la tabla indican las referencias al final del capítulo.

embrión con actividad cardíaca. En ausencia de esta colección líquida, el diagnóstico es más difícil. A continuación, se presentarán varios ejemplos que corresponden a diversos aspectos ecográficos potenciales del útero y los anexos.

Observación ecográfica de ausencia de colección líquida intrauterina sin anomalías anexiales (ausencia de masas anexiales extraováricas y de una cantidad significativa de líquido libre)

Cuando la prueba de la gonadotropina coriónica humana (hCG) es positiva, pero la ecografía muestra la ausencia de un embarazo intrauterino o ectópico, se dice que la mujer tiene un embarazo de localización desconocida (ELD). Las posibilidades diagnósticas en este caso son un embarazo intrauterino normal que es demasiado precoz para visualizarlo, un embarazo intrauterino fallido (aborto) y un embarazo ectópico. La hCG cuantitativa tiene un cierto valor para distinguir entre estas posibilidades, pero hay que procurar no basarse en una única determinación de hCG¹³.

El concepto de la *zona discriminatoria* de hCG fue introducido por un estudio publicado en 1981¹⁴, en el que se demostró que, en las mujeres con embarazos intrauterinos normales, el saco gestacional no solía identificarse en la ecografía transabdominal (la técnica ecográfica utilizada habitualmente en esa época) cuando la hCG era menor de 6.000 mUI/ml, y dicho saco se veía siempre cuando la hCG era mayor de 6.500 mUI/ml. Desde entonces, el último de estos valores (la medición de hCG por encima de la cual un saco gestacional es siempre visible en la ecografía, o nivel discriminatorio) ha recibido una atención considerable. El fundamento es que la ausencia de visualización de una colección líquida intrauterina cuando la cifra de hCG está por encima del nivel discriminatorio excluye en gran medida un embarazo intrauterino normal, por lo que sería conveniente realizar el tratamiento de un posible embarazo ectópico sin temor a dañar un embarazo que podría tener una buena evolución. A medida que la tecnología ecográfica mejoró, sobre todo con la introducción de la ecografía transvaginal, los sacos gestacionales se pudieron identificar en una etapa más precoz del embarazo. Esto permitió una disminución progresiva del nivel discriminatorio recomendado de hCG. A mediados de la década de 1980, disminuyó de 1.000 a 2.000 mUI/ml^{5,15-17}.

Se han propuesto algoritmos de manejo basados en el nivel discriminatorio de hCG para las mujeres con hemorragia y dolor al comienzo del embarazo, cuando la cifra de hCG está por encima del nivel discriminatorio y no se identifica un embarazo intrauterino ni

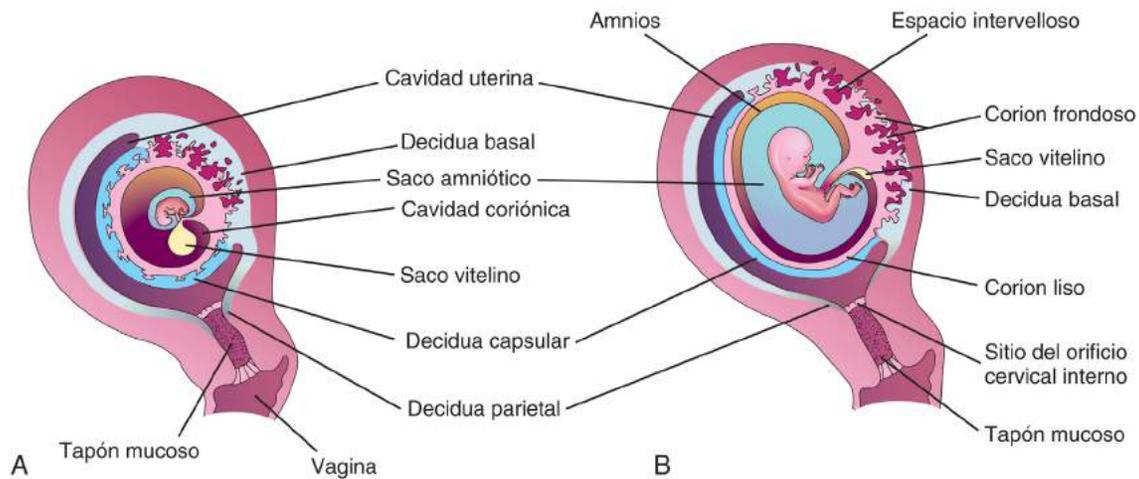


FIGURA 4-6 **A**, A las 7 semanas de edad gestacional, las vellosidades coriónicas rodean completamente el saco gestacional y son relativamente gruesas en la zona donde contactan con el tejido endometrial subyacente (decidua basal). A medida que el saco aumenta de tamaño, el corion y el tejido decidual suprayacente (decidua capsular) protruyen en la cavidad uterina comprimida y contactan con la decidua parietal. Esta configuración anatómica da lugar al signo de doble saco decidual. **B**, El tejido coriónico comprimido y avascular se vuelve liso y los ecografistas lo denominan «membrana coriónica». Debido a su relación anatómica fija con la placenta en desarrollo, si se produce una hemorragia placentaria, la sangre puede disecar entre la membrana coriónica y el tejido decidual suprayacente, causando un hematoma subcoriónico. (De Moore KL, Persaud TVN: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 7.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2003.)

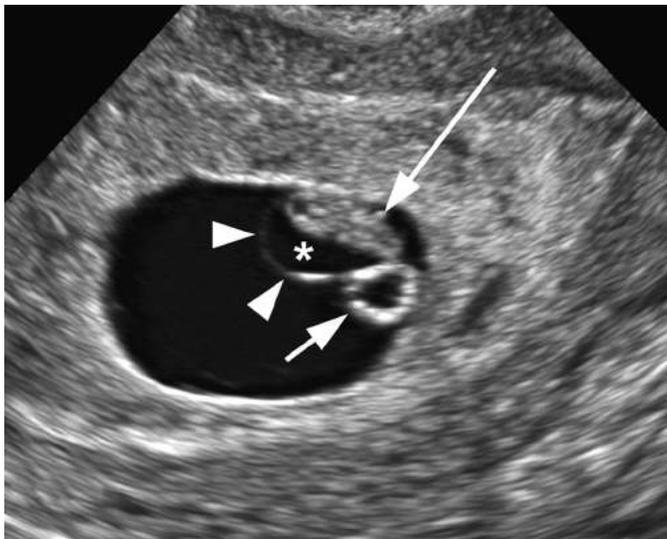


FIGURA 4-7 Embarazo de 7,0 semanas. El embrión (flecha larga) está rodeado por una membrana fina, el amnios (puntas de flecha), adyacente al saco vitelino (flecha corta). Existe líquido (*) en la cavidad amniótica, separando el amnios del embrión.

ectópico en la ecografía. Un algoritmo recomienda la administración sistémica de metotrexato para una sospecha de embarazo ectópico en este contexto¹⁸. Otro algoritmo recomienda la realización de un procedimiento de dilatación y legrado (DyL), con la administración posterior de metotrexato sistémico si no se extraen vellosidades coriónicas¹⁹.

Sin embargo, en los últimos años, ha quedado claro que estos algoritmos de manejo son demasiado simplistas y pueden dar lugar a errores graves. A medida que los conocimientos de los ELD han aumentado, se han aprendido varios aspectos importantes:

- El nivel discriminatorio no descarta con fiabilidad un embarazo intrauterino normal. En particular, una cifra de hCG mayor de 2.000 mUI/l, o incluso mayor de 3.000 mUI/ml, junto con una ecografía que demuestra la ausencia de estructuras saculares

intrauterinas, no descarta por completo un embarazo intrauterino normal²⁰.

- Una única determinación de la hCG en una mujer con un ELD no distingue con fiabilidad un embarazo intrauterino normal de un embarazo intrauterino fallido o de un embarazo ectópico²¹.
- Diferir el tratamiento unos días en una mujer con un embarazo ectópico y sin masas anexiales en la ecografía conlleva poco riesgo si está hemodinámicamente estable²².

Por tanto, el tratamiento de una mujer con un ELD basado en una única determinación de la hCG conlleva el riesgo de dañar de forma inadvertida un embarazo intrauterino normal o de administrar innecesariamente metotrexato en una mujer con un embarazo intrauterino fallido. En su lugar, un manejo adecuado requiere una evaluación secuencial con hCG o ecografía durante 2 o más días¹³. La proporción de hCG (proporción entre la cifra de hCG a las 48 horas y la cifra de hCG inicial) ofrece más información diagnóstica que una única determinación de hCG²³. Se han propuesto varios algoritmos de manejo basados en la evaluación secuencial²⁴⁻²⁶. Con independencia de qué estrategia de manejo escoja seguir un centro, el mensaje clave es que si la ecografía no muestra signos de embarazo intrauterino o ectópico y la mujer está hemodinámicamente estable, no debería intervenir basándose en una única determinación de hCG, sino realizar un seguimiento con al menos una ecografía y determinación de hCG adicionales¹³.

Observación ecográfica de una colección líquida intrauterina sin anomalías anexiales

En una mujer con una prueba de embarazo positiva, una colección líquida intrauterina sin un saco amniótico o embrión puede corresponder a un saco gestacional, a líquido (sangre o secreciones) en la cavidad uterina o a un quiste en la decidua. Alrededor de 1980, los ecografistas observaron que algunas mujeres con un embarazo ectópico tenían líquido en la cavidad uterina^{27,28}. A pesar de que la localización de este líquido es diferente a la del saco gestacional (el líquido se sitúa en la cavidad uterina y el saco en el interior de la decidua), la resolución limitada de los ecógrafos de esa época a menudo hacía difícil distinguir entre ambos. Como resultado, el líquido intrauterino en las mujeres con embarazo ectópico se denominó *seudosaco gestacional*²⁸. Con posterioridad, se

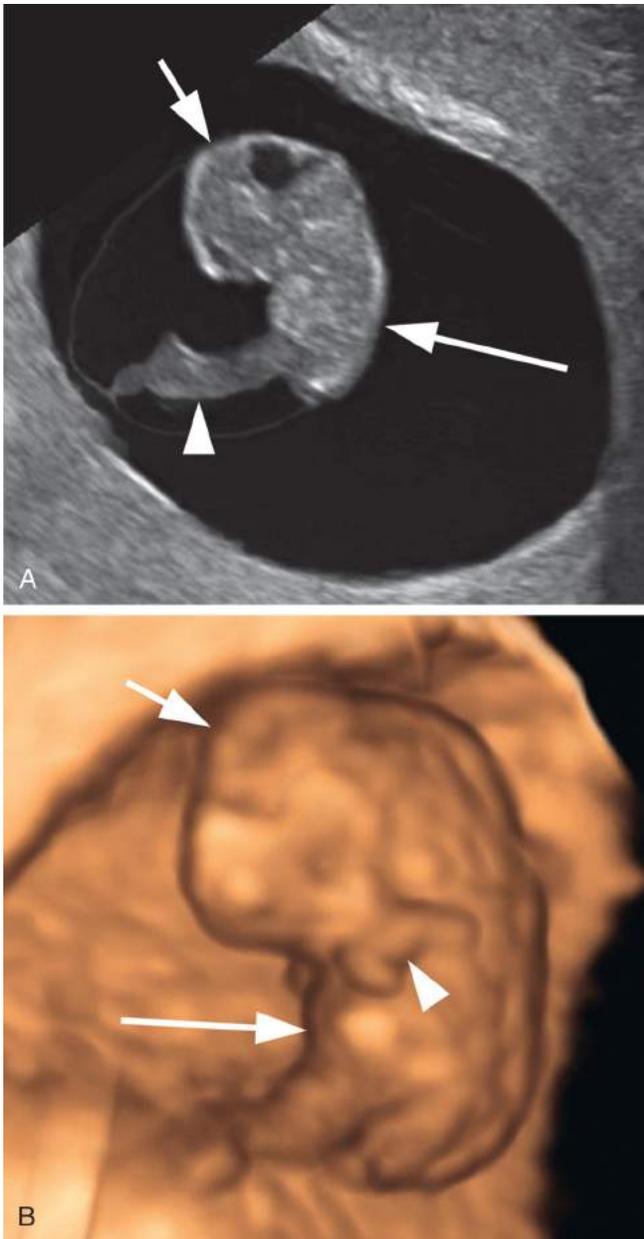


FIGURA 4-8 Embarazos de 8,0 semanas. **A**, Pueden identificarse la cabeza (*flecha corta*) y el tronco (*flecha larga*). El cordón umbilical (*punta de flecha*) se conecta con la pared anterior del abdomen. **B**, En una ecografía tridimensional de otro embrión, se identifican la cabeza (*flecha corta*), el tronco (*flecha larga*) y una extremidad superior (*punta de flecha*).

observó que en algunas mujeres con embarazo ectópico también pueden observarse quistes deciduales²⁹.

Debido a la importancia del diagnóstico de los embarazos intrauterinos y de su distinción de los embarazos ectópicos, los primeros ecografistas buscaron criterios que les permitiesen concluir que una colección líquida intrauterina era un saco gestacional, para lo que propusieron dos signos de embarazo intrauterino: el *signo del doble saco*³⁰ y el *signo intradecidual*³¹ (fig. 4-9). El signo del doble saco consiste en la presencia de dos anillos ecogénicos concéntricos rodeando al menos parte de la colección líquida. Se ha propuesto que corresponden a la decidua capsular y parietal. El signo intradecidual corresponde a una colección líquida intrauterina localizada excéntricamente en la decidua, anterior o posterior a una fina línea blanca que representa la cavidad uterina colapsada.

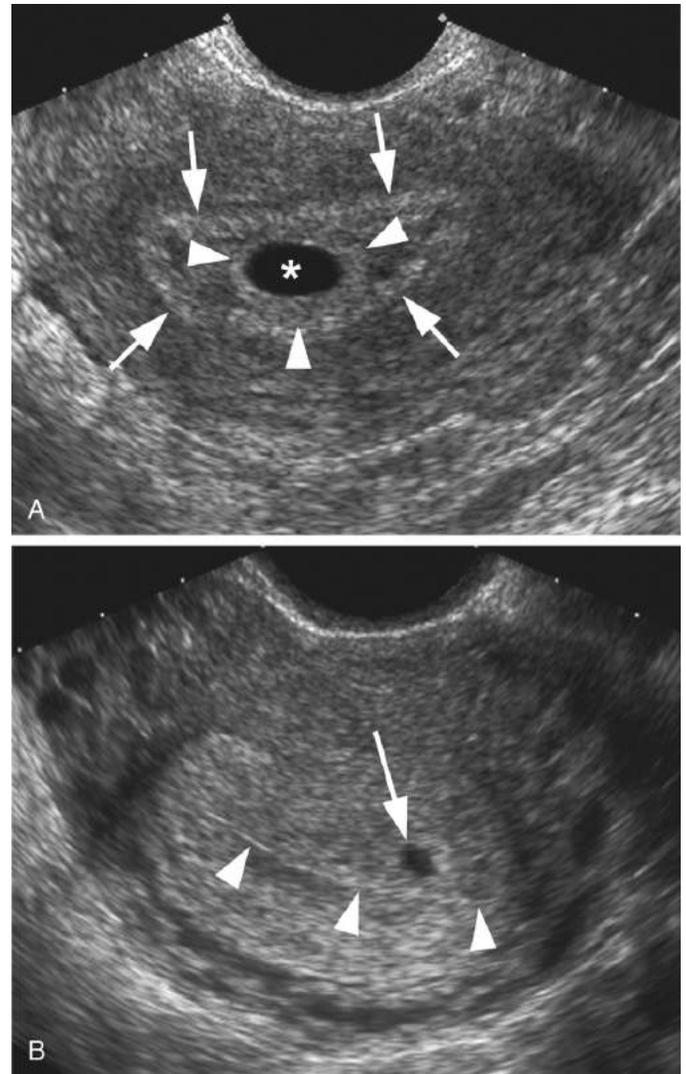


FIGURA 4-9 Signos del saco doble e intradecidual. **A**, El saco gestacional (*) está rodeado por un anillo ecogénico interno (*puntas de flecha*) y un anillo ecogénico externo (*flechas*). La presencia de dos anillos circundantes constituye el signo del saco doble del embarazo intrauterino precoz. **B**, El saco gestacional (*flecha*) tiene una localización excéntrica en la decidua ecogénica, por delante de una fina línea blanca (*puntas de flecha*) que representa la cavidad uterina colapsada. Este aspecto constituye el signo intradecidual de un embarazo intrauterino precoz.

El desarrollo y la amplia difusión de la ecografía transvaginal a mediados y finales de la década de 1980 revolucionaron la ecografía precoz del embarazo. Con esta técnica, los sacos gestacionales pueden verse en una etapa más precoz del embarazo y con características ecográficas diferentes a las observadas mediante ecografía transabdominal. En particular, los sacos gestacionales precoces normales no suelen mostrar ni el signo del doble saco ni el signo intradecidual en la ecografía transvaginal³² (fig. 4-3). Además, el líquido intrauterino en mujeres con embarazo ectópico puede distinguirse a menudo de los sacos gestacionales con la ecografía transvaginal, porque el líquido en el embarazo ectópico se adapta a la forma y localización de la cavidad uterina, tiene una forma irregular y está lleno de detritus³³ (fig. 4-10).

A pesar de que la resolución de la ecografía transvaginal es mucho mayor, algunos ecografistas siguen confiando en los conceptos del pseudo-saco gestacional, el signo del doble saco y el signo intradecidual que se definieron con la ecografía transabdominal, incluso cuando interpretan ecografías trans vaginales en las primeras fases del embarazo. Además, parece existir una idea equivocada bastante frecuente respecto a estos

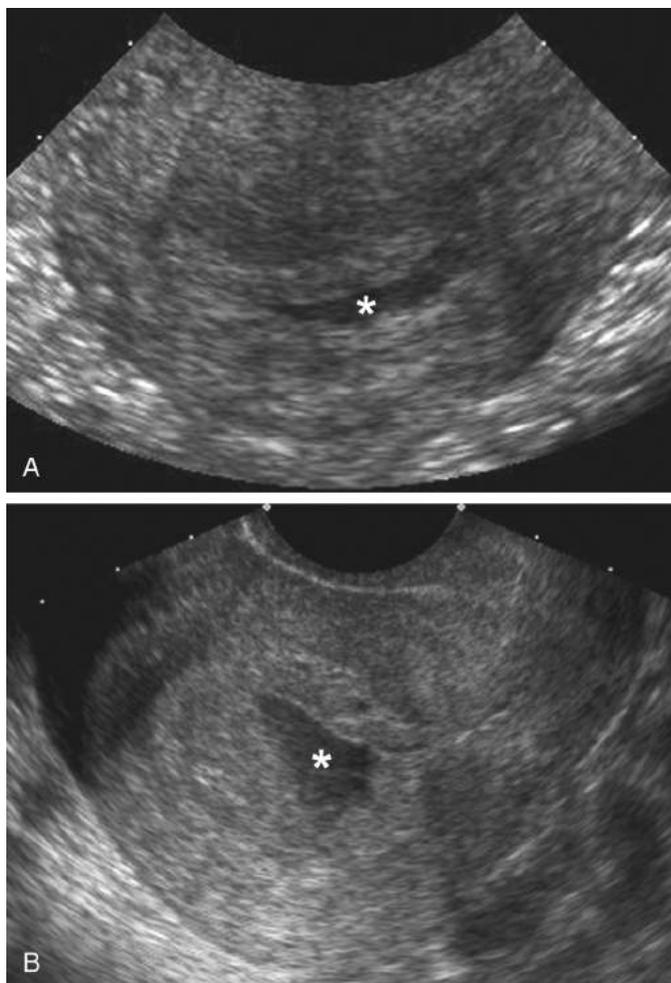


FIGURA 4-10 Líquido intrauterino en mujeres con embarazo ectópico. **A**, Se observa una colección líquida (*), con detritus internos, que se adapta a la forma y la localización de la cavidad uterina. **B**, En otra mujer con un embarazo ectópico, se observa una colección líquida (*) con detritus internos en la cavidad uterina.

signos: en ocasiones, se asume que la afirmación de que «la presencia de un signo de doble saco o de un signo intradecidual indica un embarazo intrauterino» (interpretación correcta) significa que «la ausencia de un signo de doble saco o de un signo intradecidual descarta un embarazo intrauterino» (interpretación incorrecta). Esta idea equivocada puede dar lugar a errores de manejo en las primeras etapas del embarazo: las pequeñas colecciones líquidas intrauterinas en dichas etapas (que son sacos gestacionales) se diagnostican incorrectamente como pseudosacos gestacionales asociados con el embarazo ectópico, lo que da lugar a tratamientos (metotrexato sistémico o DyL) perjudiciales para el embarazo intrauterino. Las publicaciones de demandas por negligencia debidas a este error³ y la existencia de grupos en internet de apoyo a las mujeres que han recibido este tratamiento erróneo³⁴ son la evidencia de que este no es un fenómeno raro.

Un cálculo sencillo basado en datos recientes es ilustrativo. Alrededor de la mitad (rango: 35-70%) de los sacos gestacionales intrauterinos precoces tienen un aspecto sacular inespecífico: son ovalados o redondeados sin signo de doble saco ni signo intradecidual³². Alrededor del 3% de las mujeres con embarazos ectópicos tienen una colección líquida intrauterina con un aspecto quístico similar³³. El 2% de todos los embarazos en Estados Unidos son ectópicos y el 98% son intrauterinos³⁵. Si se combinan estas cifras, se deduce que, cuando se observa en la ecografía una colección líquida intrauterina sacular sin un signo de doble saco o un signo decidual, en ausencia de masa anexial o de una cantidad

significativa de líquido pélvico libre, existe una probabilidad de al menos el 99% de que sea un saco gestacional y como mucho del 1% de que el diagnóstico sea de embarazo ectópico^{32,33}.

El mensaje clave es que cualquier colección líquida intrauterina redondeada u ovalada en la fase precoz del embarazo debería considerarse con mucha probabilidad un saco gestacional y que se deberían evitar los tratamientos perjudiciales para un embarazo intrauterino deseado a menos que se descarte con posterioridad un embarazo intrauterino potencialmente normal.

Observación ecográfica de una masa anexial compleja o sólida

Cuando se observa una masa anexial en una mujer con una prueba de hCG positiva, se debe realizar la distinción crucial de si es intraovárica o extraovárica. Una masa intraovárica es casi con total certeza un cuerpo lúteo (a menos que se observe la pulsatilidad del latido cardíaco en su interior), mientras que una masa extraovárica tiene muchas probabilidades de ser un embarazo ectópico. Una masa extraovárica con un aspecto de «anillo tubárico» (centro anecoico rodeado de un anillo ecogénico) tiene la máxima probabilidad de corresponder a un embarazo ectópico, pero, incluso en ausencia de estas características, una masa anexial compleja o sólida fuera del ovario en una mujer con una prueba de embarazo positiva y sin embarazo intrauterino tiene una probabilidad elevada de corresponder a un embarazo ectópico³⁶.

En la mayoría de los casos, la distinción ecográfica entre masa intraovárica o extraovárica es sencilla. Sin embargo, a veces no está claro si una masa contacta con el ovario o si está en su interior. Se han sugerido varias características ecográficas de la masa para realizar esta distinción importante, como su aspecto en escala de grises, sus características Doppler y su movimiento cuando se aplica presión con el transductor transvaginal.

En un estudio, se observó que un anillo tubárico de un embarazo ectópico suele ser más ecogénico que el parénquima ovárico, mientras que la ecogenicidad de un cuerpo lúteo suele ser menor o igual que la del parénquima ovárico³⁷. Sin embargo, la comparación de estas ecogenicidades no es definitiva para distinguir un anillo tubárico de un cuerpo lúteo: en esta serie, 6 de 39 (15%) anillos tubáricos tenían una ecogenicidad igual o menor que el ovario, mientras que 3 de 45 (7%) cuerpos lúteos tenían una ecogenicidad mayor que el ovario.

Cuando se evalúa mediante Doppler, la masa anexial del embarazo ectópico suele tener un flujo prominente en Doppler color y un patrón de baja impedancia en el Doppler espectral^{38,39}. Sin embargo, cuando hay una masa anexial indeterminada por estar dentro, en lugar de contigua al ovario, la presencia de estas características Doppler en la masa no establecen de forma fiable el diagnóstico de embarazo ectópico, porque un cuerpo lúteo puede mostrar un aspecto similar en el estudio Doppler³⁸.

La forma más definitiva de demostrar que una masa que contacta con el ovario es extraovárica es su movimiento respecto al ovario cuando se aplica presión con el transductor transvaginal⁴⁰. Si la masa se desliza a lo largo del ovario, es extraovárica y el diagnóstico probable es un embarazo ectópico (v. fig. 4-11, vídeo 4-2). Si la masa y el ovario se mueven juntos, es probable que la masa sea un cuerpo lúteo ovárico y el diagnóstico probable es un embarazo intrauterino. En una clínica de ecografía que tenga medios para grabar archivos de vídeo, almacenar un archivo de vídeo de los anexos cuando se aplica presión con el transductor es una práctica adecuada.

ASIGNACIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL MEDIANTE LA ECOGRAFÍA PRECOZ DEL PRIMER TRIMESTRE

Antes de la visualización de un embrión, la edad gestacional puede determinarse basándose en los contenidos o el tamaño del saco gestacional. El primer método asigna una edad gestacional de 5,0 semanas si la ecografía muestra un saco gestacional sin estructuras internas visibles y 5,5 semanas si se visualiza el saco vitelino. De forma alternativa, la

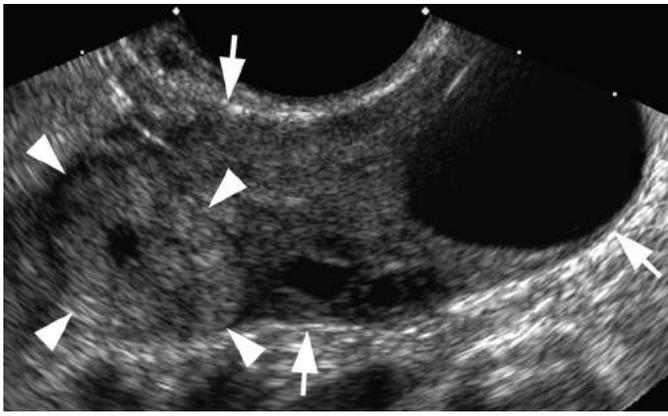


FIGURA 4-11 El movimiento con la presión del transductor distingue entre embarazo ectópico y cuerpo lúteo. Obsérvese la estructura con un anillo ecogénico y un centro anecoico (*puntas de flecha*) situada en el ovario o adyacente a él (*flechas*). Cuando se aplica presión con el transductor de ecografía transvaginal, se observa que la estructura se mueve de forma separada del ovario, lo que confirma que es extraovárica, por lo que corresponde a un embarazo ectópico. (El vídeo 4-2 muestra el movimiento cuando se aplica presión con el transductor.)

edad gestacional puede asignarse basándose en el DMS (promedio de las mediciones anteroposterior, transversa y sagital del saco gestacional) usando una tabla que correlacione el DMS y la edad (v. *tabla 4-1*)⁸.

Cuando el embrión es visible, la forma más precisa para asignar la edad gestacional es mediante la LCC. Se han elaborado varias fórmulas y tablas para este fin^{9,10}. Usando como patrón oro la edad gestacional en embarazos obtenidos por fecundación in vitro, varias fórmulas y tablas publicadas de la LCC han demostrado tener un sesgo mínimo a la hora de estimar la edad gestacional^{11,41}.

Todos estos métodos, basados en el contenido del saco, el DMS o la LCC, proporcionan una estimación muy precisa de la edad en etapas precoces de embarazos normales. Cada uno tiene un intervalo de confianza del 95% de alrededor de $\pm 0,5$ semanas⁴¹.

DIAGNÓSTICO DE EMBARAZO INTRAUTERINO FALLIDO (ABORTO)

En una sección previa se ha descrito la progresión normal de los hallazgos ecográficos en la etapa precoz del embarazo. Cuando no se alcanza uno o más de los hitos precoces esperados, surge la sospecha de un posible embarazo fallido, pero es importante distinguir entre los que son definitivos de embarazo fallido y los que solo son sospechosos de dicho diagnóstico. Un hallazgo sospechoso obliga a realizar una ecografía de seguimiento, por lo general 7-10 días después. Por otra parte, si existe un hallazgo definitivo de embarazo fallido, no es necesario realizar el seguimiento ecográfico y sería seguro llevar a cabo una intervención como la evacuación uterina.

Debido a que un diagnóstico erróneo de un embarazo fallido precoz puede tener graves consecuencias, como una evacuación uterina en una mujer con un embarazo normal deseado, los criterios para diagnosticar un embarazo fallido definitivo deben ser estrictos, es decir, deberían eliminar prácticamente por completo los diagnósticos falsos positivos, por lo que deberían tener una especificidad muy cercana al 100%. Además, deberían aplicarse a una amplia gama de clínicas de ecografía que cumplan al menos unos mínimos criterios de calidad, no solo a los expertos en ecografía obstétrica precoz.

Los criterios de embarazo definitivo se agrupan en tres categorías¹³: 1) embrión mayor de un determinado tamaño (medido por la LCC) sin latido cardíaco visible, 2) saco gestacional mayor de un determinado tamaño (medido por el DMS) sin embrión visible y 3) ausencia de embrión con latido cardíaco visible tras un cierto intervalo de tiempo determinado desde la ecografía inicial. Otras variantes menos estrictas

TABLA 4-2 Hallazgos ecográficos definitivos de embarazo intrauterino fallido

Categoría	Criterio de embarazo fallido definitivo
Embrión sin actividad cardíaca	LCC ≥ 7 mm
Saco gestacional sin embrión con latido cardíaco	DMS ≥ 25 mm
Hallazgos basados en un criterio cronológico	Ausencia de embrión con latido en una ecografía de seguimiento al menos 2 semanas después de una ecografía inicial que mostró un saco gestacional sin saco vitelino Ausencia de embrión con latido en una ecografía de seguimiento al menos 11 días después de una ecografía inicial que mostró un saco gestacional con saco vitelino

DMS, diámetro medio del saco; LCC, longitud craneocaudal.

de estos criterios y diversos hallazgos ecográficos adicionales son sospechosos de embarazo fallido.

Hallazgos ecográficos definitivos de embarazo intrauterino fallido

Longitud craneocaudal sin latido cardíaco embrionario

En un embarazo intrauterino normal, el movimiento pulsátil de la actividad cardíaca suele visualizarse cuando el embrión es identificable, con independencia del tamaño embrionario. En la década pasada, varios investigadores trataron de contestar a la pregunta de cuál es la LCC a la que la actividad cardíaca siempre (no solo generalmente) se visualiza en un embarazo intrauterino normal. Los estudios publicados en la década de 1990 llegaron a la conclusión de que la actividad cardíaca es visible siempre con una LCC de 4 mm^{42,43} o 5 mm^{44,45}. Basándose en esas investigaciones, la observación por ecografía transvaginal de un embrión con una LCC de al menos 5 mm y sin actividad cardíaca se aceptó de forma generalizada como un criterio de embarazo fallido definitivo (*tabla 4-2*)⁴⁶⁻⁵⁰.

En los últimos años, han surgido serias dudas con respecto al valor de corte de LCC de 5 mm, por varios motivos. En primer lugar, a pesar de la importancia de evitar falsos diagnósticos positivos de embarazo fallido, los estudios en los que se ha basado la LCC de 5 mm tenían poblaciones de estudio pequeñas. Un metaanálisis concluyó que, debido al pequeño tamaño de los estudios, el criterio de 5 mm puede tener una especificidad de tan solo un 90%⁵¹, lo que reduce su valor para el diagnóstico definitivo de embarazo fallido. En segundo lugar, se han publicado casos de embriones que medían 5-6 mm sin actividad cardíaca en una ecografía inicial, en los que se observó latido cardíaco en una ecografía de seguimiento^{52,53}. En tercer lugar, un estudio encontró una variabilidad interobservador de $\pm 15\%$ (intervalo de confianza del 95%) en las mediciones de LCC a las 6-9 semanas de gestación⁵⁴, por lo que un embrión que mida 6 mm según un observador, puede que mida hasta 6,9 mm según un segundo observador. Basándose en estos factores, un valor de 7 mm se ha convertido en el valor de corte aceptado de LCC para diagnosticar un embarazo fallido en ausencia de actividad cardíaca^{13,55} (*fig. 4-12*, vídeo 4-3).

Diámetro medio del saco sin embrión

El criterio para el diagnóstico de un embarazo fallido basándose en la ausencia de visualización de un embrión con un tamaño determinado del saco gestacional ha seguido una progresión de acontecimientos similar a la descrita previamente para la LCC sin latido cardíaco. Alrededor de 1990, se observó en varios estudios que un embrión con latido cardíaco siempre era visible en la ecografía cuando el DMS es de 16 mm⁵⁶ o de 17 mm⁵⁷. Basándose en estos estudios, la ausencia de visualización de un embrión con latido cardíaco y con un DMS de al menos 16 mm



FIGURA 4-12 Embarazo intrauterino fallido. Se observa un embrión (*calipers*) de 9 mm de longitud en el útero. No se detecta ningún latido cardíaco en él. (El vídeo 4-3 muestra la ausencia de actividad cardíaca.)

se convirtió en un criterio generalmente aceptado como definitivo de embarazo fallido^{48,49}.

Más recientemente, han surgido varias dudas sobre la fiabilidad de este criterio, a semejanza de lo descrito previamente para la LCC sin latido cardíaco visible. En primer lugar, los estudios iniciales que condujeron al criterio de DMS de 16 mm con ausencia de embrión se realizaron con poblaciones pequeñas de pacientes, por lo que nuevos análisis posteriores demostraron que la especificidad tenía un intervalo de confianza del 95% amplio, de 0,88-1,00⁵¹. En segundo lugar, se publicaron varios casos en los que el DMS era de 17-20 mm sin que se visualizase embrión y en una ecografía posterior se observó un embrión con actividad cardíaca^{52,58}. En tercer lugar, la medición del DMS tiene un rango de confianza de $\pm 19\%$ (intervalo de confianza del 95%)⁵⁴, por lo que una medición de 20 mm puede ser un 19% mayor (24 mm) cuando la mide otro ecografista.

Por tanto, el criterio generalmente aceptado para el embarazo fallido precoz basado en un DMS sin embrión visible se ha vuelto más estricto: debería diagnosticarse un embarazo fallido solo si el DMS es de al menos 25 mm y no se observa un embrión en la ecografía transvaginal^{13,55} (fig. 4-13).

Criterios cronológicos de embarazo fallido

Los criterios de la LCC y del DMS descritos previamente permiten el diagnóstico de embarazo fallido con una única ecografía en una etapa precoz del embarazo. El diagnóstico también puede establecerse cuando existe una progresión anómala de los hallazgos en ecografías secuenciales. Estos criterios cronológicos de embarazo fallido son necesarios porque, en muchos casos de embarazo fallido precoz, la LCC y el DMS nunca alcanzan un tamaño de 7 mm y 25 mm, respectivamente.

Como ya se ha señalado, el saco gestacional, el saco vitelino y el embrión se observan por primera vez a las 5, 5,5 y 6 semanas, respectivamente, con una variabilidad de $\pm 0,5$ semanas. Basándose en estos valores, el embarazo fallido puede diagnosticarse con certeza en cualquiera de las siguientes situaciones: 1) una ecografía inicial muestra un saco gestacional sin saco vitelino o sin embrión, seguida de una

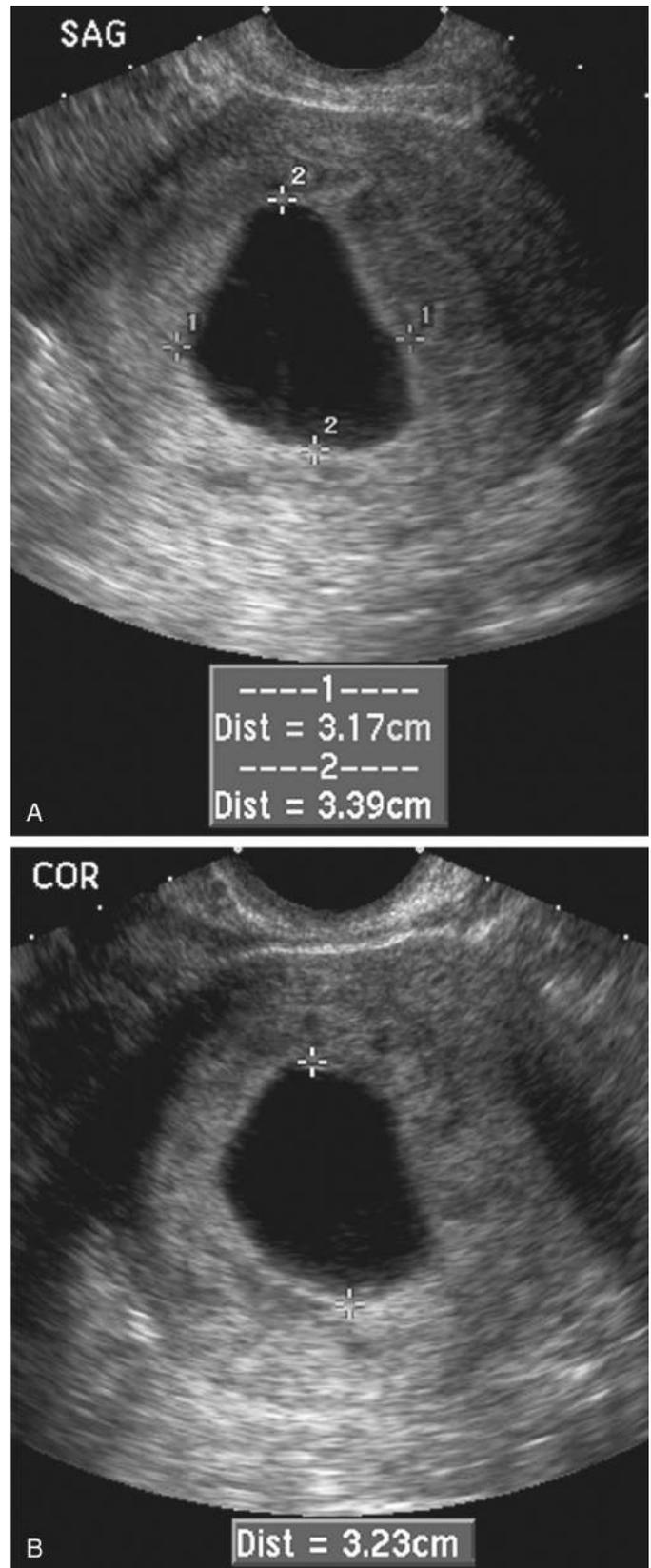


FIGURA 4-13 Embarazo intrauterino fallido. **A y B**, El diámetro medio del saco es de 32,6 mm, la media de las mediciones anteroposterior, transversa y sagital del saco gestacional en las proyecciones sagital (SAG) y coronal (COR) del saco gestacional. No se observa el embrión.

ecografía al menos 2 semanas después en la que no se observa un embrión con latido cardíaco, o 2) una ecografía inicial muestra un saco gestacional con saco vitelino, pero sin embrión, seguida de una ecografía al menos 11 días más tarde en la que no se observa un embrión con latido cardíaco¹³.

Signos ecográficos sospechosos (pero no definitivos) de embarazo intrauterino fallido

Longitud craneocaudal sin latido cardíaco embrionario

Debido a que la actividad cardíaca suele ser identificable en cualquier embrión observado en la ecografía transvaginal, la presencia de un embrión sin latido siempre es un hallazgo preocupante (cuando no definitivamente anómalo). Aunque la ausencia de actividad cardíaca cuando la LCC está por debajo del valor de corte de 7 mm no es definitiva, es sospechosa de embarazo fallido (fig. 4-14, vídeo 4-4, tabla 4-3).

Diámetro medio del saco sin embrión

De forma excepcional, el resultado del embarazo puede ser normal cuando no se observa un embrión en un saco gestacional cuyo DMS sea de al menos 16 mm (el valor de corte aceptado previamente para embarazo fallido definitivo), pero menor de 24 mm (el valor de corte aceptado en la actualidad). El hecho de que esto sea infrecuente significa que el hallazgo de un DMS de 16-24 mm sin embrión identificable es sospechoso de embarazo fallido (fig. 4-15).

Criterios cronológicos sospechosos de embarazo fallido

Cuando una ecografía inicial muestra un saco gestacional y una ecografía de seguimiento no muestra ningún embrión con latido cardíaco, es preocupante si el intervalo temporal entre las ecografías solo es ligeramente menor del necesario para el diagnóstico de embarazo fallido definitivo. En particular, las siguientes secuencias son sospechosas de embarazo fallido: 1) una ecografía inicial muestra un saco gestacional sin saco vitelino o embrión, y no hay embrión visible con latido cardíaco en una ecografía

posterior 7-13 días después, y 2) una ecografía inicial muestra un saco gestacional con saco vitelino, pero sin embrión, y aún no hay embrión visible con latido cardíaco en una ecografía posterior 7-10 días después¹³.

Otro hallazgo cronológico que es sospechoso de embarazo fallido es la ausencia de visualización de un embrión con latido cardíaco 6 semanas o más después de la FUR. Debido a la variabilidad de la duración de los ciclos menstruales⁵⁹ y a la frecuente falta de fiabilidad de la FUR^{60,61}, el hecho de no identificar un embrión con latido cardíaco en cualquier momento después de la FUR descrita por la madre no debería considerarse una prueba definitiva de embarazo fallido.

Signo del amnios vacío

El orden normal de visibilidad de las estructuras en el saco gestacional precoz es: saco vitelino, seguido del embrión y, después, del amnios. Por tanto, puede ser normal observar un embrión sin amnios⁶², pero no lo es ver un amnios sin embrión. La última combinación se ha denominado *signo del amnios vacío*^{62,63}. Este signo está presente cuando el saco gestacional contiene dos estructuras circulares adyacentes, que corresponden al saco amniótico y al amnios, pero no embrión (fig. 4-16).

El signo del amnios vacío conlleva un mal pronóstico. En dos estudios que incluyeron 15 pacientes⁶² y 68 pacientes⁶³ con este signo, el embarazo fallido se confirmó en los 83 casos. Debido a que ambos estudios se realizaron en el mismo centro, y dado que dos sacos vitelinos en un caso de gemelos diamnióticos monocoriónicos precoces pudieron confundirse con el signo del amnios vacío, este signo debería considerarse un indicador sospechoso, pero no definitivo, de embarazo fallido.

Signo del amnios expandido

La actividad cardíaca embrionaria se observa normalmente antes de la primera vez que se identifica el amnios alrededor del embrión^{64,65}. Se ha acuñado el término de *signo del amnios expandido* para describir la siguiente combinación de hallazgos en una ecografía de una etapa precoz del embarazo: visualización de un embrión rodeado por un amnios y sin



FIGURA 4-14 Sospecha de embarazo fallido. Se observa un embrión (*calipers*) de 3,09 mm de longitud en el útero. No se observa ningún latido cardíaco en él. (El vídeo 4-4 muestra la ausencia de actividad cardíaca.)

TABLA 4-3 Signos ecográficos sospechosos (pero no definitivos) de embarazo intrauterino fallido

Categoría	Hallazgo sospechoso de embarazo fallido*
Embrión sin actividad cardíaca	LCC <7 mm
Saco gestacional sin embrión con latido cardíaco	DMS 16-24 mm
Hallazgos basados en un criterio cronológico	Ausencia de embrión con latido en una ecografía de seguimiento 7-13 días después de una ecografía inicial que mostró un saco gestacional sin saco vitelino Ausencia de embrión con latido en una ecografía de seguimiento 7-10 días después de una ecografía inicial que mostró un saco gestacional con saco vitelino Ausencia de embrión con latido al menos 6 semanas después de la FUR
Amnios vacío	Amnios visible adyacente al saco vitelino, sin embrión visible
Amnios expandido	Embrión sin actividad cardíaca, con amnios visible alrededor de él
Saco vitelino dilatado	>7 mm

*Cuando los hallazgos son sospechosos de embarazo fallido, suele ser apropiado realizar una ecografía de seguimiento en 7-10 días. DMS, diámetro medio del saco; FUR, fecha de la última regla; LCC, longitud craneocaudal.