



Primer Congreso Virtual de
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.
Manzanillo.



MARCADORES ULTRASONOGRÁFICOS EN EL DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE CROMOSOMOPATÍAS DE LAS GESTANTES DE LA PROVINCIA GRANMA. 2007-2016

Autores: Maday Hernández Rosales¹, Magela de la Caridad Araluce Calderius², Ana Gloria Camps Arjona³, Fernando Batista Vázquez⁴, Marta María Arceo Espinosa⁵.

¹ Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Embriología. Profesor Instructor.

² Especialista de I Grado en Ginecobstetricia. Profesor Asistente.

³ Especialista de II Grado en Embriología. Profesor Asistente.

⁴ Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Embriología. Profesor Instructor.

⁵ Especialista de II grado en Anatomía Humana. Profesor Asistente.

Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo
"Dr. Efraín Benítez Popa"
E-mail: maday.10@nauta.cu

Resumen:

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal, con el objetivo de describir la asociación de los marcadores ultrasonográficos en el diagnóstico presuntivo de cromosomopatías de la provincia Granma en el período comprendido de enero de 2007 a diciembre de 2016 en el Centro Provincial de Genética Médica de Granma (CPGM). Se revisaron los Registros de Control del Laboratorio de Citogenética de este Centro, obteniéndose un universo para el estudio constituido por 80 gestantes con presencia previa de marcadores ultrasonográficos visualizados por ultrasonografía en los diferentes niveles de atención del Programa Prenatal de Genética para poder ofrecerle el Diagnóstico Prenatal Citogenético. El resumen y análisis de los datos se realizó a través del cálculo de las frecuencias absolutas y relativas y la prueba de chi-cuadrado. En el procesamiento de la información se trabajó con un nivel de confianza del 95 %. Prevalcieron las gestantes entre los 20 y 34 años de edad. Los marcadores ultrasonográficos predominaron en el segundo trimestre de la gestación, siendo el quiste de plexo coroides el más frecuente. Existiendo asociación entre los marcadores ultrasonográficos y el estudio prenatal citogenético positivo, siendo más notable como marcador ultrasonográfico en correspondencia con el resultado positivo del estudio prenatal citogenético el quiste de plexo coroides.

Palabras Claves: marcadores ultrasonográficos, cromosomopatías, diagnóstico prenatal citogenético.



Introducción:

El campo de la ultrasonografía obstétrica ha abierto una disciplina por completo nueva de la medicina fetal, en la que ahora puede considerarse al feto como un paciente. Después de más de 25 años de evolución, esta especialidad ha alcanzado un nivel de complejidad que permite el diagnóstico prenatal de una amplia gama de anomalías congénitas.¹⁻²⁻³

Las cromosomopatías se observan en un 0.5 - 1% de los recién nacidos vivos; se encuentran en un 6% de los fallecimientos en la época perinatal y en un 39% de los abortos espontáneos.
7-9

La ultrasonografía ha demostrado ser una técnica muy asequible, totalmente inocua tanto para la madre como para el feto. Se define como un método diagnóstico por imagen que participa en el proceso de atención a las gestantes. La primera ecografía está comprendida entre la semana 11 a 14 de gestación y se encarga de identificar la edad gestacional por medio del parámetro longitud cráneo rabadilla (LCR).¹ Además de este parámetro existen marcadores como: translucencia nucal, hueso nasal, el ductus venoso, reflujo tricuspideo y anatomía fetal. La medida de todos estos parámetros juntos, permite determinar el riesgo de cromosomopatías y su diagnóstico en forma precoz.¹²

La ultrasonografía del 2do trimestre, también llamada de las 20 semanas o de alta resolución, es una de las tres ultrasonografías consideradas imprescindibles en el seguimiento de la gestación. Esta se emplea como técnica de diagnóstico prenatal y facilita el estudio del bienestar fetal, permitiendo el diagnóstico de aproximadamente el 85% de las malformaciones que tienen alguna manifestación estructural o morfológica.^{4, 5, 13, 14, 15}

No obstante, la aparición de marcadores ultrasonográficos y bioquímicos del primer y segundo trimestre, han revolucionado la estimación del riesgo prenatal para cromosomopatías. El resultado de un riesgo incrementado de anomalías cromosómicas determinado mediante estos exámenes, es la causa que aporta mayor porcentaje de indicación de estudios cromosómicos prenatales en países desarrollados.¹⁵⁻¹⁷

Existen un grupo de marcadores ultrasonográficos de cromosomopatías que desde el punto de vista conceptual, son indicadores relativamente específicos, pero no diagnósticos de



determinada anomalía y permiten individualizar el riesgo. La asociación de ellos incrementa las tasas de detección de defectos congénitos.^{18, 19}

Los estudios sugieren que el mejor momento para el estudio de marcadores ultrasonográficos indirectos de cromosopatías se sitúa entre las semanas 11 y 14 de la gestación.^{18, 19}

Tradicionalmente se considera que existen signos indirectos predictores de alteraciones perinatales, y de cromosopatías como: la alteración del diámetro y característica del saco gestacional y de la vesícula vitelina, de la cinética y biometría embrionaria, del volumen del líquido amniótico, así como anomalías placentarias, presencia de la arteria umbilical única, pseudos quistes del cordón umbilical, alteración de la frecuencia cardíaca fetal y del flujo umbilical y uterino, algunos de los cuales resultan mejor detectados a partir del segundo trimestre de la gestación, así mismo se evalúa la presencia de anomalías estructurales y marcadores ecográficos de cromosopatías como la translucencia nucal, las alteraciones del flujo sanguíneo en ductus venoso, la identificación de los quistes de plexo coroides, higroma quístico, derrame pleural, onfalocele, entre otras.^{4, 18}

En Cuba varios investigadores han tratado el tema de marcadores ultrasonográficos como predictores de cromosopatías para diferentes edades gestacionales, lo que permitirá en un futuro no muy lejano poder establecer las normas y procedimientos de su práctica utilizando cifras y valores propios de la población cubana.^{6, 7, 10, 16, 17-20}

El Programa nacional de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos se inició en la década del 80 como parte del programa de atención a la salud materno infantil desde los inicios, se estableció un sub-programa para el diagnóstico prenatal de defectos congénitos por ultrasonido que comenzó en el año 1980. Los estudios ultrasonográficos que comprende el sub-programa son: ultrasonido del primer trimestre de la gestación, ultrasonido genético del segundo trimestre de la gestación, ecocardiografía fetal, además el Sistema Nacional de Salud, desde el año 1983, estableció el Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético.²¹

En el Centro Provincial de Genética Médica de Granma existe la evidencia de un gran número de indicaciones de estudios cromosómicos prenatales a partir de la presencia de marcadores ultrasonográficos, que resultan en diagnósticos normales.²² Por lo que llama la atención la



variabilidad de especificidad que presentan dichos marcadores en el diagnóstico certero de cromosomopatías, y que una vez corroborados puedan ser modificados mediante acciones preventivas, que lleven a disminuir los cuantiosos recursos que utiliza el país en el diagnóstico prenatal citogenético, el cual es altamente costoso.

Se realiza este trabajo con el objetivo de describir la asociación de los marcadores ultrasonográficos en el diagnóstico presuntivo de cromosomopatías de la provincia Granma en el período comprendido de enero de 2007 a diciembre de 2016.

Método:

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal, que abarcó el total de gestantes con presencia previa de marcadores ultrasonográficos visualizados por ultrasonografía, estudiándose el universo de pacientes que estuvo conformado por 80 gestantes, incluyéndose además las gestantes con antecedentes personales, o familiares de primera línea con cromosomopatías e hijo previo con diagnóstico de cromosomopatía y se excluyeron las gestantes que su riesgo no fuera de presencia de cromosomopatías. Para dar respuesta al objetivo de la investigación se utilizó el método de observación para el estudio documental con la finalidad de obtener información sobre los marcadores ultrasonográficos en el diagnóstico presuntivo de cromosomopatías y realizar revisiones bibliográficas impresas y/o digital sobre el tema objeto de estudio. Las variables estudiadas fueron: marcador ultrasonográfico que se define como un hallazgo ultrasonográfico que representa una variante anatómica de la normalidad, que a pesar de no ser una anomalía morfológica, está asociado a un mayor riesgo de cromosomopatía o malformación fetal, los marcadores ultrasonográficos estudiados fueron: translucencia nuchal, quiste de plexo coroides, pielectasia renal, hueso nasal, higroma quístico del cuello, hiperecogenicidad intestinal y ductus venoso, también como variables se trabajaron: edad materna, edad gestacional, trimestre de la gestación donde se detectan los marcadores ultrasonográficos, los resultados del estudio prenatal citogenético, las anomalías cromosómicas más frecuentes encontradas y la conducta a seguir con el feto. La fuente de información lo constituyó el Registro de Control del Laboratorio de Citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Granma del periodo de enero 2012 a diciembre de 2016.



Resultados:

Al analizar la distribución de las gestantes según edad, se constató que la prevalencia estuvo en el rango comprendido entre 20 y 34 años (58 pacientes; 72,5%); observándose igual cantidad de gestantes con edad menor de 19 años y mayor o igual a 35 (13,8%), resultados que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de gestantes según edad.

Edades	No	%
Menor de 19	11	13,8
Entre 20 y 34	58	72,5
Mayor o igual a 35	11	13,8
Total	80	100%

Al analizar la distribución de las gestantes según marcadores ultrasonográficos y trimestres (Tabla 2), se alcanzó un resultado con diferencias estadísticas significativas, apreciando que el marcador ultrasonográfico que prevalece en el primer trimestre es el higroma quístico, presentándolo 9 gestantes, lo que representa un 90%; sin embargo en el segundo trimestre, el marcador ultrasonográfico que prevaleció fue el plexo coroides, presentándolo 30 gestantes, lo que representa un 42,3%.

Tabla 2. Distribución de gestantes según marcadores ultrasonográficos y trimestres.

Marcadores Ultrasonográficos	Primer Trimestre		Segundo Trimestre	
	No	%	No	%
	Pielectasia renal	0	0	10
Hiperecogenicidad de asas intestinales	1	10	20	28,6
Higroma quístico	9	90	3	4,3
Hipertelorismo	0	0,0	3	4,3
Quiste de plexo coroides	0	0,0	30	42,3
Pliegue nucal	0	0,0	4	5,7
Total	10	100	70	100



$p = 0,000$

En relación a los marcadores ultrasonográficos encontrados y su distribución por edades (Tabla 3), se observa que alcanza mayor prevalencia el quiste de plexo coroides en el rango de edad comprendido entre 20 y 34 años (37,9%), y en las gestantes mayores o igual a 35 años (45,5%), no así en las gestantes menores de 19 años (27,3%).

Tabla 3. Distribución de gestantes según marcadores ultrasonográficos y edad materna.

Marcadores Ultrasonográficos	< 19		20 - 34		≥ 35		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Pielectasia renal	1	9,1	9	15,5	0	0,0	10	12,5
Hiperecogenicidad de asas intestinales	4	36,4	15	25,9	2	18,2	21	26,3
Higroma quístico	3	27,3	8	13,8	1	9,1	12	15,0
Hipertelorismo.	0	0,0	1	1,7	2	18,2	3	3,8
Quiste de plexo coroides	3	27,3	22	37,9	5	45,5	30	37,5
Pliegue nugal	0	0,0	3	5,2	1	9,1	4	5,0
Total	11	100	58	100	11	100	80	100

$p = 0,247$

Al analizar la distribución de las gestantes según marcadores ultrasonográficos y resultados del estudio prenatal citogenético (Tabla 4), se obtuvo resultados con diferencia estadística significativa, siendo más notable como marcador ultrasonográfico en correspondencia con el resultado positivo, el quiste de plexo coroides (45,5%), al igual que para el estudio no realizado (56,7%), no así en el resultado negativo, en el cual prevalecieron la hiperecogenicidad de asas intestinales y el higroma quístico con igual porcentaje (30,8%).



Tabla 4. Distribución de gestantes según marcadores ultrasonográficos y resultados del estudio prenatal citogenético.

Marcadores Ultrasonográficos	Estudio citogenético prenatal						Total	
	Positivo		Negativo		No realizado		No	%
	No	%	No	%	No	%		
Pielectasia renal	1	9,1	5	12,8	4	13,3	10	12,5
Hiperecogenicidad de asas intestinales	3	27,3	12	30,8	6	20,0	21	23,3
Higroma quístico	0	0,0	12	30,8	0	0,0	12	15
Hipertelorismo	1	9,1	1	2,6	1	3,3	4	3,8
Quiste de plexo coroides	5	45,5	8	20,5	17	56,7	30	37,5
Pliegue nucal	1	9,1	1	2,6	2	6,7	4	5
Total	11	100	39	100	30	100	80	100

p = 0,017

Discusión:

La evaluación ecográfica de la anatomía fetal forma parte del control prenatal de rutina. Se postula que la detección de malformaciones congénitas permitiría planificar oportunamente el tratamiento neonatal, mejorando el pronóstico vital y funcional.^{25 -85}

Al analizar la distribución de las gestantes según edad, se constató que la prevalencia estuvo en el rango comprendido entre 20 y 34 años por ser esta la edad más frecuente y adecuada para la concepción, sin embargo, se observa una igualdad en las gestantes con edad menor de 19 años y mayor o igual a 35 (13,8%) debido a que en estas edades hay mayores riesgos en la gestación y es donde se deben encontrar un mayor número de alteraciones en el desarrollo fetal.

Resultados similares a los obtenidos por Miranda y colaboradores²⁴ en su estudio de pesquisaje ultrasonográfico de marcadores genéticos y malformaciones congénitas mayores en Camagüey. Según Theodora y col.²⁶ nos indica que la edad materna (> 35 años) viene a ser un factor de riesgo importante en la presencia de anomalías congénitas, si comparamos sus resultados con los obtenidos en el presente estudio de los 4 casos confirmados; 3 de los mismos presentan edades mayores a 35 años; es decir este estudio encuentra relación entre la edad de la madre y el incremento del riesgo de tener un hijo con anomalías congénitas.



En el estudio prevaleció como marcadores ultrasonográficos los quistes de plexo coroideo, resultados similares a los obtenidos por Varela y colaboradores²⁰ donde la Translucencia Nucal (TN) y los quistes del plexo coroideo son los marcadores ultrasonográficos del período fetal precoz de la gestación mayormente encontrados en los fetos de las gestantes analizadas. De igual manera, el estudio realizado por Illescas y colaboradores¹⁵, acerca de los marcadores ecográficos del período fetal precoz en la detección de aneuploidías fetales, en el Hospital San Carlos de Madrid, España, encontró que la TN, los quistes del plexo coroideo y el ductus venoso fueron los mayormente detectados con un número de casos de 72, 71 y 69, respectivamente. En el presente estudio se coincide con los quistes de plexo coroideo, no así con el resto de los marcadores.

En relación a la frecuencia de los quistes de plexo coroideo, de los cuales la literatura reporta una incidencia entre 0,6 y 3 % del total de los fetos examinados ultrasonográficamente, se ha planteado la benignidad de los mismos, sin embargo, también lo han asociado con aneuploidías del par 21 y 18.^{8, 20}

Se difieren a los trabajos de Victor Díaz y col.²⁷, donde se incluyeron gestantes de entre 11 y 14 semanas (CRL de 45 a 84 mm), en cuyos casos se encontró 5 fetos con translucencia nucal aumentada y 4 presentaron ductus venoso patológico, a los cuales sometió a la amniocentesis, y de quienes se confirmaron 3 cromosomopatías, refiriéndonos que la translucencia nucal y el ductus venoso son excelentes marcadores de cromosomopatías; resultados diferentes a los obtenidos en la presente investigación.

Varela y colaboradores²⁰ realizaron un estudio descriptivo transversal en gestantes de la provincia de Camagüey, durante los años 2012 a 2014, entre sus resultados se presenta que la translucencia nucal y los quistes de plexo coroideo se encontraron en el 60 % de los marcadores ultrasonográficos del período fetal precoz de la gestación, encontrándose relación de la translucencia nucal y la ausencia del hueso nasal con los resultados del estudio citogenético.

Desde el primer estudio en el que se detectaron por primera vez quistes de plexos coroideos (QPC) en el cerebro fetal tras una exploración ecográfica, se han practicado múltiples estudios que los relacionan con diferentes cromosomopatías, especialmente la Trisomía 18, sin embargo Ostlere et al²⁸ demostraron que hace falta la detección de 1000 casos de QPC aislados (tras la realización de 120.000 exploraciones ecográficas) para demostrar un riesgo de Trisomía 18 del 1%. Si los QPC aparecen aislados el riesgo de cromosomopatía es de 1/150, si aparecen asociados a otra



anomalía el riesgo se incrementa de 1 a 3. El riesgo no varía en función del tamaño, bilateralidad o edad gestacional de desaparición. La prevalencia de QPC aislados en fetos con Trisomía 18 es del 43% frente al 0.47% de la población general. Si aparecen junto a otra patología ecográfica la prevalencia es de 42.1% en fetos con Trisomía 18 frente al 0.024% en fetos con cariotipo normal.

Demasio et al ²⁹ demuestran en un meta-análisis de 8 estudios prospectivos, que en pacientes de bajo riesgo (edad < 35 años) la detección de QPC aislados incrementa el riesgo de Trisomía 18 pero no lo suficiente como para aconsejar la práctica de una prueba invasiva, debido al riesgo asociado de pérdida fetal inherente a la misma.

La Pielectasia renal es la dilatación leve de la pelvis renal, con o sin dilatación de los cálices, alteración que puede ser detectada mediante ultrasonografía prenatal. La pielectasia renal se detecta en 2,9% de los fetos evaluados (rango: 2-7%). Se recomienda clasificar a las pielectasias de acuerdo al grado de dilatación en leve (<10 mm), moderada (entre 11 y 15 mm) y severa (>15 mm). El manejo antenatal es conservador. La evaluación postnatal se basa en confirmar la dilatación, determinar la etiología y descartar obstrucción.³⁰

La importancia del diagnóstico antenatal de la dilatación de las vías urinarias radica en la posibilidad de instaurar un tratamiento precoz en el neonato. La falta de tratamiento apropiado puede conducir a la progresión de la pielectasia, infección urinaria, hematuria, hidronefrosis y deterioro de la función renal principalmente en el primer año de vida. El diagnóstico antenatal es medular, pues 80% de los recién nacidos con dilatación de la vía urinaria no tienen signos o síntomas sugerentes al nacimiento o en los primeros meses.³⁰

La dilatación de la vía urinaria puede ser de grado variable, desde una variante anatómica normal del desarrollo fetal, hasta una franca alteración anatómica y funcional. Se denomina pielectasia a una dilatación leve de la pelvis renal, con o sin dilatación de los cálices renales; mientras que hidronefrosis corresponde a una dilatación de mayor magnitud y siempre compromete los cálices renales.³⁰

Benacerraf ³¹ y Brunisholz ³² definieron al marcador visualización de estructuras colectoras y dilatación de las pelvis renales, como una pelvis renal con diámetro antero posterior igual a 4mm o mayor entre las 16 y 20 semanas, igual a 5mm o mayor entre las 20 a 30 semanas e igual a



7mm, o mayor en el período de las 30 a 40 semanas, por lo que se describió la posibilidad de asociación entre la dilatación piélica ligera y el síndrome de Down. ³³

Corteville ³⁴ no confirma esta asociación en ausencia de otros factores de riesgo como la edad materna avanzada, los valores de alfafetoproteína en suero maternos bajo u otras anomalías estructurales en el feto. En este estudio los casos de visualización de estructuras colectoras entre 4 y 5mm y dilatación de las pelvis renales mayores de 5mm fueron asociados mayormente con varones que presentaban valva posterior y en un caso con alteraciones estructurales, entre ellas, la dilatación de la pelvis renal asociada con síndrome de Down.

La asociación de hiperecogenicidad intestinal y Síndrome de Down fue descrita por Nyberg ³⁵ y fue confirmado por Bromlery ²³ Oliva ³⁶ observó este signo en tres fetos a término y los recién nacidos fueron normales. En los casos encontrados con hiperecogenicidad intestinal en el presente estudio no se asociaron con Síndrome de Down.

Comas ³⁷ y Jun Le ³⁸ plantean que a partir de la octava semana de la gestación se establece el momento óptimo para realizar el estudio ecográfico precoz, ya que es a partir de esa edad gestacional que se puede obtener una definición óptima de la anatomía embrionaria fetal y una aceptable y demostrada eficiencia en la detección de algunas anomalías estructurales, aunque también se pueden detectar anomalías de carácter transitorio.

Nicolaidis ³⁹ establece el cálculo de riesgo de cromosomopatías a partir del riesgo para la edad materna y la translucencia nucal (TN), ya que se observa que cuando esta es mayor de 3 mm o igual, la incidencia de alteraciones cromosómicas es 24 veces superior a la esperada para la edad materna y cinco veces menor que la esperada cuando la medida es inferior a 3 mm, el mismo autor demostró que cuando la TN era superior a 3 mm, la incidencia de alteraciones cromosómicas fue de 35 %.

La frecuencia de anomalías cromosómicas asociadas con hallazgos ultrasonográficos anormales varía entre 0,3-65% en dependencia del tipo de anomalías ultrasonográficas descubiertas y si resultan mayores o menores. Con la presencia de una sola anatomía estructural mayor hay una incidencia del 30 % de anomalías cromosómicas, la que aumenta a 60-70 % cuando se hallan tres anomalías mayores o más. Por otra parte, si el examen resulta normal hay una disminución de 2-3 veces en la incidencia de anomalías cromosómicas, según lo reportado por Ott. ⁴⁰



Según Conny Nazario Redondo y col.⁴¹ La evaluación ecográfica del primer trimestre (11+0 a 13+6 semanas) constituye actualmente una de las herramientas fundamentales en el manejo de toda paciente obstétrica. Es el mejor ejemplo de tamizaje para el cálculo de riesgo de anomalías cromosómicas, el mismo que contrasta con el presente estudio ya que los casos con diagnóstico presuntivo y luego confirmados se encontraron en el segundo trimestre de gestación.

En relación a los valores obtenidos en el análisis de la relación existente entre los quistes del plexo coroideo (QPC) y el resultado del diagnóstico prenatal citogenético en el período de investigación, se encontró relación estadística significativa, al respecto la literatura especializada plantea que tienen una relación con aneuploidías de los cromosomas 18 y 21, fundamentalmente.⁴²

La sensibilidad de la ecografía para la detección de malformaciones fetales, según diversos autores, es muy variable. La experiencia del ecografista es fundamental, así encontramos resultados diferentes según la persona que practique la exploración. La obtención de resultados óptimos exige el cumplimiento de las siguientes condiciones: buena formación del ecografista, aparatos de ecografía de alta resolución, condiciones maternas favorables, realización de la exploración en el momento adecuado, conocer los resultados perinatales (feed-back).⁴³

Es fundamental que el diagnóstico etiológico de la anomalía congénita tenga una alta precisión. Consideramos que los estándares actuales de calidad exigen que el tecnólogo calificado pueda interpretar correctamente alrededor de un 90% de las imágenes en los anexos femeninos encontrados, asumiendo una sensibilidad para malformaciones congénitas muy cercano al 90%, aunque en este caso se sacrifique relativamente la especificidad.⁴⁴

Un grupo importante de autores están de acuerdo con que muchas de las indicaciones para estudio prenatal citogenético se basan en la combinación de un marcador suave más el pliegue nucal (PN) aumentado, la existencia de dos marcadores o más, o simplemente una anomalía estructural mayor que justifique la indicación del proceder invasivo.

Este estudio ha mostrado la utilidad de los marcadores ecográficos positivos del segundo trimestre en nuestro medio, como indicadores de riesgo de cromosopatías. Lo anterior conlleva a



determinar si el diagnóstico citogenético prenatal tiene indicación médica precisa, al modificar los riesgos individuales establecidos a priori. ^{6, 10,11, 16, 18, 44}

Conclusiones:

El estudio de gestantes con presencia previa de marcadores ultrasonográficos visualizados por ultrasonografía en los diferentes niveles de atención del Programa Prenatal de Genética ha contribuido a la determinación y reducción de la incidencia de nacimientos con aberraciones cromosómicas, permitiendo ofrecer a las gestantes el Diagnóstico Prenatal Citogenético, con impacto positivo en los indicadores maternos infantiles, tal impacto se ha acrecentado debido a las tendencias demográficas de la natalidad en la población cubana, existiendo asociación entre los marcadores ultrasonográficos y el estudio citogenético positivo, siendo más notable como marcador ultrasonográfico en correspondencia con este resultado el quiste de plexo coroides, prevaleciendo los marcadores ultrasonográficos en el segundo trimestre de la gestación.

Referencias bibliográficas:

1. Schenone M, Samson J, Suhag A, Jenkins L, Mari G. A non-invasive method to predict fetal lung maturity using fetal pulmonary artery Doppler wave acceleration time/ejection time ratio. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206 (Suppl):S170.
2. Huaman Guerrero, Moisés. Medicina Fetal: actualidad. *Rev. peru. ginecol. obstet.* [online]. 2016, vol.62, n.2 [citado 2017-05-27], pp. 183-187. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000200006&lng=es&nrm=iso>.ISSN 2304-5132
3. Hernán Muñoz S, Horacio Aiello, Ximena Ortega F, Marcelo Pietrani, Francisco Guerra B, Mauricio Herrera M, Daniela Prayer. Consenso Latinoamericano sobre Resonancia Magnética Fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2013;78(2):139-41.
4. Delgadillo Penadillo AC. Valor predictivo del diagnóstico ultrasonográfico en la detección de anomalías congénitas más frecuentes en gestantes de 11 a 14 semanas atendidas en la unidad básica de atención primaria de salud - Barranco (UBAP-ESSALUD) durante el periodo enero - marzo del año 2013. Tesis. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima - Perú, 2015.
5. Gil MM, Revello R, Poon IC, Akolekar R, Nicolaidis KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jan;47:45-52. doi: 10.1002/uog.15783.
6. Blanco Pérez Irenia, Mitjans Torres María del Carmen, Miñoso Pérez Sahily, Socarrás Gómez Ada. Alteraciones cromosómicas diagnosticadas en sangre periférica. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2013 Dic [citado 2017 Mayo 27] ; 17(6): 130-139. Disponible en:



- http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000600013&lng=es
7. Quiñones OL, Quintana J, Méndez LA, Barrios A, Suárez U, García M, Del Sol M. Frecuencias de reordenamientos cromosómicos estructurales acorde a las indicaciones para estudios citogenéticos prenatales y postnatales. Rev Cubana Genet Comunit. [internet]. 2010 [citado 2013 Jun 28]; 4(3): [aprox. 7 p.] Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v4n3/rcgc060310.pdf>
 8. González García R, Maza Blanes MÁ, Oliva López Y, Menéndez García R. Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético mediante la amniocentesis en Minas de Matahambre. Rev Ciencias Médicas [revista en la Internet]. 2013 Jun [citado 2013 Jun 28]; 17(3): 69-79. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000300008&lng=es
 9. Donoso Bernales B, Oyarzún Ebensperger E. Anomalías congénitas. Medwave [revista en la Internet] 2012 Oct [citado 2013 Jun 28]; 12(9). Disponible: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Practica/5537>
 10. Méndez Rosado LA, Nodarse Rodríguez A, Morales Rodríguez E, Barrios Martínez A, Soriano Torres M, Castelvi López A. Diagnóstico prenatal citogenético mediante la hibridación in situ con fluorescencia. Rev Cubana Obstet Ginecol [revista en la Internet]. 2012 Mar [citado 2017 Jan 26]; 38(1): 1-10. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000100001&lng=es
 11. Madan K. Balanced complex chromosome rearrangements: reproductive aspects. A review. Am J Med Genet A. 2012;158A(4):947-63. doi: 10.1002/ajmg.a.35220.
 12. Bastos R, Ramalho C, Dória S. [Prevalence of chromosomal abnormalities in spontaneous abortions or fetal deaths]. Acta Médica Port. 2014;27(1):42-8.
 13. Morris CR, Haigh S, Cuthbert G, Crosier M, Harding F, Wolstenholme J. Origin of trisomy: no evidence to support the ovarian mosaicism theory. Prenat Diagn. 2012;32(7):668-73. doi: 10.1002/pd.3885.
 14. Donoso SE. Salud materna, perinatal e infantil: Chile 2000-2010. Rev. chil. obstet. ginecol. [revista en la Internet]. 2013 [citado 2013 Jun 28]; 78(1): 1-3. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262013000100001&lng=es
 15. Illescas M Tamara, Coronado M Pluvio Jesús, Ortega H María Dolores, Soler R Patricia, Costa M Gloria, Montalvo M Joaquín. Estudio descriptivo del cribado de cromosopatías en el primer trimestre de la gestación, en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, España. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2011 [citado 2017 Mayo 27]; 76(5): 318-324. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262011000500006&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262011000500006>.
 16. Pimentel Benítez HI, Martín Cuesta N, García Borrego A, Gómez Benítez Z, Angulo Cebada E, Iglesias Carnot HE. Trastornos de la fertilidad y aberraciones cromosómicas asociadas. AMC [revista en la Internet]. 2011 Oct [citado 2013 Jun 28]; 15(5): 791-801. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552011000500003&lng=es
 17. Martín Cuesta NH, Pimentel Benítez HI, Conde Ramírez A. Cromosopatías detectadas en el Laboratorio de Citogenética de Camagüey. AMC [Internet]. Nov-Dic 2010 [citado 10 May 2012]; 14(6): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v14n6/amc020610.pdf>



18. Nodarse Rodríguez A; Llanusa Ruiz C; Castillo Sánchez Y; Sánchez Lombana R; Carrillo Bermúdez L; Peña Abreu R. Marcadores ecográficos del segundo trimestre como indicadores de riesgo de cromosopatías. Rev Cubana Obstet Ginecol [revista en la Internet]. 2009 Mar [citado 2017 Ene 26]; 35(4): 1-10. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol35_4_09/gin10409.htm
19. Pérez-Moneo P Patricia, Aparicio N Belén, Blanca R Taqua, Badía A Paloma, García M Cristina, Balanza C Reyes. Rol de los marcadores ecográficos secundarios de primer trimestre para la detección de trisomía 21. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2016 Ago [citado 2017 Mayo 27]; 81(4): 297-301. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262016000400005&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262016000400005>.
20. Varela Iraola S, Pérez de Zayas K, Pimentel Benítez HI, Cruz Morales M, Fernández Lastre MD. Marcadores ultrasonográficos como signos predictivos de cromosopatías en el período fetal precoz. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2016; 41(5). Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/691>
21. Falcón Fonte Yusnelys, Cabrera Rodríguez Niurka, Morejón Hernández Griselda, Cruz Miranda Antonio Eduardo, Pérez Rodríguez Dianelys. Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2015 Dic [citado 2018 Sep 30]; 19(6): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000600014&lng=es
22. Moreno Massip H, Gamboa Varona A, Cedeño Aparicio N, Cabrera Garcés A, Meriño Pérez G, Mendoza Del Toro Y. Diagnóstico Prenatal Citogenético en la provincia Granma. 2008-2010. Rev Cubana Genet Comunit. 2013;7(2):19-22
23. 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 2002; 21: 1087-1096. Breen JL. 1970. A 21 year survey of 654 ectopic pregnancies. Am J Obstet Gynecol.; 160:1004.
24. Miranda Rosales Filiberto, Mirón Folgoso Cynara, Balaguer Burón Arnaldo, Iglesias Vidal Eida, Pérez González Idalmís, Cento Pernas Deborah. Pesquisaje ultrasonográfico de marcadores genéticos y malformaciones congénitas mayores. AMC [Internet]. 2012 Jun [citado 2018 Oct 27]; 16(3): 295-309. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000300007&lng=es
25. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, d'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan;45(1):16-26. doi: 10.1002/uog.14636.
26. Theodora M, Antsaklis A, Antsaklis P, Blanas K, Daskalakis G, Sindos M, Papantoniou N. Fetal loss following second trimester amniocentesis. Who is at greater risk? How to counsel pregnant women? J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(4):590-5. doi: 10.3109/14767058.2015.1012061
27. Díaz V, Guevara R et Brito J. Translucencia nucal fetal y ductus venosus como marcadores ecográficos de cromosomopatías. Invest. clín v.49 n.4 Maracaibo dic. 2008. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0535-51332008000400007&script=sci_arttext, Accesado el 10 de Setiembre del 2018



28. Ostlere SJ, Irving HC, Lilford RJ. A prospective study of the incidence and significance of fetal choroid plexus cysts. *Prenat Diagn* 1989;9:205-211.
29. Demasio K, canterino J, Ananth C, Fernandez C, Smulian J, Vintzileos A. Isolated choroid plexus cyst in low-risk women less than 35 years old. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:813-817
30. Orellana R. Manuel, Baquedano D. Paulina, Carvajal C. Jorge. Diagnóstico y manejo de la pielectasia fetal. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [Internet]. 2004 [citado 2018 Oct 28]; 69(6): 476-482. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262004000600013&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262004000600013>.
31. Benacerraf BR, Mandel JI, Stroff BL. Fetal Pyelectasis: A possible association with Down syndrome. *Obstet Gynec.* 2006; 76:158.
32. Brunisbolz Y. Prenatal diagnosis of urinary malformation: Results in a serie of 93 consecutive cases. *Swiss Med Week.* 2005; 131:95-8.
33. Palomaki Glenn EBS. Prenatal Screening for Down syndrome. American College of medical Genetics Standards and Guidelines for clinical genetics laboratories. *Obstet and Gynec.* 2007; 87:24-36.
34. Corteville JE, Dicke JM, Crane IJP. Fetal Pyelectasis and Down syndrome: Is genetic amniocentesis warranted? *Obstet and Gynec.* 2005; 79:770.
35. Nyberg DA, Lyng PC, Filly RA. Treated abortion: Sonographic distinction of normal and abnormal gestational sacs. *Radiology.* 2006; 158:397-407.
36. Oliva Rodríguez JA. Ultrasonografía diagnóstica fetal, obstet y ginec. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2010.
37. Comas C, Martínez JM, Puerto B. Estudio Ecográfico transvaginal en el 1er trimestre de la gestación. Valor predictivo de los marcadores ecográficos en el diagnóstico prenatal de aneuploidias. Resultados Preliminares. *Prog Diag Prenat.* 2004; 6(4):225-35.
38. Jun Le. Prenatal ultrasound findings of fetal neoplasm. *Korean J Radiol.* 2002; 3(1):64-73.
39. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynec.* 2004;7: 191-205.
40. Ott W, Taysi K. Obstetric ultrasonographic findings and fetal chromosomal abnormalities: refining the association. *Am J Obstet Gynec.* 2007; 184:1414.
41. Nazario-Redondo Conny, Ventura-Laveriano Jéssica, Flores-Molina Édgar, Ventura Walter. La importancia de la ecografía a las 11+0 a 13+6 semanas de embarazo: actualización. *An. Fac. med.* [Internet]. 2011 Jul [citado 2018 Oct 28]; 72(3): 211-215. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832011000300010&lng=es.
42. Campbell S. A Short History of Sonography in Obstetrics and Gynaecology. See Facts Views Vis Obygn [revista en internet]. 2013 [citado 8 de abril 2018]; 5(3): 213-229. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987368/>
43. Gallego Chinillach M. El ángulo ilíaco como marcador de trisomía 21. Tesis. Universitat De Valencia. España. 2009



44. Gómez A, Prieto MA, Cid MJ, López MJ, Ávila S, Repollés M. Cribado contingente para la detección de trisomía 21 en el primer trimestre de la gestación mediante marcadores ecográficos de segunda línea. *Prog Obstet Ginecol*. 2013; 56(3):129-34.
45. Mora AP, Paredes D, Rodríguez O, Quispe E, Chavesta F, Klein de Zihelboim E, De Michelena M. Anomalías cromosómicas en abortos espontáneos. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2016;62(2):141-51.
http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/view/1897/pdf_370
46. G MH, Isabel M, Michelena Q De, St B, J MH. Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas Biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis para cariotipo fetal. *Controv EN Ginecol Y Obstet [Internet]*. 2016; 269-77. Available from: <http://www.redalyc.org/pdf/3234/323448377009.pdf>
47. Wah YM, Leung TY, Cheng YK, Sahota DS. Procedure-related fetal loss following chorionic villus sampling after first-trimester aneuploidy screening. *Fetal Diagn Ther*. 2016 Jul 12 (Publicación electrónica previa a impresión). <http://www.karger.com/Article/Abstract/447538>
48. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Control Prenatal. Guía de Práctica Clínica. 2016;48. Available from: http://instituciones.msp.gob.ec/images/Documentos/Guia_Control_Prenatal.pdf
49. Cowan L, Norton M, Goldman S, Flessel M, Jelliffe-Pawlowski L, Towner D, Currier R. Amniocentesis does not increase the risk of miscarriage in patients with positive prenatal screening. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;350:212(1),S184. [http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(14\)01451-3/pdf](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(14)01451-3/pdf)