



**TESIS DOCTORAL**

**UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA FETAL DE LA  
20ª SEMANA PARA EL DIAGNÓSTICO Y  
MANEJO DE LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS  
EN EL ÁREA DE SALUD DE BADAJOZ**

**RAFAEL AYUSO VELASCO**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**2.013**

**UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA FETAL DE LA 20ª SEMANA PARA EL  
DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN EL ÁREA  
DE SALUD DE BADAJOZ**

**Rafael Ayuso Velasco**

**2.013**



**TESIS DOCTORAL**

**UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA FETAL DE LA  
20ª SEMANA PARA EL DIAGNÓSTICO Y  
MANEJO DE LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS  
EN EL ÁREA DE SALUD DE BADAJOZ**

**RAFAEL AYUSO VELASCO**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**Conformidad del Director:**

**Fdo:** Dr Emilio Blesa Sánchez

**2.013**



# AGRADECIMIENTOS



Quiero dar las gracias a todas las personas que me han ayudado a que este proyecto haya sido posible. En primer lugar al Dr. Emilio Blesa Sánchez, como tutor y maestro en mi período de Médico Interno Residente y actual Director de esta Tesis Doctoral. Porque siempre me ha motivado para ser mejor profesional, investigador e intentar superarme en mi trabajo, sin dejar de seguir aprendiendo día a día.

A mi familia, sobre todo a mis padres, que desde que era niño se han esforzado en enseñarme y educarme para llegar a ser la persona y el profesional que soy.

A mi mujer, Sara, que siempre ha estado a mi lado, en los buenos y en los malos momentos, dándome su apoyo y enseñándome los valores de la vida, este trabajo lleva una parte de ella en cada página.

A las personas que me han ayudado compartiendo sus conocimientos y consiguiendo información para la realización de esta Tesis. A todos ellos, gracias.



# RESUMEN



## **RESUMEN**

**Objetivos:** La ecografía es una de las herramientas más importantes para el diagnóstico prenatal de las malformaciones congénitas. Sin embargo, no todos estos defectos son detectados en el feto, ni todos estos hallazgos se confirman en el neonato o ni siquiera pueden confirmarse si se produce la interrupción de la gestación. El equipo de diagnóstico prenatal debe conocer los detalles de estos hallazgos ecográficos fetales para participar en el asesoramiento a los padres a efectos de continuar o no el embarazo, así como de planificar el tratamiento pre y postnatal. Los objetivos de nuestro estudio son: conocer la incidencia de las malformaciones congénitas detectadas con la ecografía del 2º trimestre, cuántos de estos diagnósticos se confirman al nacimiento y cuál es la utilidad de esta prueba a la hora de informar a los padres.

**Pacientes y métodos:** Se revisan los informes ecográficos prenatales del 2º trimestre realizados entre enero de 2005 y julio de 2009, recogiendo los hallazgos ecográficos y la edad materna y gestacional. A continuación, se anotan la evolución de las alteraciones de los fetos y el número de abortos espontáneos y voluntarios. Por último se comprueba el diagnóstico en las historias de los neonatos.

**Resultados:** De las 10.256 ecografías realizadas en torno a la 20ª semana de gestación que constituyen la muestra, se recogen 637 fetos (6'22%) y un total de 703 alteraciones ecográficas. Los 335 defectos fetales que pueden estudiarse consisten en: 184 malformaciones urológicas (54'9%), 84 neurológicas (25%), 21 cardíacas (6'3%), 18 esqueléticas (5'4%), 14 digestivas (4'2%), 6 torácicas (1'8%), 4 malformaciones máxilo-faciales (1'2%), el teratoma sacro-coccígeo (0'3%) y la ascitis (0'3%). De estas anomalías, 34 finalizan en aborto voluntario y 17 en espontáneo. En los RN, se ha podido confirmar los defectos sospechados en 67 casos, aunque algunos de ellos no son totalmente exactos, de los cuales: 52 son uropatías (27'7% del total de alteraciones

urológicas revisadas), 7 anomalías esqueléticas (43'8%), 3 cardíacas (13%), 2 torácicas (28'6%), 1 malformación digestiva (7'1%), 1 neurológica (1'2%), el teratoma y ninguna anomalía máxilo-facial.

**Conclusiones:** La incidencia de defectos congénitos fetales detectados en nuestro Hospital es comparable a la de otros autores. Su evolución es favorable en una gran parte de ellas, sobre todo en las pielectasias y los quistes de plexos coroideos. El índice de detección de la ecografía prenatal de la 20ª SEG para las malformaciones congénitas en nuestro Centro es similar a la media de la bibliografía consultada. Por todo ello, aún reconociendo la utilidad de esta prueba, los falsos positivos y la evolución favorable en un alto porcentaje de fetos, nos deben hacer ser extraordinariamente prudentes a la hora de asesorar la continuidad de la gestación y la indicación o no de intervención sobre el feto.

## **ABSTRACT**

**Aims:** The ultrasound is one of the most important tools in the prenatal diagnosis of the congenital malformations. The prenatal diagnosis team should know the details of these ultrasound findings to participate in advising parents about the continuation of the pregnancy, as well as to plan the prenatal and postnatal treatment. Our aims are: to determine the incidence of congenital anomalies detected with ultrasound in the second trimester, the number of these diagnoses which is confirmed at birth and what is the usefulness of this test when advising parents.

**Patients and methods:** We reviewed the prenatal ultrasound in 2nd trimester reports made from January 2005 to July 2009. We note the ultrasound findings, the maternal and gestational age. The evolution of anomalies of the fetuses and the number of

spontaneous and volunteers abortions are registred. Finally, the diagnoses are checked in the newborns.

**Results:** Of the 10,256 ultrasounds performed around the 20<sup>th</sup> week of gestation that constitute the sample, 637 fetuses (6'22%) have a total of 702 anomalies. Only 335 defects are studied: 184 urological malformations (54'9%), 84 neurological malformations (25%), 21 cardiac defects (6'3%), 18 skeletal abnormalities (5'4%), 14 digestives malformations (4'2%), 6 thoracic anomalies (1'8%), 4 facial defects (1'2%), a teratoma sacro-cocccígeo (0'3%) and 1 ascites (0'3%). Thirty-four of these anomalies end as termination of pregnancy and 17 as spontaneous abortion. Diagnosis has been confirmed in 67 newborns: 52 uropathies (27'7% of all urological abnormalities checked), 7 skeletal anomalies (43'8%), 3 cardiac defects (13%), 2 thoracic malformations (28'6%), 1 digestive abnormalitie (7'1%), 1 neurological defect (1'2%) and the teratoma.

**Conclusions:** The incidence of fetal birth defects in our hospital is comparable to that of other authors. Their evolution is favorable in most of them, specially in pyelectasis and choroid plexus cysts. The detection rate of prenatal ultrasound of the 20<sup>th</sup> week for congenital malformations in our center is similar to the average of literature. We recognize the usefulness of this test but, the false positive and favorable developments in a high percentage of fetuses, make us to be cautious to advise the continuation of pregnancy and the indication of treatment.



# ÍNDICE



<b>ÍNDICE.....</b>	<b>Página</b>
<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>17</b>
<b>1. - INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>21</b>
<b>1.1. – Diagnóstico prenatal.....</b>	<b>23</b>
<b>1.1.1. – Introducción.....</b>	<b>23</b>
<b>1.1.2. – Indicaciones del diagnóstico prenatal.....</b>	<b>24</b>
<b>1.1.3. – Tipos de pruebas de diagnóstico prenatal.....</b>	<b>25</b>
<b>1.1.3.1. – Pruebas invasivas.....</b>	<b>25</b>
<b>1.1.3.2. – Pruebas no invasivas .....</b>	<b>28</b>
<b>1.1.4. – “Screening” del 1<sup>er</sup> trimestre.....</b>	<b>29</b>
<b>1.1.4.1. – Determinaciones bioquímicas en sangre materna....</b>	<b>30</b>
<b>1.1.4.2. – Ecografía del 1<sup>er</sup> trimestre .....</b>	<b>30</b>
<b>1.1.5. – “Screening” del 2<sup>o</sup> trimestre .....</b>	<b>39</b>
<b>1.1.5.1. – Marcadores séricos del 2<sup>o</sup> trimestre.....</b>	<b>39</b>
<b>1.1.5.2. – Ecografía del 2<sup>o</sup> trimestre .....</b>	<b>40</b>
<b>1.1.6. – Ecografía del 3<sup>er</sup> trimestre .....</b>	<b>51</b>
<b>1.1.7. – Sensibilidad y especificidad de la ecografía prenatal.....</b>	<b>53</b>
<b>1.1.7.1. – Primer trimestre .....</b>	<b>53</b>
<b>1.1.7.2. – Segundo trimestre.....</b>	<b>54</b>
<b>1.1.7.3. – Tercer trimestre.....</b>	<b>55</b>
<b>1.2. – Defectos congénitos. Malformaciones.....</b>	<b>56</b>
<b>1.2.1. – Introducción.....</b>	<b>56</b>
<b>1.2.2. – Clasificación .....</b>	<b>56</b>
<b>1.2.2.1. – Malformación.....</b>	<b>57</b>
<b>1.2.2.2. – Deformación.....</b>	<b>58</b>

1.2.2.3. – Disrupción .....	60
1.2.2.4. – Displasia.....	60
1.2.3. – Patrones de agrupación. Anomalías fetales múltiples.....	61
1.2.3.1. – Defecto de campo .....	61
1.2.3.2. – Secuencia .....	62
1.2.3.3. – Síndrome .....	63
1.2.3.4. – Asociación.....	63
1.2.4. – Incidencia de las malformaciones congénitas .....	64
1.2.5. – Etiología de las malformaciones congénitas.....	64
1.2.5.1. – Causas genéticas .....	65
1.2.5.2. – Teratógenos .....	70
1.3. – Actitud ante el feto con alteraciones detectadas en el 2º trimestre ....	74
1.3.1. – Estrategia con las malformaciones.....	74
1.3.2. – Interrupción Voluntaria del Embarazo.....	74
1.3.3. – Sitio, forma y momento del parto .....	75
1.3.4. – Cirugía fetal .....	76
1.3.4.1. – Hernia diafragmática congénita.....	77
1.3.4.2. – Defectos cardíacos .....	78
1.3.4.3. – Obstrucción de la vía urinaria inferior .....	79
1.3.4.4. – Teratoma sacro-coccígeo.....	80
1.3.4.5. – Malformación adenomatoidea quística pulmonar ...	81
1.3.4.6. – Intervenciones en gemelos monocoriónicos.....	81
1.3.4.7. – Mielomeningocele .....	82
1.3.5. – Procedimiento EXIT .....	83
1.3.5.1. – Requerimientos del EXIT .....	84

1.3.5.2. – Usos del EXIT .....	84
1.3.5.3. – Complicaciones del EXIT .....	86
2. – OBJETIVOS .....	89
3. – MATERIAL Y MÉTODOS .....	93
3.1. – Población de estudio .....	95
3.1.1. – Población de referencia .....	95
3.1.2. - Población de muestreo .....	95
3.1.2.1. – Criterios de inclusión.....	95
3.1.2.2. – Criterios de exclusión .....	95
3.1.2.3. – Muestra.....	96
3.2. – Fuentes de información .....	96
3.3. – Tipo de estudio .....	96
3.4. – Ámbito de estudio .....	96
3.4.1. – Ámbito geográfico .....	96
3.4.1. – Ámbito temporal.....	97
3.5. – Variables de estudio .....	97
3.5.1. – Variables cuantitativas continuas .....	97
3.5.2. – Variables cuantitativas dicotómicas .....	98
3.5.3. – Variables cualitativas nominales.....	98
3.6. – Estudio estadístico .....	98
4. – RESULTADOS .....	99
4.1. – Malformaciones urológicas.....	109
4.2. – Malformaciones neurológicas .....	114
4.3. – Malformaciones cardíacas .....	117
4.4. – Malformaciones esqueléticas .....	119

4.5. – Malformaciones digestivas y de la pared abdominal .....	123
4.6. – Malformaciones torácicas y pulmonares.....	126
4.7. – Malformaciones máxilo-faciales.....	128
4.8. – Otras malformaciones .....	130
5. – DISCUSIÓN.....	131
5.1. – Malformaciones urológicas.....	136
5.2. – Malformaciones neurológicas.....	140
5.3. – Malformaciones cardíacas .....	146
5.4. – Malformaciones esqueléticas .....	150
5.5. – Malformaciones digestivas y de la pared abdominal .....	154
5.6. – Malformaciones torácicas y pulmonares.....	158
5.7. – Malformaciones máxilo-faciales.....	160
5.8. – Otras malformaciones .....	162
5.9. – Total de las malformaciones .....	162
6. – CONCLUSIONES .....	167
7. – LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	171
8. – FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	175
9. – BIBLIOGRAFÍA .....	179

# ABREVIATURAS



**ACOG:** American College of Obstetricians and Gynecologists.

**ACR:** American College of Radiology.

**ADAM-12:** A Disintegrin And Metallprotease 12.

**ADN:** ácido desoxirribonucleico.

**AE:** atresia de esófago.

**AFMF:** ángulo frontomaxilar facial.

**AFP:** alfa-fetoproteína.

**AIUM:** American Institute of Ultrasound in Medicine

**β-hCG:** subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana.

**CIUR:** crecimiento intrauterino retardado.

**DP:** diagnóstico prenatal.

**DV:** “ductus venosus”, conducto venoso o de Arancio.

**ECMO:** Oxigenación con Membrana Extracorpórea.

**EPU:** estenosis pieloureteral.

**EXIT:** ex utero intrapartum treatment (tratamiento intraparto ex utero).

**FL:** fisura labial.

**FP:** fisura palatina.

**FTE:** fistula tráqueo-esofágica.

**IVE:** interrupción voluntaria del embarazo.

**HDC:** hernia diafragmática congénita.

**HN:** hueso nasal.

**LA:** líquido amniótico.

**LHR:** índice pulmón-cabeza o “lung-to-head ratio”.

**MAQP:** malformación adenomatoidea quística pulmonar.

**MCAP:** malformación congénita de la vía aérea pulmonar.

**MMC:** mielomeningocele.

**OMS:** Organización mundial de la Salud.

**PAPP-A:** proteína A plasmática asociada a la gestación.

**PR:** pelvis renal.

**QPC:** quiste de plexos coroideos.

**RN:** recién nacido.

**RT:** regurgitación tricuspídea.

**RVU:** reflujo vésico-ureteral.

**SEG:** semanas de edad gestacional.

**SNC:** sistema nervioso central.  
**STFF:** síndrome de transfusión feto-fetal.  
**TN:** translucencia nual.  
**TSC:** teratoma sacrococcígeo.  
**Trisomía 13:** síndrome de Patau.  
**Trisomía 18:** síndrome de Edwards.  
**Trisomía 21:** síndrome de Down.  
**uE3:** estriol no conjugado.  
**VPP:** valor predictivo positivo.  
**VUP:** válvulas de uretra posterior.

# 1. - INTRODUCCIÓN



## 1.1. – DIAGNÓSTICO PRENATAL

### 1.1.1. – Introducción

Las anomalías estructurales representan la primera causa de muerte prenatal (20% – 25 %), están relacionadas con una alta morbilidad neo y postnatal <sup>(1)</sup>. En los últimos 20 años, debido al avance de las investigaciones médicas y la introducción de nuevas tecnologías, se ha logrado un mayor conocimiento del feto, el cual ha posibilitado un diagnóstico prenatal (DP) de un gran número de defectos congénitos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el DP como la detección de cualquier defecto congénito del feto. Es decir: el diagnóstico de *cualquier anomalía en el desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer (aunque puede manifestarse más tarde) externa, interna, familiar o esporádicamente, con carácter hereditario o no y única o múltiple*. Según esta definición, la incidencia exacta de las malformaciones congénitas es muy difícil porque depende de la edad a la que se realice la exploración, de la experiencia del explorador, de la definición de anomalía que se emplee, del tipo de reconocimiento que se realice y de las variaciones étnicas, sociales y geográficas <sup>(2)</sup>.

El DP no se limita a la detección de las anomalías fetales ni a la posibilidad de una interrupción voluntaria del embarazo (IVE) en el caso de fetos con malformaciones. Sus objetivos también incluyen el consejo genético previo a la gestación, que se imparte a una pareja con riesgo de tener un hijo con un determinado defecto, ya que se les informa de la posibilidad de conocer la presencia o ausencia de dicha alteración en el feto. Antes de que existiera esta opción, muchas parejas renunciaban a tener descendencia. Sin embargo hoy en día, la medicina ofrece esta alternativa de detectar

una determinada enfermedad durante el embarazo. Por lo tanto, este diagnóstico proporciona información, seguridad y reducción de la ansiedad en las parejas que tengan un feto con riesgo de padecer un determinado defecto congénito <sup>(3)</sup>.

Actualmente, el DP incluye un conjunto de pruebas obstétricas que pueden ser invasivas (biopsia corial, amniocentesis, fetoscopia y cordocentesis) o no invasivas (la ecografía fetal y el análisis de sangre materna) respectivamente, dependiendo de si se aborda o no el medio intrauterino. Las primeras se emplean sólo cuando existe un riesgo superior al de otras gestantes, de que el feto sea portador de una alteración congénita. Requieren una muestra fetal, lo cual añade un posible compromiso de su bienestar pudiendo desencadenar la pérdida fetal (riesgo aproximado de cada prueba del 1% - 2%). A causa de esta posibilidad, algunas gestantes rehúsan estas pruebas, a pesar de estar altamente recomendadas <sup>(3)</sup>.

### **1.1.2. – Indicaciones del diagnóstico prenatal**

El DP está indicado en las siguientes situaciones <sup>(4)</sup>:

- La edad materna es mayor de 35 años.
- Existe un progenitor portador de una translocación cromosómica, enfermedad autosómica recesiva o ligada al sexo.
- Existe un hijo previo afectado de una trisomía autosómica.
- Existe un hijo previo afectado de defectos del tubo neural.
- Se detecta un aumento de la alfa-fetoproteína (AFP) en el suero materno.
- Se detecta una disminución de la AFP con un aumento de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG) en sangre materna.
- La madre ha tenido abortos espontáneos de repetición.

- Existen antecedentes familiares de algún defecto congénito que pueda diagnosticarse o excluirse mediante análisis bioquímico o de ADN.
- La madre presenta una angustia exagerada.

### 1.1.3. – Tipos de pruebas de diagnóstico prenatal

#### 1.1.3.1. – Pruebas invasivas (del medio intrauterino)

##### 1.1.3.1.1. – Biopsia corial

La biopsia de las vellosidades coriales se practica por vía vaginal bajo control ecográfico, con un aparato de alta resolución a tiempo real mediante aspiración a través de un catéter flexible o por punción transabdominal del corion frondoso, debiendo extraerse 5 – 10 mg de vellosidad para el examen citogenético. La muestra se puede obtener entre la 9ª y la 12ª semana de edad gestacional (SEG) (normalmente entre la 11ª y la 12ª). Permite estudios cromosómicos del ADN y enzimáticos <sup>(5)</sup>. Esta prueba presenta una serie de ventajas y de inconvenientes (Tabla I) <sup>(4)</sup>:

**Tabla I:** Ventajas e inconvenientes de la biopsia corial

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Es útil en gestaciones avanzadas “urgentes”.	El procesado y transporte de la muestra es muy especializado.
Puede hacerse por vía transabdominal o vaginal según las situaciones (miomas, gemelos...)	Existe mayor frecuencia de mosaicos y anomalías citogenéticas que son difíciles de interpretar.
Rapidez de los resultados	Puede existir riesgo de hipoplasias distales
Es mejor para el análisis bioquímico y de ADN.	El riesgo de pérdida fetal es mayor que en la amniocentesis.
Precocidad (antes de la 12ª SEG)	Riesgo de aborto espontáneo del 1% – 2%
Por vía vaginal no es dolorosa.	

Este examen conviene realizarse en el 2º y en el 3º trimestre cuando se sospecha que existe un mosaico fenotípico o un desarrollo fetal patológico. En el 1% de los casos se descubre un cariotipo patológico que difiere del observado en el feto porque la muestra procede de una región extraembrionaria <sup>(5)</sup>.

### 1.1.3.1.2. – Amniocentesis

Es la técnica más empleada en el DP. Puede realizarse entre las 14ª y 18ª SEG bajo control ecográfico para valorar la edad gestacional y la posición de la placenta. Posteriormente se punciona por vía transabdominal para obtener líquido amniótico (LA) que permite por una parte estudiar, ciertas determinaciones bioquímicas como la AFP y la acetilcolinesterasa (que si están aumentadas es sugestivo fundamentalmente de defectos del tubo neural) y por otra, las células para su cultivo, el análisis cromosómico del ADN y el enzimático, así como la realización de un cariotipo. Esta prueba también tiene sus ventajas e inconvenientes (Tabla II) <sup>(4)</sup>:

**Tabla II:** Ventajas e inconvenientes de la amniocentesis

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Existe gran experiencia clínica y de laboratorio.	La escasa celularidad exige el cultivo de los amniocitos.
Ofrece cariotipos fáciles de interpretar.	Existe riesgo de oligoamnios y pie zambo.
Es útil para estudio por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de infecciones, inmunización Rh...	Existe riesgo de lesionar al feto.
	Existe riesgo de isoimmunización Rh.
El riesgo de pérdida fetal es bajo (<1%).	Existe riesgo de infección.
Se puede determinar la AFP.	Existe riesgo de pérdida de líquido amniótico

En la 16ª SEG el útero está lo bastante alto como para permitir alcanzar la cavidad amniótica sin tocar la placenta y el volumen del líquido, alrededor de 250 – 350

ml, supera al del feto. De forma que el riesgo de complicaciones derivadas de la extracción de 10 – 15 ml está en su nivel más bajo. La mayoría de las células del LA son grandes células epiteliales escamosas o endoteliales procedentes de diferentes superficies fetales (epidermis, epitelio gastrointestinal o tracto urogenital) y de las membranas extraembrionarias. Pero estas células no son viables ni forman colonias tras su incubación. El LA posee otras células análogas a los fibroblastos, que forman clones en 1 – 3 días después de transferirse al medio de cultivo. Estas últimas células son las que permiten el estudio citogenético prenatal <sup>(4)</sup>.

#### **1.1.3.1.3. – Fetoscopia**

La fetoscopia es una técnica cada vez menos utilizada en favor de la ecografía, suele realizarse entre las semanas 17<sup>a</sup> y 20<sup>a</sup> de gestación, ya que el volumen de LA es suficiente y el tamaño del feto todavía permite observarlo en su totalidad <sup>(4)</sup>. La observación directa del feto, mediante la inserción de un endoscopio de fibra óptica, permite detectar malformaciones en los miembros, sobre todo en los dedos, alteraciones faciales y en los genitales. El riesgo de aborto es mayor que en las anteriores pruebas (2% – 5%), siendo frecuente que se complique con pérdida de LA o incluso con rotura prematura de membranas. Como prueba diagnóstica, el mayor interés radica en la obtención de sangre fetal para el diagnóstico de enfermedades como las talasemias y otros trastornos hematológicos y metabólicos graves, así como para la obtención del cariotipo y estudios moleculares. También puede obtenerse una biopsia cutánea fetal (para la detección de la epidermolisis bullosa, el xeroderma pigmentoso...). Pero además, la fetoscopia tiene una utilidad terapéutica, utilizándose para el tratamiento

prenatal de la hernia diafragmática congénita (HDC), obstrucciones urinarias, teratomas sacrococcígeos o para el síndrome de transfusión feto – fetal (STFF) <sup>(6)</sup>.

#### **1.1.3.1.4. – Cordocentesis o funiculocentesis**

Consiste en la obtención de muestras hemáticas del cordón umbilical mediante punción con control ecográfico. Permite diagnosticar infecciones, hemoglobinopatías y talasemias, algunos defectos monogénicos y la anemia del feto por sensibilización Rh grave, permitiendo además, transfundir sangre si es preciso de forma intrauterina cada 20 – 30 días. También se analizan los linfocitos para el estudio del cariotipo, para lo cual el momento óptimo de la extracción es en la 20ª SEG, obteniendo entre 1 y 3 ml de sangre, según la edad gestacional <sup>(5)</sup>. La cordocentesis tiene varias ventajas respecto a la fetoscopia <sup>(4, 5)</sup>:

- Es más sencilla.
- Se obtiene mayor cantidad de sangre fetal pura.
- Necesita menos punciones.
- Puede realizarse durante el 3<sup>er</sup> trimestre de la gestación, lo que permite controlar una posible acidosis fetal, tener un cariotipo rápido o administrar fármacos al feto.

#### **1.1.3.2. – Pruebas no invasivas**

Estas pruebas las constituyen aquellas en las que no se invade el medio intrauterino, son las determinaciones bioquímicas de la sangre materna y la ecografía.

De ambas hablaremos más adelante, las primeras, englobadas en el “screening” del 1<sup>er</sup> trimestre, y la ecografía, será comentada dividiéndola en los 3 trimestres del embarazo.

#### 1.1.4. – “Screening” del 1<sup>er</sup> trimestre

El objetivo de los métodos de “screening” es identificar o sospechar, por medio de métodos no invasivos, un grupo de gestaciones de alto riesgo que incluya el mayor porcentaje posible de alteraciones cromosómicas fetales. De esta forma, se intenta que la mayor cantidad posible de casos sean detectados realizando un número mínimo de procedimientos invasivos, lo más deseable sería entre el 2% - 5% de las gestaciones. El “screening” basado en la edad materna por sí solo, tiene una sensibilidad y una especificidad muy bajas, pero asociada a otros métodos bioquímicos y ecográficos, puede discriminar con mayor precisión el riesgo de aneuploidía <sup>(7)</sup>.

Actualmente se utiliza el **test combinado**, que incluye los niveles en suero materno de la  $\beta$ -hCG y la proteína A plasmática asociada a la gestación (PAPP-A) junto con la medida ecográfica del pliegue nucal. Este test tiene una sensibilidad para la detección del síndrome de Down del 85% (el 75% en mujeres menores de 35 años y el 95% a partir de los 35 años) con un índice de falsos positivos del 5% (aumenta hasta el 22% si la gestante tiene 35 años o más) <sup>(8)</sup>. Esta prueba ofrece mayor sensibilidad que combinando ambos marcadores séricos con la edad materna (67% frente al 85% del test combinado). Todavía está en estudio una glucoproteína, la ADAM-12 (A Disintegrin And Metallprotease 12) con la que se han conseguido, combinando con la  $\beta$ -hCG, PAPP-A y el pliegue nucal, unas sensibilidades del 89% y del 97% en 2 trabajos diferentes con un 1% y 5% de falsos positivos respectivamente <sup>(9)</sup>.

#### **1.1.4.1. – Determinaciones bioquímicas en sangre materna**

El momento de su realización es entre la 8ª y la 13ª SEG (momento óptimo en la 9ª – 10ª SEG), obteniéndose los valores de la  $\beta$ -hCG y la PAPP-A. En función de los niveles de este doble marcador:

- Si la  $\beta$ -hCG está aumentada y la PAPP-A está disminuida, existe riesgo de que el feto tenga una trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down).
- Si ambas están disminuidas, el riesgo es de que tenga una trisomía del 13 (síndrome de Patau) o del 18 (síndrome de Edwards) <sup>(7)</sup>.

Algunos estudios recientes demuestran la utilidad de la detección del ADN (ácido desoxirribonucleico) fetal en el suero materno para la detección de las trisomías del 21, 18 y 13, con un índice de detección del 98'6%, 100% y 91'7% respectivamente y de falsos positivos menor del 1% <sup>(10, 11)</sup>.

#### **1.1.4.2. – Ecografía del 1<sup>er</sup> trimestre**

La “American College of Obstetricians and Gynecologists” (ACOG) recomienda antes de las 14 semanas de embarazo la ecografía del 1<sup>er</sup> trimestre, con las siguientes indicaciones para <sup>(12-15)</sup>:

- Confirmar la presencia de un embarazo intrauterino.
- Evaluar la sospecha de un embarazo ectópico.
- Evaluar un sangrado vaginal.
- Evaluar un dolor pélvico.
- Estimar la edad gestacional.
- Diagnosticar o evaluar un embarazo múltiple.

- Confirmar la actividad cardiaca fetal.
- Guiar la biopsia de vellosidades coriales, una transferencia embrionaria o para localizar o retirar un dispositivo intrauterino.
- Valorar algunas anomalías fetales como la anencefalia o el onfalocele.
- Evaluar la pelvis materna, masas en los anejos o anomalías uterinas.
- El “screening” de aneuploidías fetales.
- Evaluar la sospecha de mola hidatiforme.

En la detección de las aneuploidías existen una serie de hallazgos ecográficos llamados marcadores menores (“soft markers”) que aparecen en el 11% - 17% de los fetos normales, pero su prevalencia es mucho mayor en los fetos aneuploides. El riesgo de aneuploidía es significativamente mayor cuando aparece más de uno de estos marcadores. Sin embargo, el examen ecográfico obstétrico básico no incluye la detección de estos hallazgos, exceptuando el pliegue nucal. Existe controversia respecto a este tema debido a la ansiedad que puede provocar esta información pudiendo requerir pruebas diagnósticas invasivas con el consiguiente riesgo de pérdida fetal <sup>(16)</sup>.

Estos marcadores son:

1. La translucencia nucal (TN).
2. El hueso nasal (HN).
3. El “ductus venosus” (DV).
4. La regurgitación tricuspídea (RT).
5. El ángulo frontomaxilar facial (AFMF).

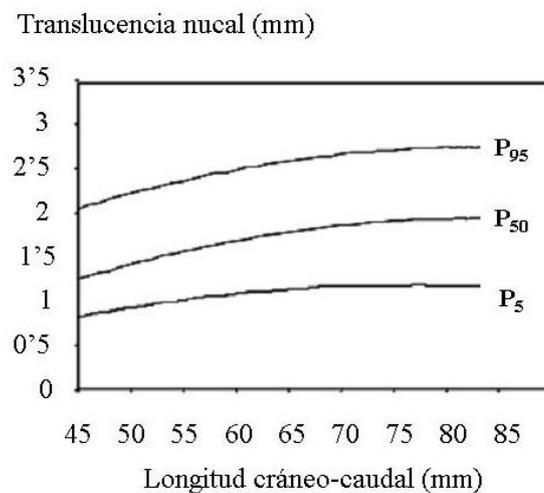
### 1.1.4.2.1 – Translucencia nucal o pliegue nucal

Es el marcador ecográfico más importante para la detección de anomalías cromosómicas fetales (trisomías 21, 18 y 13, síndrome de Turner y triploidía) en el 1<sup>er</sup> trimestre de la gestación. La TN es una zona sonoluciente que se observa en la parte posterior del cuello fetal, corresponde a un acúmulo fisiológico y transitorio de líquido en esta región. Se mide valorando la distancia del área hipoecogénica entre el contorno externo de la piel y el borde externo de los tejidos blandos que cubren la columna cervical (figura 1). Un aumento en sus medidas está asociado a un mayor riesgo de aneuploidía, anomalías estructurales (cardiopatías, HDC, displasia esquelética), síndromes genéticos y resultados adversos. Este riesgo aumenta de manera proporcional al incremento del grosor de la TN <sup>(16)</sup>. Se realiza entre las 11<sup>a</sup> y 14<sup>a</sup> SEG (longitud cráneo-caudal de 45 – 84 mm), midiendo en el plano sagital medio con el 75% de la pantalla ocupada por el feto en posición neutra (sin hiperextensión ni hiperflexión), identificándose claramente el amnios separado. El momento ideal de la medición es en la 11<sup>a</sup> SEG, pero como el estudio anatómico es más seguro en la 12<sup>a</sup> SEG, se espera a este momento para realizar todas las pruebas. Conviene que no se retrase de la 13<sup>a</sup> SEG porque parece que la calidad de la TN se deteriora. Se toman 3 medidas cogiéndose la mayor.



**Fig 1:** Translucencia nucal normal en el 1<sup>er</sup> trimestre

3 Cuando los valores están por encima del percentil 95 para su longitud cráneo-caudal (figura 2), se detecta el 75% de todas las anomalías cromosómicas fetales. Sólo el 5% de las gestantes tienen una TN patológica, siendo las que constituyen la tasa de procedimientos invasivos <sup>(4, 17-19)</sup>. También se ha visto que, con un valor por encima del percentil 95 y con un cariotipo normal, existe riesgo de que el feto posea otras anomalías asociadas, por lo que se recomienda un control ecográfico hasta el nacimiento <sup>(20)</sup>.



**Fig 2:** Valores normales de la TN en relación a la longitud cráneo-caudal.

#### 1.1.4.2.2 – Hueso nasal

Cuando se ve el perfil del feto en un plano medio sagital, la sinostosis del HN aparece como una línea delgada ecogénica dentro del puente de la nariz. Se considera que el HN está presente cuando esta línea es más ecogénica que la piel suprayacente, considerándose ausente cuando la línea no se ve o su ecogeneidad es menor que la de la piel. El HN comienza a desarrollarse en la 6ª SEG a partir de células de la cresta neural, posteriormente se va osificando. La fase más temprana en la que se puede demostrar histológicamente este hueso es en la 11ª SEG, cuando la longitud cráneo-

caudal es de 42 mm <sup>(21)</sup>. Pero el momento idóneo para verlo es cuando la longitud cráneo-caudal es de 65 – 74 mm (13ª SEG aproximadamente). La ausencia de osificación del HN podría reflejar un retraso en la maduración más que una ausencia de la estructura en un feto euploide.

Un HN ausente aparece en el 65% (rango de 0 a 80%) de los fetos con trisomía 21, pero sólo en el 0'8% (rango de 0'3 a 2'5%) de los fetos cromosómicamente normales. Sin embargo, la hipoplasia del HN en presencia de una TN patológica podría aumentar hasta el 90% el índice de detección de anomalías cromosómicas. Si además se combina con los marcadores bioquímicos del suero materno, asciende hasta el 97% <sup>(7, 16, 17)</sup>.

En la figura 3 se muestra un corte medio sagital fetal (con el tálamo visible) en el que se señala el HN.



**Fig 3:** Ecografía del 1<sup>er</sup> trimestre del hueso nasal normal.

### 1.1.4.2.3 – “Ductus venosus”

El DV, conducto venoso o de Arancio, es una vena que comunica la porción intraabdominal de la vena umbilical con la vena cava inferior, permite el paso de la sangre bien oxigenada de la vena umbilical a la aurícula derecha, y a través del foramen oval a la aurícula izquierda. Se ha visto que cuando el flujo a través de este “ductus” presenta una onda A (atrial) con flujo invertido, existe un mayor riesgo de cardiopatías congénitas (80%). Pero sólo está indicado evaluarlo cuando la TN está aumentada, ya que no está universalmente aceptado su uso como marcador aislado. Un DV normal con una TN patológica no modifica el riesgo de anomalía cromosómica fetal pero reduce el riesgo de cardiopatía. Se considera un DV anormal si se observa la ausencia o inversión del flujo en la fase atrial (figura 4) <sup>(7)</sup>.

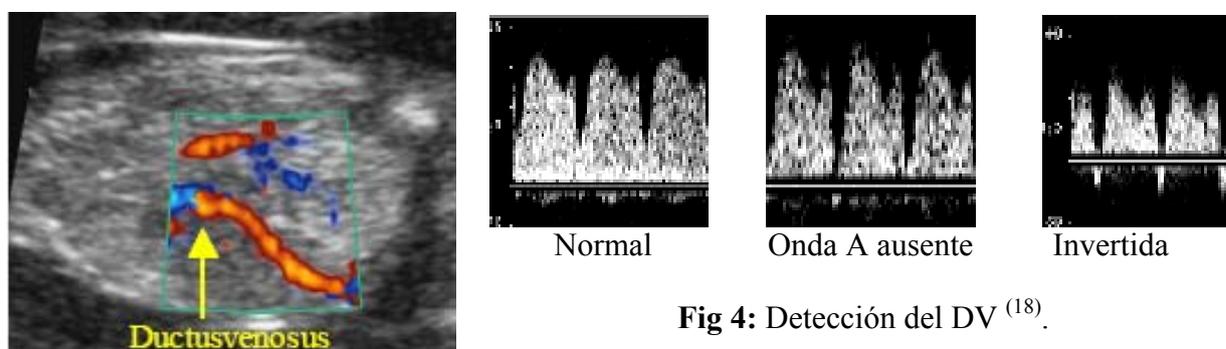


Fig 4: Detección del DV <sup>(18)</sup>.

### 1.1.4.2.4. – Regurgitación tricuspídea

La ecografía Doppler de onda pulsada permite medir la RT, la cual está presente en el 8% de los fetos normales y en el 65% de los fetos con trisomía 21. Pero si se combina con los marcadores bioquímicos ( $\beta$ -hCG y PAPP-A) y la TN, podría

conseguirse un índice de detección del 95% con un 5% de falsos positivos <sup>(9)</sup>. La utilidad de la RT sigue en estudio, además, no se conoce bien la correlación entre el flujo anormal tricuspídeo y del DV <sup>(21)</sup>.

#### **1.1.4.2.5. – Ángulo frontomaxilar facial**

Es el ángulo formado por 2 líneas en un plano sagital medio de la cara del feto, una a lo largo del borde superior del paladar y la otra dibujada desde la esquina superior de la cara anterior de la maxila al borde externo del hueso frontal. Mientras que en los fetos cromosómicamente normales el ángulo facial disminuye desde los 84 grados en la 11ª SEG a los 77 grados en la semana 13 + 6, el AFMF es mayor de 85 grados (percentil 95) en el 69% de las trisomías del 21, el 58% de las trisomías del 18 y en el 48% de las trisomías del 13. Hay que destacar que en la trisomía del 13, el ángulo facial incrementado se asocia a holoprosencefalia y no a fisuras faciales <sup>(22)</sup>.

#### **1.1.4.2.6. – Estudio anatómico fetal del 1º trimestre**

La ecografía transvaginal de alta frecuencia y resolución realizada entre las 12ª y 15ª SEG permite reconocer todos los órganos, las estructuras anatómicas del feto y detectar la mayoría de las malformaciones graves. La lista de estas anomalías observadas con esta ecografía va aumentando, recientemente ha aparecido el término de sonoembriología <sup>(23)</sup>.

La evaluación anatómica de la ecografía del 1º trimestre debe incluir <sup>(7)</sup>:

- Un corte transverso del cráneo, el cerebro y la observación de los plexos coroideos.

- Un corte transverso del tórax observando la posición del corazón.
- Un corte transverso del hemiabdomen superior observando la cámara gástrica.
- Un corte transverso del hemiabdomen inferior observando la inserción del cordón umbilical (anotando el número de vasos), la dimensión y las características de la vejiga.
- La evaluación y posición de las extremidades, incluyendo las manos y los pies.
- Un corte longitudinal observando la columna.

En el estudio de la 11<sup>a</sup> – 14<sup>a</sup> SEG (el momento óptimo es en la 12<sup>a</sup> SEG), es posible identificar diversos defectos estructurales asociados a las anomalías cromosómicas fetales o no <sup>(24-28)</sup>:

- Malformaciones cerebrales:
  - Anencefalia – acrania – exencefalia.
  - Anomalías de la línea media.
  - Meningo-encefalocele.
  - Anomalías ventriculares.
  - Malformaciones de la fosa posterior.
- Malformaciones de la pared torácica y abdominal:
  - Hidrotórax.
  - Celosomía.
  - HDC.
  - Onfalocele.
  - Laparosquisis.

- Malformaciones de los miembros:
  - Alteraciones en la posición.
  - Amputaciones.
  - Miembros cortos.
  - Ausencia de huesos.
  - Huesos incurvados.
  - Polidactilia.
- Malformaciones urogenitales:
  - Agenesia renal.
  - Displasia renal.
  - Dilatación piélica.
  - Megavejiga.
- Malformaciones raquídeas:
  - Espina bífida.
  - Angulación.
  - Anomalías de la talla.
- Malformaciones cardíacas:
  - Hipoplasia del corazón izquierdo.
  - Canal atrio-ventricular.
  - Ventrículo único.
  - Derrame pericárdico.
- Malformaciones cérvico-faciales:
  - Fisura labial (FL) o labiopalatina.
  - Dismorfia / micrognatia.
  - Higroma quístico.

- Anomalías de los anejos:
  - Hipertrofia placentaria.
  - Bridas amnióticas.
  - Quiste de cordón umbilical.

Se ha publicado un 22% de índice de detección de anomalías estructurales con la ecografía del 1<sup>er</sup> trimestre, aunque en los centros de nivel III con ayuda de la ecografía transvaginal, se puede alcanzar una sensibilidad del 74% entre las 13<sup>a</sup> y 16<sup>a</sup> SEG <sup>(23, 26)</sup>.

### **1.1.5. – “Screening” del 2º trimestre**

#### **1.1.5.1. – Marcadores séricos del 2º trimestre**

El “screening” para el síndrome de Down fetal al inicio del 2º trimestre usando los niveles de múltiples marcadores en el suero materno se ha convertido en parte de la rutina de los cuidados prenatales. Actualmente se está utilizando el cuádruple test, que incluye:

- La AFP
- El estriol no conjugado (uE3).
- La hCG.
- La inhibina A.

La muestra se toma entre la 15<sup>a</sup> y la 18<sup>a</sup> SEG, consigue un índice de detección del 80% - 83% con un 5% de falsos positivos. En la trisomía del 21, la AFP y el uE3 están disminuidos un 25% y los niveles de la hCG y de la inhibina A están, al menos, duplicados respecto a las gestantes no afectadas por este síndrome. En estudios recientes

se ha visto que una variante específica de la hCG, la h-hCG (hCG hiperglucosilada) o ITA (antígeno trofoblástico invasivo) puede ser un potencial marcador sérico para el Down, alcanzando según algún autor, índices de detección comparables a los de la hCG (29, 30).

#### **1.1.5.2. – Ecografía del 2º trimestre**

Las mujeres embarazadas deben someterse como mínimo a un estudio ecográfico cuando se encuentran en la mitad de la gestación (16ª a 22ª SEG). La utilización de protocolos estandarizados en cuanto a tiempo y contenido de los exámenes ecográficos, ha contribuido a mejorar la precisión del cribaje prenatal (23).

La ecografía tiene muchos beneficios en el 2º trimestre, por ello, la ACOG la recomienda para (12-14):

- Estimar la edad gestacional.
- Evaluar el crecimiento fetal.
- Evaluar un sangrado vaginal.
- Evaluar una insuficiencia del cérvix.
- Evaluar un dolor abdominal o pélvico.
- Evaluar la sospecha de una gestación múltiple.
- Ayudar en la amniocentesis y otros procedimientos.
- Precisar cuando hay discrepancia entre el tamaño uterino y los datos clínicos.
- Evaluar una masa pélvica.
- Examinar una mola hidatiforme sospechada.
- Ayudar a la localización de un cerclaje cervical.

- Evaluar la sospecha de un embarazo ectópico.
- Evaluar la sospecha de muerte fetal.
- Evaluar la sospecha de anomalías uterinas.
- Evaluar el bienestar fetal.
- Evaluar las anomalías del LA.
- Evaluar la rotura prematura de membranas o un parto prematuro.
- Seguimiento de la localización placentaria por sospecha de placenta previa.
- Evaluar al feto por alteraciones en los marcadores séricos.
- Detectar anomalías fetales.
- Seguimiento de una anomalía fetal.
- Asegurar los hallazgos cuando hay un riesgo elevado de aneuploidía.
- Evaluar en los casos en los que existe historia previa de malformaciones congénitas.

Durante el examen ecográfico rutinario del 2º trimestre debe estudiarse la actividad cardiaca fetal, el número de fetos y, si la gestación es múltiple, debe informarse de la corionicidad, amnionicidad, el tamaño de los fetos y estimar la cantidad de LA (disminuido, aumentado o normal). Mientras que para determinar la edad gestacional en el 1º trimestre se utiliza la longitud cráneo-caudal, durante el 2º puede usarse el diámetro biparietal, la circunferencia abdominal o la longitud de la diáfisis femoral. Sin embargo, la variabilidad de la estimación de la edad gestacional aumenta a medida que avanza el embarazo <sup>(13)</sup>.

La 2ª exploración ecográfica es aconsejable realizarla lo más cerca posible de la 20ª SEG, pues hay estructuras fetales que, en ese período de 3 – 4 semanas, se ven más claras y nítidas (figuras 5 – 9). El objetivo fundamental de esta exploración es confirmar

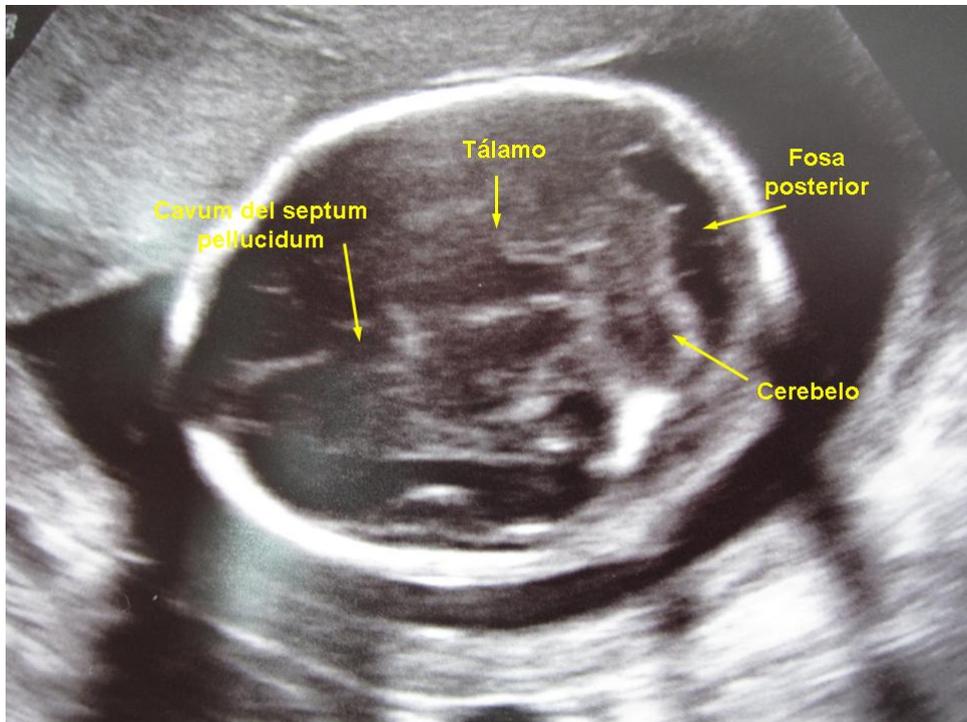
una correcta evolución de la gestación y hacer un despistaje de la patología malformativa fetal. En esta época es posible realizar el diagnóstico del 70% de las malformaciones graves <sup>(31)</sup>. En la siguiente tabla se resume el estudio anatómico ecográfico del 2º trimestre (Tabla III):

**Tabla III:** Estudio anatómico fetal de la ecografía del 2º trimestre <sup>(32)</sup>.

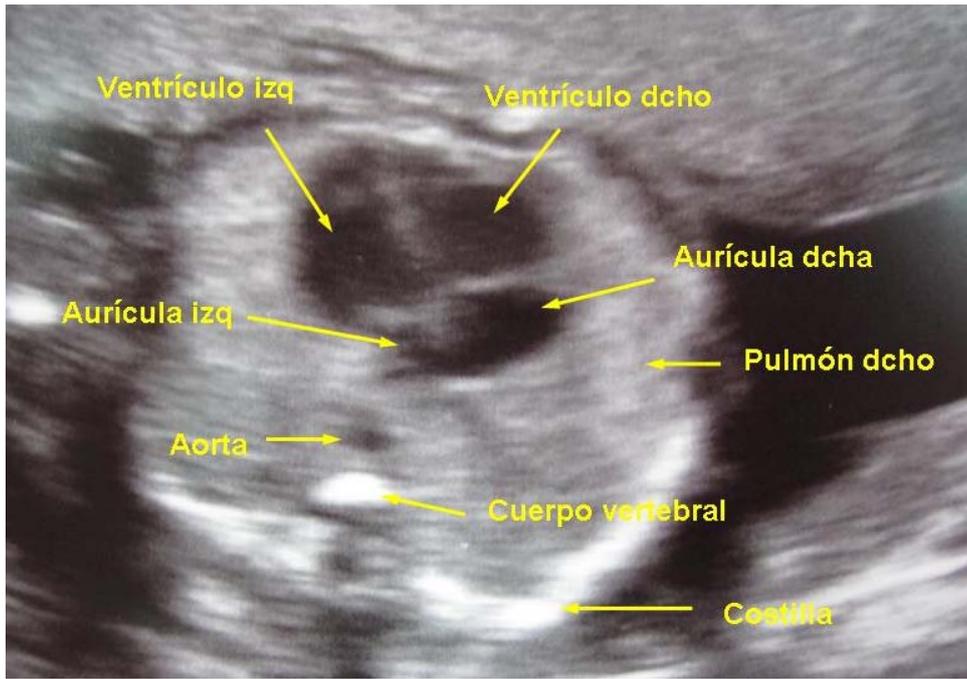
<b>REGIÓN</b>	<b>ESTRUCTURA VISIBLE</b>	<b>DEFECTO MÁS FRECUENTE</b>
<b>Cabeza</b>	Cráneo	Crecimiento retardado
	Ventrículos y hemisferios	Defectos del tubo neural
	“Septum pellucidum”	Hidrocefalia
	Cuerpo calloso	Acrania
	Cerebelo	Ausencia
	Macizo facial	Ausencia
<b>Tórax</b>	Fosas orbitarias	Anomalia o ausencia
		Defectos del tubo neural
<b>Abdomen</b>		Anencefalia
		Holoprosencefalia
		Síndrome de Down
<b>Columna</b>	Configuración	Hernia diafragmática
	Corazón	
<b>Extremidades</b>	Aorta	Ausencia
	Contorno	Defectos de la pared
	Estómago	Ausencia o dilatación
	Hígado	Anomalia
	Riñones	Anomalia o ausencia
<b>Extremidades</b>	Vejiga	Ausencia o dilatación
	Forma	
<b>Extremidades</b>	Integridad	Espina bífida
	Huesos largos	Ausencia total o parcial



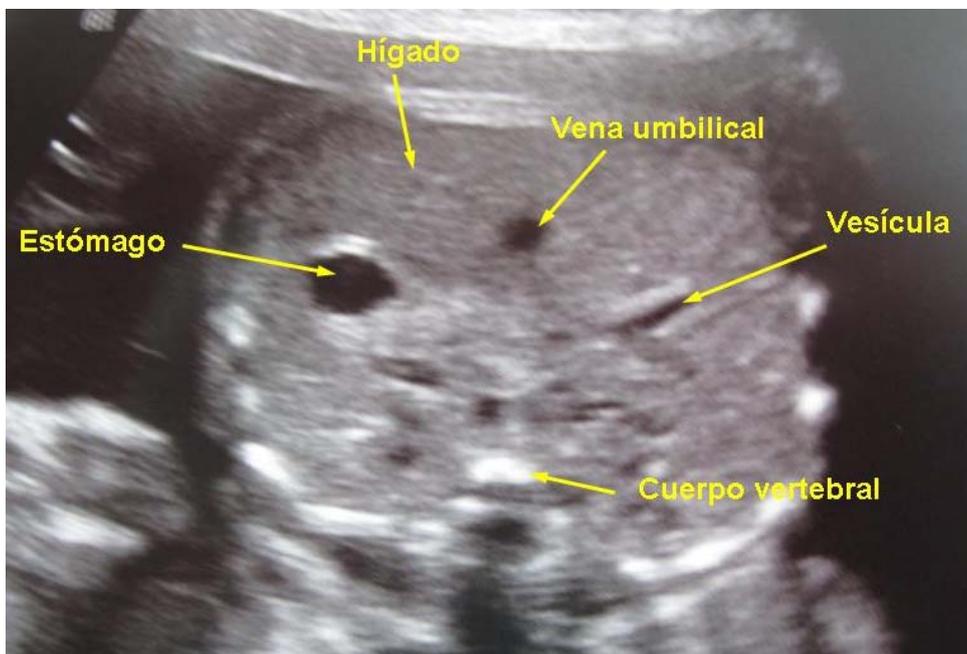
**Fig 5:** Estructuras faciales en un feto de 20 SEG.



**Fig 6:** Estructuras craneales de un feto normal de 20 SEG.



**Fig 7:** Estructuras torácicas de un feto normal de 20 SEG.



**Fig 8:** Estructuras abdominales de un feto normal de 20 SEG.



**Fig 9:** Corte sagital que muestra la columna de un feto normal de 20 SEG.

Al igual que en la ecografía del 1<sup>er</sup> trimestre, en la exploración del 2<sup>o</sup> existen unos marcadores menores de cromosopatías <sup>(33)</sup>:

### 1. Quistes de los plexos coroideos

Los plexos coroideos son estructuras ecogénicas que rellenan los ventrículos laterales cerebrales. Se cree que los quistes surgen por un plegamiento del neuroepitelio que atrapa productos de secreción y células de descamación (figura 10). Pueden ser uni o bilaterales, suelen medir menos de 10 mm y tienden a desaparecer espontáneamente en torno a la 25<sup>a</sup> SEG sin provocar clínica <sup>(32)</sup>. Aparecen en el 30% - 50% de los fetos con trisomía del 18 y sólo en el 1% - 3% de los fetos euploides. Cuando se presentan de forma aislada en mujeres de bajo riesgo, no se recomienda la amniocentesis. Además, estos quistes encontrados prenatalmente tampoco se asocian, a largo plazo, a anomalías en el desarrollo <sup>(16)</sup>.



**Fig 10:** Quistes de los plexos coroideos bilaterales.

## **2. Ventriculomegalia**

La incidencia del aumento de tamaño congénito de los ventrículos cerebrales oscila entre el 0'3 - 1'5 / 1.000 nacimientos <sup>(34)</sup>. La mayoría de los niños con una ventriculomegalia leve (10 - 15 mm) y aislada tienen un desarrollo normal. El riesgo de resultados anormales incrementa con el grado y progresión de la ventriculomegalia así como con la presencia de otras anomalías asociadas <sup>(16, 35)</sup>.

## **3. Foco intracardiaco hiperecogénico**

Generalmente consiste en un único foco en el ventrículo izquierdo, pero también pueden encontrarse en ambos ventrículos o sólo en el derecho (Figura 11). Se piensa que se relaciona con una microcalcificación y fibrosis de los músculos papilares o de las cuerdas, que frecuentemente desaparece tardíamente durante el embarazo o en el período postnatal, no se asocia a una disfunción miocárdica o a otras anomalías estructurales. Puede identificarse durante el 1<sup>er</sup> trimestre, pero es raro. En el 2<sup>o</sup> trimestre, aparece en un 15% - 30% de fetos con trisomía del 21, mientras que sólo se detecta en un 4% - 7% de los fetos normales. Su incidencia disminuye a medida que avanza la gestación. Esta entidad es bien diferente de una calcificación difusa y extensa en el miocardio que está asociada con disfunción de este músculo <sup>(16, 36, 37)</sup>.



**Fig 11:** Foco intracardiaco hiperecogénico en el ventrículo derecho.

#### **4. Intestino hiperecogénico**

Consiste en un aumento de la ecogenicidad o del brillo del intestino fetal durante el 2º trimestre. El único criterio es que tenga la misma ecogenicidad o mayor que el hueso adyacente. Aparece en el 10% - 25% de los fetos con síndrome de Down y en el 1% - 3% de los fetos normales <sup>(16)</sup>. No es un hallazgo ecográfico específico, sino que puede tener diferentes causas <sup>(38, 39)</sup>:

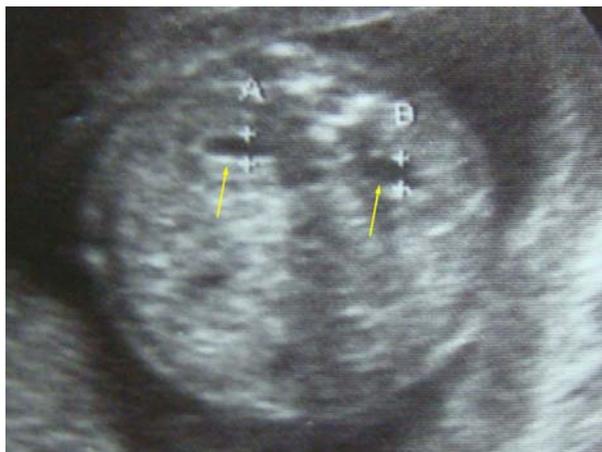
- **Aneuploidía:** estos fetos suelen tener una función intestinal alterada (motilidad disminuida o absorción de agua aumentada).
- **Fibrosis quística:** las anomalías en la secreción pancreática provocan la formación de un meconio más espeso y viscoso con una ecogenicidad mayor.
- **Sangrado intraamniótico:** si el feto deglute esa sangre, que es más ecogénica, se verá a su paso por el intestino delgado. Si además se ve ese material hiperecogénico en el estómago, o una colección subcoriónica, debe pensarse esta causa.
- **Infección:** es raro pero se ha descrito sobre todo en casos de infección por citomegalovirus. En este caso puede representar un daño directo al intestino o un signo indirecto de ascitis.

- **Crecimiento intrauterino retardado (CIUR):** cuando se debe a una placenta insuficiente se asocia con una isquemia mesentérica por redistribución del flujo a los órganos vitales. El pronóstico es malo si en el 2º trimestre se detecta un CIUR con oligoamnios, la AFP elevada en el suero materno y un intestino hiperecogénico.
- **Otras:** se ha publicado la obstrucción intestinal y la talasemia como causa de hiperecogenicidad intestinal. Sin embargo, aunque esta hiperecogenicidad se acompañe de dilatación intestinal sin otras alteraciones fetales, el pronóstico sigue siendo bueno <sup>(40)</sup>.

Estudios recientes recomiendan el Doppler de la arteria uterina, el cual, si es patológico, parece suponer un mal pronóstico perinatal por el mayor riesgo de CIUR, muerte fetal y aborto <sup>(41)</sup>.

## 5. Pielectasia renal

La pielectasia se define como un diámetro antero-posterior de la pelvis renal (PR) de al menos 4 mm entre las 16ª y 20ª SEG (Figura 12). Se detecta en un 10% - 25% de fetos con Down y en el 1% - 3% de fetos euploides. En ambos, la causa más frecuente es un reflujo vésico-ureteral (RVU). Esta ectasia leve (hasta los 7 mm en el 2º trimestre) suele resolverse espontáneamente durante el curso del embarazo o en el período postnatal <sup>(16, 36)</sup>.



**Fig 12:** Pielectasia bilateral en un feto de 20 SEG.

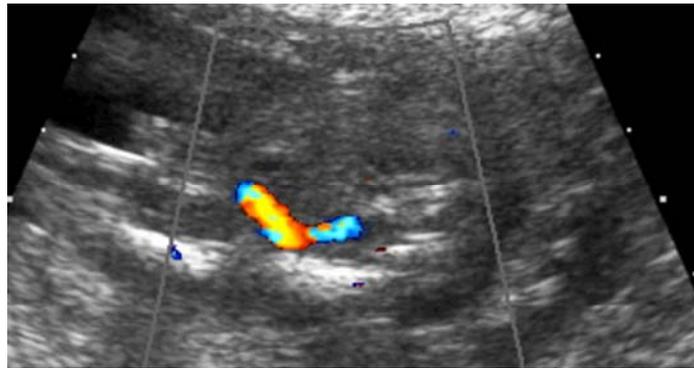
## **6. Acortamiento de los huesos largos**

Los fetos con Down tienen un ligero acortamiento de los huesos largos respecto a los fetos euploides. Un húmero acortado parece ser un mejor predictor de la trisomía del 21 que un fémur corto. Se considera anormal un índice de longitud observada / esperada menor de 0'9. Sin embargo, cuando hay acortamiento severo de los huesos largos (menor del percentil 5) o una apariencia anómala de estos huesos, puede ser un signo de displasia ósea o un CIUR de inicio precoz.

## **7. Arteria umbilical única**

La American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) recomienda realizar imágenes del cordón umbilical y valorar el número de vasos que posee en el 2º y 3º trimestres. En condiciones normales, el cordón umbilical posee 1 vena que transporta la sangre oxigenada de la placenta al feto y 2 arterias que retornan la sangre desoxigenada a la placenta. Existe una variación con sólo una arteria (figura 13), cuya incidencia es

del 0'5% - 6% de todos los embarazos. En un 65% de los casos se trata de un hallazgo ecográfico aislado, teniendo un mejor pronóstico que si se acompaña de otras anomalías fetales en cuyo caso no es necesario el estudio del cariotipo fetal. Sin embargo, se recomienda descartar la existencia de otros defectos cuando se detecta una única arteria umbilical <sup>(42)</sup>.



**Fig 13:** Ecografía Doppler fetal que demuestra una arteria umbilical única.

## 8. Otros

Aunque hay otros hallazgos que se han visto que son más prevalentes en fetos con Down, como la separación del primer dedo del pie (“sandal gap toe”), orejas de menor longitud y la clinodactilia del 5º dedo, todos ellos se consideran variantes de la normalidad <sup>(16, 43, 44)</sup>.

A pesar de los beneficios de la ecografía, la “American College of Radiology” (ACR) recomienda que esta prueba sólo debe realizarse cuando haya una justificación médica, utilizando la menor exposición de ultrasonidos al feto para obtener la mayor información posible <sup>(45)</sup>. Además, se ha publicado la eficacia de este tipo de exploración desde el punto de vista económico, ético y metodológico <sup>(46)</sup>. En este aspecto también se ha estudiado que la ecografía del 2º trimestre no provoca mayor ansiedad en las madres al realizarles el “screening” para el síndrome de Down <sup>(47)</sup>.

### 1.1.6. – Ecografía del 3<sup>er</sup> trimestre

La 3<sup>a</sup> exploración ultrasonográfica se realiza entre la 28<sup>a</sup> y la 36<sup>a</sup> SEG, hay algunos autores que afirman que no puede hacerse un despistaje correcto del CIUR en la 28<sup>a</sup> semana, aunque en este período es posible un estudio detallado de toda la anatomía fetal, por lo que pueden detectarse anomalías estructurales de aparición más tardía, como algunas uropatías y malformaciones digestivas <sup>(31)</sup>.

La ACOG y la ACR recomiendan las mismas indicaciones que en el 2<sup>o</sup> trimestre, añadiendo además para el 3<sup>o</sup> <sup>(13, 45)</sup>:

- Determinar la presentación fetal.
- Evaluar la sospecha de “abruptio placentae”.
- Ayudar en la versión cefálica externa.
- Evaluar la rotura prematura de membranas o un trabajo de parto prematuro.

En España, la SEGO resume el estudio anatómico fetal de las 28<sup>a</sup> – 30<sup>a</sup> SEG como puede observarse en la tabla IV <sup>(32)</sup>:

**Tabla IV:** Estudio anatómico fetal del 3<sup>er</sup> trimestre <sup>(32)</sup>.

<b>REGIÓN</b>	<b>ESTRUCTURA VISIBLE</b>	<b>DEFECTO MÁS FRECUENTE</b>
<b>Cráneo</b>	Cráneo	Crecimiento retardado Síndrome del limón Hidrocefalia externa Microcefalia Trisomías
<b>Encéfalo</b>	Componentes de la línea media Ventrículos y hemisferios “Septum pellucidum” Cerebelo  Fosa posterior	Anomalías Hidrocefalia Anomalías Anomalías Defectos del tubo neural Holoprosencefalia
<b>Cara</b>	Órbitas Labios y boca	Labio leporino Fisura palatina
<b>Cuello</b>	Configuración Vasos Vía aérea	Tumores
<b>Tórax</b>	Integridad Contorno Pulmones Mediastino	Hernia diafragmática  Existencia, colapso Hidrotórax
<b>Corazón</b>	Tamaño Topografía Cámaras	Anomalías
<b>Abdomen</b>	Contorno Abdomen Intestino Hígado Riñones  Vejiga Genitales Ascitis	Crecimiento retardado Defecto de pared Atresia  Hidronefrosis Poliquistosis Cromosomopatías Crecimiento retardado Válvula uretral Anomalías “Hidrops fetalis”
<b>Columna</b>	Vértabras	Espina bífida
<b>Extremidades</b>	Todos los huesos de miembros	Ausencia total o parcial Condrodisplasias Disostosis Crecimiento retardado Deformaciones.

### **1.1.7. – Sensibilidad y especificidad de la ecografía prenatal**

Existen divergencias importantes sobre la eficacia del cribado de las malformaciones. En una revisión que incluye más de 900.000 fetos entre 36 estudios, la sensibilidad global es del 40'4% para la detección de anomalías congénitas, con un rango de 13'3% - 82'4% <sup>(13)</sup>.

#### **1.1.7.1.- Primer trimestre**

Se ha demostrado que, mediante ecografía en la 10<sup>a</sup>, 11<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup>, 13<sup>a</sup> y 14<sup>a</sup> SEG, el 6%, 75%, 96%, 98% y 98% de las estructuras fetales pueden verse respectivamente. Por tanto las 13 SEG han sido propuestas como el momento óptimo para hacer las medidas de la TN y la evaluación anatómica fetal del 1<sup>er</sup> trimestre <sup>(48)</sup>.

La ecografía transvaginal bidimensional alcanza una sensibilidad del 74% cuando las realiza personal de centros de nivel III entre las 13<sup>a</sup> y 16<sup>a</sup> SEG. Sin embargo, esta técnica presenta algunas limitaciones (una baja resolución de las imágenes y unas dimensiones reducidas del feto) que no permiten la detección de ciertas anomalías cardíacas, esqueléticas y gastrointestinales. Por tanto, esta técnica es recomendable que vaya acompañada de una exploración abdominal en la 2<sup>o</sup> mitad del embarazo, con la que se consigue diagnosticar un 20% más de malformaciones adicionales. La ecografía del 1<sup>er</sup> trimestre es menos fiable que la del 2<sup>o</sup>, tiene un mayor índice de falsos positivos y negativos <sup>(23)</sup>. En 2 estudios prospectivos se han detectado el 50% y el 70% de las malformaciones mayores usando las ecografías transvaginal y abdominal del 1<sup>er</sup> trimestre. Cuando añaden la ecografía del 2<sup>o</sup> trimestre, el índice de detección aumenta hasta el 93% y 95% respectivamente <sup>(15)</sup>.

### 1.1.7.2.- Segundo trimestre

El amplio rango de la sensibilidad en el 2º trimestre se explica por la existencia de numerosas discrepancias y deficiencias entre los estudios disponibles. Todo depende de la definición que se use de defecto congénito o que se incluyan malformaciones que no suelen diagnosticarse mediante ultrasonidos. En conjunto, los centros de III nivel presentan unos índices de detección más elevados, posiblemente debido a que poseen mayor experiencia, equipos más sofisticados y más tiempo para el examen, pero sobre todo, porque trabajan con una población preseleccionada que presenta un riesgo de malformaciones fetales más grande <sup>(15)</sup>.

El ensayo Eurofetus de 1.999 es el mayor estudio de examen ecográfico en población no seleccionada, incluye a mujeres de 61 centros de toda Europa. Su sensibilidad global en el 2º trimestre es del 56'2%, variando del 73'7% en las malformaciones mayores al 45'7% en las menores. La sensibilidad es mayor para las uropatías (88'5%) y defectos del sistema nervioso central (SNC) (88'3%) que para las cardiopatías (38'8% en las mayores y 20'8% en las menores). De todas las anomalías detectadas, el 44% se hace antes de la 24ª SEG, diferenciando que la FL, la palatina (FP) y las anomalías cardíacas se diagnostican más tardíamente que las malformaciones del SNC, las urológicas o las músculo-esqueléticas <sup>(15)</sup>.

### **1.1.7.3.- Tercer trimestre**

Basado en lo anterior, es evidente que las anomalías estructurales fetales de inicio tardío pueden ser detectadas con la ecografía del 3<sup>er</sup> trimestre. Este diagnóstico puede añadir información para programar el parto en un centro especializado, tener la asistencia adecuada durante el nacimiento y en el período postnatal <sup>(1)</sup>.

No hemos encontrado datos en la bibliografía consultada sobre la sensibilidad específica de la 3<sup>a</sup> exploración ultrasonográfica. Parece que, según algunos autores, esta ecografía no está totalmente aceptada dentro de la rutina del estudio prenatal, en algunos países sólo se realiza en las embarazadas con riesgo de malformación congénita fetal detectada mediante los “screenings” anteriores. Además, esta prueba no ha demostrado reducir la mortalidad perinatal ni la morbilidad neonatal precoz en la población no seleccionada <sup>(49, 50)</sup>.

## **1.2. – DEFECTOS CONGÉNITOS. MALFORMACIONES**

### **1.2.1. - Introducción**

En el pasado se consideraban los defectos congénitos como resultado de la acción de fuerzas sobrenaturales. Eran vistas como manifestaciones del diablo y, a veces, como avisos de los dioses para impedir desastres. La percepción de estos defectos es diferente según la cultura, casi siempre atribuidos a fuerzas negativas, llegando al extremo de considerarlos productos de uniones antinaturales con animales o actos de brujería. Aunque estos conceptos han ido evolucionando hasta nuestros tiempos, en algunas culturas aún persisten estas supersticiones.

No es hasta mediados del siglo XX, al iniciar el estudio sistemático de los defectos congénitos, cuando se descubren los efectos teratógenos de la exposición a la infección por rubeola y a la talidomida durante el embarazo <sup>(51)</sup>.

### **1.2.2. - Clasificación**

La Dismorfología es una disciplina que se fundamenta en el estudio de las anomalías congénitas corporales por defectos al nacimiento que afectan la morfología del individuo. Comprende los aspectos clínicos que permiten plantear el diagnóstico de síndromes a partir de rasgos faciales peculiares asociados a otras malformaciones congénitas <sup>(52)</sup>. Para definir las anomalías congénitas se emplean diferentes conceptos según el mecanismo que lo provoca.

### 1.2.2.1. – Malformación

Es un defecto en un órgano o una parte del cuerpo debido a alteraciones intrínsecas en el desarrollo embrionario, bien de origen genético o ambiental. El término “intrínseco” hace referencia a una anomalía en el primordio o blastema del órgano. La mayoría de ellas se producen durante el período de embriogénesis, entre la 1ª y la 8ª semanas tras la concepción, aunque pueden ocurrir en partes del cuerpo que se desarrollan posteriormente, como el SNC, los genitales y los dientes. Cuanto más precozmente se inicie, más compleja es la anomalía. La malformación es permanente, se debe a un fallo en la conformación de uno o más procesos embriológicos con pobre formación de tejido. Las malformaciones pueden considerarse el resultado de una detención del desarrollo del primordio (morfogénesis incompleta), una morfogénesis redundante o una aberrante (Tabla V). Tiene una variabilidad clínica moderada pero una alta recurrencia. Ejemplos: la extrofia vesical, la anoftalmia, los defectos del tubo neural, la polidactilia...<sup>(51)</sup>

**Tabla V:** Morfogénesis anormal que acaba en malformación

<b>TIPO</b>	<b>EJEMPLO DE MALFORMACIÓN</b>
<b>Morfogénesis incompleta</b>	
Falta de desarrollo / Aplasia	Ausencia de narinas nasales, agenesia renal
Hipoplasia	Microcefalia, micrognatia
Cierre incompleto	Fisura palatina, coloboma
Separación incompleta	Sindactilia
Septación incompleta	Defecto del septo ventricular
Migración incompleta	Enfermedad de Hirschsprung
Rotación incompleta	Malrotación intestinal
Resolución incompleta de la forma inicial	Atresia anorrectal, divertículo de Meckel
Persistencia de la localización inicial	Orejas de implantación baja, maldescenso testes
<b>Morfogénesis redundante</b>	Apéndice auricular supernumerario, polidactilia
<b>Morfogénesis aberrante</b>	Tiroides mediastínico, bazo paratesticular

Las malformaciones pueden clasificarse en mayores y menores.

#### **1.2.2.1.1. – Malformaciones mayores**

Son aquellas que tienen implicaciones médicas y/o sociales. Suelen requerir corrección quirúrgica. La prevalencia de éstas depende de la población estudiada y del método de comprobación, según algunos estudios está en torno al 7%. Diversos mecanismos moleculares causan este tipo de malformaciones, estos pueden interferir en los procesos normales del desarrollo, tales como la apoptosis celular, una migración alterada de las células de la cresta neural, las señales intercelulares o el modelado de la cromatina <sup>(51)</sup>.

#### **1.2.2.1.2. – Malformaciones menores**

Son las que tienen un valor estético, es raro que representen implicación médica o necesiten cirugía. Según un estudio, el 14% de los recién nacidos (RN) presenta una anomalía menor, el 0'8% dos anomalías y el 0'5%, tres. Casi la mitad de las malformaciones menores afectan a la cabeza y el cuello. Los neonatos que presentan 3 ó más anomalías menores, tienen un alto riesgo de sufrir una malformación mayor (20% – 26%) <sup>(51)</sup>.

#### **1.2.2.2. – Deformación**

Es una anomalía en la forma, contorno o posición de una parte del cuerpo debido a fuerzas mecánicas extrínsecas intrauterinas no disruptivas que modifican una estructura normalmente formada. El mecanismo se explica por presión o constricción mecánica, o bien puede ser secundario a efectos de otra anomalía fetal. Ocurre

durante la fenogénesis, a partir de la 10ª semana del desarrollo fetal. Los factores principales que influyen en la patogenia son 4: presión, plasticidad fetal, movilidad fetal y tasa de crecimiento fetal. La eliminación de la causa responsable produce la normalización o la mejoría de la anomalía. Tras el nacimiento, el 90% de las deformidades se resuelven espontáneamente. En la tabla VI se describen las causas más frecuentes que provocan deformación. Estas fuerzas pueden ser la disminución del LA, los tumores o las malformaciones uterinas, las gestaciones múltiples, la mala posición del bebé y las anomalías neurológicas intrínsecas que impiden el movimiento articular y muscular del bebé.

**Tabla VI:** Causas de deformación

<b>EXTRÍNSECAS</b>
<p><b>Maternas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pequeño tamaño materno</li> <li>• Pelvis materna pequeña</li> <li>• Malformaciones uterinas (ej: útero bicorne)</li> <li>• Leiomiomas uterinos</li> </ul>
<p><b>Fetales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Encajamiento precoz de la cabeza fetal</li> <li>• Posición fetal inusual</li> <li>• Oligoamnios</li> <li>• Feto grande, crecimiento rápido</li> <li>• Gestación múltiple</li> </ul>
<b>INTRÍNSECAS</b>
<p><b>Por malformaciones</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Del sistema nervioso central (ej: espina bífida)</li> <li>• Del tracto urinario (ej: agenesia renal bilateral, poliquistosis que provocan oligoamnios)</li> </ul>
<p><b>Funcionales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotonía congénita por enfermedades neuromusculares (ej: artrogriposis)</li> </ul>

Ejemplos frecuentes de deformación son: la plagiocefalia, la displasia congénita de cadera o la facies de Potter. El índice de mortalidad de las deformaciones es del 6% frente al de las malformaciones que alcanza un 41%. <sup>(2, 51, 52)</sup>.

### **1.2.2.3. – Disrupción**

Es un defecto en un órgano o una parte del cuerpo a causa de la destrucción o la interferencia de su desarrollo normal. Esta destrucción se puede deber a un proceso mecánico, vascular o infeccioso que conlleva un compromiso tisular por compresión, estrangulamiento, hemorragia o trombosis <sup>(51)</sup>.

La causa más frecuente de disrupción es el síndrome de bandas amnióticas, que constituye un grupo de anomalías estructurales que afectan mayoritariamente a los miembros, pero que también puede involucrar al tronco y a la región craneofacial. Se calcula su incidencia entre 1/1.200 y 1/15.000 RN vivos. El mecanismo de formación de las bandas amnióticas es incierto, se piensa que se producen por filamentos de la envoltura amniótica que rodean y constriñen una parte del cuerpo. La duración de la rotura amniótica es variable, va desde los 18 días postconcepción hasta las 18 SEG. La malformación causada depende del momento en el que se produce la disrupción. Pueden detectarse por ecografía a partir de la 12ª SEG. El resultado es una amputación si la estructura fetal se encuentra en desarrollo, o, si ya está desarrollada, un anillo de constricción. Esto último sucede a partir de la 7ª SEG. En casos muy precoces, puede provocar un aborto espontáneo, un mortinato o un portador de malformaciones severas <sup>(53)</sup>.

### **1.2.2.4. – Displasia**

Es una alteración en la proliferación normal de las células, afecta a un solo tipo de tejido u órgano de una estirpe celular. La displasia es lo que causa la anomalía intrínseca o defecto estructural por la organización celular anómala y la formación

incompleta de los tejidos, lo que explica la anomalía apreciable clínicamente que se va haciendo más evidente con el tiempo. Ejemplos: la acondroplasia, la glucogenosis (52).

### **1.2.3. - Patrones de agrupación. Anomalías fetales múltiples**

Un feto puede tener múltiples anomalías. Esta asociación puede ocurrir simplemente por azar, o puede ser una parte de un suceso patogenéticamente relacionado. Las malformaciones múltiples suelen agruparse según un patrón reconocible.

#### **1.2.3.1. – Defecto de campo**

Es un patrón causado por una anomalía en el desarrollo de una parte del cuerpo que provoca su desarrollo en un espacio físico adyacente. Un campo de desarrollo es una región o parte de un embrión que responde como unidad a las interacciones embrionarias produciendo como consecuencia un complejo de múltiples estructuras anatómicas. El embrión es omnipotencial (campo primario) hasta un cierto momento a partir del cual, la organización y la diferenciación posterior se producen en un número de diferentes áreas autónomas de desarrollo (campos secundarios). Podemos diferenciar:

- **Defecto de campo politópico:** es un grupo de anomalías derivadas de la alteración de un único campo de desarrollo pero que da lugar a defectos localizados a distancia. Ejemplo: malformaciones del campo acrorrenal. Existen al menos 24 enfermedades genéticamente diferentes en las que los

miembros y ambos riñones están afectados, hecho que se explica por la relación entre el mesonefros y los esbozos de los miembros durante la embriogénesis.

- **Defecto de campo monotópico:** es un grupo de anomalías derivadas de la alteración de un único campo de desarrollo pero que da lugar a defectos contiguos. Ejemplo: la holoprosencefalia, en la que hay malformaciones coexistentes en la cara y en el SNC <sup>(2, 51)</sup>.

### 1.2.3.2. – Secuencia

Es un patrón de múltiples defectos derivados de una única malformación o factor mecánico previo conocido o supuesto. Por lo tanto, hay secuencias de malformaciones, deformaciones y disrupciones.

La holoprosencefalia es un ejemplo de secuencia de malformaciones. El mesodermo precordial es el responsable de la división del prosencéfalo y del desarrollo normal de las estructuras de la línea media de la cara. Un defecto primario en este mesodermo provoca defectos tanto en el cerebro (división incompleta de los hemisferios cerebrales y estructuras subyacentes) como en la cara (ciclopía, etmocefalia, cebocefalia y FP).

El oligoamnios grave puede producir una constricción intrauterina y una secuencia de deformación típica que incluye: los pies zambos, la presentación podálica, una facies de Potter, un CIUR, el amnios nodoso y los pulmones hipoplásicos.

La rotura precoz de la bolsa amniótica con la formación de bridas, puede causar una secuencia de disrupción que incluye amputación de los dedos, rasgos faciales extraños y encefalocelos asimétricos <sup>(2)</sup>.

### **1.2.3.3. – Síndrome**

Es un patrón de anomalías que suceden juntas, están patogenéticamente relacionadas y se piensa que no pueden representar una secuencia única o un defecto de campo politópico. La causa puede ser conocida o no, tener carácter hereditario o presentarse de manera esporádica. La diferencia entre una secuencia y un síndrome malformativo se entiende mejor con un ejemplo. Como ya se ha explicado anteriormente, la holoprosencefalia aislada es una secuencia, pero se trata de un síndrome si asocia otras malformaciones en un niño con trisomía del 13 o un síndrome de Meckel <sup>(2, 51)</sup>.

### **1.2.3.4. – Asociación**

Se define como 2 ó más anomalías que no están patogenéticamente relacionadas y que suceden juntas con mayor frecuencia de lo esperado. Aparecen de forma no aleatoria en 2 ó más individuos de múltiples anomalías que se sabe que no representan un defecto de campo politópico, una secuencia o un síndrome. El término de asociación conlleva una connotación puramente estadística y no una implicación patogénica o causal. Con el aumento de los conocimientos, las asociaciones pueden llegar a ser síndromes o defectos de campo. Ejemplo: la secuencia VACTERL que incluye malformaciones Vertebrales, atresia Anorrectal, defectos Cardiacos, fistula Tráqueo-Esofágica, anomalías Renales y de los miembros (Limbs). Debido a esta asociación, cuando se encuentra alguna de estas anomalías del VACTERL, debe descartarse el resto <sup>(2, 51)</sup>.

#### **1.2.4. – Incidencia de las malformaciones congénitas**

La incidencia de malformaciones congénitas es difícil de determinar ya que depende de muchos factores, entre los que están: la edad de exploración (prenatal, neonatal, infancia o más tarde), la experiencia del observador (pediatra o dismorfologista), la definición de una anomalía (grave o leve), el tipo de reconocimiento (superficie corporal, órganos internos) y las variaciones étnicas, sociales y demográficas en la incidencia de malformaciones individuales. El seguimiento de los niños es muy importante porque sólo un tercio de los defectos congénitos se identifican en el período neonatal.

Según un trabajo que incluye más de 52.000 RN vivos, el 6'58% presentan una malformación grave, el 7'26% una leve, el 0'86% múltiples malformaciones graves, el 0'23% múltiples leves, el 0'3% presentan una secuencia y el 0'28% un síndrome. En otro estudio de los mismos autores, presentan malformaciones el 15'3% de los RN vivos, el 8'2% de los fetos muertos, el 29'1% de las muertes neonatales y el 23'5% de los niños fallecidos entre el 1<sup>er</sup> mes y el 1<sup>er</sup> año <sup>(2)</sup>.

#### **1.2.5. – Etiología de las malformaciones congénitas**

En el 65% - 75% de las anomalías congénitas se desconoce la causa, el 20% - 25% tienen un origen genético y el 10% corresponde a factores ambientales <sup>(54)</sup>.

### 1.2.5.1. – Causas genéticas

Los factores genéticos pueden ser hereditarios o aparecer como una mutación nueva que afecta a un solo gen o a un cromosoma entero.

#### 1.2.5.1.1 – Defectos cromosómicos estructurales

Afectan a 1 de cada 200 RN. Pueden ser esporádicos o hereditarios y se deben a diferentes causas:

**I. No disyunción:** la alteración cromosómica esporádica más común es la pérdida o la ganancia de un cromosoma, normalmente por falta de disyunción durante la meiosis celular. De esta manera una de las células hijas recibe una copia más de uno de los cromosomas, resultando una trisomía y la otra queda con monosomía. Se han descrito embriones trisómicos para todos los autosomas excepto para el 1, 5, 11, 12, 17 y 19. Las trisomías del 13, 18, 21 del cromosoma X pueden ser compatibles con la vida, mientras que otros como la trisomía del 16 sólo se ha detectado en fetos abortados. La frecuencia de las trisomías autosómicas aumenta con la edad materna, a diferencia de las sexuales que no lo hacen. En la gran mayoría de las veces, el cromosoma extra es de origen materno.

**II. Recombinación de homólogos no alélicos:** se debe a intercambios de material genético desigual durante el emparejamiento de los homólogos cromosómicos. Esta recombinación alterada puede eliminar o interrumpir a 1 ó más genes, produciendo en este último caso 2 ó más fenotipos. A esto se le denomina el síndrome del gen contiguo.

**III. Inversión:** es el resultado de una recombinación anómala en el que distinguimos 2 tipos:

**a. Paracéntrica:** cuando involucra ambos lados del centrómero.

**b. Pericéntrica:** cuando sólo interviene un brazo.

El resultado puede no tener consecuencias o provocar una duplicación y delección de algunas regiones del cromosoma.

**IV. Deleciones y duplicaciones:** consisten en la pérdida o en la ganancia de una copia extra, respectivamente de una porción de un cromosoma. Algunas son comunes como en el síndrome “Cri du Chat” (maullido de gato) en el que existe una delección del brazo corto del cromosoma 5 (5p minus). El síndrome de DiGeorge, que resulta de una microdelección en el brazo largo del cromosoma 22 (22q11.2), se caracteriza por anomalías en la 4ª hendidura branquial y estructuras adyacentes (aplasia/hipoplasia tímica y paratiroidea, malformaciones del arco aórtico, fisuras palpebrales, micrognatia con “filtrum” corto y alteraciones en las orejas).

**V. Traslocación:** ocurre con la rotura de 2 cromosomas diferentes y su posterior unión por sus extremos no contiguos con intercambio de material genético<sup>(55)</sup>.

#### **1.2.5.1.2. – Defectos monogénicos**

Los niños cuyos padres portan mutaciones genéticas, tienen un incremento del riesgo de tener defectos congénitos. Se reconocen 3 patrones tradicionales de transmisión de genes únicos:

### ○ Autosómico dominante

Los rasgos autonómicos dominantes son expresados generalmente en los individuos heterocigóticos. La probabilidad de transmitir uno de estos rasgos es del 50%, independientemente del sexo del hijo. En algunos casos, el fenotipo es más severo si el sujeto es homocigoto que heterocigoto (ejemplo: hipercolesterolemia, déficit de factor V de Leiden). En otros, pueden expresarse ambos alelos, originando un fenómeno conocido como co-dominancia (ejemplo: grupos ABO sanguíneos). Sin embargo, el fenotipo de un individuo con una mutación autosómica dominante puede variar en función de:

- La **penetrancia** de la mutación: indica la probabilidad de que ese gen se exprese o no. Si aparece en todos los individuos, la penetrancia es completa. Si por el contrario, la mutación no afecta a todos los individuos portadores, es incompleta.
- La **expresividad** de la mutación: es el grado con el que una mutación autosómica dominante penetrante produce diferentes fenotipos característicos. Si ninguno de los individuos portadores tienen el mismo fenotipo, se dice que la expresividad es variable (ejemplo: la neurofibromatosis).

### ○ Autosómico recesivo

Los rasgos autonómicos recesivos son expresados generalmente en los individuos homocigóticos y no en los heterocigóticos. La probabilidad de que un individuo con ambos padres portadores de la mutación padezca la enfermedad es del 25% y de ser heterocigoto o portador, del 50%.

- **Herencia ligada a X dominante**

Son mutaciones que afectan a todas las mujeres que heredan de su padre el cromosoma X afectado y al 50% de los hijos/as de madres heterocigóticas. En algunos casos, el ser portador de una mutación es letal para los embriones masculinos (ejemplo: síndrome de Rett).

- **Herencia ligada a X recesiva**

En este caso, todos los varones se ven afectados si llevan la mutación, ya que el gen se comporta como dominante al poseer un único cromosoma X. Para que esa mutación se manifieste en una mujer, ambos congéneres deben ser portadores, suceso que ocurre en el 25% de los casos <sup>(55)</sup>.

### **1.2.5.1.3. – Patrones de herencia no mendeliana**

- **ADN inestable y síndrome del X frágil**

Ciertos genes poseen regiones inestables con tripletes repetidos (generalmente citosina – guanina – guanina) un número variable de veces durante la meiosis y la mitosis. Si este número de tripletes alcanza un nivel crítico es metilado y de esta forma inactivado, resultando en fenotipos anómalos. Esto ocurre en el síndrome del X frágil, que es la causa más frecuente de retraso mental familiar en varones.

- **Impronta**

La impronta o “imprinting” hace referencia a una expresión diferente de los genes dependiendo de si la herencia del mismo es paterna o materna. El ejemplo más claro ocurre en el cromosoma 15, que si sufre una delección del 15q11-13 y es heredado del padre, se manifiesta el síndrome de Prader-Willi (obesidad, hiperfagia, un retraso

mental leve, estatura corta, manos, pies y genitales externos pequeños), pero si es heredado de la madre, el individuo tendrá un síndrome de Angelman (retraso mental severo, incapacidad para conversar, convulsiones, espasmos de los miembros, ataxia, risa inadecuada, pero con peso y talla normales). Sin embargo, esta deleción no es imprescindible porque si un individuo recibe las 2 copias normales del cromosoma 15 del padre (por disomía uniparental), sufre el síndrome de Angelman, y si los recibe de la madre, el de Prader-Willi.

- **Herencia mitocondrial**

El ADN mitocondrial sólo se hereda de la madre, representa una porción relativamente pequeña del ADN total. La descendencia de los varones afectados, no heredan la enfermedad. Ejemplos: el síndrome de Pearson (síndrome del páncreas y la médula ósea) o el síndrome de Leigh (ataxia, hipotonía, espasticidad y anomalías ópticas).

- **Mosaicismo gonadal o de la línea germinal**

Ocurre por errores en las mitosis de células embrionarias destinadas a formar las gónadas. Esto explica que aparezcan enfermedades con herencia autonómica dominante sin una historia familiar previa. Ejemplo: la acondroplasia, la osteogénesis imperfecta o la distrofia muscular de Duchenne.

- **Herencia multifactorial o poligénica**

Muchos rasgos heredados tienen carácter poligénico o multifactorial, los cuales son el resultado de los efectos combinados de varios genes interactuando con factores ambientales. Por ejemplo, la estenosis hipertrófica de píloro es más frecuente en

varones, pero cuando una niña la ha padecido, el riesgo para sus hermanos varones y futuros hijos es mayor de lo esperado. También puede ocurrir que el riesgo de recurrencia sea mayor en función de la severidad de la patología, como sucede con la FL. Si ésta es bilateral y se asocia a la hendidura palatina, el riesgo de tener otro hijo afectado es el doble que si sólo tiene un labio leporino unilateral sin afectación del paladar <sup>(55)</sup>.

### **1.2.5.2. – Teratógenos**

Un teratógeno es un agente que puede causar anomalías en la forma o función del desarrollo embrionario o fetal. Actúa produciendo la muerte fetal, alterando el crecimiento normal de los tejidos o interfiriendo con la diferenciación celular normal u otros procesos morfológicos. Las consecuencias de estas acciones son la pérdida fetal, el CIUR, defectos congénitos o la alteración del desarrollo neurológico. El efecto que pueda tener el teratógeno depende de:

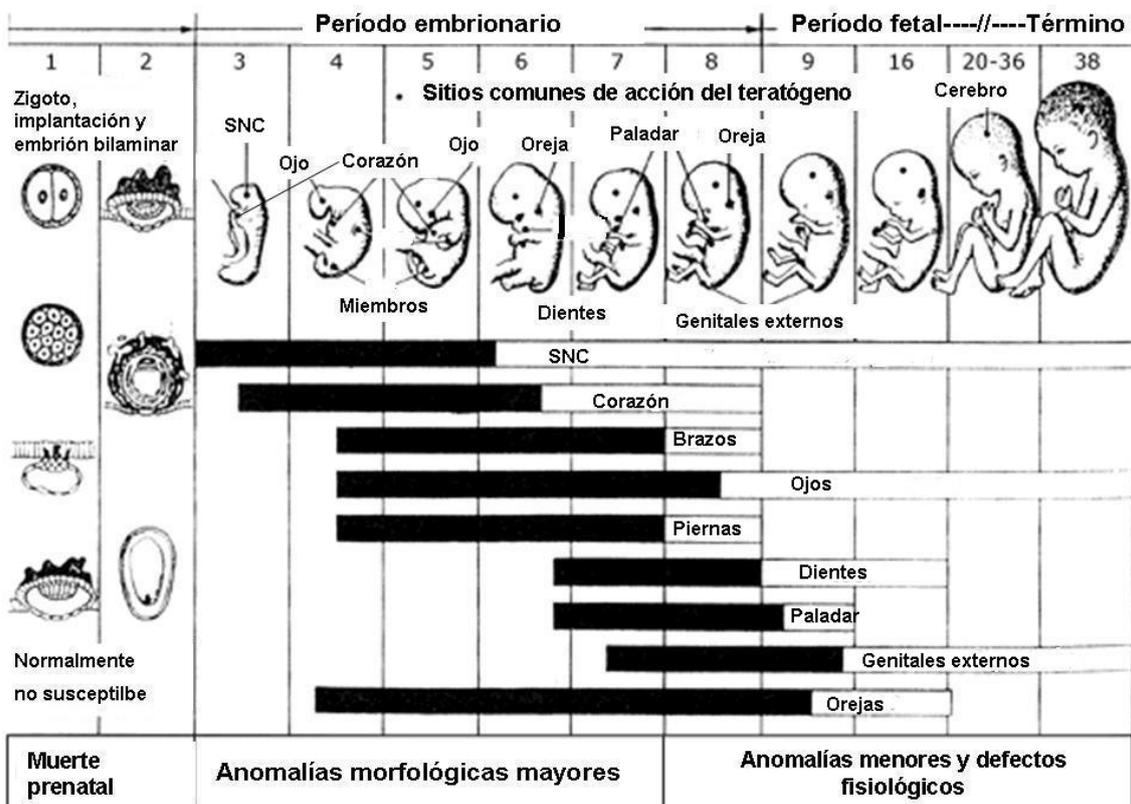
#### **1.2.5.2.1. – El momento en que se produce la exposición**

Durante las 2 primeras semanas postconcepción (4 desde la última regla) se puede aplicar la regla del todo o nada. Si unas pocas células son dañadas, sus funciones pueden ser compensadas por otras células pluripotenciales y no haber ningún efecto adverso. Pero si se afectan demasiadas células, el embrión no se implantará o será abortado espontáneamente.

El embrión empieza a diferenciarse durante la organogénesis (de la 2ª a la 8ª semana postconcepción), siendo susceptible al efecto de los teratógenos (figura 14).

Mientras las extremidades tienen un período corto de susceptibilidad (del 24° al 34° día de desarrollo), el feto es candidato a la microcefalia debido a la exposición a radiación durante varias semanas.

En el período fetal (a partir de la 12ª SEG hasta el parto) los teratógenos causan muerte celular, retraso en el crecimiento celular o inhibición de la diferenciación normal. Esto puede provocar un CIUR o alteraciones del SNC que pueden no manifestarse al nacimiento <sup>(54, 55)</sup>.



**Fig 14:** Etapas en las que son más susceptibles algunas partes a la acción de teratógenos <sup>(54)</sup>.

#### **1.2.5.2.2. – La dosis y la duración de la exposición**

La mayoría de las drogas tienen un umbral de efecto por debajo del cual la incidencia de muerte fetal, malformación, CIUR o alteración funcional no es mayor que en los controles no expuestos. Cuando no existen estudios en humanos, se establece que si la dosis teratogénica en animales es 10 veces mayor que la dosis máxima terapéutica en las personas, existe un alto riesgo de que esa droga sea teratogénica en la embarazada. Si la diferencia es de 100 veces indica que el riesgo es bajo.

Por otro lado, un teratógeno puede ser más dañino con una gran dosis única que si esa misma cantidad se reparte en varios días. Otros pueden dañar más cuando la exposición es prolongada a dosis bajas que si se expone a la misma cantidad total de una sola vez. Por ejemplo, una intoxicación etílica con 7 bebidas puede ser peor para el feto que si la madre ingiere 1 bebida diaria durante 1 semana. Por el contrario, un nivel muy elevado de glucemia materna ocasional en una mujer diabética bien controlada es menos peligroso que una persistencia moderada de la hiperglucemia.

También son importantes las interacciones entre drogas porque pueden tener efectos sinérgicos o actuar independientemente, o incluso una droga puede proteger de los efectos de otra como ocurre con el ácido fólico, el cual disminuye el riesgo de defectos del tubo neural en mujeres que toman antiepilépticos como el valproato o la carbamazepina <sup>(54, 55)</sup>.

#### **1.2.5.2.3. – La especificidad en especies**

Los agentes teratogénicos pueden tener efectos diferentes en distintas especies. La talidomida, por ejemplo, no es teratogénica en conejos pero tiene efectos

devastadores en los humanos. Por el contrario, los glucocorticoides provocan fisuras faciales en los animales pero en el hombre no <sup>(54, 55)</sup>.

#### **1.2.5.2.4. – Otras consideraciones**

A veces, los metabolitos de una droga son más peligrosos que la propia droga porque el embarazo altera su distribución y metabolismo. Esto ocurre con las sustancias liposolubles (ejemplo: el etretinato), que pueden tener una vida media muy larga y provocar malformaciones fetales mucho tiempo después de haberse ingerido.

El desarrollo fisiológico fetal puede alterar la farmacocinética y la susceptibilidad de los teratógenos en varias fases de la gestación. El transporte placentario es otro factor. Muchas drogas cruzan la barrera placentaria y entran en la circulación fetal, aunque el grado de este transporte puede variar a lo largo del embarazo, dependiendo del flujo sanguíneo, del metabolismo del fármaco y del gradiente del pH entre la madre y el feto <sup>(54, 55)</sup>.

## **1.3. – ACTITUD ANTE EL FETO CON ALTERACIONES ECOGRÁFICAS DETECTADAS EN EL 2º TRIMESTRE**

### **1.3.1. – ESTRATEGIA CON LAS MALFORMACIONES**

De cada 5 RN con una malformación congénita, uno tiene más de una anatómica grave, esta asociación puede tener una importancia pronóstica crítica. Por lo tanto, al identificar cualquier anomalía en un feto conviene realizar una búsqueda cuidadosa de otros defectos, incluso considerar la ecocardiografía y el cariotipo fetal. Se ha visto que el 23% de los fetos estudiados con ecocardiografía por otra malformación, presentan una cardiopatía congénita. Y aproximadamente un tercio de los fetos con anomalías estructurales tienen una cromosomopatía <sup>(2)</sup>.

Como se expuso anteriormente, la amniocentesis es la técnica estándar para la obtención del cariotipo, aunque también puede emplearse la biopsia corial o la funiculocentesis.

### **1.3.2. – INTERRUPCIÓN VOLUNTARIA DEL EMBARAZO**

En los países en los que la IVE puede realizarse por razones médicas y/o sociales, se ofrece a las madres con un feto malformado. La edad gestacional límite es diferente en cada país. Algunos clínicos y expertos en ética creen que la IVE debe ofrecerse a ciertas mujeres para las que el DP detecta malformaciones que inevitablemente provocan la muerte del RN es cierto (ejemplo: la anencefalia).

Recientemente estos niños se han convertido en una fuente potencial para trasplantes de órganos, opción que plantea aspectos éticos y de práctica médica <sup>(2)</sup>. En España, hasta el año 2.010 y afectando al presente estudio, la Ley sólo permitía la IVE antes de la 22ª SEG si cumplían alguna de estas 2 indicaciones: “que exista grave riesgo para la vida o la salud de la embarazada”, o “que exista riesgo de graves anomalías en el feto”. Desde la publicación de la Ley Orgánica del 3 de Marzo de 2.010, puede interrumpirse el embarazo a petición de la mujer durante las 14 primeras SEG siempre que concurren los siguientes requisitos: “que se haya informado a la embarazada sobre los derechos, prestaciones y ayudas públicas de apoyo a la maternidad” y “que haya transcurrido un plazo de al menos 3 días, desde dicha información y la realización de la intervención”. Dentro de las causas médicas, además de las circunstancias de la Ley anterior, se añade que puede realizarse la IVE “cuando se detecten anomalías fetales incompatibles con la vida y así conste en un dictamen emitido con anterioridad por un médico especialista distinto del que practique la intervención, o cuando se detecte una enfermedad fetal extremadamente grave e incurable en el momento del diagnóstico y así lo confirme un comité clínico” <sup>(56)</sup>.

### **1.3.3. – SITIO, FORMA Y MOMENTO DEL PARTO**

Lo ideal es que el parto de los fetos con malformaciones congénitas tenga lugar en un centro con una unidad de cuidados intensivos neonatales. Puede que los pediatras tengan que enfrentarse con complicaciones no esperadas a consecuencia de malformaciones no diagnosticadas. Conviene que el centro disponga de un equipo multidisciplinario de medicina materno-fetal, radiólogos, neonatólogos, genetistas, cirujanos pediatras, cardiólogos, cirujanos cardiovasculares y neurocirujanos.

Algunas malformaciones pueden modificar la vía del parto. Algunos ejemplos son los gemelos siameses, los onfaloceles gigantes, los tumores sacrococcígeos y la hidrocefalia. Para otras malformaciones como el onfalocele y la gastrosquisis de tamaño pequeño-moderado o el mielomeningocele (MMC), no hay acuerdo establecido en cuanto al método del parto. Ciertas enfermedades que no son mortales pero que suelen acompañarse de limitaciones neurológicas graves, precisan un diálogo cuidadoso con los padres para definir las posibles actuaciones en caso de distrés fetal. Algunos proponen un tratamiento no agresivo porque el análisis de los riesgos / beneficios se inclina a favor del bienestar materno y por tanto desaconsejarían la cesárea. En cualquier caso, la última decisión es de los padres.

Lo ideal es que el parto de un niño con una malformación congénita sea a término, pero algunas enfermedades empeoran intraútero por lo que hay que considerar adelantar el parto. A veces, el distrés respiratorio asociado u otros problemas de madurez retrasan la corrección quirúrgica <sup>(2)</sup>.

#### **1.3.4. – CIRUGÍA FETAL**

Desde principios de los años 80, la cirugía fetal ha evolucionado desde la cirugía abierta por histerotomía, hasta la fetoscopia, técnica menos invasiva, todo ello como resultado de: la práctica con modelos animales, la observación de la historia natural del feto humano mediante ecografía, la selección de los criterios de intervención y las mejoras anestésicas y tocolíticas. Sin embargo, la eficacia del tratamiento “in utero” sólo ha sido demostrada en algunos casos como el STFF (la ablación con láser por fetoscopia ha arrojado una evidencia de nivel I). Todavía existen otras en las que la utilidad de la cirugía prenatal es cuestionable, las cuales requieren ensayos clínicos

multicéntricos randomizados para poder reconocer su beneficio, se describen a continuación <sup>(57-61)</sup>.

#### **1.3.4.1. – Hernia diafragmática congénita**

Actualmente se emplean 2 técnicas para la corrección prenatal de la HDC. La 1ª consiste en el abordaje directo mediante cirugía abierta, pero sólo ha mostrado beneficios cuando el hígado está herniado. Esta intervención puede asociarse con el acodamiento del cordón umbilical y la muerte fetal al reducirse el hígado.

La 2ª técnica se basa en la oclusión de la tráquea, ya que se ha demostrado en animales que, al obstruirla y retener las secreciones pulmonares, el pulmón aumenta de tamaño. Al principio se realizaba mediante cirugía abierta colocando un clip, pero se lesionaba la tráquea y los nervios laríngeos, por lo que este método se ha abandonado, siendo sustituido por la colocación, mediante fetoscopia, de un balón intratraqueal. La edad gestacional media de colocación es de 27 semanas y la duración de la intervención es de 10 minutos de promedio (rango 3 – 93). Los resultados son controvertidos, para algunos autores no existe mejoría ni de la supervivencia ni de la morbilidad, sin embargo para otros sí. Además, según estudios en autopsias, se ha visto que aunque el pulmón del lado afecto aumente de tamaño, su histología no corresponde a la de un pulmón maduro. La complicación observada más frecuentemente con esta técnica es la rotura prematura de membranas, ocurre en el 47% de los casos antes de las 37 SEG, con un promedio de 30 días después de la cirugía, con un parto precoz.

Actualmente, los criterios pronósticos no están definidos, sin embargo el que tiene más validez y uso hoy en día es el índice pulmón-cabeza o “lung-to-head ratio” (LHR). Cuando este índice es menor del 15%, el feto tiene una hipoplasia pulmonar

extrema, siendo mínima la supervivencia. Si el LHR es del 15% - 25%, sobreviven en torno el 15%. Cuando el LHR es mayor del 25%, más del 60% de los fetos nacen vivos. También se ha visto que la supervivencia de los fetos con el lóbulo hepático izquierdo herniado es del 50%, frente al 90% de los casos sin esta víscera herniada <sup>(57, 58, 60)</sup>.

#### 1.3.4.2. – Defectos cardiacos

Las anomalías congénitas cardiacas se caracterizan por ser progresivas, sobre todo en los casos tan severos como las estenosis aórticas o pulmonares. En las formas avanzadas de estenosis aórtica aparece isquemia y fibrosis, secundarias a la dilatación e hipertrofia del ventrículo. Posteriormente, el daño de los músculos papilares provoca una regurgitación mitral con dilatación auricular izquierda. Si además se asocia al engrosamiento de la pared interauricular y al cierre del foramen oval, se obstaculiza la circulación pulmonar con el posible riesgo de “hidrops” fetal. Estos signos conlleva un 80% de muerte intrauterina. Las técnicas empleadas para corregir estos defectos son:

- **Septostomía atrial:** para los septos auriculares restrictivos intactos o severos. Se realiza mediante un balón o por radiofrecuencia con el objetivo de permeabilizar el foramen oval y asegurar un flujo sanguíneo correcto. Se ha descrito un 41% de supervivencia.
- **Valvuloplastia aórtica:** para las estenosis aórticas críticas. Con esta técnica se pretende corregir la obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo. Presenta una supervivencia del 57%.
- **Valvuloplastia pulmonar con balón:** para las atresias pulmonares con un septo intacto. El objetivo es descomprimir el ventrículo derecho para así prevenir su hipoplasia y la dilatación auricular derecha. El escaso

número de casos no ha permitido publicar los resultados de supervivencia <sup>(57, 62)</sup>.

### **1.3.4.3. – Obstrucción de la vía urinaria inferior**

Las válvulas de uretra posterior (VUP) son la causa más frecuente de obstrucción urinaria inferior, la cual provoca un RVU bilateral con disfunción renal. Existen otras causas como son las válvulas de uretra anterior, la atresia uretral, la estenosis del meato uretral, la inserción ectópica de un uréter o incluso tumores perivesicales. En las niñas lo más frecuente son las malformaciones de la cloaca. Para valorar la función renal se puede emplear el aspecto ecográfico del parénquima (hiperecogenicidad, quistes corticales), o bien la aspiración directa de la orina fetal. Se realizan 3 aspiraciones separadas entre sí 24 horas, analizándose la 3ª. Si muestra valores superiores a los normales (sodio inferior a 100mEq/dl; cloro menor de 90 mEq/dl; osmolaridad inferior a 200 mOsm/l y microalbuminuria  $\beta_2$  menor de 4mg/dl), significa que los riñones son incapaces de absorber dichas sustancias.

Los 3 métodos para corregir las VUP en el feto son:

- **“Shunt” vésico-amniótico:** mediante un catéter que comunica ambos espacios, se intenta preservar la función renal y restaurar la producción normal del LA necesario para el desarrollo pulmonar. Se ha descrito una mala colocación del mismo en el 2% de los casos, provocando complicaciones como la corioamnionitis, las fistulas, las gastrosquisis iatrogénicas, la ascitis secundaria al desplazamiento o a la obstrucción del “shunt” o la muerte fetal.

- **Vesicocentesis:** no se considera una técnica de elección porque, a diferencia del anterior, requiere varias intervenciones con el incremento de riesgo de rotura prematura de membranas.
- **Ablación por fetoscopia:** permite visualizar directamente el origen de la obstrucción, no requiere catéteres, pero existe el riesgo de dañar el esfínter o la uretra prostática.

Las recomendaciones más recientes aconsejan la intervención prenatal sólo en los fetos de menos de 30 SEG con oligoamnios, sin otras anomalías graves y con una función renal mantenida al menos parcialmente <sup>(57, 58, 62)</sup>.

#### 1.3.4.4. – Teratoma sacro-coccígeo

El “hidrops” fetal a causa de un teratoma sacro-coccígeo (TSC) se debe a un fallo cardiaco por las fistulas arteriovenosas que se crean con el tumor. Por ello, parece razonable la cirugía prenatal de esta patología para evitar el “hidrops”. Se han descrito diferentes métodos:

- **Resección parcial:** podría ser suficiente para corregir el fallo cardiaco ya que la resección total puede ser muy peligrosa.
- **Fotocoagulación con láser:** sobre los vasos nutricios del tumor. Los resultados han sido malos.
- **Ablación con radiofrecuencia:** los 2 casos publicados sobrevivieron pero presentaron necrosis perineal y glútea al nacimiento.
- **Aspiración del quiste:** es una alternativa para permitir el parto vaginal y tratar la obstrucción urinaria secundaria al TSC.

Sin embargo, debido a los resultados, el tratamiento intraútero del TSC está cuestionado porque la mayoría de estos tumores apenas tienen morbilidad con la resección postnatal, por eso el tratamiento de elección actualmente es la extirpación del TSC mediante cirugía fetal abierta en los casos con “hidrops”<sup>(57, 62)</sup>.

#### **1.3.4.5. – Malformación adenomatoidea quística pulmonar**

Las malformaciones adenomatoideas quísticas pulmonares (MAQP) de gran tamaño, pueden provocar hipoplasia pulmonar y efecto masa en el mediastino con el consiguiente “hidrops” fetal e hidramnios. Se ha propuesto el índice de volumen de la MAQP (volumen de la masa dividido por la circunferencia de la cabeza) para predecir la muerte fetal. Cuando este índice es mayor de 1’6, el riesgo de “hidrops” fetal es del 80%, aunque todavía sigue en discusión, es en estos casos en los que estaría indicado realizar la cirugía fetal. El tratamiento más recomendado en las MAQP macroquísticas es la punción del quiste o su derivación al amnios en la 21<sup>a</sup> – 22<sup>a</sup> SEG, consiguiendo un 74% de supervivencia. Sin embargo, en el caso de las MAQP severas, otros autores recomiendan la realización del procedimiento “ex utero intrapartum treatment” (EXIT). Según los últimos estudios, el tratamiento de elección antes de las 32 SEG si no hay quistes dominantes es la lobectomía pulmonar fetal abierta, la cual reduce la mortalidad del “hidrops” de casi el 100% al 50%<sup>(57, 60, 63)</sup>.

#### **1.3.4.6. – Intervenciones en gemelos monocoriónicos**

Los gemelos monocoriónicos representan el 70% de los gemelos monocigóticos y el 20% de todos los gemelos. En comparación con los dicoriónicos, los

monocoriónicos tienen mayor riesgo de pérdida fetal, de parto prematuro y morbimortalidad.

El STFF complica el 9% de los embarazos gemelares monocoriónicos, su diagnóstico ecográfico se caracteriza por un hidramnios poliúrico en el saco del feto receptor con oligoamnios oligúrico en la bolsa donante. Mediante la ablación de las anastomosis feto-fetales con cirugía láser fetoscópica la supervivencia ha aumentado hasta el 76% a los 6 meses.

En los casos en los que uno de los fetos presenta alteraciones estructurales (gemelos discordantes) o es acárdico (secuencia del gemelo con perfusión arterial invertida), cabe la posibilidad del feticidio para poner a salvo al otro. Esto se realiza mediante la oclusión del cordón, con un 78% - 84% de supervivencia <sup>(58, 63)</sup>.

#### **1.3.4.7. – Mielomeningocele**

Aunque el MMC no sea un defecto congénito letal, supone una morbilidad significativa para toda la vida. Por ello, es necesario detectarlo lo antes posible durante el embarazo. Los factores pronósticos más importantes son la localización y la extensión de la lesión, en vista de ello, algunas gestaciones son interrumpidas. Algunos trabajos experimentales con animales han demostrado que el tratamiento prenatal es posible. Según la experiencia de estos autores, el cierre por planos mediante microcirugía fetal revierte la herniación del rombencéfalo, disminuye la necesidad de “shunt” y mejora la función vesical y de las piernas, así como la función cognitiva tardía en algunos fetos.

Entre los años 2.003 y 2.011, se desarrolla el ensayo clínico “Management of Myelomeningocele Study” (MOMS), para comparar la cirugía fetal con la postnatal en

los casos de espina bífida detectado antes de la 25ª SEG. Se lleva a cabo con mujeres mayores de 18 años embarazadas de fetos con MMC. El grupo prenatal es operado entre las 19 y las 25 SEG, el resultado disminuye significativamente la necesidad de una válvula ventrículo-peritoneal, mejora fundamentalmente el desarrollo cognitivo y el funcional de los miembros inferiores <sup>(58, 62, 64, 65)</sup>.

### **1.3.5. – Procedimiento EXIT**

La cirugía EXIT es un procedimiento que ayuda a asegurar una vía aérea neonatal mientras el feto permanece con el aporte placentario, a la vez que se realiza una cesárea electiva con un parto parcial del feto <sup>(66)</sup>. Además permite obtener un acceso vascular y administrar surfactante pulmonar u otras drogas para la resucitación. La vía aérea fetal puede estar comprometida por una masa cervical gigante o una malformación congénita de la vía aérea (incluye la membrana y la atresia laríngeas, la estenosis y la atresia traqueales). Además, una HDC, una agenesia pulmonar unilateral, un defecto cardíaco, un síndrome de hipoplasia cráneo-facial, un derrame pleural, una MAQP o una gran masa mediastínica, pueden dificultar las maniobras de reanimación en el neonato. A veces se ha usado para conectar una Oxigenación con Membrana Extracorpórea (ECMO) o como estrategia para separar a gemelos siameses.

Para identificar a los fetos que se pueden beneficiar de este procedimiento, se requiere un diagnóstico fiable mediante ecografía de alta resolución, resonancia magnética fetal ultrarrápida, ecocardiografía fetal y análisis del cariotipo <sup>(66, 67)</sup>.

### **1.3.5.1. – Requerimientos del EXIT**

El sitio de la histerotomía depende de la ubicación de la placenta, por ello conviene localizar los bordes placentarios mediante ecografía. Conviene desplazar el útero a la izquierda para mantener un buen flujo de la cava inferior. Para preservar una buena perfusión placentaria y a su vez fetal, el útero debe permanecer relajado con ayuda de gases anestésicos y tocolíticos. Además, sólo han de extraerse la cabeza y la parte superior del torso para que, junto con una reposición adecuada del LA, se mantenga un volumen suficiente en el útero y éste no se contraiga. La amnioinfusión puede realizarse con suero Ringer lactato templado para evitar el enfriamiento del niño, la contracción del útero, la separación de la placenta y el espasmo de los vasos umbilicales.

La monitorización de la madre incluye un electrocardiograma, la presión arterial y la saturación de oxígeno. El feto se controla mediante un pulsioxímetro y un ecocardiógrafo <sup>(67)</sup>.

### **1.3.5.2. – Usos del EXIT**

#### **1.3.5.2.1. – Obstrucción de la vía aérea**

La obstrucción de la vía aérea al nacimiento se asocia con una gran morbimortalidad. Un retraso en la ventilación que prive de oxígeno al cerebro durante más de 5 minutos provoca un daño neurológico. Las causas más frecuentes son:

- **Masas cervicales:** un teratoma, un linfangioma, una duplicación del intestino anterior o un bocio. El EXIT permite el uso de una

laringoscopia o una broncoscopia rígida para establecer una vía aérea. También se ha descrito la intubación endotraqueal retrógrada a través de una traqueostomía después de una resección parcial de una masa. El índice de supervivencia en estos casos es del 89%.

- **Síndrome de la obstrucción congénita de la vía aérea alta:** constituye un grupo de anomalías congénitas raras que provocan una obstrucción intrínseca completa o casi completa de la vía aérea. Incluye:
  - Atresia laríngea.
  - Membrana laríngea.
  - Quiste laríngeo.
  - Atresia traqueal.
  - Estenosis traqueal.

Los hallazgos ecográficos de este tipo de obstrucción son unos pulmones ecogénicos y aumentados de tamaño, la vía aérea dilatada y el aplanamiento del diafragma, pudiendo asociarse a ascitis e “hidrops”.

La mayoría de estas alteraciones son aisladas pero existe una serie de malformaciones que acompañan a la atresia laríngea: la hidrocefalia, la anoftalmia, la fistula tráqueo-bronquial, la atresia de esófago (AE), el ano imperforado, las alteraciones cardíacas, las genitourinarias, las uterinas, las vertebrales, la ausencia de radio y la sindactilia.

La mayoría de estos niños requieren traqueostomía, pero a largo plazo tienen una excelente supervivencia.

#### **1.3.5.2.2. – Masas torácicas**

Las grandes lesiones pulmonares fetales ejercen un efecto masa que desplaza el mediastino, pudiendo interferir en la deglución del LA provocando un hidramnios, además de causar una compresión e hipoplasia del pulmón contralateral. En los casos severos puede obstruir la cava superior, comprimir el corazón y originar un “hidrops” fetal.

El EXIT puede mejorar el pronóstico en los fetos con una gran masa presente al final de la gestación, con un índice de volumen de la MAQP elevado, desplazamiento mediastínico o con un “hidrops” inminente <sup>(67)</sup>.

#### **1.3.5.2.3. – EXIT para el ECMO**

Su papel es controvertido pues es difícil asegurar la actual necesidad de la ECMO en los primeros minutos de la ventilación, mientras el feto todavía mantiene el soporte placentario. La supervivencia del EXIT para la colocación del ECMO es del 64%, la cual, supone un aumento del 45% en los casos de HDC con el hígado intratorácico <sup>(67)</sup>.

#### **1.3.5.3. – Complicaciones del EXIT**

Las complicaciones maternas más importantes se relacionan con la relajación uterina y el mantenimiento del flujo útero-placentario. Si la concentración de anestésicos es elevada, puede provocar una hemorragia materna por la atonía uterina con el riesgo de histerectomía si no se llega a controlar el sangrado. También existe

riesgo de rotura del útero en embarazos posteriores, dependiendo de la incisión realizada en el EXIT.

Las complicaciones fetales se deben al fallo en el aporte placentario por compresión del cordón, “abruptio placentae” o por la pérdida de la relajación uterina <sup>(66,</sup>  
<sup>67)</sup>.



## 2. - OBJETIVOS



Desde la aparición de la ecografía como método diagnóstico fetal, cada vez son más los defectos presentes al nacimiento que se detectan durante el período gestacional. Sin embargo, no todas las malformaciones congénitas son diagnosticadas antes del parto ni todas las alteraciones encontradas en el feto se confirman en el neonato.

De toda la información que proporciona la ecografía durante el embarazo, lo que más interesa al equipo multidisciplinar de Diagnóstico Prenatal para la detección de malformaciones congénitas, es el estudio de la anatomía fetal del 2º trimestre. Cuando se detecta una anomalía, este equipo debe conocerla para poder asesorar a los padres acerca de la continuidad del embarazo. Si el caso lo requiere, el cirujano pediatra debe informarles sobre las posibilidades de tratamiento pre o postnatal existentes, que deberá planificar en caso de llevarse a cabo.

Según el grupo “European surveillance of Congenital Anomalies” (EUROCAT), en los últimos años ha disminuido la prevalencia de las malformaciones congénitas en Europa <sup>(68)</sup>. Por ello, lo que motiva a realizar este trabajo es la hipótesis de que en nuestro Área de Salud también esté decreciendo la prevalencia de estas anomalías, tal vez debido a un mayor número de interrupciones voluntarias del embarazo o, por el contrario, que estén disminuyendo algunos de los factores que aumentan el riesgo de estas malformaciones, o sólo está variando la incidencia de algunas de ellas.

Para valorar estas posibilidades, los objetivos que se proponen son:

1. Conocer la incidencia de las malformaciones congénitas detectadas con la ecografía del 2º trimestre.
2. Valorar la evolución de cada patología a lo largo de la gestación a través de los controles ecográficos posteriores.

3. Estudiar cuáles de estas anomalías originan una mayor proporción de abortos espontáneos y voluntarios.
4. Comprobar cuántos de estos diagnósticos se confirman al nacimiento.
5. Valorar cuál es la utilidad de esta prueba a la hora de informar a los padres sobre el pronóstico de su hijo y la toma de decisión de la IVE.

# 3. - MATERIAL Y MÉTODOS



## **3.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO**

### **3.1.1.- Población de referencia**

Se ha considerado como población de referencia a todas las mujeres atendidas por el Servicio de Ginecología y Obstetricia de nuestro hospital a las que se ha realizado la ecografía prenatal en torno a la 20ª SEG durante el período de estudio.

### **3.1.2.- Población de muestreo**

Se han seleccionado a todas las gestantes en las que se han encontrado alteraciones fetales en este estudio ecográfico, siguiendo los protocolos asistenciales en Obstetricia de la SEGO, descritos anteriormente. Posteriormente se ha estudiado la evolución de estos fetos hasta su nacimiento o final de la gestación según los informes ecográficos incluidos en la historia clínica.

#### **3.1.2.1. - Criterios de inclusión**

- Las mujeres gestantes en las que se detectan alguna alteración con la ecografía prenatal durante el 2º trimestre de gestación.
- Los RN con sospecha prenatal de malformación congénita.

#### **3.1.2.2. - Criterios de exclusión**

No hay criterios de exclusión.

### **3.1.2.3. – Muestra**

La muestra de las gestantes la constituyen 637 mujeres junto con sus fetos. La muestra de los recién nacidos estudiados la componen 244 niños.

## **3.2.- FUENTES DE INFORMACIÓN**

La información de los informes ecográficos se ha obtenido de los archivos de las consultas externas de Obstetricia del Hospital Materno Infantil de Badajoz. El resto, tanto de las embarazadas como de los neonatos, se ha extraído de las historias clínicas proporcionadas por el Servicio de Archivo y Documentación Clínica.

## **3.3.- TIPO DE ESTUDIO**

Para alcanzar los objetivos fijados anteriormente, se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

## **3.4.- ÁMBITO DE ESTUDIO**

### **3.4.1.- Ámbito geográfico**

El estudio se ha llevado a cabo en los Servicios de Cirugía Pediátrica y de Ginecología y Obstetricia del Hospital Materno – Infantil del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz (CHUB) Infanta Cristina, Hospital de nivel III que da cobertura al Área sanitaria de Badajoz.

### **3.4.2.- Ámbito temporal**

El ámbito temporal del estudio abarca el período comprendido entre enero de 2.005 hasta julio de 2.009.

### **3.5.- VARIABLES DE ESTUDIO**

En la recogida de información se ha buscado:

1. El tipo de alteración ecográfica fetal.
2. La edad materna y gestacional de detección de las anomalías.
3. El sexo de los fetos.
4. En el caso de las uropatías y de las malformaciones pulmonares, la lateralidad de la afectación.
5. La evolución de los hallazgos ecográficos.
6. El número de abortos y de IVE's.
7. Los diagnósticos confirmados en los RN.

Estas variables pueden clasificarse de la siguiente manera:

#### **3.5.1. – Variables cuantitativas continuas**

- La edad materna.
- La edad gestacional.
- El número de abortos.
- El número de IVE's.

### **3.5.2. – Variables cuantitativas dicotómicas**

- El sexo del feto.
- En el caso de las uropatías y malformaciones pulmonares, la lateralidad de la afectación.

### **3.5.3. – Variables cualitativas nominales**

- El tipo de alteración ecográfica fetal.
- La evolución de los hallazgos ecográficos.
- Los diagnósticos confirmados en el RN.

## **3.6.- ESTUDIO ESTADÍSTICO**

Hemos realizado el análisis de los datos con el programa SPSS versión 15 para el sistema operativo Windows. En todas las variables (cualitativas) se ha estudiado su distribución en la muestra (frecuencia absoluta y la proporción sobre el total o frecuencia relativa).

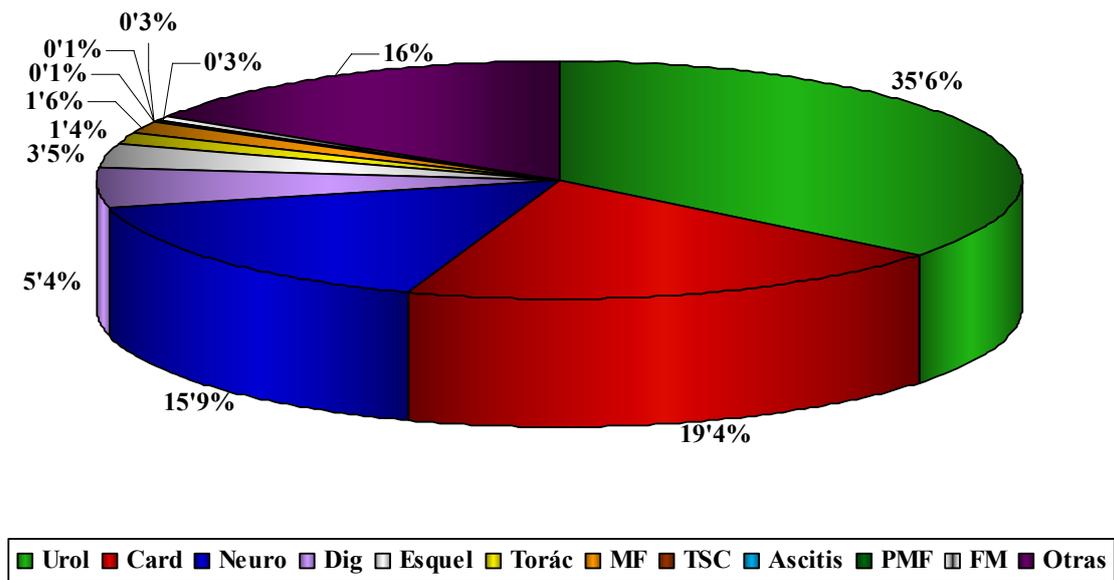
# 4. - RESULTADOS



La población de referencia incluye a 10.256 mujeres gestantes cuyos informes ecográficos han sido realizados en torno a la 20ª SEG ( $20'31 \pm 1'52$ ). Se han encontrado 637 fetos con alteraciones ecográficas (6'21%). Como algunos de ellos poseen más de 1 defecto, el total de hallazgos ecográficos es de 703 (tabla I, figuras 15 y 16). La edad materna entre todas las mujeres con defectos ecográficos fetales, varía desde los 16 hasta los 47 años ( $30'1 \pm 5,5$ ).

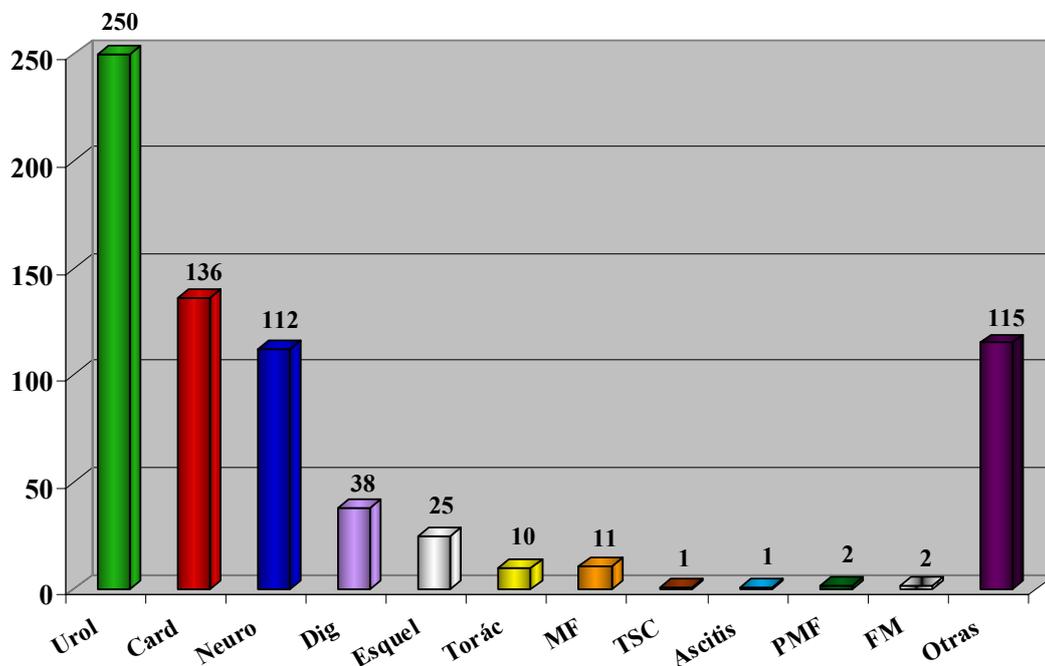
**Tabla VII:** Tipos y número de alteraciones ecográficas encontradas en la 20ª SEG.

<b>Tipo de alteraciones</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Génito-urinarias	<b>250</b>	<b>35'6</b>
Cardiacas	<b>136</b>	<b>19'4</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Foco hiperecogénico intracardiaco</li> <li>• Malformaciones cardiacas</li> </ul>	113 23	16'1 3'3
Neurológicas	<b>112</b>	<b>15'9</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quistes de plexos coroideos</li> <li>• Malformaciones del SNC</li> </ul>	77 35	10'9 5
Digestivas y de la pared abdominal	<b>38</b>	<b>5'4</b>
Esqueléticas	<b>25</b>	<b>3'5</b>
Máxilo-faciales	<b>11</b>	<b>1'6</b>
Torácicas y pulmonares	<b>10</b>	<b>1'4</b>
Teratoma sacro-coccígeo	<b>1</b>	<b>0'1</b>
Ascitis	<b>1</b>	<b>0'1</b>
Polimalformados	<b>2</b>	<b>0'3</b>
Muerte fetal	<b>2</b>	<b>0'3</b>
Otras	<b>115</b>	<b>16'4</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteria umbilical única</li> <li>• Bridas amnióticas</li> <li>• Oligoamnios</li> </ul>	85 26 4	12'1 3'7 0'6
<b>TOTAL</b>	<b>703</b>	<b>100%</b>



**Fig 15:** Porcentaje de alteraciones ecográficas detectadas en la 20ª SEG.

Urol: urológicas; Card: cardíacas; Neuro: neurológicas; Dig: digestivas; Esquel: esqueléticas; Torác: torácicas; MF: máxilo-faciales; TSC: teratoma sacro-coccígeo; FM: feto muerto; PMF: polimalformado.



**Fig 16:** Tipos y número de alteraciones ecográficas encontradas en el estudio de la 20ª SEG.

Urol: urológicas; Card: cardíacas; Neuro: neurológicas; Dig: digestivas; Esquel: esqueléticas; Torác: torácicas; MF: máxilo-faciales; TSC: teratoma sacro-coccígeo; FM: feto muerto; PMF: polimalformado.

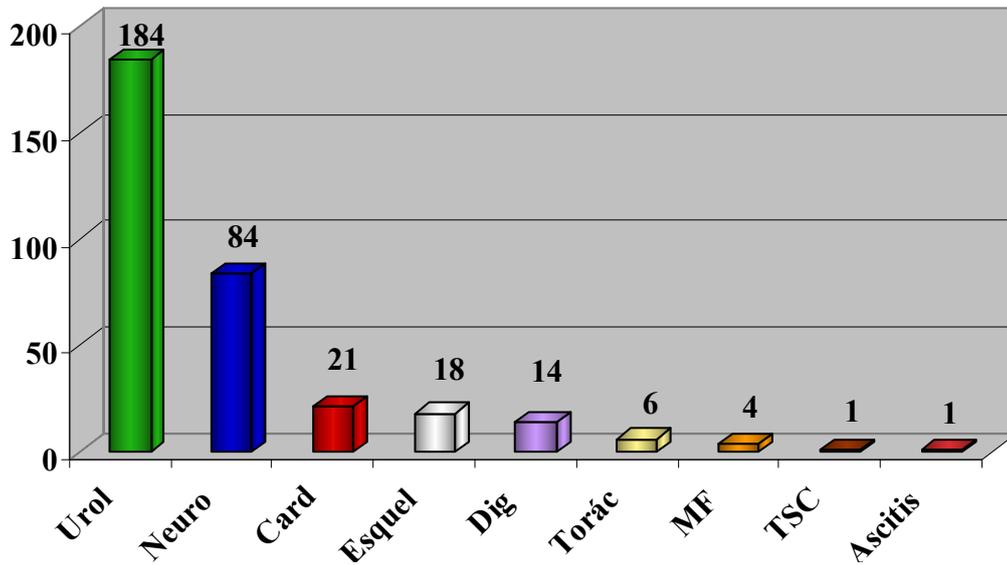
De estas 703 alteraciones detectadas prenatalmente, se descartan para el estudio por su escasa relevancia clínica cuando no se acompañan de otros defectos, el foco hiperecogénico intracardiaco, la arteria umbilical única, las bridas amnióticas asintomáticas y el oligoamnios como hallazgos aislados, quedando un total de 475 defectos ecográficos (4'6% de todos los embarazos) (tabla VIII). De estos, sólo pueden analizarse 335 alteraciones ultrasonográficas por no poder acceder a las historias de las gestantes (47'7% de todos los hallazgos detectados). Durante el estudio de la evolución de los embarazos, no puede completarse en 31 de los defectos prenatales por falta de acceso a la historia del neonato.

**Tabla VIII:** Resumen de todas las alteraciones ecográficas detectadas y estudiadas, su evolución y confirmación al nacimiento y número de alteraciones que acaban en aborto, IVE o muerte fetal.

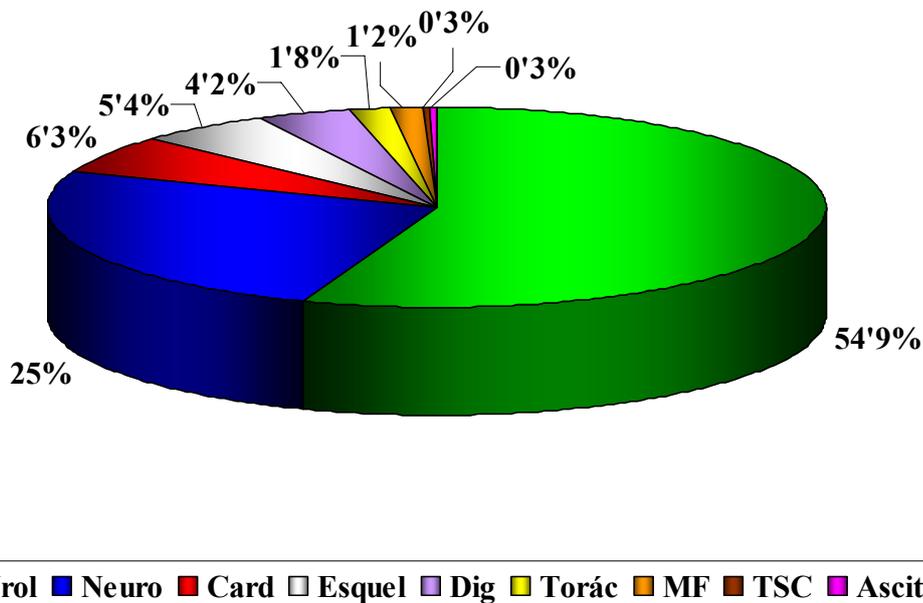
<b>TIPO</b>	<b>Sospechadas</b>	<b>Controladas</b>	<b>Descartadas</b>	<b>Confirmadas en RN</b>	<b>Perdidas<sup>(*)</sup></b>	<b>Aborto</b>	<b>IVE</b>
<b>Urológicas</b>	250	184	105	52	24	-	3
<b>Neurológicas</b>	112	84	65	1	3	2	13
<b>Digestivas</b>	38	14	8	1	1	3	1
<b>Esqueléticas</b>	25	18	1	7	1	2	7
<b>Cardiacas</b>	23	21	6	3	-	6	6
<b>Máxilo-faciales</b>	11	4	1	-	1	-	2
<b>Torácicas y pulmonares</b>	10	6	-	2	1	1	2
<b>Teratoma sacro-coccígeo</b>	1	1	-	1	-	-	-
<b>Ascitis</b>	1	1	-	-	-	1	-
<b>Feto muerto</b>	2	2	-	-	-	2	-
<b>Polimalformados</b>	2	-	-	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>475</b>	<b>335</b>	<b>186</b>	<b>67</b>	<b>31</b>	<b>17</b>	<b>34</b>

(\*): pérdidas durante el estudio; RN: recién nacido; IVE: interrupción voluntaria del embarazo.

Los defectos fetales estudiados son (figuras 17 y 18): 184 malformaciones urológicas (54'9%), 84 neurológicas (25%), 21 cardíacas (6'3%), 18 esqueléticas (5'4%), 14 digestivas (4'2%), 6 torácicas (1'8%), 4 malformaciones máxilo-faciales (1'2%), el TSC (0'3%) y la ascitis (0'3%).



**Fig 17:** Número de alteraciones ecográficas detectadas prenatalmente y revisadas. Urol: urológicas; Neuro: neurológicas; Esquel: esqueléticas; Card: cardíacas; Dig: digestivas; Torác: torácicas; MF: máxilo-faciales; TSC: teratoma sacro-coccígeo



**Figura 18:** Porcentaje de alteraciones ecográficas detectadas prenatalmente y revisadas. Urol: urológicas; Neuro: neurológicas; Esquel: esqueléticas; Card: cardíacas; Dig: digestivas; Torác: torácicas; MF: máxilo-faciales; TSC: teratoma sacro-coccígeo.

Entre los fetos controlados, 19 de ellos (34 anomalías ecográficas en total) han finalizado en IVE y 7 (17 anomalías ecográficas) en aborto espontáneo. Sus alteraciones ecográficas se resumen en las tablas IX y X. La edad de las madres que han sufrido aborto, oscila entre los 25 y 41 años ( $33 \pm 7.3$ ), mientras que en los casos de IVE el intervalo es de 25 a 47 años ( $33.5 \pm 5.8$ ).

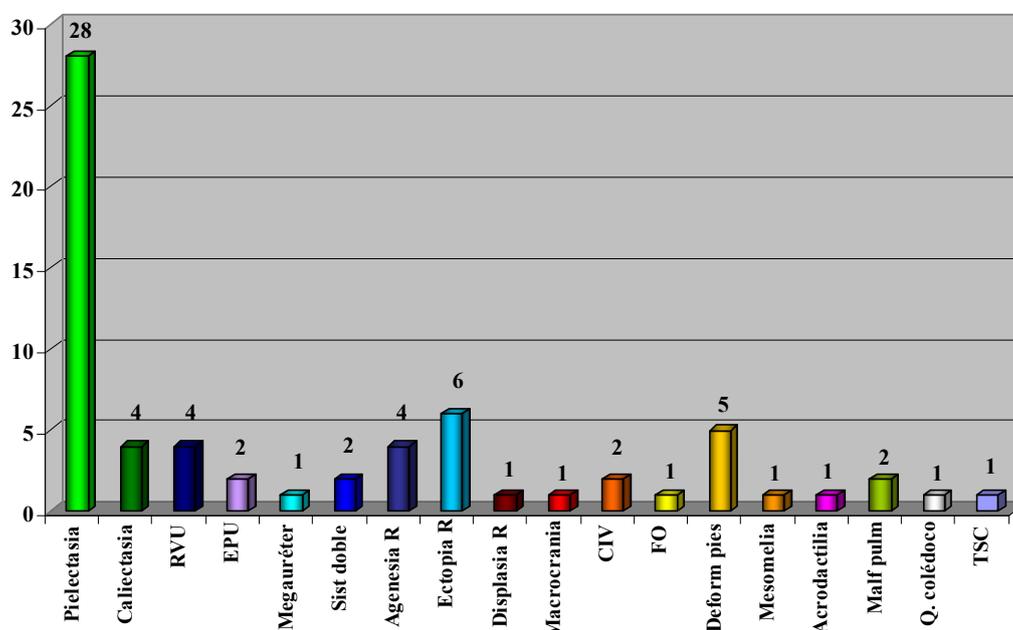
**Tabla IX:** Hallazgos ecográficos en los fetos cuyas gestaciones han sufrido aborto espontáneo.

Sospecha diagnóstica	Nº
1. Feto muerto	2
2. Cardiomegalia, hidrotórax y ascitis	1
3. Coartación de aorta y 2 CIV	1
4. Drenaje anómalo de las venas pulmonares	1
5. Cráneo en forma de trébol, malformación de Chiari tipo II, tórax hipoplásico, cardiomegalia, CIV, AE, intestino hiperrefringente, displasia ósea	1
6. Intestino hiperrefringente	1
<b>TOTAL FETOS</b>	<b>7</b>

**Tabla X:** Hallazgos ecográficos en los fetos cuyas gestaciones han sufrido IVE.

Sospecha diagnóstica	Nº
1. Extrofia vesical, displasia renal y línea media cerebral desviada	1
2. Ventriculomegalia y malformación de Chiari tipo II	1
3. Ventriculomegalia, CIV y atresia duodenal	1
4. Hidrocefalia	2
5. Hidrocefalia, agenesia del cuerpo calloso y fisura labial	1
6. Hipoplasia cerebelosa y deformidad de los pies	1
7. Asimetría de los lóbulos frontales	1
8. FL, FP, pielectasia bilateral y deformidad de los pies	1
9. Hernia diafragmática congénita y displasia renal	1
10. Hernia diafragmática congénita	1
11. Canal aurículo-ventricular e intestino hiperrefringente (S. Down)	1
12. Canal aurículo-ventricular, hemorragia supratentorial e hidrocefalia (69XXX)	1
13. Tetralogía de Fallot	1
14. Hipoplasia aórtica y de cavidades izquierdas	1
15. Displasia tanatofórica	2
16. Acromesomelia de miembros superiores	1
17. Acortamiento de huesos largos	1
<b>TOTAL FETOS</b>	<b>19</b>

En los RN se ha podido confirmar los defectos sospechados en 67 casos, aunque algunos de ellos no son totalmente exactos, de los cuales: 52 son uropatías (27'7% del total de alteraciones urológicas revisadas), 7 anomalías esqueléticas (43'8%), 3 cardíacas (13%), 2 torácicas (28'6%), 1 malformación digestiva (7'1%), 1 neurológica (1'2%), el teratoma y ninguna anomalía máxilo-facial. La figura 19 muestra los distintos diagnósticos que se realizan en los RN con alguna sospecha ecográfica prenatal en torno a la 20ª SEG. En el caso de las pielectasias, algunos son diagnosticados de caliectasia, RVU, EPU, megauréter o incluso de duplicidad ureteral.



**Fig 19:** Defectos fetales sospechados que son confirmados en el RN.

RVU: reflujo vésico-ureteral; EPU: estenosis pielo-ureteral; Sist: sistema; R: renal; CIV: comunicación interventricular; FO: foramen oval aumentado; Deform: deformidades; Malf pulm: malformaciones pulmonares, Q: quiste; TSC: teratoma sacro-coccígeo.

Se han encontrado 140 alteraciones ecográficas en sus fetos en la 20ª SEG de las gestantes a las cuales no se ha podido acceder a su historia clínica, estas se resumen en la tabla XI:

**Tabla XI:** Tipos de alteraciones detectadas en la ecografía de la 20ª SEG en gestantes cuya historia clínica no ha sido accesible.

<b>Tipo de alteraciones</b>	<b>Número</b>
<b><i>Génito-urinarias</i></b>	<b>66</b>
• Pielectasia	59
• Displasia renal y riñón multiquístico	3
• Agenesia renal	2
• Extrofia vesical	2
<b><i>Neurológicas</i></b>	<b>28</b>
• Quiste de plexos coroideos	15
• Ventriculomegalia / hidrocefalia	7
• Mielomeningocele	1
• Encefalocele	1
• Fosa posterior aumentada	1
• Holoprosencefalia	1
• Dolicocefalia	1
• Vesículas en la membrana interhemisférica	1
<b><i>Digestivas y de la pared abdominal</i></b>	<b>24</b>
• Atresia esofágica	11
• Atresia duodenal	1
• Alteración intestinal	5
• Alteraciones hepáticas	4
• Quiste intraabdominal	2
• Quiste de cordón umbilical	1
<b><i>Máxilo-faciales</i></b>	<b>7</b>
• Fisura labial	3
• Defectos faciales no especificados	2
• Proboscis	1
• Cavum pequeño	1
<b><i>Torácicas y pulmonares</i></b>	<b>4</b>
• Hernia diafragmática congénita	3
• Hidrotórax	1
<b><i>Cardíacas</i></b>	<b>2</b>
• Derrame pericárdico	1
• Tetralogía de Fallot	1
<b><i>Esqueléticas</i></b>	<b>7</b>
• Malposición de los pies	3
• Acortamiento de los huesos largos	2
• Tórax hipoplásico	1
• Mesomelia	1
<b><i>Polimalformados</i></b>	<b>2</b>
<b>TOTAL</b>	<b>140</b>

## 4.1. – MALFORMACIONES UROLÓGICAS

El número de alteraciones urológicas detectadas con la ecografía de la 20ª SEG es de 250, pero sólo se pueden estudiar 184 de ellas. Los diferentes diagnósticos se resumen en la tabla XII.

**Tabla XII:** Número de malformaciones urológicas sospechadas en la 20ª SEG, de alteraciones evolucionadas espontáneamente a la normalización ecográfica, de sospechas confirmadas al nacimiento y de casos no confirmados.

SOSPECHA	Nº	DESC	CONF	NC
Pielectasia	<b>163</b>	<b>102</b>	<b>42 (25'8%)</b>	<b>19</b>
• Unilateral	71	44	21	6
• Bilateral	92	58	21	13 (1 IVE)
Estenosis pieloureteral	<b>1</b>	-	-	<b>1</b>
Agenesia renal	<b>6</b>	-	<b>4 (+ 2 ect)</b>	-
Ectopia renal	<b>5</b>	-	<b>4</b>	<b>1</b>
Riñón multiquístico	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2 (1 RU)</b>	<b>1 (IVE)</b>
Sistema doble	<b>3</b>	<b>1</b>	-	<b>2</b>
Distinto tamaño renal	<b>2</b>	-	-	<b>2</b>
Extrofia vesical	<b>1</b>	-	-	<b>1 (IVE)</b>
Quiste cortical	<b>1</b>	<b>1</b>	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>184</b>	<b>105</b>	<b>52</b>	<b>27</b>

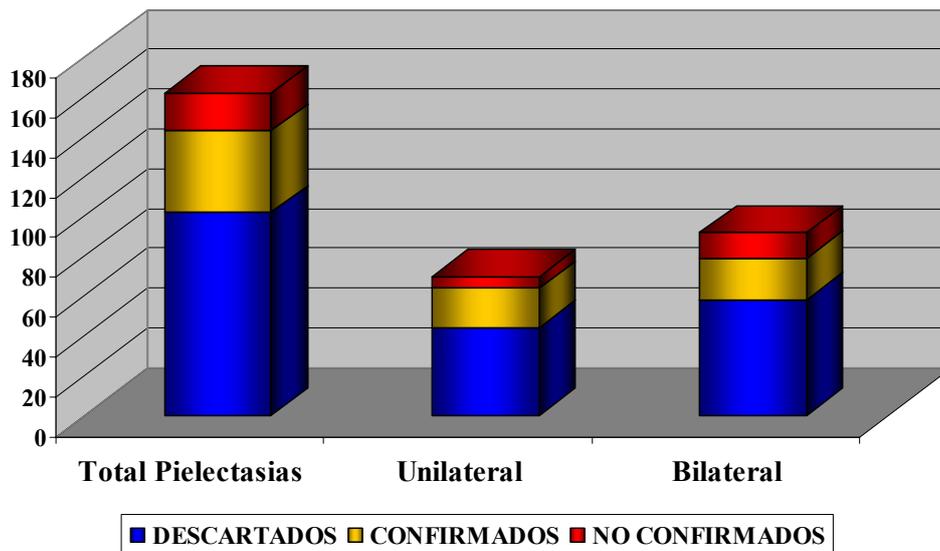
DESC: descartados, hallazgos que se normalizan en controles posteriores; CONF: diagnósticos confirmados al nacimiento; NC: diagnósticos no confirmados; Ect: ectopia renal; RU: riñón único.

De los 163 pacientes estudiados con dilatación piélica detectada prenatalmente, 71 son unilaterales (43'6%), 37 en el lado derecho (22'4%) y 33 en el izquierdo (20'4%), 92 son bilaterales (56'8%) (Figura 20). De los 163 fetos con pielectasia, 111 son de sexo masculino (68'5%), 47 (29%) de sexo femenino. Durante el desarrollo de la gestación, se normaliza el tamaño de la PR en 102 fetos (62'9%), de los cuales, 44 (43'2%) tienen afectación unilateral y 58 (56'8%) bilateral (figura 21). Al nacimiento se

confirman 42 (26'5%), la mitad son unilaterales. De estas 42 dilataciones urinarias confirmadas, 11 tienen además los cálices y/o el uréter dilatados.



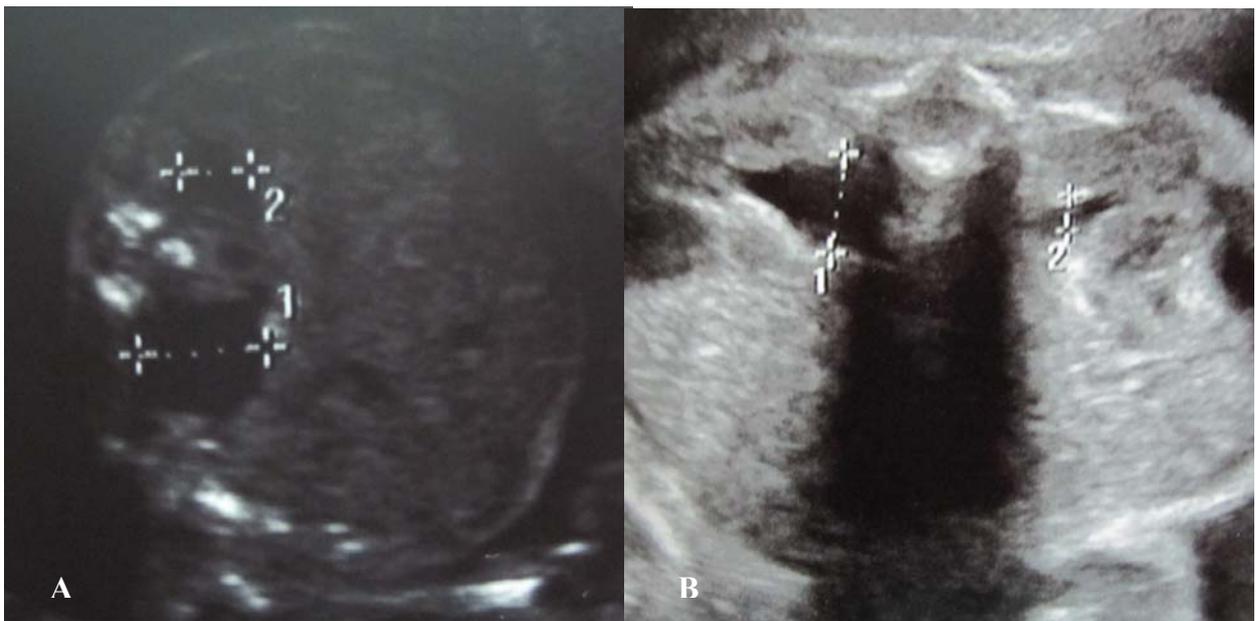
**Fig 20:** PR izquierda de 9 mm (A) y derecha de 8 mm (B) en un feto de 21 SEG.



**Fig 21:** Número de ectasias piélicas detectadas en la 20ª SEG, totales y según la afectación, número de casos confirmados en el RN, descartados en ecografías posteriores y los no confirmados.

El feto con ectasia piélica bilateral que finaliza en IVE tiene malformaciones faciales (FL y FP) y una deformidad de los pies. En otro con pielectasia izquierda en la

20ª SEG, se confirma al nacimiento y además se acompaña de un megauréter derecho, el cual no fue detectado hasta el 3<sup>er</sup> trimestre. En otro con pielectasia derecha, el diagnóstico postnatal es de megauréter de dicho lado. Cuatro RN con sospecha de ectasia piélica en la 20ª SEG, poseen RVU. Una detección de PR bilateral de 4 mm, al nacer es un RVU bilateral de bajo grado y en otro feto con los mismos hallazgos, el RN presenta un RVU izquierdo de grado III. En uno de los fetos con pielectasia bilateral, el diagnóstico neonatal es de EPU derecha con pielectasia izquierda (figura 22). Cuatro RN con sospecha fetal de ectasia piélica en el 2º trimestre, se acompañan también de dilatación calicial, sin RVU ni EPU. El quiste renal hallado en un feto varón parece desaparecer en controles posteriores, el diagnóstico cambia a dilatación de la pelvis izquierda, lo cual se corrobora al nacimiento.



**Fig 22:** A: PR derecha de 12 mm (1) e izquierda de 6 mm (2) en un feto de 20SEG.  
B: el mismo feto a las 32 SEG con PR derecha de 13 mm (1) e izquierda de 5 mm (2).

De las 6 agenesias renales (figura 23), la mitad corresponde a cada lado, 4 son fetos varones, 1 mujer y en el otro se desconoce por no poder acceder a su historia

clínica. Al nacimiento se confirman 4 casos de agenesia y en los otros 2, el diagnóstico es de ectopia renal, 1 derecha y otra izquierda. Uno de los RN en los que se confirma la agenesia renal, presenta un RVU de alto grado contralateral.



**Fig 23:** Ecografía Doppler: Ausencia de flujo arterial renal en un feto de 24 SEG con sospecha de agenesia del riñón derecho.

Entre los 5 fetos con signos ecográficos de riñón ectópico (figura 24), se ratifican todos excepto 1. De estos 4, la mitad aparece en cada lado y la proporción varón / hembra es de 3 a 1.



**Fig 24:** Feto de 20 SEG con ectopia renal derecha simple.

El caso de displasia renal que acaba en IVE se acompaña de la sospecha de extrofia vesical (figura 25) y de malformaciones neurológicas. Un feto con signos ecográficos compatibles de riñón multiquístico (figura 26), al nacimiento se diagnostica como monorreno. En uno de los RN con sospecha prenatal de sistema doble y asimetría en el tamaño renal, se le descarta la duplicidad. En otro feto con el riñón de mayor tamaño, al nacer se le descubre un sistema doble derecho con RVU bilateral.



**Fig 25:** Feto de 18 SEG con sospecha diagnóstica de extrofia vesical. La flecha señala la vejiga abierta.



**Fig 26:** Riñón multiquístico displásico en la ecografía de la 20ª SEG.

## 4.2. – MALFORMACIONES NEUROLÓGICAS

El número de alteraciones neurológicas detectadas con la ecografía de la 20ª SEG es 112, de las cuales sólo se han podido revisar 84, se resumen en la tabla XIII:

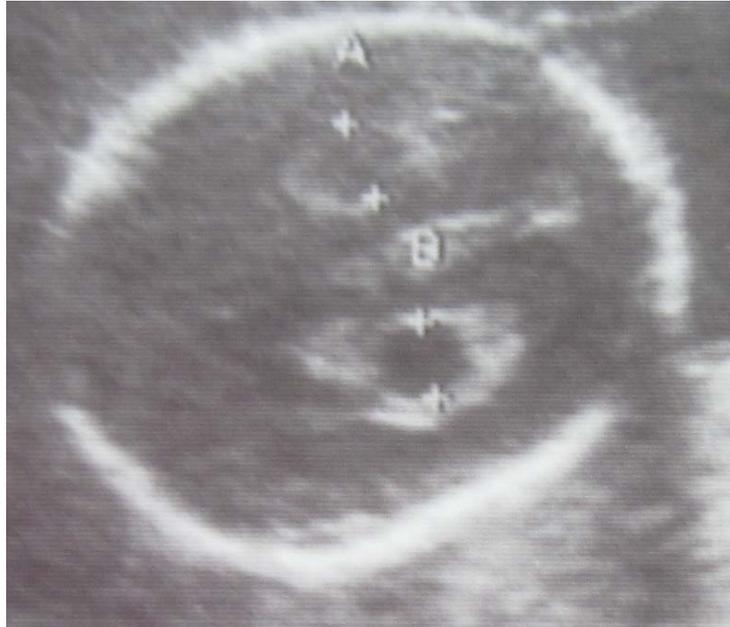
**Tabla XIII:** Número de malformaciones neurológicas sospechadas en la 20ª SEG, de alteraciones evolucionadas espontáneamente a la normalización ecográfica, de sospechas confirmadas al nacimiento y de casos no confirmados.

SOSPECHA	Nº	DESC	CONF	NC
Quiste de plexos coroideos	62	62	-	-
• Unilateral	26	26	-	-
• Bilateral	36	36	-	-
Ventriculomegalia	8	3	-	5 (2 IVE's)
Hidrocefalia	4	-	-	4 (4 IVE's)
Malformación de Chiari tipo II	2	-	-	2 (1 A, 1 IVE)
Colpocefalia	1	-	1	-
Cráneo con forma de trébol	1	-	-	1 (A)
Hipoplasia cerebelosa	1	-	-	1 (IVE)
Hemorragia supratentorial	1	-	-	1 (IVE)
Agenesia del cuerpo calloso	1	-	-	1 (IVE)
Asimetría de los lóbulos frontales (¿infartos?)	1	-	-	1 (IVE)
Línea media desviada con ventrículo derecho ocupado	2	-	-	2 (2 IVE's)
<b>TOTAL</b>	<b>84</b>	<b>65</b>	<b>1</b>	<b>18</b>

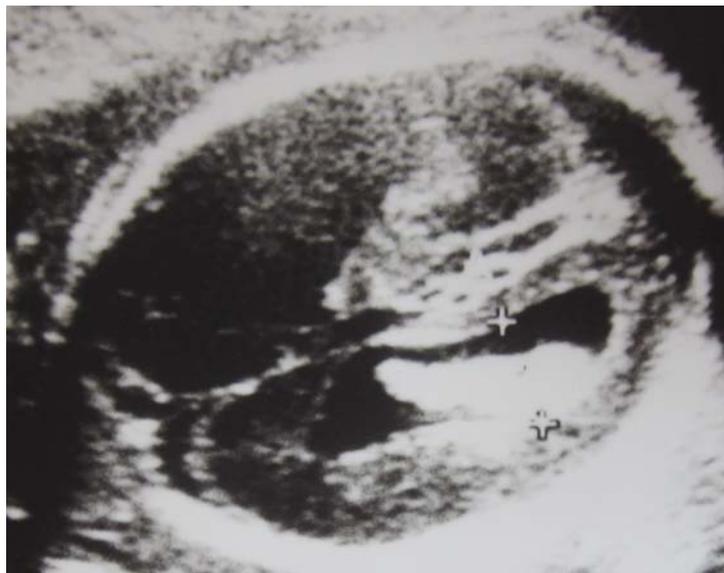
DESC: descartados, hallazgos que se normalizan en controles posteriores; CONF: diagnósticos confirmados al nacimiento; NC: diagnósticos no confirmados. A: aborto.

Entre los RN que presentan quistes de plexos coroideos (QPC) unilaterales durante su gestación, 14 son de sexo masculino y 10 femenino, entre los casos de afectación bilateral (figura 27), 18 son varones y 15 hembras, no pudiéndose determinar en 5 casos en total. De los 8 fetos con ventriculomegalia (figura 28), se consigue determinar 4 de sexo masculino y 1 femenino. Entre las sospechas de hidrocefalia, 3 son

hembras y 1 varón. Los casos con signos ecográficos de malformación de Chiari son uno de cada sexo. Sólo hay un feto con sospecha de QPC de los 5 embarazos gemelares estudiados.



**Fig 27:** Feto de 20 SEG con quiste de plexo coroideo bilateral.



**Fig 28:** Feto de 19 SEG con un ventrículo lateral de 11 mm.

En uno de los fetos con ventriculomegalia se detecta el cráneo con forma de trébol, signos de sospecha de un defecto del tubo neural bajo con saco de meningocele y malformación de Chiari tipo II asociada (“signos del limón y de la banana”), cardiopatía, sospecha de AE y de displasia ósea, se produce el aborto espontáneo unos días después del estudio. Uno de los casos de hidrocefalia parece acompañarse de agenesia del cuerpo calloso y de labio leporino bilateral, se decide la IVE. El que sufre hipoplasia cerebelosa asocia una deformidad de los pies, pero en un control posterior la sospecha es de agenesia cerebral y se descubre una FP, finalmente se interrumpe voluntariamente dicha gestación. El feto con la desviación de la línea media encefálica y ocupación del ventrículo lateral derecho, también presenta signos ecográficos de extrofia vesical y de displasia renal unilateral, acaba en IVE. El caso con la hemorragia supratentorial se acompaña de hidrocefalia y malformaciones cardíacas, la amniocentesis revela una poliploidía 69XXX y su gestación termina en IVE. El neonato con hallazgos fetales de colpocefalia por compresión uterina, es diagnosticado de macrocrania benigna. En el caso con hallazgos ecográficos de asimetría de los lóbulos frontales, se sospecha que se deba a infartos cerebrales, finaliza en IVE.

### 4.3. – MALFORMACIONES CARDIACAS

El número de alteraciones cardíacas detectadas con la ecografía de la 20ª SEG es 23, de las cuales se estudian 21, se resumen en la tabla XIV:

**Tabla XIV:** Número de malformaciones cardíacas sospechadas en la 20ª SEG, de alteraciones evolucionadas espontáneamente a la normalización ecográfica, de sospechas confirmadas al nacimiento y de casos no confirmados.

SOSPECHA	Nº	DESC	CONF	NC
Comunicación interventricular	8	2	2	4 (2 IVE, 2 A)
Foramen oval aumentado	3	2	1	-
Canal aurículo-ventricular	2	-	-	2 (2 IVE's)
Cardiomegalia	2	-	-	2 (2 A)
Coartación de aorta	2	1	-	1 (A)
Tetralogía de Fallot	1	-	-	1 (IVE)
Hipoplasia aórtica y de cavidades izquierdas	1	-	-	1 (IVE)
Hipertrofia tabique interventricular	1	1	-	-
Drenaje anómalo de venas pulmonares	1	-	-	1 (A)
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>12</b>

DESC: descartados, hallazgos que se normalizan en controles posteriores; CONF: diagnósticos confirmados al nacimiento; NC: diagnósticos no confirmados. FM: feto muerto; A: aborto.

Entre los fetos con sospecha de CIV, 5 son de sexo femenino y 3 masculino. Los casos de canal aurículo-ventricular y de cardiomegalia son hembras. De las 3 sospechas de foramen oval aumentado, 1 es varón. Los fetos con sospecha de coartación aórtica son cada uno de diferente sexo.

Entre los fetos a los que se les detecta una CIV, uno de ellos presenta 2 comunicaciones, hipoplasia aórtica y de las cavidades cardíacas izquierdas. La madre, con antecedentes de otro aborto por una cardiopatía, finaliza el embarazo voluntariamente. Otro es el comentado anteriormente con la sospecha de

malformaciones neurológicas, AE y displasia ósea. Uno de los fetos con sospecha de coartación aórtica también presenta una CIV y muere a las 23 SEG. Por último, un feto con una CIV membranosa también presenta sospecha de atresia duodenal y su gestación termina en IVE.

El otro caso con hallazgos susceptibles de coartación (figura 29), es descartado en controles posteriores. El niño nace sin alteraciones cardiológicas detectables.



**Fig 29:** Feto de 21 SEG con sospecha de coartación aórtica que posteriormente se descarta. Se aprecia un estrechamiento de la aorta.

Los 2 fetos con sospecha de canal aurículo-ventricular, el primero asociado a hemorragia supratentorial, hidrocefalia y cromosomopatía (69XXX), el segundo con hiperrefringencia intestinal, ambos acaban en IVE. En el caso con la sospecha de la anomalía en el drenaje venoso pulmonar, la ecocardiografía realizada en otro centro lo descarta pero el feto muere a las 27 SEG, la necropsia informa de anoxia fetal e histólisis visceral. La sospecha de tetralogía de Fallot no puede confirmarse por realizarse la IVE.

#### 4.4. – MALFORMACIONES ESQUELÉTICAS

El número de alteraciones esqueléticas detectadas con la ecografía de la 20ª SEG son 25, de las que se han podido revisar 18, se resumen en la tabla XV:

**Tabla XV:** Número de malformaciones esqueléticas sospechadas en la 20ª SEG, de alteraciones evolucionadas espontáneamente a la normalización ecográfica, de sospechas confirmadas al nacimiento y de casos no confirmados.

SOSPECHA	Nº	DESC	CONF	NC
Deformidades en pies	7	-	5	2 (2 IVE's)
Acortamiento de huesos largos	6	1	-	5 (4 IVE's, 1A)
• Displasia tanatofórica	3	-		3 (2 IVE's, 1A)
• Acondroplasia	1	-		1 (IVE)
• Otros	2	1		1 (IVE)
Tórax hipoplásico	1	-	-	1 (A)
Mesomelia miembro superior derecho	1	-	1	-
Acromesomelia miembros superiores	1	-	-	1 (IVE)
Acrodactilia por bridas	1	-	1	-
Polidactilia (hereditaria)	1	-	-	1
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>10</b>

DESC: descartados, hallazgos que se normalizan en controles posteriores; CONF: diagnósticos confirmados al nacimiento; NC: diagnósticos no confirmados.

De los fetos con sospecha ecográfica de deformidades en los pies (figura 30) en los que se averigua el sexo, 5 son varones y 1 hembra, el otro no viene reflejado en el informe. Entre los que son diagnosticados de acortamiento de huesos largos, la proporción masculino/femenino es 5/1.

Las deformidades de los pies confirmadas en los RN son 3 niños con pies zambos, 1 con el pie derecho talo-valgo y el otro con los pies varos. El feto con deformidad en los pies que se acompaña de la sospecha de hipoplasia cerebelosa ha sido comentado previamente, acaba en IVE. Otro se asocia a un acortamiento de los huesos

largos, a malformaciones máxilo-faciales (FL y FP) y a ectasia piélica bilateral, finaliza en IVE.



**Fig 30:** Feto de 20 SEG con sospecha de malposición de los pies. La flecha indica la angulación entre la pierna y el pie.

Entre los fetos con los huesos largos acortados, 3 de ellos poseen signos de sospecha de displasia tanatofórica, uno de los cuales afecta a un gemelo, realizándose la IVE selectiva de dicho feto. En otro, la sospecha es de acondroplasia, finalizando en IVE. De los otros 2 con los huesos cortos, en 1 se descarta esta alteración y el otro se interrumpe voluntariamente su gestación (figura 31).



**Fig 31:** Feto de 20 SEG con sospecha de incurvación y acortamiento de los huesos largos.

Tanto el feto con signos de hipoplasia torácica que también incluye otros compatibles con displasia tanatofórica, como el de la sospecha de acromesomelia de los miembros superiores, abortan su gestación, el primero espontáneamente y el segundo voluntariamente. La polidactilia hereditaria no llega a confirmarse por falta de acceso a la historia del RN.

El feto que parece presentar una agenesia de la mano izquierda con un cúbito y radio pequeños (figura 32), llega a término y al nacer se confirma la mesomelia. El caso con acrodactilia (ausencia de la falange distal del 3<sup>er</sup> y 4<sup>o</sup> dedos de una mano) (figura 33) presenta el foramen oval aumentado y los riñones de diferente tamaño, al nacimiento se confirma la ausencia del 2<sup>o</sup>, 3<sup>er</sup> y 4<sup>o</sup> dedos de la mano derecha, además de la duplicidad renal con RVU comentado en el apartado de las malformaciones urológicas.



**Fig 32:** Feto de 20 SEG con sospecha de mesomelia del miembro superior izquierdo: ausencia de la mano (flecha) con cúbito y radio pequeños.



**Fig 33:** Amputación por brida amniótica de la 3<sup>a</sup> falange del 4<sup>o</sup> dedo de la mano derecha en un feto de 21 SEG.

## 4.5. – MALFORMACIONES DIGESTIVAS Y DE LA PARED

### ABDOMINAL

El número de alteraciones del aparato digestivo detectadas con la ecografía de la 20ª SEG son 38, de las que se han podido estudiar 14, se resumen en la tabla XVI:

**Tabla XVI:** Número de malformaciones del tracto digestivo sospechadas en la 20ª SEG, de alteraciones evolucionadas espontáneamente a la normalización ecográfica, de sospechas confirmadas al nacimiento y de casos no confirmados.

SOSPECHA	Nº	DESC	CONF	NC
Atresia de esófago	7	5	-	2 (1 A)
Alteraciones intestinales	4	2	-	2 (2 A)
Atresia duodenal	1	-	-	1 (IVE)
Quiste de cordón umbilical	1	1	-	-
Quiste colédoco	1	-	1	-
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>5</b>

DESC: descartados, hallazgos que se normalizan en controles posteriores; CONF: diagnósticos confirmados al nacimiento; NC: diagnósticos no confirmados. A: aborto.

El sexo en los fetos con malformaciones digestivas se puede determinar en 9 de ellos, 6 varones y 3 mujeres. El resto corresponde a 3 fetos que no llegan a nacer y a 1 RN del que no se dispone de historia clínica.

Entre los casos que presentan signos de sospecha de AE (figura 34), el que finaliza en aborto asocia alteraciones neurológicas, cardíacas, esqueléticas e intestinales. Del resto, en 5 desaparecen las sospechas de AE en los controles posteriores y en el otro no puede accederse a la historia del neonato.



**Fig 34:** Sospecha de AE en el que parece verse el esófago dilatado en un feto de 23 SEG con hidramnios y el estómago pequeño. El diagnóstico no se confirma al nacimiento.

Las alteraciones intestinales corresponden fundamentalmente a una hiperrefringencia intestinal, no pudiendo confirmarse ninguna malformación al nacimiento, bien por normalización de los hallazgos o bien por no terminar su gestación.

El feto con la sospecha de atresia duodenal (figura 35), también parece asociar una CIV y una ventriculomegalia, se le practica la IVE.



**Fig 35:** Signo de la “doble burbuja” en la ecografía fetal.

El feto en el que se sospecha un quiste de cordón umbilical evoluciona hacia la normalidad, desapareciendo los hallazgos susceptibles de este diagnóstico pocas semanas después. Por el contrario, el que tiene signos compatibles con quiste de colédoco (figura 36), llega a término y se confirma esta malformación cuando nace.



**Fig 36:** Quiste de colédoco (flecha) detectado en el feto a las 28 SEG.

#### 4.6. – MALFORMACIONES TORÁCICAS Y PULMONARES

El número de alteraciones torácicas y pulmonares detectadas con la ecografía de la 20ª SEG son 11, de las que se han podido estudiar 6, se resumen en la tabla XVII:

**Tabla XVII:** Número de malformaciones pulmonares y torácicas sospechadas en la 20ª SEG, de alteraciones evolucionadas espontáneamente a la normalización ecográfica, de sospechas confirmadas al nacimiento y de casos no confirmados.

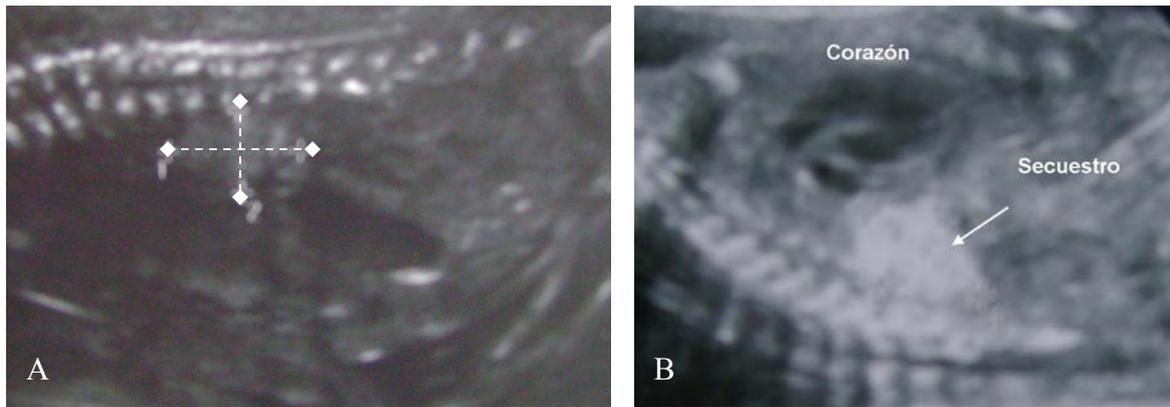
SOSPECHA	Nº	DESC	CONF	NC
Malformación pulmonar	3	-	2	1
• Secuestro	2	-	1	1
• MAQP	1	-	1	-
Hernia diafragmática	2	-	-	2 (2 IVE's)
Hidrotórax	1	-	-	1 (A)
<b>TOTAL</b>	<b>6</b>	<b>-</b>	<b>2</b>	<b>4</b>

DESC: descartados, hallazgos que se normalizan en controles posteriores; CONF: diagnósticos confirmados al nacimiento; NC: diagnósticos no confirmados. A: aborto.

Los 2 únicos RN con malformaciones pulmonares confirmadas al nacimiento son varones, el resto de fetos no llegan a nacer o no se puede acceder a la historia clínica del neonato. El secuestro pulmonar (figura 37) confirmado afecta al lóbulo inferior derecho y la MAQP (figura 38), al lóbulo izquierdo. El otro caso de sospecha de secuestro pulmonar no puede confirmarse por no poder accederse a la historia del niño.

Ambas sospechas de HDC (figura 39) finalizan en IVE, por lo que no puede confirmarse el diagnóstico, una de ellas se acompaña de hallazgos ecográficos de displasia renal.

El feto con el hallazgo de hidrotórax presenta también cardiomegalia y ascitis, ya comentado anteriormente.



**Fig 37:** Secuestro pulmonar en un feto a las 21 (A) y a las 25 SEG (B).



**Fig 38:** Feto con sospecha prenatal de MAQP confirmada al nacimiento.



**Fig 39:** Feto con hallazgos ecográficos compatibles con HDC, la cámara gástrica está en el tórax junto al corazón.

#### 4.7. – MALFORMACIONES MÁXILO-FACIALES

El número de alteraciones máxilo-faciales detectadas con la ecografía de la 20ª SEG son 11, de las que se estudian 4, se resumen en la tabla XVIII:

**Tabla XVIII:** Número de malformaciones máxilo-faciales sospechadas en la 20ª SEG, de alteraciones evolucionadas espontáneamente a la normalización ecográfica, de sospechas confirmadas al nacimiento y de casos no confirmados.

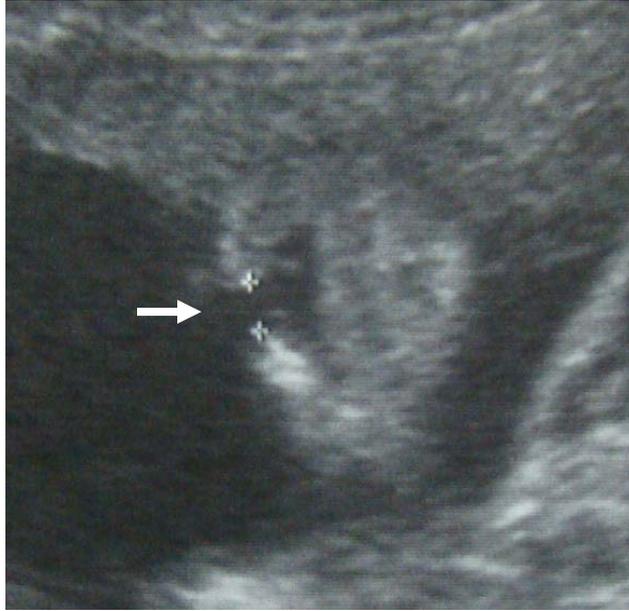
SOSPECHA	Nº	DESC	CONF	NC
Fisura labial	2	-	-	2 (1 IVE)
Fisura palatina	1	-	-	1 (IVE)
Linfedema de cara	1	1	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>3</b>

DESC: descartados, hallazgos que se normalizan en controles posteriores; CONF: diagnósticos confirmados al nacimiento; NC: diagnósticos no confirmados.

Tanto el feto con el linfedema de cara como una de las FL son de sexo masculino. En el resto, al interrumpir el embarazo, se desconoce.

El feto con FP también posee signos ecográficos de FL bilateral, de pielectasia bilateral y de pies malposicionados, su gestación acaba en IVE. Respecto al caso de la FL aislada (figura 40), hay constancia de que el niño nace pero no existe historia que nos permita confirmar el diagnóstico a su nacimiento.

La sospecha de linfedema aparece en un feto con malposición de los pies, dicha alteración facial desaparece en controles posteriores, pero se confirman los pies zambos al nacimiento.



**Fig 40:** Feto de 20 SEG con sospecha ecográfica de fisura labial.

## 4.8. – OTRAS MALFORMACIONES

Otras alteraciones detectadas con la ecografía de la 20ª SEG se resumen en la tabla XIX:

**Tabla XIX:** Otras malformaciones sospechadas en la 20ª SEG, de alteraciones evolucionadas espontáneamente a la normalización ecográficas y de sospechas confirmadas al nacimiento.

DIAGNÓSTICO	Nº	DESC	CONF	NC
Teratoma sacrococcígeo	1	-	1	-
Ascitis	1	-	-	1 (A)

DESC: descartados, hallazgos que se normalizan en controles posteriores; CONF: diagnósticos confirmados al nacimiento; NC: diagnósticos no confirmados.

El feto afecto del TSC (figura 41) es una niña, llegando a término del embarazo sin problemas y confirmándose su diagnóstico al nacer.

El feto con ascitis, se acompaña de cardiomegalia e hidrotórax, finalizando su gestación espontáneamente varias semanas después.



**Fig 41:** TSC detectado con la ecografía fetal.

# 5. - DISCUSIÓN



En primer lugar consideramos que el tamaño de nuestra población de muestreo (10.256) es bastante significativo y extenso comparado con la mayoría de los estudios que tratan sobre la ecografía prenatal. Todas las publicaciones que incluyen un número mayor son, generalmente, estudios multicéntricos <sup>(69-72)</sup>. Nuestro estudio registra un 6'21% de alteraciones sospechadas con el estudio ecográfico de la 20ª SEG, incluyendo todo tipo de anomalías y algunos hallazgos considerados marcadores menores de cromosomopatía. Según la bibliografía consultada, se estima que aproximadamente entre un 3% y un 6% de los fetos son portadores de algún tipo de defecto congénito <sup>(3)</sup>, este margen puede ser más amplio en función de los criterios que se utilicen para determinar qué se considera alteración y qué no. También depende de si se incluyen todos los defectos detectados durante todo el embarazo o sólo en determinados períodos del mismo, ya que muchas anomalías aumentan su incidencia de detección a medida que avanza la gestación.

Entre los RN vivos, el 3% – 4% presenta malformaciones congénitas mayores, las menores son más frecuentes <sup>(51)</sup>. La base de datos de EUROCAT posee un registro de las anomalías congénitas de varios países europeos incluyendo el 28% de la población de Europa <sup>(73)</sup>. Según sus datos, la prevalencia media de las anomalías congénitas mayores en el viejo continente entre 2.003 y 2.007 era de 239 casos por cada 10.000 nacimientos <sup>(74)</sup>, mientras que sus últimas cifras publicadas en su página web, desciende hasta los 210 casos por cada 10.000 RN en el año 2.010 <sup>(68)</sup>. Por ello, aunque a priori el porcentaje es similar al de otros autores, es difícil de comparar por los diferentes criterios de inclusión que poseen.

De las 703 alteraciones ecográficas sospechadas que reúnen nuestros 637 fetos, se descartan los casos que presentan de forma aislada un foco intracardiaco hiperecogénico, una arteria umbilical única, una brida amniótica o un oligoamnios,

quedando sólo 473 defectos para el estudio, lo que dejaría una incidencia del 4'6% de fetos con alteraciones ecográficas. Al no poder acceder a un importante número de historias de las gestantes, esta cantidad se reduce a 335 anomalías cuya evolución se puede controlar. El motivo principal por el que no puede accederse a las historias de las embarazadas, es porque, en algunos casos, una vez detectada alguna malformación, sobre todo mayor, la mujer decide llevar el control de su embarazo en otro centro. Por otro lado, a la hora de confirmar el diagnóstico en los RN, algunos de ellos no poseen historia. Es lógico pensar que se pueda deber a que la madre realice su parto en un hospital diferente o a que, si la sospecha de la alteración ecográfica ha desaparecido con la evolución de la gestación, el niño no ingrese ni se le realice ninguna ecografía al nacimiento. Todo ello implica que nuestra estadística se vea sustancialmente disminuida.

Según lo encontrado en la bibliografía las cardiopatías son los defectos más comunes detectados en los fetos <sup>(75)</sup>. En nuestro Centro las uropatías son, con mucha diferencia, las alteraciones más frecuentes, seguidas de las anomalías del SNC, las digestivas y las esqueléticas.

El grupo EUROCAT registra una prevalencia de 0'43 – 10'54 casos de IVE's por cada 1.000 casos estudiados <sup>(72)</sup>. Durante el período de estudio, se han producido 160 interrupciones provenientes de nuestro Centro (15'6 por cada 1.000 fetos controlados), de los cuales 19 se deben a los hallazgos encontrados en la ecografía de la 20ª SEG (11'9%). Este número probablemente sería mayor si se hubiese tenido acceso a todas las historias de las gestantes, sobre todo las que tienen sospecha de malformaciones fetales mayores. Hay que destacar que algunas IVE's practicadas corresponden a gestantes con fetos cuyas malformaciones son susceptibles de corrección quirúrgica en el período postnatal sin secuelas importantes. Esto puede

deberse a que los padres han recibido una información insuficiente tras la detección de la anomalía.

Los abortos, tanto espontáneos como voluntarios se han dado en mujeres con una edad media 3 años mayor que la media de la población estudiada. Esto coincidiría con la ya demostrada mayor relación de malformaciones congénitas en mujeres más añosas, aunque la edad media de las mujeres de nuestro trabajo es menor de 35. Puede observarse que muchos de estos fetos presentan hallazgos ecográficos sospechosos de varias malformaciones mayores. Sin embargo existe cierta incertidumbre en algunos casos, como por ejemplo el aborto espontáneo en el feto con la hiperrefringencia intestinal aislada, lo cual no justifica por sí solo la muerte fetal. Habría sido muy útil el poder acceder a los informes de las necropsias para obtener más información acerca de la sensibilidad y el valor predictivo positivo (VPP) de la ecografía de la 20 SEG, pero ha sido imposible en todas las situaciones de IVE, ya que estas intervenciones no se llevan a cabo en nuestro Centro. Existen trabajos recientes en Hungría y Dinamarca en los que se ha podido estudiar la correlación entre los hallazgos ecográficos y los de las autopsias fetales. Joó et al., descartan las cromosomopatías y encuentran una concordancia total entre la ultrasonografía y el estudio post-mortem en el 62% de los fetos, siendo mayor en las malformaciones cardíacas. La concordancia es parcial en el 21%, mientras que en un 17% de los casos el diagnóstico ecográfico es erróneo respecto a la necropsia, destacando el 54'4% en cuanto a las uropatías se refiere <sup>(76)</sup>. Hauerberg obtiene una correlación completa entre la ecografía del 2º trimestre (entre la 12ª y la 25ª SEG) y la necropsia en el 46% de los fetos, la cual asciende hasta el 90% cuando sólo tienen en cuenta el diagnóstico principal. Sólo en un caso de trisomía del 18, el DP es erróneo por tratarse de un mosaicismo placentario. Las discrepancias más frecuentes fueron entre las cardiopatías y las uropatías <sup>(77)</sup>.

## 5.1. – MALFORMACIONES UROLÓGICAS

Constituyen la patología más frecuentemente detectada en nuestro estudio con un 35'6% de todos los hallazgos encontrados. Descartando el foco intracardiaco, la arteria única, las bridas y el oligoamnios, este porcentaje asciende al 52'8%. De 335 fetos estudiados, el 54'9% de ellos poseen una alteración urológica. Según la bibliografía, las anomalías genitourinarias representan el 20% - 40% de todas las malformaciones detectadas, siendo la 2ª ó 3ª patología más frecuente después de la cardiovascular <sup>(75)</sup> y la neurológica respectivamente <sup>(78)</sup>. Entre las 14ª y 18ª SEG, en el 0'33% de los fetos se identifican anomalías renales, porcentaje que aumenta con el progreso del embarazo <sup>(79, 80)</sup>. Esta mayor proporción obtenida en nuestra serie con respecto a otros autores puede deberse a la inclusión de todas las pielectasias.

Al igual que en nuestro trabajo, la dilatación del sistema colector renal es la uropatía más frecuentemente detectada con la ecografía prenatal (88'6%). Además de ser un marcador menor de aneuploidía en la ecografía del 2º trimestre, la mayoría de las alteraciones estructurales renales (60% - 80%) se caracterizan por una dilatación de la vía urinaria de grado variable <sup>(81)</sup>. Según la base de datos EUROCAT la prevalencia media en los últimos 5 años de la hidronefrosis congénita es del 8'89 por cada 10.000 RN, con 36 muertes fetales y 253 IVE's de los 5.890 casos diagnosticados en el último quinquenio <sup>(68)</sup>.

En general, se considera ectasia patológica en la ecografía de la 20ª SEG, a partir de los 4 mm de diámetro antero-posterior de la PR. En nuestro centro, exceptuando 2 casos en los que la pelvis mide 3 mm, hemos considerado estos valores de referencia <sup>(75, 81)</sup>. Estos 2 casos con PR de 3 mm progresan en aumento con la gestación, uno no se puede confirmar por falta de acceso a la historia del RN y el otro niño sí presenta una

pielectasia. Desde nuestra experiencia, aunque ninguno ha presentado estenosis pielo-ureteral (EPU), ni RVU, ni ninguna otra patología, a pesar de esto creemos que cuando se detecte una PR de 3 mm en la ecografía del 2º trimestre, se controle al menos una vez más en el 3º trimestre.

La dilatación piélica se detecta, según distintas series en las que varían los criterios de medida, entre el 0'5% y el 4'5% de embarazos <sup>(81-86)</sup>, porcentajes similares al nuestro (1'6% de todos los embarazos de nuestra serie). Coincidiendo con la bibliografía, el índice de estas alteraciones es prácticamente el doble en varones que en mujeres (68'5% frente al 29%, en el 2'5% no se puede determinar). Frente al 20% - 40% de casos bilaterales de otros autores, destaca que las sospechas de pielectasia bilateral son más frecuentes en nuestro estudio (56'8%), así como el porcentaje de su normalización. Se recomienda que la dilatación piélica detectada con la ecografía del 2º trimestre sea valorada periódicamente al menos, una vez más con la ecografía del 3º trimestre <sup>(81-84, 87, 88)</sup>. En nuestro estudio, este seguimiento se lleva a cabo cada 4 – 8 semanas hasta su normalización. Se ha observado que un alto porcentaje (62'6%) de las dilataciones piélicas ha evolucionado espontáneamente hacia la normalidad (102/163), una proporción comparable a otras series que varían del 25% al 90% <sup>(87, 89, 90)</sup>. Según un estudio reciente de Srinivasan et al., más del 90% de las pielectasias detectadas en el 2º trimestre se normalizan, además recalcan que el tamaño de la pelvis en la 20ª SEG no se relaciona con un peor pronóstico <sup>(91)</sup>, lo contrario ocurre con la medida de la PR en el 3º trimestre, durante el cual sí puede preverse la necesidad de cirugía postnatal <sup>(92, 93)</sup>.

Entre los casos confirmados de nuestro trabajo, 6 son diagnosticados tras el nacimiento de RVU, uno de EPU y otro de megauréter, datos que no coinciden con la bibliografía, puesto que la causa más frecuente de dilatación de la vía urinaria en el RN es la EPU, la cual afecta 2 veces más a los varones y aparece de forma bilateral en el

10% - 30% de los casos. En la ecografía prenatal se sospecha cuando se observa una dilatación de la pelvis, con o sin dilatación calicial, sin los uréteres dilatados y un volumen del LA normal. <sup>(80, 94-97)</sup>.

El RVU es la causa del 18% - 25% de las dilataciones piélicas fetales. Su prevalencia se estima en 0'4% - 1'8% de los niños. Los hallazgos sugerentes de RVU en la ecografía prenatal son la hidronefrosis y el hidrouréter <sup>(80)</sup>. Se habla de megauréter cuando su diámetro es mayor de 7 mm. Constituye la 3ª causa más frecuente de hidronefrosis con un 20% de los casos. Afecta más a los varones y parece darse más en el lado izquierdo que en el derecho <sup>(98, 99)</sup>. Ambos casos de nuestro estudio son derechos, uno detectado como pielectasia en la 20ª SEG y el otro más tardíamente. El megauréter primario se sospecha en la ecografía prenatal cuando se visualiza hidronefrosis e hidrouréter, sin poder diferenciarlo de un RVU. El uréter dilatado puede ser tan grande como para llenar gran parte del hemiabdomen inferior y puede mostrar cierto peristaltismo <sup>(79, 99)</sup>. Con todos estos resultados, la ecografía de la 20ª SEG nos ha permitido un VPP del 25'6% de las dilataciones de la vía urinaria. Garne y el grupo EUROCAT publican una sensibilidad del 73% (21% - 95%) para la detección ecográfica fetal de la hidronefrosis, incluyendo todo el embarazo <sup>(100)</sup>.

La duplicación del sistema colector renal es una anomalía relativamente frecuente con una incidencia en autopsias de 0'8% - 5% <sup>(101)</sup>, el 83% - 90% de las veces es unilateral y, al contrario que la mayoría de las anomalías urinarias, afecta más a las mujeres. Durante el estudio ecográfico prenatal puede detectarse una duplicidad cuando existe una hidronefrosis que afecta de forma distinta a ambos pielones renales, siendo más severa o limitada en el superior. A veces, puede verse el uréter dilatado, así como el ureteroceles ectópico en la vejiga <sup>(80, 98)</sup>. De los 3 de nuestros fetos con sospecha de duplicidad, uno se descarta durante la progresión del embarazo y los otros 2 no pueden

confirmarse al no tener acceso a la historia neonatal. Sin embargo, uno de los casos con el hallazgo ecográfico de asimetría en el tamaño renal, al nacimiento se comprueba una duplicación ureteral con RVU. En resumen, la ecografía de la 20ª SEG en nuestro estudio arroja un índice diagnóstico del sistema doble del 25%, incluyendo el hallazgo del mayor tamaño renal que ha favorecido el seguimiento y el diagnóstico postnatal precoz, con un 75% de falsos positivos.

Se han recogido 6 agenesias renales, de las cuales, 4 se han confirmado en el neonato y las otras 2 se han diagnosticado de ectopia renal al realizar la ecografía postnatal. La agenesia unilateral se da en 0'3 – 1 de cada 1.000 RN. La sospecha ecográfica prenatal aparece cuando no se visualiza el riñón en su fosa renal, el contralateral es mayor de lo que le corresponde a su edad gestacional y, además, el Doppler no detecta el flujo de la arteria renal. Es importante no confundir la glándula suprarrenal, que puede estar aplanada y “caída”, con el riñón. También es importante explorar la pelvis fetal para descartar una ectopia, como sucede en 2 de los casos de este trabajo. Si el riñón contralateral no tiene una obstrucción, el volumen del LA es normal y la vejiga se puede ver llena <sup>(80, 102)</sup>.

Ninguno de nuestros casos de agenesia se acompaña de otras uropatías, a diferencia de lo encontrado en la bibliografía, que dice que el 48% - 65% de estas agenesias unilaterales lo asocian. El 25% - 50% de estos niños presentan también cardiopatías estructurales, anomalías gastrointestinales, esqueléticas o genitales. Además, la incidencia de arteria umbilical única está aumentada cuando existe agenesia renal, hallazgo no equiparable en nuestra serie. El índice de detección de la agenesia renal unilateral está entre el 59% y el 80%, éste aumenta cuando la ausencia del riñón es bilateral <sup>(79, 80, 94, 98, 102)</sup>, en nuestro estudio esta detección es comparable (66%), aunque

hay que tener en cuenta que en los otros 2 casos, se detecta que el riñón no está en la fosa renal, confirmándose posteriormente su localización ectópica en la región pélvica.

La ectopia renal se sospecha en el feto cuando uno o ambos riñones no se encuentran en la fosa renal retroperitoneal, a la altura de la 2ª vértebra lumbar. La incidencia es de 1 de cada 1.200 RN, siendo el riñón pélvico el más común, situación de todos los casos de nuestra serie. La ectopia bilateral es mucho más rara. Asocia otras anomalías genito-urinarias como RVU, EPU, displasia renal, criptorquidia, alteraciones uterinas y vaginales <sup>(79, 80, 94, 103)</sup>. Ninguno de nuestros RN presenta otras alteraciones genito-urinarias asociadas, ni siquiera dilatación del sistema colector.

El riñón multiquístico o displásico aparece en 3'9 por cada 10.000 fetos en nuestro hospital, sin poder saber la prevalencia en los RN. Según los datos del EUROCAT, los más de 2.000 casos registrados de displasia renal entre 2.006 – 2.010 suponen una prevalencia media de 3'13 por cada 10.000 nacimientos, con 42 muertes fetales y 477 IVE's <sup>(68)</sup>. Lo más frecuente es que se presente de forma esporádica, unilateral en el lado izquierdo y en varones. En la ecografía prenatal se ve una masa en la fosa renal compuesta de varios quistes de diferentes tamaños, no comunicantes entre sí, con un volumen de LA normal, de lo contrario hay que explorar minuciosamente el riñón contralateral en busca de una obstrucción, displasia o agenesia. También puede involucionar en el período antenatal o en el postnatal, dejando de verse en las ecografías posteriores, como en uno de nuestros casos, en el cual no se observaban restos de dicho órgano en la ecografía neonatal <sup>(80, 104-107)</sup>. En nuestra serie, uno de los fetos presenta signos ecográficos de extrofia vesical y otras malformaciones neurológicas, terminando en IVE. En nuestro Centro la ecografía de la 20ª SEG arroja un VPP para la detección de la displasia renal del 50%. Según el estudio de Wiesel et al., que incluye 12 series

con más de 709.000 neonatos (incluye mortinatos y abortos inducidos), esta patología tiene uno de los mayores índices de detección ecográfica prenatal (97%)<sup>(108)</sup>.

Los quistes renales simples pueden detectarse de forma precoz con la ecografía prenatal, sin embargo, a diferencia del resto de patologías multiquísticas renales, tienden a desaparecer<sup>(109)</sup> como ha ocurrido con nuestro único caso, el cual, tras ser descartado el primer diagnóstico, se observa una pielectasia que se confirma al nacimiento.

De las 3 extrofias vesicales sospechadas en nuestro estudio, 2 de ellas no pueden estudiarse por falta de acceso a la historia materna y la otra no puede confirmarse porque se lleva a cabo la IVE. En la ecografía prenatal se sospecha esta patología cuando no se ve la vejiga, sobre todo si hay una masa de tejido blando en la superficie abdominal, se ve un pene pequeño con el escroto desplazado anteriormente, la inserción del cordón umbilical es baja y hay un ensanchamiento de las crestas ilíacas. A pesar de estos hallazgos típicos, el DP es difícil, con una sensibilidad en torno al 25%<sup>(80, 109-112)</sup>. Según los datos de EUROCAT, de los 359 casos registrados entre 2.006 – 2.010, su prevalencia es de 0'54 por cada 10.000 RN, con 3 casos de muerte fetal y 62 IVE's<sup>(68)</sup>.

En total, de las 184 anomalías urológicas sospechadas con el estudio ecográfico anatómico en torno a la 20ª SEG, sólo han podido confirmarse al nacimiento 52, lo que supone el 28'3% (33'1% si se excluyen los diagnósticos no confirmados). Este índice de detección prenatal es bastante menor comparado al de otros autores para las malformaciones urológicas, que es del 66% - 90% a una edad gestacional media mayor que la de nuestra serie, en torno a las 23 – 24 semanas<sup>(70, 71)</sup>. Según el trabajo de Wiesel et al., de los 1.130 casos registrados al nacimiento con anomalías renales, el 81'8% tienen DP, pero el 55% lo tienen antes de la 25ª SEG y sólo el 14% antes de la 18ª<sup>(71, 108)</sup>, por lo que posiblemente, si igualáramos el momento del estudio, los resultados tendrían menos diferencias. Además, este 33'1% se debe también al elevado porcentaje

de pielectasias que evolucionan favorablemente durante la gestación y no llegan a confirmarse en el RN. Por otro lado, se obtendría una mayor información al disponer de los resultados de las necropsias de los fetos abortados, como defiende el grupo de Giordano, el cual recoge casi un 43% de malformaciones urológicas no detectadas con la ecografía y una mayor información adicional en la mitad de los casos en los que se realiza la autopsia de estos fetos <sup>(113)</sup>.

## **5.2. – MALFORMACIONES NEUROLÓGICAS**

Los QPC aparecen en el 0'78% de los fetos de nuestra serie, siendo el hallazgo del SNC más frecuente, incidencia similar al de la bibliografía consultada con un 0'18% - 3'6% durante el 2º trimestre, se observan de forma aislada en el 1% - 2% de la población normal. Aunque aparecen en torno a las 6 - 7 SEG y pueden detectarse con la ecografía del 1<sup>er</sup> trimestre, no es hasta la 20ª SEG cuando alcanzan su máximo tamaño, generalmente menor de 1 cm, como en todos nuestros casos. Para Turner et al., debido al cambio de la ecogenicidad de los plexos coroideos, para detectarlo antes de la 22ª SEG tiene que tener al menos 2'5 mm y ser mayor de 2 mm después de esta semana. Se considera un marcador menor de cromosomopatía, sobre todo de la trisomía del 18 cuando se acompaña de otras anomalías, por ello la mayoría de los autores recomiendan hacer el estudio cariotípico sólo si existen otras anomalías asociadas u otros factores de riesgo materno. Sin embargo, las escasas veces en que estos quistes no desaparecen y persisten al nacimiento, son benignos y asintomáticos <sup>(114-118)</sup>. Los 62 casos controlados en nuestro estudio han evolucionado espontáneamente hacia la normalidad, no apreciándose en las ecografías del 3<sup>er</sup> trimestre. Destaca el mayor número de fetos con afectación bilateral y la mínima diferencia entre sexos. Algunos casos asocian otros

marcadores menores de cromosopatía como el foco intracardíaco, la arteria umbilical única o la pielectasia, en todos los casos se ve que la evolución es igual de favorable.

Se habla de ventriculomegalia cuando el diámetro transversal del atrio ventricular, medido a través del glomus del plexo coroideo, es de 10 a 15 mm. De forma aislada se comporta de manera benigna, a menos que se trate del inicio de otra malformación neurológica como una hidrocefalia obstructiva o una lisencefalia <sup>(119)</sup>. Es la 2ª alteración más frecuente encontrada en nuestra revisión del SNC, con 8 fetos estudiados, de los cuales 3 evolucionan espontáneamente hacia la normalidad, en 5 de los casos no se puede completar el estudio, 2 de ellos por aborto voluntario. El 80% de nuestros casos de ventriculomegalia son varones.

Cuando la dilatación de los ventrículos cerebrales sobrepasa los 15 mm en el 2º o 3º trimestre, hablamos de hidrocefalia, la cual se asocia frecuentemente con defectos del tubo neural y anomalías de la línea media, como ocurre en uno de nuestros fetos. Los hallazgos en los RN con DP de dicha anomalía, suelen ser una hidrocefalia comunicante o una estenosis del acueducto de Silvio <sup>(119)</sup>. Esta última causa se observa en una de las ecografías de la 20ª SEG de una gestante a cuya historia no podemos acceder. Los 4 fetos con sospecha de hidrocefalia en el 2º trimestre, acaban su gestación en IVE. Comparando con otras series, la ventriculomegalia constituye el 45% de las anomalías del SNC detectadas prenatalmente <sup>(120)</sup> frente a nuestro 17'64% (incluyendo los que tiene grado de hidrocefalia). El índice de detección prenatal de la hidrocefalia según el grupo EUROCAT ha pasado del 61% en 2.003 al 77% en 2.010 <sup>(72, 121)</sup>, mientras que Grandjean et al. obtienen una sensibilidad del 93'5% <sup>(71)</sup>, datos que no podemos comparar con nuestra serie por finalizar todos en IVE y no disponer de los resultados de las necropsias.

Los defectos del tubo neural más frecuentes son la anencefalia y el disrafismo espinal o espina bífida, aunque su incidencia ha disminuido notablemente durante las últimas décadas. Cuando con la ecografía se observa un feto con una ausencia parcial o total del cráneo, se sospecha de exencefalia o acrania, la cual es considerada precursora embriológica de la anencefalia, después de la disrupción tisular cerebral <sup>(78, 119, 122, 123)</sup>. Si lo que se detecta es un defecto en la región occipital, a través del cual se hernian las meninges y el tejido cerebral, es compatible con un encefalocele <sup>(124)</sup>, como en uno de nuestros fetos, el cual no puede ser estudiado, posiblemente por decidirse la IVE y no poder acceder a la historia materna.

Cuando en un corte ecográfico sagital medio se observa una falta de continuidad en la piel de la espalda del feto o una protuberancia hay que sospechar un meningocele si sólo incluye las meninges, o un MMC si además posee en su interior raíces nerviosas o la médula. En un corte transversal podría verse la vértebra abierta con forma de “U”. De nuestros 3 fetos con MMC, uno no puede estudiarse su evolución por falta de acceso a la historia materna, en los otros 2, parecen acompañarse de una malformación de Chiari tipo II, ya que presentan los signos típicos del limón y de la banana y la fosa posterior disminuida <sup>(78, 119, 124, 125)</sup>. Además, uno de estos presenta hallazgos sospechosos de cardiopatía, AE y displasia ósea, interrumpiéndose su gestación espontáneamente varios días después del estudio de la 20ª SEG. El MMC supone el 2'7% de los defectos del SNC, bastante inferior al 20'3% de otros autores <sup>(120)</sup>. Al no finalizar ninguno de nuestros fetos su gestación, no podemos comparar nuestro índice de detección con otros autores. La sensibilidad de la ecografía prenatal para el diagnóstico de MMC, incluyendo los signos craneales, es del 85% <sup>(126)</sup>, y aumenta hasta el 97% - 98% si se realiza en mujeres con alto riesgo (“screening” del 2º trimestre positivo). Según el metanálisis de Wang et al., la sensibilidad global de la AFP en el

suero materno para la detección de los defectos del tubo neural, es del 75'1%, siendo mayor del 95% para la anencefalia <sup>(127)</sup>. El índice de detección prenatal de la espina bífida aislada según el grupo EUROCAT es del 84% (38% - 100%) <sup>(72)</sup>.

Cuando la ecografía prenatal detecta un único ventrículo cerebral rudimentario hay que sospechar una holoprosencefalia, la cual se asocia con malformaciones faciales típicas como la ciclopía, el hipotelorismo, la microcefalia y la FL. En un feto de nuestra serie se observan signos sugerentes de esta malformación, asociada a proboscis sobre el único ojo. No puede ser estudiado por falta de accesibilidad a la historia materna, aunque con mucha probabilidad, terminaría en aborto, espontáneo o voluntario. La holoprosencefalia aparece en 1/250 IVE <sup>(114, 119)</sup>, según los datos del grupo EUROCAT la prevalencia es de 1'09 por cada 10.000 nacimientos, el número de muertes fetales y de IVE's entre los 723 casos registrados entre 2.006 y 2.010, es de 38 y 466 respectivamente <sup>(68)</sup>.

Otro defecto de la línea media es la agenesia del cuerpo caloso, muy difícilmente detectable antes de las 18 SEG ya que es entonces cuando finaliza su desarrollo. Se sospecha cuando no se puede ver el "cavum del septum pellucidum" o se observa un atrio de mayor tamaño. Según algunas series, en un 50% - 80% de los casos se acompaña de otras malformaciones, mayoritariamente neurológicas, cardíacas y fisuras faciales medias. Las cromosopatías aparecen en un 20% de las agenesias del cuerpo caloso <sup>(114, 119, 128)</sup>. En nuestra serie, un feto con esta anomalía, parece asociar hidrocefalia y FL bilateral, finalizando su embarazo voluntariamente.

Si el estudio ecográfico fetal detecta una ausencia total o parcial del cerebelo, hay que sospechar su agenesia. Si se observa este órgano completo pero de menor tamaño, se trata de una hipoplasia, como parece nuestro caso, acompañado, además, de una deformidad en los pies. Cuando se detecta una anomalía del cerebelo, conviene

descartar, no sólo otras alteraciones de la fosa posterior, sino también del resto de la anatomía fetal <sup>(129)</sup>.

Aunque los lóbulos cerebrales pueden tener cierto grado de asimetría, siendo una variante de la normalidad, en el feto en el que se encuentra dicho hallazgo se sospecha que se deba a infartos cerebrales, finalizando su gestación en IVE. No se han encontrado publicaciones que traten sobre la efectividad en su detección ecográfica.

Gandolfi Colleoni et al., registran un VPP del 88% en la detección de malformaciones mayores del SNC <sup>(130)</sup>. En nuestra serie, descartando todos los QPC, la única anomalía confirmada aunque parcialmente, es una colpocefalia secundaria a una compresión uterina. El resto de hallazgos, debido a la falta de los informes de las necropsias de los fetos abortados, no pueden confirmarse. Por lo tanto no podemos valorar objetivamente la utilidad de la ecografía de la 20ª SEG en la detección de las malformaciones neurológicas en nuestro Centro, ya que tan solo se obtiene un VPP del 4'5%, el cual asciende al 25% si no se tiene en cuenta los casos no confirmados, la mayoría de ellos abortados.

### **5.3. – MALFORMACIONES CARDÍACAS**

En nuestro estudio, el total de anomalías cardíacas, excluyendo el foco hiperecogénico, es de 23 (3'3% de todas las alteraciones detectadas). Se consigue estudiar la evolución en 21 de ellas. Las anomalías del corazón y de las grandes arterias son las malformaciones congénitas más frecuentes y aparecen en 5 – 8 de cada 1.000 RN, aunque esta prevalencia puede aumentar hasta el 1% como en el estudio alemán de Schwedler et al. Según los datos del grupo EUROCAT, entre 2.006 y 2.010, la prevalencia media de las malformaciones cardíacas es de 7'5 por cada 1.000

nacimientos, esta prevalencia ha descendido del 8'4 hasta el 5'7 por cada 1.000 RN en 2.010. En este período, de los casi 50.000 casos registrados, han muerto 548 fetos (1'1%) y se han llevado a cabo 3.860 IVE's (7'7%). En la exploración ecográfica rutinaria del 2º trimestre se recomienda la visualización de las 4 cámaras cardíacas, los 3 vasos y los flujos de los tractos de salida <sup>(15, 68, 131)</sup>.

La ecocardiografía fetal completa sólo está recomendada cuando existen ciertos factores de riesgo familiares, maternos, o fetales <sup>(131-136)</sup>, puesto que se ha visto que realizarla después de un estudio anatómico normal no supone un gran beneficio <sup>(137)</sup>. Sin embargo, Trivadi et al. recomiendan una valoración cardíaca fetal en los controles posteriores al de la 20ª SEG debido a que algunas anomalías como las estenosis aórticas y pulmonares pueden progresar lentamente durante el embarazo y no ser detectables hasta el 3<sup>er</sup> trimestre <sup>(135)</sup>.

Los defectos del tabique interventricular son, como en nuestra serie, las anomalías cardíacas más frecuentes, su incidencia varía según las series entre 25 – 53 de cada 10.000 RN vivos <sup>(131, 138, 139)</sup>. El registro de EUROCAT obtiene una prevalencia media entre 2.006 y 2.010 de 32'46 por cada 10.000 nacimientos. De los más de 21.500 casos recogidos, hay 167 muertes fetales y 866 IVE's <sup>(68)</sup>. En torno al 80% de todas las comunicaciones son perimembranasas <sup>(140)</sup>. De nuestros 8 fetos en los que se sospecha una CIV, sólo se ha podido confirmar en 2 RN (VPP del 25%), en 3 se descarta en controles ecográficos posteriores. En el resto, con otras malformaciones detectadas, 2 mueren a las 23 y a las 27 semanas respectivamente y el otro, con antecedentes de un aborto por cardiopatía, termina en IVE. La sensibilidad publicada de la ecografía para el DP de estos defectos interventriculares es del 11'5% <sup>(71)</sup>.

El defecto del tabique auricular más frecuente es el “ostium secundum”, seguido del “ostium primum”. Debido a que la comunicación interauricular es un hecho

fisiológico en el feto, estas lesiones no alteran su función cardíaca <sup>(140)</sup>. El foramen oval es una comunicación interatrial normal en el feto que, si no se cierra espontáneamente al nacimiento, puede alterar la función hemodinámica y convertirse en una vía de paso de émbolos de origen venoso al cerebro. La prevalencia total de los defectos del tabique interauricular es de casi 2 por cada 1.000 RN <sup>(68, 141, 142)</sup>. Se han podido estudiar 3 fetos con sospecha de foramen oval mayor de lo normal en la 20ª SEG, normalizándose en 2 de ellos en ecografías posteriores y confirmándose en el otro caso, sin repercusión hemodinámica ninguna al nacimiento, lo que nos da un VPP del 33%. La sensibilidad ecográfica para el DP de estas alteraciones según Grandjean et al., es del 13'4% <sup>(71)</sup>.

Si el defecto abarca ambos tabiques, la sospecha es de canal aurículo-ventricular, constituye el 3% - 5% de todas las cardiopatías congénitas. Además, como ocurre en 1 de nuestros 2 fetos con estos hallazgos, es la cardiopatía más frecuentemente asociada al síndrome de Down (50%), aunque también se relaciona con otras anomalías genéticas, como en nuestro otro caso, cuya amniocentesis revela un cariotipo 69XXX <sup>(68, 143-145)</sup>.

Una de las malformaciones cardíacas más frecuentes es la tetralogía de Fallot. Puede sospecharse prenatalmente desde la 12ª SEG con hallazgos característicos como una CIV que anule el flujo aórtico, junto con una relación inversa entre el tamaño de la arteria pulmonar y de la aorta ascendente. En la serie de Bhat et al., el índice de IVE es mucho mayor cuando se detecta este tipo de malformación antes de las 17 SEG que después (80% frente al 33%) <sup>(140, 146, 147)</sup>. Según los datos de EUROCAT, la prevalencia es de 2'5 casos por cada 10.000 nacimientos y el índice de IVE's del 10% <sup>(68)</sup>. En nuestro estudio, existen 2 casos de sospecha de tetralogía de Fallot, en uno de ellos no puede accederse a la historia materna, el otro acaba en IVE sin poder revisar el resultado de la necropsia, por lo que no se puede confirmar el diagnóstico.

Se habla de cardiomegalia cuando la ecografía prenatal detecta un índice cardiorácico por encima de 2 desviaciones estándar. Ésta suele asociarse a “hidrops fetal” secundario a múltiples causas cardíacas o no <sup>(148, 149)</sup>. En 1 de nuestros 2 fetos con signos de cardiomegalia aparece una CIV y otras malformaciones extracardíacas, el otro caso se acompaña de hidrotórax y ascitis, lo que se puede etiquetar de “hidrops”, posiblemente secundario a una cardiopatía no especificada. Ambos sufren un aborto espontáneo semanas después del diagnóstico, sin poder contar con los resultados de las necropsias.

El hallazgo característico de la coartación aórtica es un escalón ecogénico que se introduce en la luz de la aorta, el cual sólo es reconocible en menos del 50% de los casos. Por otro lado, McCandless et al. publican que los casos de coartación de aorta detectadas prenatalmente tienen un corazón izquierdo más pequeño que los niños en los que se diagnostica durante la 1ª semana de vida. La coartación puede aparecer postnatalmente por lo que su DP está limitado en algunos casos, además, el índice de falsos positivos es alto en algunas series <sup>(131, 140, 150-152)</sup>. Esto concuerda con nuestra experiencia, porque en un RN con sospecha prenatal de coartación, se descarta en la ecocardiografía postnatal. El otro feto parece tener 2 CIV y alteraciones de la contractilidad cardíaca, muriendo 3 semanas después.

Uno de nuestros fetos posee signos ecográficos compatibles con hipoplasia aórtica y de las cavidades izquierdas, diagnóstico que no puede confirmarse por terminar su gestación en IVE y no disponer del informe de la necropsia. Según el registro de EUROCAT la sensibilidad de la ecografía para esta patología es del 73% <sup>(72)</sup>.

Tanto en el feto con hallazgos susceptibles de tener el tabique interventricular hipertrofiado, como en el que parece tener un drenaje anómalo de las venas pulmonares

se descartan dichas anomalías en ecografías posteriores. Este último feto es controlado en otro hospital hasta que fallece a las 27 SEG.

En nuestro estudio sólo pueden confirmarse 3 cardiopatías en el RN, lo que nos da un VPP del 14'3%, con un 33% de falsos positivos sin poder contar con los casos en los que no finaliza la gestación. Hay que destacar la importante proporción de embarazos con ecografías susceptibles de cardiopatías que no llegan a término. Sería interesante el que se pudiera haber contado con los resultados de las necropsias para obtener una mejor información de nuestros hallazgos, ya que nos daría unos valores mayores del VPP en nuestro Centro. Wo et al., consiguen un 81'3% de sensibilidad y casi el 100% de especificidad para las malformaciones cardíacas <sup>(136)</sup>. En el estudio Eurofetus, la sensibilidad media para la detección de malformaciones cardíacas mayores y menores es del 38'8% y del 20'8% respectivamente, aunque parece que en las series que incluye, no se realiza la visualización de los flujos de salida, a diferencia de lo publicado por Wo et al., que sí lo hacen <sup>(71)</sup>. La sensibilidad del grupo EUROCAT para la detección de las malformaciones cardíacas, excluyendo las cromosomopatías, es del 34%. El índice de muertes fetales y de IVE's es del 1'1% y 7'7% respectivamente <sup>(72)</sup>, frente al 23'8% en cada uno de ellos de nuestro estudio. En el caso de las interrupciones voluntarias, esta disparidad tal vez pueda deberse a las diferencias en la legislación de cada país respecto al aborto. Por otro lado, la ecocardiografía fetal alcanza valores mayores con una sensibilidad del 42% y un VPP del 90% según algunos autores <sup>(153)</sup>.

#### **5.4. – MALFORMACIONES ESQUELÉTICAS**

Dentro de las anomalías esqueléticas se incluyen las deformidades del desarrollo de los pies. La más frecuente es el pie equino varo (pie zambo), caracterizado por una

flexión plantar excesiva y girado hacia dentro. Puede ser posicional, sindrómico o congénito. El registro de EUROCAT aporta una prevalencia de 9'8 por cada 10.000 nacimientos. El estudio de Hartge et al. obtiene una prevalencia de 2'3 por cada 1.000 fetos con pie equino varo <sup>(154)</sup>, frente al 0'7 por mil de nuestra serie. Aproximadamente la mitad de los casos son bilaterales. El DP se basa en visualizar la superficie plantar del pie del feto en el mismo plano sagital que el de los huesos de las extremidades. Liao et al, proponen medir la anchura y la longitud de la planta del pie para mejorar el diagnóstico. En un 10% - 50% de los casos el pie equino varo se acompaña de otras malformaciones, media similar a la nuestra, 28'6%, los cuales, en nuestro caso, finalizan en IVE. El índice de detección prenatal casi alcanza el 80%, siendo menor durante la primera mitad de la gestación. El índice de falsos positivos ronda el 40%. Por el contrario la sensibilidad de los trabajos de Grandjean et al. y Campaña et al., para el pie zambo es del 17'2% y 19'1% respectivamente <sup>(70, 71, 155-157)</sup>. De los 10 casos con sospecha de malformación de los pies de nuestra serie, pueden estudiarse 7, de los cuales 5 se confirman en el RN, 2 de ellos son pies zambos bilaterales y 1 unilateral, lo que aporta un VPP del 71'4%.

Las displasias esqueléticas más frecuentes son la tanatofórica, la acondrodisplasia, la osteogénesis imperfecta y la acondrogénesis. La primera y la última suponen el 62% de todas las displasias esqueléticas letales. Entre las no letales, la más frecuente es la acondrodisplasia. Según el grupo EUROCAT, la prevalencia de las displasias esqueléticas es de 1'38 por cada 10.000 nacimientos, la fetal es 7'5 por cada 10.000 embarazos controlados, proporción similar a la de nuestro estudio, 6'8 por 10.000. En general presentan un alto índice de mortalidad y constituyen el 9'1 por 1.000 de todas las muertes perinatales. Esto difiere de nuestra serie, en la cual no se ha producido ninguna muerte fetal espontánea, todos los casos estudiados han finalizado en

IVE. La eficacia de detección ecográfica prenatal publicada es totalmente correcta en el 68% de los casos, parcialmente correcta en el 31% y posee un 0'07% de falsos positivos (68, 126, 158, 159). No se puede comparar los casos de nuestro estudio por interrumpirse todos los embarazos y no disponer de la información de las autopsias.

Algunas displasias óseas se caracterizan también por asociar un tórax estrecho o hipoplásico, el cual, en los casos más graves, es el causante de la muerte postnatal por hipoplasia pulmonar. Otras malformaciones que pueden asociarse a estas displasias son las anomalías cráneo-faciales, tales como las hendiduras o el cráneo en forma de trébol. Éste último, aunque es característico de la displasia tanatofórica no es específico, puesto que puede deberse a un cierre precoz de las suturas coronal y lambdoidea, por ello, al clasificar esta alteración en nuestro estudio, se incluye dentro de las malformaciones neurológicas <sup>(126)</sup>.

La displasia esquelética letal más frecuente es la tanatofórica, se caracteriza por una rizomelia extrema, con un tronco de longitud normal con el tórax estrecho y la cabeza agrandada con una frente prominente. Aparecen en 0'24 – 0'69 de cada 10.000 RN, casi todos los casos son esporádicos, sin embargo se reconocen diferentes mutaciones en el gen FGFR que provocan los 2 subtipos: el tipo 1, con los fémures arqueados en forma de “auricular de teléfono” y sin cráneo en hoja de trébol; y el tipo 2, con el cráneo en hoja de trébol severo y un acortamiento de los huesos largos, que son rectos <sup>(126)</sup>. Entre los 8 fetos con signos ecográficos de huesos largos acortados, 2 no pueden estudiarse cómo evolucionan por falta de acceso a la historia materna. Del resto, 3 de ellos presentan otros signos compatibles con una displasia tanatofórica, en todos se interrumpe el embarazo voluntariamente.

La acondroplasia, detectada en uno de nuestros fetos cuyo embarazo finaliza en IVE, provoca un acortamiento rizomiélico e incurvación de las extremidades, lordosis y

una cabeza grande con abombamiento frontal y ensanchamiento mandibular. Su DP en el 2º trimestre es muy difícil ya que este crecimiento anormal no suele manifestarse hasta el 3º, por lo que posiblemente, la sospecha del feto de nuestra serie sea incorrecta y se trate de otro tipo de displasia. Su prevalencia según la bibliografía es muy baja, apenas 1 de cada 66.000 nacimientos <sup>(126)</sup>.

Según la parte de la extremidad que esté acortada, se distingue entre micromelia (afecta a todo el miembro), rizomelia (afecta a la parte proximal), mesomelia (al segmento medio) o acromelia (el segmento afectado es el distal) <sup>(126)</sup>. De los 3 fetos de nuestra serie con signos ecográficos susceptibles de acortamiento de los miembros, 1, compatible con mesomelia, no puede estudiarse por falta de acceso a la historia materna, otro, con sospecha de acromesomelia de los miembros superiores, sobre todo el derecho, finaliza su embarazo en IVE. El último, llega a término y se confirma al nacimiento el diagnóstico de acromesomelia, con ausencia de la mano y una parte del antebrazo derecho.

La falta de miembros puede presentarse sola o como parte de un síndrome específico. La prevalencia de estas reducciones de los miembros es, en general, de 5'7 por cada 10.000 nacimientos, la sensibilidad de la ecografía prenatal aportada por el grupo EUROCAT para estas anomalías, excluyendo las cromosomopatías, es del 52%. Contando sólo las amputaciones por bridas, se dan en 0'41 por cada 10.000 RN <sup>(72)</sup>. En nuestro caso sería de 0'9, debido al feto en el que se detecta una brida que provoca la ausencia de la falange distal del 3<sup>er</sup> y 4º dedos de la mano derecha, el cual, al nacimiento se confirma la ausencia completa de los 2º - 4º dedos, por lo que podemos decir que el DP de la 20ª SEG, es parcialmente correcto.

Cuando se detecta en un feto algún dedo adicional hablamos de polidactilia. La forma del dedo puede oscilar entre una protuberancia carnosa, a un dedo completo con

movilidad normal. Según su posición, se diferencia entre polidactilia postaxial, la más común, que aparece en el lado cubital de la mano o en el borde externo del pie; y polidactilia preaxial, la cual se presenta en el lado radial de la mano o en el tibial del pie. La mayoría de los casos son aislados, pero el tipo preaxial puede formar parte de algún síndrome <sup>(126)</sup>. La prevalencia es de 7 casos por cada 10.000 nacimientos <sup>(68)</sup>. El único feto con sospecha de polidactilia de los encontrados en nuestra serie, parece tratarse de un caso hereditario, sin embargo, no puede confirmarse en el RN por ausencia de su historia.

En total, de las 21 malformaciones esqueléticas estudiadas, se han podido confirmar 7, sobre todo las deformidades de los pies, lo que proporciona un VPP del 33% de la ecografía de la 20ª SEG para la detección de estas alteraciones. Este índice se ve reducido por el alto número de abortos (42'8%) que, al no disponer de los informes de las autopsias correspondientes, merman nuestros datos. Por eso, si excluimos los 10 casos no confirmados por no terminar la gestación en su mayoría, el VPP es del 87'5%. Según otros autores la sensibilidad total para estas anomalías esqueléticas es del 19% - 36'6% durante todo el embarazo <sup>(70, 71)</sup>.

## **5.5. – MALFORMACIONES DIGESTIVAS Y DE LA PARED ABDOMINAL**

Dentro de las causas fetales más frecuentes de hidramnios, sobre todo cuando es severo, están las anomalías gastrointestinales. Una de ellas es la AE, la cual se prevé cuando, además del exceso de LA, no es posible visualizar el estómago lleno y se detecta un bolsón esofágico a nivel cervical o mediastínico. Sin embargo, estos hallazgos típicos sólo suelen aparecer juntos en los casos de AE sin FTE. Como el 85% de estas atresias se acompañan de fístula, es más difícil ver el estómago vacío porque el

líquido pasa a través de la vía respiratoria. Además, el hidramnios no suele hacerse patente hasta el final del 2º trimestre. Por todo ello, el DP en la 20ª SEG de la AE es bastante difícil, con un índice de detección del 10% - 40%. Según el grupo EUROCAT la prevalencia de la AE es de 2'43 por cada 10.000 RN. <sup>(160-164)</sup>. En nuestra serie aparecen 18 fetos con signos ecográficos susceptibles de AE (17'5 por cada 10.000 fetos controlados), de estos sólo pueden estudiarse 7, descartándose el diagnóstico en controles posteriores en 5 de ellos. De los otros 2, uno de ellos, con múltiples malformaciones cardíacas, esqueléticas y neurológicas, aborta espontáneamente. Según Foker et al., el VPP de la ecografía prenatal para la AE es del 20% - 40% <sup>(165)</sup>, aunque en nuestro estudio parece ser nulo con un alto índice de falsos positivos. Sin embargo estos datos no son muy diferentes a los publicados por otros autores, que varían en función de si el feto sólo presenta 1 ó más de estos signos indirectos de AE <sup>(166)</sup>. Dentro del grupo Eurofetus, Grandjean et al. obtienen una sensibilidad para la AE del 50%, mientras que Pedersen et al. logran un 33%. En este último existe una gran diferencia entre los resultados de sus 23 centros que colaboran en el estudio, variando estos porcentajes entre 7'1% y el 53% <sup>(162)</sup>. Hay que tener en cuenta que estas sensibilidades abarcan toda la gestación, no solo el 2º trimestre como en nuestra serie. Aún así, se puede comprobar que la detección prenatal de la AE es muy difícil, sobre todo en etapas precoces del embarazo.

En general, la AE asocia al menos un defecto congénito en el 50% - 70% de los casos, los más frecuentes son las cardiopatías (30%), las malformaciones genito-urinarias (24%), las gastrointestinales (24%), las músculo-esqueléticas (20%) y las neurológicas (12%). También puede formar parte de síndromes como el VACTERL, Down o Edward <sup>(167-169)</sup>. De los fetos de nuestra serie con una supuesta AE, sólo 1 (14%) asocia otras malformaciones ya comentadas anteriormente.

El duodeno es el sitio más frecuente de obstrucción intestinal detectable en el feto, con más del 75% de los casos <sup>(170)</sup>. Su prevalencia en Europa es 0'9 por cada 10.000 RN <sup>(171)</sup>. El DP se basa en la demostración de un hidramnios junto al signo de la “doble burbuja”, que representa al estómago y a la 1ª porción del duodeno dilatados y llenos de líquido. Aunque puede detectarse en la 14ª ó 15ª SEG, es más frecuente diagnosticarlo en el último trimestre. Sin embargo, ante una imagen quística en el cuadrante superior izquierdo, también hay que pensar en un quiste renal o esplénico o en una duplicación gástrica <sup>(160, 161, 172-174)</sup>. No se puede conocer la utilidad de la ecografía del 2º trimestre en nuestro estudio porque uno de los fetos no puede controlarse por falta de acceso a la historia materna y en el otro caso se interrumpe su embarazo voluntariamente. La serie de Choudhry et al. consigue una sensibilidad de la ecografía de la 20ª SEG del 48% con un 6% de falsos positivos <sup>(175)</sup>. Hemming et al. obtienen una sensibilidad del 44'2% <sup>(176)</sup>. La asociación más frecuente de la atresia duodenal es el síndrome de Down (30%), seguido de las cardiopatías (23%) <sup>(173)</sup>, nuestro feto estudiado con el “signo de la doble burbuja”, asocia una ventriculomegalia y una CIV, finalizando en IVE.

La atresia y la estenosis yeyuno-ileales son la causa más frecuente de obstrucción intestinal neonatal. Según Best et al. su prevalencia en Europa es de 0'7 por cada 10.000 RN <sup>(171)</sup>. El diagnóstico ecográfico fetal de la obstrucción intestinal es muy difícil en el estudio de la 20ª SEG, ya que las probabilidades de detección aumentan cuanto más avanzada está la gestación. La presencia de asas dilatadas más de 15 mm de largo y 7 de ancho, y/o un engrosamiento parietal mayor de 3 mm, son sugestivos de una obstrucción intestinal. Si existe un íleo meconial, puede verse una hiperecogenicidad intestinal y, en los casos de obstrucción alta, un hidramnios. Una displasia multiquística, un uréter tortuoso y un intestino grueso de calibre normal,

pueden confundirse con la dilatación del intestino delgado. El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con el vólvulo, la malrotación, las duplicaciones intestinales, la fibrosis quística y la peritonitis meconial <sup>(161, 174, 177)</sup>. En nuestro estudio, casi todas las alteraciones intestinales consisten en una hiperrefringencia intestinal, sólo hay uno con sospecha de dilatación de asas, hallazgo que se normaliza 5 semanas después. Este aumento de la ecogenicidad no tiene ningún significado patológico en ninguno de los 3 casos que se pueden estudiar, aunque 1 de ellos se acompaña de malformaciones cardíacas y la amniocentesis revela un síndrome de Down, por lo que se interrumpe el embarazo voluntariamente.

Otro hallazgo patológico es el quiste de cordón umbilical, detectado en 1 de nuestros fetos, aunque desaparece varias semanas después. Ecográficamente es una imagen esférica anecoica y bien definida por un borde hiperrefringente. La mayoría de ellos se diagnostican durante el 1<sup>er</sup> trimestre y tienden a desaparecer, a diferencia de los descubiertos en el 2<sup>o</sup> y el 3<sup>er</sup> trimestres, los cuales tienen un mayor riesgo de asociarse a anomalías estructurales, sobre todo defectos de la pared abdominal, y cromosómicas, fundamentalmente la trisomía del 18 <sup>(178-181)</sup>.

Uno de nuestros fetos es diagnosticado con la ecografía de la 20<sup>a</sup> SEG de quiste de colédoco, hallazgo que se confirma al nacimiento, lo que supone un VPP del 100%. Los quistes de colédoco son dilataciones quísticas que pueden ocurrir de forma única o múltiple en las vías biliares. Su prevalencia en RN oscila entre 1 de cada 100.000 – 150.000. La sospecha prenatal viene sugerida cuando se identifica una estructura tubular que, representando un conducto biliar dilatado, comunica con una masa quística en el cuadrante superior derecho. Se han llegado a detectar en la 15<sup>a</sup> SEG. El diagnóstico diferencial con otras masas quísticas en el cuadrante superior derecho es amplio: atresia

duodenal, dilatación de un asa intestinal, un quiste mesentérico, hepático, renal, pancreático u ovárico <sup>(182-184)</sup>.

Entre todas las malformaciones del aparato digestivo y de la pared abdominal detectadas en nuestro estudio y excluyendo los casos que no se han podido confirmar por no finalizar el embarazo, se ha obtenido un VPP total de 11'1%, destacando sobre todo el 100% de falsos positivos en la AE. Por ello la utilidad de la ecografía de la 20<sup>a</sup> SEG para el diagnóstico de las malformaciones digestivas es escasa, comparado con la serie de Grandjean et al., los cuales aportan una sensibilidad del 53'7% <sup>(71)</sup>.

## **5.6. – MALFORMACIONES TORÁCICAS Y PULMONARES**

La MAQP o malformación congénita de la vía aérea pulmonar (MCAP), al igual que en nuestro estudio (0'9 de cada 10.000 fetos), es la lesión pulmonar más frecuente detectada prenatalmente <sup>(185)</sup>. Su prevalencia varía entre 1 por cada 8.000 – 35.000 RN vivos y de 1 de cada 25.000 a 35.000 embarazos, según las series. Su aspecto en la ecografía del 2º trimestre es diferente según el tipo de malformación, los quistes grandes (mayores de 5 mm) son anecoicos rodeados de parénquima hiperecogénico. Por el contrario, el aspecto de los microquistes es más como una masa homogénea y sólida, con mayor ecogenicidad que el pulmón normal adyacente. A medida que avanza la gestación, estas lesiones microquísticas se ven peor debido al aumento de la ecogenicidad del parénquima sano que se produce en los fetos. La afectación es más frecuente en los lóbulos inferiores. El 40% de los fetos con esta patología desarrolla un “hidrops fetalis”. Por el contrario, hasta un 59% de las MCAP involucionan durante la gestación, aunque la resolución espontánea completa en el período postnatal sólo ocurre en pocas ocasiones <sup>(186-193)</sup>. El único caso detectado en nuestro estudio evoluciona sin

complicaciones hasta confirmarse la malformación al nacimiento (VPP 100%). La precisión diagnóstica prenatal publicada es comparable a la nuestra, oscila entre el 65% y el 96% <sup>(194-196)</sup>.

El secuestro pulmonar suele ser un hallazgo poco frecuente en la ecografía prenatal, de mayor o menor tamaño, y que tiende a regresar espontáneamente en la mayoría de los casos, aunque existen situaciones en las que progresa a un “hidrops fetalis”. Supone el 0’15% - 6’4% de todas las malformaciones pulmonares congénitas. Se sospecha, como en nuestros 2 casos, cuando se detecta una masa no pulsátil, homogénea, hiperecogénica y bien definida, habitualmente en el lóbulo inferior izquierdo. El signo patognomónico es la detección por Doppler de una arteria de origen aórtico que va hacia la lesión. El diagnóstico diferencial cuando no se consigue visualizar esta vascularización incluye el resto de malformaciones de la vía aérea, sobre todo la MACP, incluso, según algunos autores, hasta el 50% de los secuestros asocian una malformación quística. Al completar el estudio anatómico del 2º trimestre y encontrar un secuestro, sobre todo si es extralobar, es frecuente encontrar otras malformaciones cardíacas, esqueléticas o digestivas <sup>(197-203)</sup>. De los 2 supuestos casos de secuestro en nuestra serie, sólo se puede confirmar 1 al nacimiento (VPP 50%), el otro lo impide la falta de acceso a la historia del niño, posiblemente porque naciera en otro centro.

La HDC consiste en un defecto diafragmático, generalmente posterolateral izquierdo que, en la ecografía fetal, se caracteriza por la presencia de una masa heterogénea en el tórax, la cual suele desplazar el mediastino hacia la derecha. Puede verse el líquido del estómago en la cavidad torácica y su ausencia en el abdomen, el peristaltismo intestinal o incluso el hígado herniado. Puede existir hidramnios por compresión esofágica e “hidrops fetalis” por compresión de los grandes vasos al

desplazarse el mediastino. La prevalencia aproximada es de 1 por cada 2.200 – 2.700 RN vivos<sup>(204, 205)</sup>.

De todos los casos de HDC, el 25% - 57% asocian otras malformaciones, sobre todo defectos del tubo neural y cardiopatías. El 10% - 20% de las hernias diagnosticadas prenatalmente presentan una cromosomopatía, las más frecuentes son las trisomías del 21, del 18 y del 13<sup>(205, 206)</sup>. De las 5 sospechas de HDC en nuestro estudio, los 2 que se consiguen estudiar finalizan en IVE, el resto no puede accederse a la historia materna, pero es bastante probable que también interrumpieran voluntariamente su gestación. La sensibilidad para detectar prenatalmente, tanto las malformaciones pulmonares como la HDC, es elevada, sobre todo cuando están asociadas a otras alteraciones<sup>(191, 205, 207)</sup>. Mientras este trabajo consigue un VPP del 33%, Grandjean et al. ofrecen una sensibilidad del 70% para todas las malformaciones del tracto respiratorio<sup>(71)</sup>. La serie de Guibaud et al. obtiene un DP de HDC correcto en 40 de sus 43 casos (93%), de los cuales 32 son diagnosticados entre la 19ª y la 24ª SEG<sup>(208)</sup>. Boyd et al. también publican una sensibilidad del 83'5% antes de las 24 semanas<sup>(69)</sup>. Por el contrario, en las grandes series, el índice de detección es menor del 60%<sup>(71, 72)</sup>.

## **5.7. – MALFORMACIONES MÁXILO-FACIALES**

La ecografía de la 20ª SEG no tiene un alto índice de detección de las fisuras orofaciales en general (23% - 58%) sobre todo en etapas precoces del embarazo<sup>(70, 72, 209)</sup>, aunque autores como Bronshtein et al. han conseguido un DP entre las 12ª y la 16ª SEG mediante vía transvaginal<sup>(210)</sup>. Este índice varía según el tipo de fisura, mientras que los mayores valores son los casos de FL con FP asociada con un índice de detección de hasta el 88%, para la FL aislada es del 18% - 56% y el de la FP aislada, en muchos

estudios, del 0% <sup>(211-215)</sup>. Boyd et al. consiguen una sensibilidad del 91'3% en la detección ecográfica de la FL con o sin FP antes de las 24 SEG <sup>(69)</sup>.

La prevalencia de las fisuras orofaciales oscila entre 1'7 – 3 por cada 1.000 RN <sup>(216)</sup>. Se calcula que el 39% son FL combinadas con FP, el 34% son FL y el 27%, FP aisladas. El 8% de las FL únicas, el 50% de las FP aisladas y el 20% de las fisuras combinadas, se acompañan de otras malformaciones, y puede presentarse dentro de algunos síndromes genéticos (15%). Habitualmente son anomalías del SNC y esqueléticas (33%), cardiovasculares (24%). El 40% - 60% de los fetos con FL asociada a la FP y a otras anomalías, presentan cromosopatías <sup>(217, 218)</sup>. En nuestra serie se han registrado 5 fetos con signos ecográficos compatibles con FL, en 3 de ellos no se puede acceder a la historia materna, al igual que en otros 2 defectos faciales no especificados, la sospecha de proboscis y de cavum pequeño. De los 2 fetos que pueden estudiarse, 1 asocia FP, alteraciones urológicas y esqueléticas, finalizando en IVE y el otro, con FL aislada, no puede confirmarse el diagnóstico en el RN porque no se dispone de su historia, posiblemente nace en otro hospital. Por ello, el VPP para las anomalías máxilo-faciales en nuestro estudio es del 0%, valor que seguramente aumentaría si se dispusiera de todas las historias maternas, sobre todo, de los informes de las autopsias de los fetos abortados.

## **5.8. – OTRAS MALFORMACIONES: TERATOMA SACRO-COCCÍGEO**

El TSC es la neoplasia más frecuente reconocida prenatalmente, constituyendo la mitad de los tumores fetales <sup>(219)</sup>. Normalmente el DP se hace entre la 22ª y la 34ª SEG, a diferencia de nuestro caso que se detecta en la 20ª semana y se confirma al nacer (VPP 100%). La ecografía muestra una masa externa que nace del área sacra, formada por zonas sólidas y quísticas, con focos de calcificación. Su incidencia es de 1 de cada 30.000 – 45.000 RN vivos, siendo 4 veces más frecuente en las niñas. El diagnóstico diferencial más importante es con el MMC lumbosacro. Además de la triada de Currarino, el TSC puede asociarse a anomalías urogenitales, del SNC, vertebrales y esqueléticas, al síndrome de Klinefelter y a algunas enfermedades hematológicas <sup>(220-222)</sup>.

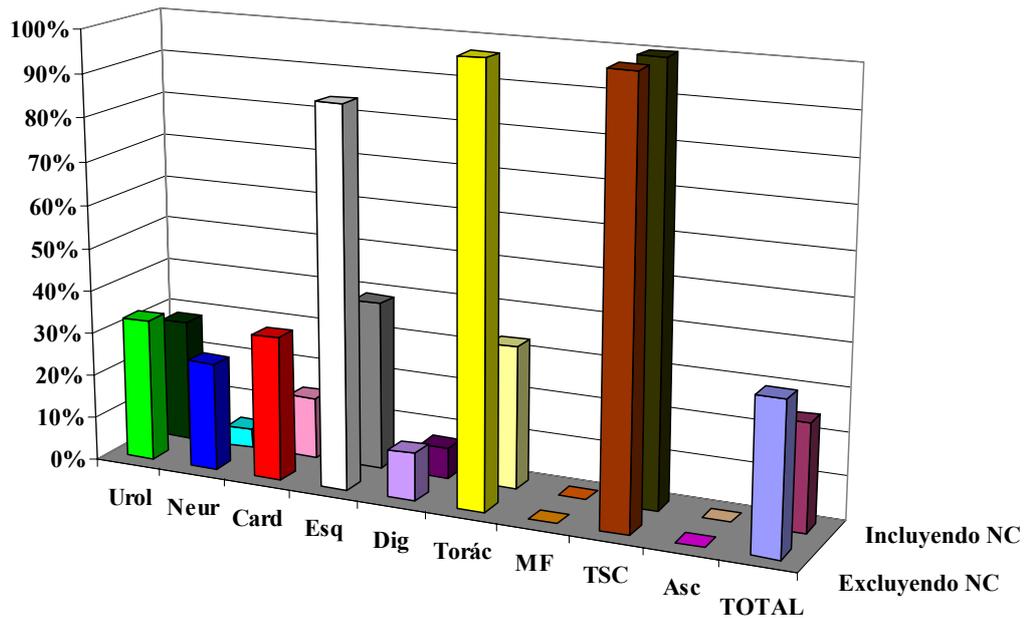
## **5.9. – TOTAL DE LAS MALFORMACIONES**

En nuestro trabajo hemos obtenido un VPP total del 24'7%, el cual asciende a 34'9% si no se tiene en cuenta las alteraciones no confirmadas, la mayoría de ellas por interrupción del embarazo. Puede verse cómo este índice varía ampliamente según el tipo de patología (tabla XX y figura 42). El índice de falsos positivos es alto en general (65'1%), sobre todo si se incluyen los casos sin confirmar. Estos porcentajes mejorarían sustancialmente si, como se ha insistido anteriormente, el acceso a las historias clínicas hubiera sido mayor, si se hubiera podido contar con los resultados de las necropsias de todos los fetos abortados espontánea y voluntariamente y si se hubiera realizado una ecografía a todos los neonatos con cualquier sospecha prenatal, incluido a los que sus defectos evolucionaron a la normalidad para poder contar con sus historias clínicas.

**Tabla XX:** Valor predictivo positivo y porcentaje de falsos positivos obtenidos con la ecografía de la 20ª SEG por tipo de malformaciones y en total.

	<b>VPP</b>		<b>Falsos Positivos</b>	
	<b>Sin NC</b>	<b>Con NC</b>	<b>Sin NC</b>	<b>Con NC</b>
<b>Urológicas</b>	33'1%	28'3%	66'9%	71'7%
<b>Neurológicas*</b>	25%	4'5%	75%	95'5%
<b>Cardíacas</b>	33'3%	14'3%	66'7%	85'7%
<b>Esqueléticas</b>	87'5%	38'9%	12'5%	61'1%
<b>Digestivas</b>	11'1%	7'1%	90'9%	92'9%
<b>Torácicas</b>	100%	33%	0%	66'7%
<b>Máxilo-faciales</b>	0%	0%	100%	100%
<b>Teratoma sacro-coccígeo</b>	100%	100%	0%	0%
<b>Ascitis</b>	0%	0%	100%	100%
<b>TOTAL</b>	<b>34'9%</b>	<b>24'7%</b>	<b>65'1%</b>	<b>75'3%</b>

VPP: valor predictivo positivo; Sin NC: excluyendo los no confirmados; Con NC: incluyendo los no confirmados; \*: sin contar con los quistes de plexos coroideos.



**Figura 42:** Valor predictivo positivo obtenido con la ecografía de la 20ª SEG

por tipo de malformaciones y en total, incluyendo o no los diagnósticos NC.

Urol: urológicas; Neur: neurológicas sin los quistes de plexos coroideos; Card: cardiacas; Esq: esqueléticas; Dig: digestivas; Torác: torácicas; MF: máxilo-faciales; TSC: teratoma sacro-coccígeo; Asc: ascitis; NC: diagnósticos no confirmados.

En una revisión que incluye 36 estudios, con más de 900.000 fetos, se registra una sensibilidad total del 40'4% (13'3% – 82'4%) para la detección de anomalías fetales con la ecografía prenatal <sup>(46)</sup>. Kyle et al. publican un índice de DP en RN vivos de casi el 94% <sup>(223)</sup>. El grupo EUROCAT obtiene, para todas las malformaciones excluyendo las de los fetos con cromosopatías, una sensibilidad del 34% <sup>(72)</sup>. La serie de Grandjean et al. consigue una sensibilidad total para la ecografía de la semana 20 del 56'2%, la cual asciende al 61'4% para el DP de toda la gestación <sup>(71)</sup>. De manera parecida, Campaña et al. y Boyd et al. publican un índice de detección del 56'3% y del 53'1% respectivamente <sup>(69, 70)</sup>. Por lo tanto, la ecografía sistemática de la 20ª SEG nos ha permitido un índice de diagnósticos similar al referido como media en la bibliografía

consultada, teniendo en cuenta que muchos de estos autores incluyen el DP de todo el embarazo.

El diagnóstico y manejo de las malformaciones congénitas, sobre todo las mayores, requiere de un equipo multidisciplinar que incluya obstetras, neonatólogos, pediatras, genetistas y cirujanos pediatras para ofrecer una información detallada a los padres acerca de la alteración sospechada de su hijo, de su posible evolución, pronóstico, vía del parto y de las alternativas terapéuticas, tanto pre como postnatales, así como de sus resultados <sup>(224)</sup>. De esta forma los padres pueden tomar la decisión de continuar el embarazo o no, dentro de los límites estipulados por la ley. Este consejo fetal a veces es muy determinante hasta el punto de que, según Patel et al., en el caso de las alteraciones susceptibles de tratamiento quirúrgico, obliga hasta un 48% de las veces a decidir el lugar del parto, un 10% la vía de éste, a finalizar el embarazo en un 4'6% de los casos e incluso a cambiar el diagnóstico un 7% de las veces <sup>(225)</sup>.



# 6. - CONCLUSIONES



A continuación se exponen las conclusiones obtenidas de la presente Tesis Doctoral:

1. La incidencia de las alteraciones ecográficas fetales detectadas en el total de la muestra en nuestro Hospital (6'21%) es comparable a la aportada en el ámbito de otros países de nuestro entorno.
2. La evolución de las patologías detectadas y estudiadas en el feto es favorable en un gran porcentaje de ellas, sobre todo en las dilataciones piélicas y los quistes de plexos coroideos. Debido al acceso limitado a un relativo número alto de historias clínicas, no podemos comprobar el comportamiento de algunas anomalías. De todos modos, creemos que esta pérdida de pacientes se debe, al menos en parte, a la decisión familiar de interrumpir el embarazo.
3. El número de IVE's provenientes de nuestro Centro es ligeramente mayor a la media europea, sin embargo la proporción de estas interrupciones por malformaciones sospechadas con el estudio de la 20ª SEG es menor. Estos abortos aparecen con más frecuencia cuando el feto presenta alteraciones neurológicas, cardíacas y esqueléticas.
4. El índice de detección de la ecografía prenatal de la 20ª SEG para las malformaciones congénitas confirmadas al nacimiento en nuestro Hospital (34'9%) es similar a la media de la bibliografía consultada.
5. Aun reconociendo la utilidad de la ecografía prenatal para la detección de defectos congénitos, los falsos positivos y la evolución favorable en un porcentaje alto de fetos, nos debe hacer ser prudentes al asesorar a los padres sobre la decisión de proseguir con el embarazo o de tomar otras determinaciones en cuanto al momento del parto o la actuación sobre el feto.



# 7. - LIMITACIONES DEL ESTUDIO



Durante la realización de la presente Tesis Doctoral se han encontrado las siguientes limitaciones:

La más importante de todas es la accesibilidad a la información de las historias clínicas y la pérdida de pacientes, por lo que muchos de los embarazos no han podido ser completamente controlados, limitando los resultados del trabajo. Esta falta de datos ha impedido el estudio de una posible relación estadística entre algunos factores maternos y fetales.

Otro problema lo plantea la ausencia de unificación de criterios sobre qué se considera malformación y qué no, para poder comparar con otros estudios.

Por último, la falta de confirmación en los diagnósticos de los fetos abortados así como de algunos recién nacidos, lo que ha disminuido los resultados obtenidos.



# 8. - FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN



A continuación se exponen, de forma concisa, las futuras líneas de investigación que pueden derivarse de esta Tesis Doctoral:

Realizar un estudio prospectivo, teniendo en cuenta las variables de mayor importancia clínica y realizando un registro con todas ellas, tanto maternas como fetales, para poder investigar diversos factores causales que afecten a la incidencia de cada tipo de malformación congénita en el Área de Salud de Badajoz. Establecer previamente los parámetros de las anomalías que se van a estudiar para unificar criterios. Controlar a las mujeres hasta el final de su embarazo, aunque sean estudiadas en otro centro o se interrumpa su gestación. Disponer de los informes de las necropsias fetales y realizar una exploración minuciosa en los recién nacidos, incluyendo las pruebas complementarias necesarias para descartar o confirmar los defectos sospechados previamente.

Realizar un estudio prospectivo comparando las gestaciones en las que se detectan anomalías ecográficas con las normales, controlando todos los fetos así como los neonatos para poder calcular la sensibilidad y la especificidad del estudio ecográfico de la 20ª SEG.

Ampliar el estudio a otras Áreas de Salud, no solo autonómicas sino también nacionales.



# 9. - BIBLIOGRAFÍA



1. Verrotti C, Caforio E, Gramenillini D, Nardelli G. Ultrasound screening in second and third trimestre of pregnancy: an update. *Acta Biomed.* 2007;78(3):229 - 32.
2. Gonçalves L, Romero R, Maymon E, Pacora P, Bianco K, Jeanty P. Diagnóstico prenatal de malformaciones anatómicas congénitas. En: Feischer A, Monning F, Jeanty P, Romero R, editores. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología.* 6ª Ed. Madrid: Marbán Libros SL, 2004. p. 341 - 73.
3. Bustamante Aragonés A. Diagnóstico prenatal no invasivo: fundamentos y traslado a la práctica clínica. *Boletín de la AEGH.* 2009;1:8 - 10.
4. Galán Gómez E. Diagnóstico prenatal. En: Delgado Rubio A, Galán Gómez E, editores. *Consejo genético en la práctica médica.* 1ª Ed. Bilbao: Monografías de la AEP, 2005. p. 239 - 52.
5. Schwanitz G, Raff R. Diagnóstico prenatal de las aberraciones cromosómicas. *Annales Nestlé.* 2001;59:1 - 11.
6. Danzar E, Sydorak R, Marrison M, Albanese C. Minimal access fetal surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;1:1 - 13.
7. Unidad de Medicina Fetal. Servicio de Obstetricia. *Ecografía del primer trimestre y screening de alteraciones cromosómicas y estructurales en el primer trimestre del embarazo. Protocolos UMF del Hospital Valle de Hebrón; 2009.*
8. Canick J, Messerlian G, Farina A. First trimester and integrated screening for Down syndrome and trisomy 18. En: Basow DE, editor. *Uptodate.* Uptodate: Waltham, MA; 2012.
9. Spencer K. Aneuploidy screening in the first trimester. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2007;145C(1):18 - 32.
10. Palomaki G, Deciu C, Kloza E, Lambert-Messerlian G, Haddow J, Neveux L, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as

well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med.* 2012;14(3):296 - 305.

11. Palomaki G, Kloza E, Lambert Messerlian G, Haddow J, Neveux L, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med.* 2011;13(11):913 - 20.

12. AIUM. Practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *AIUM Practice Guidelines*; 2007.

13. ACOG Practice Bulletin. Ultrasonography in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 2009;108:951 - 60.

14. Ecker J, Greene M. Indications for diagnostic obstetrical ultrasound examination. En: Basow DE, editor. *Uptodate.* Uptodate: Waltham, MA; 2012.

15. Sfakianaki A, Copel J. Routine prenatal ultrasonography as a screening tool. En: Basow DE, editor. *Uptodate.* Uptodate: Waltham, MA; 2012.

16. Benacerraf B. Sonographic findings associated with fetal aneuploidy. En: Basow DE, editor. *Uptodate.* Uptodate: Waltham, MA; 2012.

17. Unidad de Medicina Fetal. Servicio de Obstetricia. Ecografía del primer trimestre y screening de alteraciones cromosómicas y estructurales en el primer trimestre del embarazo. *Protocolos UMF del Hospital Vall d'Hebrón*; 2009.

18. Hyett J, Nicolaides K. First trimester ultrasound screening with nuchal translucency. En: Evans M, Johnson M, Yaron Y, Duran A, editores. *Prenatal diagnosis.* 1ª Ed. New York: McGraw-Hill Professional ediciones, 2006. p. 289 - 308.

19. Borrell A. Promises and pitfalls of first trimester sonographic markers in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2009;29:62 - 8.

20. Mendoza Caamal E, Grether González P, Hernández Gómez M, Guzmán Huerta M, Aguinaga Ríos M. Defectos asociados con translucencia nucal aumentada. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78(10):533 - 9.
21. Sonek J, Cicero S, Neiger R, Nicolaidis K. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(5):1219 - 30.
22. Borrell A, Robinson J, Santolaya-Forgas J. Report on the 11 to 13+6 week ultrasound evaluation as a screening test for trisomy 21 in singleton pregnancies. *Am J Perinatol.* 2009;26(10):703 - 10.
23. Geipel A, Gembruch U. Diagnóstico prenatal y malformaciones fetales. *Annales Nestlé.* 2001;59:12 - 25.
24. Mangione R, Fries N, Godard P, Fontanges M, Haddad G, Mirlesse V. Outcome of fetuses with malformations discovered before 14 weeks. Where the discovery is revealed by echography during the first trimester, is it responsible for the voluntary termination of the pregnancy? Comparison before and after July 2001. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008;37(2):154 - 62.
25. Sepúlveda W, Rocha M, Dezerega V, Gutiérrez J, Sandoval R, Cartens E. Anomalías congénitas en primer trimestre del embarazo: diagnóstico ultrasonográfico, significado clínico y manejo. *Rev Chil Ultrasonografía.* 1999;2(3):87 - 92.
26. Markov D, Chernev T, Dimitrova V, Mazneakova V, Leroy Y, Jacquemyn Y, et al. Ultrasound screening and diagnosis of fetal structural abnormalities between 11 - 14 gestational weeks. *Akush Ginekol.* 2004;43(3):3 - 10.
27. Picone O, de Keersmaecker B, Ville Y. Ultrasonographic features of orofacial clefts at first trimester of pregnancy: report of two cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32(8 Pt 1):736 - 9.

28. Simpson L. First trimester cystic hygroma and enlarged nuchal translucency. En: Basow DE, editor. Uptodate. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
29. Canick J, MacRae A. Second trimester serum markers. *Sem Perinatol.* 2005;29(4):203 - 8.
30. Canick J, Messerlian G, Farina A. Second trimester maternal serum screening for Down syndrome. En: Basow DE, editor. Uptodate. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
31. SEGO. Ecografía obstétrica. Protocolos y guías de actuación clínica en Ginecología y Obstetricia; 1995.
32. SEGO. Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos I: Técnicas no invasivas. Protocolos asistenciales en Obstetricia; 2003.
33. Dagklis T, Plasencia W, Maiz N, Duarte L, Nicolaides K. Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(2):132 - 5.
34. Myriantopoulos N. Epidemiology of central nervous system malformations. En: Vinken P, Bruyn GW, Klawans HL, Myriantopoulos NC, editor. *Handbook of clinical Neurology.* Amsterdam: Elsevier, 1987. p. 139 - 77.
35. Norton M. Fetal ventriculomegaly. En: Basow DE, editor. Uptodate. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
36. Bromley B, Benacerraf B. Second trimester sonographic markers for aneuploidy. In: Evans M, Johnson M, Yaron Y, Duran A, editors. *Prenatal diagnosis.* 1ª Ed. Nueva York: McGraw-Hill Professional ediciones, 2006. p. 309 - 29.
37. Shakoor S, Ismail H, Munim S. Intracardiac echogenic focus and fetal outcome - review of cases from a tertiary care centre in Karachi. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(1):2 - 4.

38. Chasen S. Fetal echogenic bowel. En: Basow DE, editor. Uptodate. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
39. Levine D. Overview of echogenic masses and calcification in the fetal abdomen. En: Basow DE, editor. Uptodate. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
40. Rubesova E. Fetal bowel anomalies - US and MR assessment. *Pediatr Radiol*. 2012;42(Suppl 1):S101 - 6.
41. Saha E, Mullins E, Paramasivam G, Kumar S, Lakasing L. Perinatal outcomes of fetal echogenic bowel. *Prenat Diagn*. 2012;32(8):1 - 7.
42. Gimovsky M, Rosa E. Single umbilical artery. En: Basow DE, editor. Uptodate. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
43. Saller D, Canick J. Current methods of prenatal screening for Down syndrome and other fetal abnormalities *Clin Obstet Gynecol* 2008;51(1):24 - 36.
44. Driscoll D, Gross S. Prenatal screening for aneuploidy. *N Engl J Med*. 2009; 360(24):2556 - 62.
45. American College of Radiology. Practice guideline for the performance of obstetrical ultrasound. *Obstet Ultrasound*. 2007;25:1 - 9.
46. Levi S. Ultrasound in prenatal diagnosis: polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformations. *Prenat Diagn*. 2002;22(4):285 - 95.
47. Öhman S, Saltvedt S, Grunewald C, Waldenström U. Does fetal screening affect women's worries about the health of their baby? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(7):634 - 40.
48. Whitlow B, Economides D. The optimal gestational age to examine fetal anatomy and measure nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;11(4):258.
49. Le Ray C, Lacerte M, Iglesias M, Audibert F, Morin L. Routine third trimester ultrasound: what is the evidence? *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(2):118 - 22.

50. Sylvan K, Ryding E, Rydhstroem H. Routine ultrasound screening in the third trimester: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(12):1154 - 8.
51. Bacino C. Approach to congenital malformations. En: Basow DE, editor. *Uptodate.* Uptodate: Waltham, MA; 2012.
52. Aviña Fierro J, Tastekin A. Malformaciones congénitas: clasificación y bases morfológicas. *Rev Mex Ped.* 2008;75(2):71 - 4.
53. Bibas Bonet H, Atar M, Espíndola Echazú M. Síndrome de bridas amnióticas. *Arch Argent Pediatr.* 2002;100(3):240 - 4.
54. Hogge W, Prosen T. Hogge W, Prosen T. Principles of Teratology. En: Basow DE, editor. *Uptodate.* Uptodate: Waltham, MA; 2012.
55. Ostrer H. Etiology of birth defects. En: Basow DE, editor. *Uptodate.* Uptodate: Waltham, MA; 2012.
56. Ley Orgánica 2/2010 de 3 de Marzo de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo, 3514. Sect. I (2010).
57. Rossi A. Indications and outcomes of intrauterine surgery for fetal malformations. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(2):159 - 65.
58. Deprest J, Devlieger R, Srisupundit K, Beck V, Sandaite I, Rusconi S, et al. Fetal surgery is a clinical reality. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(1):58 - 67.
59. Encinas J, Peiró J. Cirugía fetal (I). Aspectos generales. *An Pediatr Cont.* 2010;8(1):33 - 6.
60. Encinas J, Peiró J. Cirugía fetal (II). Malformaciones fetales susceptibles de recibir tratamiento quirúrgico prenatal. *An Pediatr Cont.* 2010;8(2):92 - 7.
61. Sudhakaran N, Sothinathan U, Patel S. Best practice guidelines: Fetal surgery. *Early Hum Dev.* 2012;88(1):15 - 9.
62. Encinas J, Peiró J. Cirugía fetal (III). *An Pediatr Cont.* 2010;8(3):144 - 8.

63. Partridge E, Flake A. Maternal-fetal surgery for structural malformations. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(5):669 - 82.
64. Peiró J, Encinas J. Cirugía fetal del mielomeningocele: de los resultados experimentales a la evidencia clínica. *Cir Pediatr.* 2012;25(1):1 - 3.
65. Adzick N, Thom E, Spong C, Brock JW 3rd, Burrows P, Johnson M, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364(11):993 - 1004.
66. Abraham R, Sau A, Maxwell D. A review of the EXIT (EX utero Intrapartum Treatment) procedure. *J Obstet Gynecol* 2010;30(1):1 - 5.
67. Liechty K. Ex-utero intrapartum therapy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(1):34 - 9.
68. EUROCAT Website Database. <http://www.eurocat-network.eu/> ACCESS PREVALENCEDATA/ PrevalenceTables. 2012 [citado 2012 6 Octubre]; Disponible en: [http://www.eurocat-network.eu/ ACCESSPREVALENCEDATA/ Prevalence Tables.](http://www.eurocat-network.eu/ACCESSPREVALENCEDATA/PrevalenceTables)
69. Boyd P, Tonks A, Rankin J, Rounding C, Wellesley D, Draper E. Monitoring the prenatal detection of structural fetal congenital anomalies in England and Wales: register-based study. *J Med Screen.* 2011;18(1):2 - 7.
70. Campaña H, Ermini M, Aiello H, Krupitzki H, Castilla E, López-Camelo J, et al. Prenatal sonographic detection of birth defects in 18 hospitals from South America. *J Ultrasound Med.* 2010;29(2):203 - 12.
71. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(2):446 - 54.

72. EUROCAT Website Database. <http://www.eurocat-network.eu/> PRENATAL SCREENINGAndDIAGNOSIS/PrenatalDetectionRates. University of Ulster; 2012 [citado 2012].
73. Garne E, Dolk H, Loane M, Boyd P, EUROCAT. EUROCAT website data on prenatal detection rates of congenital anomalies. *J Med Screen*. 2010;17(2):97 - 8.
74. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:349 - 64.
75. Hidalgo-Barquero del Rosal E. Estudio y seguimiento postnatal de las uropatías diagnosticadas prenatalmente. *Vox Pediatr*. 2010;17:28 - 33.
76. Joó J, Csatlós É, Csaba A, Rigo J. Positive predictive value of prenatal ultrasonography confirmed by post-mortem investigations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;156:149 - 52.
77. Hauerberg L, Skibsted L, Graem N, Maroun L. Correlation between prenatal diagnosis by ultrasound and fetal autopsy findings in second-trimester abortions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91:386 - 90.
78. Monteagudo A, Timor-Tritsch I. Ultrasound diagnosis of neural tube defects. En: Basow DE, editor. *Uptodate*. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
79. Treadwell M, Johnson M. Genito-urinary tract abnormalities. En: Evans M, Johnson M, Yaron Y, Duran A, editores. *Prenatal diagnosis*. 1ª Ed. Nueva York: McGraw-Hill Professional ediciones, 2006. p. 257 - 62.
80. Benson C, Doubilet P. Sistema genitourinario. En: Feischer A, Monning F, Jeanty P, Romero R, editores. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología*. 6ª Ed. Madrid: Marbán Libros, 2004. p. 431 - 45.
81. Baskin L, Ozcan T. Overview of antenatal hydronephrosis. En: Basow DE, editor. *Uptodate*. Uptodate: Waltham, MA; 2012.

82. Franco S, Carvalho G, Antunes A, Brito M, Morais C, Barros J. Natural history of fetal pyelocaliectasis. *Acta Med Port.* 2005;18:169 - 76.
83. May Llanas M, Moreira Echeverría A, García Boente C, Comesías González M, Filloy Lavía A, Hernández Sánchez J, et al. Ectasia piélica de diagnóstico prenatal. Incidencia y protocolo de estudio durante el año 2003. *An Pediatr.* 2004;61:499 - 501.
84. Saha A, Batra P, Chaturvedi P, Mehera B, Tayade A. Antenatal detection of renal malformations. *Indian Pediatr.* 2009;46:346 - 8.
85. Masson P, De-Luca G, Tapia N, Le-Pommelet C, Es-Sathi A, Touati K, et al. Postnatal investigation and outcome of isolated fetal renal pelvis dilatation. *Arch Pediatr.* 2009;16(8):1103 - 10.
86. Herndon C. Antenatal hydronephrosis: differential diagnosis, evaluation and treatment options. *Scientific World Journal.* 2006;6:2345 - 65.
87. Dremsek P, Gindi K, Voiti P, Strobi R, Hafner E, Geissler W, et al. Renal pyelectasis in fetuses and neonates: diagnostic value of renal pelvis diameter in pre- and postnatal sonographic screening. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168:1017 - 9.
88. Qi Z, Zong-zheng J, Cardoza J. Value of ultrasound in the diagnosis of congenital renal malformations *J First Mil Med Univ.* 2005;25:1086 - 9.
89. Sairam S, Al-Habib A, Sasson S, Thilaganathan B. Natural history of fetal hydronephrosis diagnosed in mid-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(3):191 - 6.
90. Ahmad G, Green P. Outcome of fetal pyelectasis diagnosed antenatally. *J Obstet Gynaecol.* 2005;25(2):119 - 22.
91. Srinivasan H, Srinivasan N, Dhungel P, London R, Lampley C, Srinivasan G. Natural history of fetal renal pyelectasis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 26(2): 166 - 8.

92. Thornburg L, Pressman E, Chelamkuri S, Hulbert W, Rabinowitz R, Mevorach R. Third trimester ultrasound of fetal pyelectasis: predictor for postnatal surgery. *J Pediatr Urol.* 2008;4(1):51 - 4.
93. Kumar S, Walia S, Ikperme O, Zhang E, Paramasivam G, Agarwal S, et al. Postnatal outcome of prenatally diagnosed severe fetal renal pelvic dilatation. *Prenat Diagn.* 2012;32(6):519 - 22.
94. Siegel M. Tracto urinario. En: Siegel M, editor. *Ecografía pediátrica.* 2ª Ed. Madrid: Marbán Libros, 2004. p. 385 - 473.
95. Capello S, Kogan B, Giorgi L, Kaufman R. Prenatal ultrasound has led to earlier detection and repair of ureteropelvic junction obstruction. *J Urol.* 2005;174:1425 - 8.
96. Gokce I, Biyikli N, Tugtepe H, Tarcan T, Alpay H. Clinical spectrum of antenatally detected urinary tract abnormalities with respect to hydronephrosis at postnatal ultrasound scan. *Pediatr Surg Int.* 2012;28(5):543 - 52.
97. Valent Moric B, Zigman T, Cuk M, Zaja Franulovic O, Malenica M. Postnatal evaluation and outcome of infants with antenatal hydronephrosis. *Acta Clin Croat.* 2011;50(4):451 - 5.
98. Couplen D. Anormalidades en el desarrollo y la posición del riñón. En: Aschcraft K, Murphy J, Sharp R, Sigalet D, Snyder C, editors. *Cirugía Pediátrica.* 3ª Ed. Madrid: McGraw Hill/Interamericana de España, 2002. p. 717 - 26.
99. Baskin L. Primary megaureter in infants and children. En: Basow DE, editor. *Uptodate.* Uptodate: Waltham, MA; 2012.
100. Garne E, Loane M, Wellesley D, Barisic I. Congenital hydronephrosis: Prenatal diagnosis and epidemiology in Europe. *J Pediatr Urol.* 2009;5(1):47 - 52.

101. Ubetagoyena Arrieta M, Sarasqueta Eizaguirre C, Arruebarrena Lizarraga D, Areses Trapote R. Duplicaciones del tracto urinario. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(4):261 - 6.
102. Ozcan T. Prenatal diagnosis of renal agenesis. En: Basow DE, editor. Uptodate. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
103. Waters A, Rosenblum N. Renal ectopic and fusion anomalies. En: Basow DE, editor. Uptodate. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
104. Aslam M, Watson A. Unilateral multicystic dysplastic kidney: long term outcomes. *Arch Dis Child*. 2006;91:820 - 3.
105. Winyard P, Chitty L. Dysplastic and polycystic kidneys: diagnosis, associations and managements. *Prenat Diagn*. 2001;21:924 - 35.
106. Barceló Canellas C, Asensio Llorente M, Piró Biosca C, Martín Osorio J, Aso C. Riñón multiquístico: ¿existe alguna nueva evidencia científica que recomiende la nefrectomía? *Cir Pediatr*. 2006;19:72 - 6.
107. Ozcan T. Prenatal sonographic diagnosis of cystic renal disease. En: Basow DE, editor. Uptodate. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
108. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709.030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet*. 2005;48:131 - 44.
109. Borer J. Clinical manifestations and initial management of infants with bladder exstrophy. En: Basow DE, editor. Uptodate. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
110. Yiee J, Wilcox D. Abnormalities of the fetal bladder. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008;13:164 - 70.

111. Goyal A, Fishwick J, Hurrell R, Cervellione R, Dickson A. Antenatal diagnosis of bladder/cloacal exstrophy: challenges and possible solutions. *J Pediatr Urol.* 2012;8(2):140 - 4.
112. Ebert A, Reutter H, Ludwig M, Rösch W. The exstrophy-epispadias complex. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:23.
113. Giordano G, Fellegara G, Brigati F, Gramellini D, Magnani C. Value of autopsy in renal malformations: comparison of clinical diagnosis and post-mortem examination. *Acta Biomed.* 2011 82(3):230 - 43.
114. Monteagudo A, Timor-Tritsch I. Prenatal diagnosis of CNS anomalies other than neural tube defects and ventriculomegaly. En: Basow DE, editor. *Uptodate.* Uptodate: Waltham, MA; 2012.
115. Sahinoglu Z, Uludogan M, Sayar C, Turkover B, Toksoy G. Second trimester choroid plexus cysts and trisomy 18. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;85(1):24 - 9.
116. Turner S, Samei E, Hertzberg B, DeLong D, Vargas-Voracek R, Singer A, et al. Sonography of fetal choroid plexus cysts: detection depends on cyst size and gestational age. *J Ultrasound Med.* 2003;22(11):1219 - 27.
117. Bahado-Singh R, Choi S, Oz U, Mendilcioglu I, Rowther M, Persutte W. Early second-trimester individualized estimation of trisomy 18 risk by ultrasound. *Obstet Gynecol.* 2003;101(3):463 - 8.
118. Bird L, Dixon B, Masser-Fry D, Mestre L, Ribas L, Mullen L, et al. Choroid plexus cysts in the mid-trimester fetus--practical application suggests superiority of an individualized risk method of counseling for trisomy 18. *Prenat Diagn.* 2002;22(2):792 - 7.
119. Pilu G, Romero R, Gabrielli S, Perolo A, Bovicelli L. Diagnóstico prenatal de malformaciones cerebroespinales. En: Feischer A, Monning F, Jeanty P, Romero R,

editores. Ecografía en Obstetricia y Ginecología. 6ª Ed. Madrid: Marbán Libros, 2004. p. 375 - 89.

120. Ozkan Z, Cilgin H, Aygün H, Deveci D, Sımşek M, Kumru S, et al. Our clinical experience about prenatal diagnosis and neonatal outcomes of fetal central nervous system anomalies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(3):502 - 5.

121. Garne E, Loane M, Addor M, Boyd P, Barisic I, Dolk H. Congenital hydrocephalus-prevalence, prenatal diagnosis and outcome of pregnancy in four European regions. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14(2):150 - 5.

122. Hochberg L, Stone J. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. En: Basow DE, editor. *Uptodate.* Uptodate: Waltham, MA; 2012.

123. Kondo A, Kamihira O, Ozawa H. Neural tube defects: prevalence, etiology and prevention. *Internac J Urol.* 2009;16:49 - 57.

124. Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn.* 2009;29:402 - 11.

125. D'Addario V, Rossi A, Pinto V, Pintucci A, Di Cagno L. Comparison of six sonographic signs in the prenatal diagnosis of spina bifida. *J Perinat Med.* 2008;36(4):330 - 4.

126. Maymon E, Romero R, Ghezzi F, Pacora P, Pilu G, Jeanty P. Anomalías esqueléticas en el feto. En: Feischer A, Monning F, Jeanty P, Romero R, editores. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología.* 6ª Ed. Madrid: Marbán Libros, 2004. p. 445 - 505.

127. Wang Z, Li H, Hao L, Zhao Z. The effectiveness of prenatal serum biomarker screening for neural tube defects in second trimester pregnant women: a meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2009;29(10):960 - 5.

128. Pilu G, Sandri F, Perolo A, Pittalis M, Grisolia G, Cocchi G, et al. Sonography of fetal agenesis of corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993;3(5):318 - 25.
129. Garel C, Fallet-Bianco C, Guibaud L. The fetal cerebellum: development and common malformations. *J Child Neuro.* 2011;26(12):1483 - 92.
130. Gandolfi Colleoni G, Contro E, Carletti A, Ghi T, Campobasso G, Rembouskos G, et al. Prenatal diagnosis and outcome of fetal posterior fossa fluid collections. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(6):625 - 31.
131. Schwedler G, Lindinger A, Lange P, Sax U, Olchvary J, Peters B, et al. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(12):1111 - 7.
132. Copel J. Prenatal sonographic diagnosis of fetal cardiac anomalies. En: Basow DE, editor. *Uptodate.* Uptodate: Waltham, MA; 2012.
133. Allan L. Prenatal diagnosis of structural cardiac defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145:73 - 6.
134. Wald N, Morris J, Walker K, Simpson J. Prenatal screening for serious congenital heart defects using nuchal translucency: a meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2008;28:1094 - 104.
135. Trivedi N, Levy D, Tarsa M, Anton T, Hartney C, Wolfson T, et al. Congenital cardiac anomalies. Prenatal readings versus neonatal outcomes. *J Ultrasound Med.* 2012;31(3):389 - 99.
136. Wo Q, Li M. Application of the 3-vessel view in routine prenatal sonographic screening for congenital heart disease. *J Ultrasound Med.* 2009;28(10):1319 - 24.
137. Friedman A, Phoon C, Fishman S, Suebert D, Timor-Tritsch I, Schwartz N. The utility of fetal echocardiography after an unremarkable anatomy scan. *Obstet Gynecol.* 2011;118(4):921 - 7.

138. Dilber D, Malcic I. Spectrum of congenital heart defects in Croatia. *Eur J Pediatr.* 2010;169(5):543 - 50.
139. Moons P, Sluysmans T, De Wolf D, Massin M, Suys B, Benatar A, et al. Congenital heart disease in 111.225 births in Belgium: birth prevalence, treatment and survival in the 21st century. *Acta Pediatr.* 2009;98(3):472 - 7.
140. Pilu G, Jeanty P, Perolo A, Prandstraller D. Diagnóstico prenatal de las enfermedades cardíacas congénitas. En: Feischer A, Monning F, Jeanty P, Romero R, editors. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología.* 6ª Ed. Madrid: Marbán Libros, 2004. p. 157 - 76.
141. Kutty S, Sengupta P, Khandheria B. Patent foramen ovale: the known and the to be known. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(19):1665 - 71.
142. Feit L, Copel J, Kleinman C. Foramen ovale size in the normal and abnormal human fetal heart: an indicator of transatrial flow physiology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991;1:5.
143. Samánek M. Prevalence at birth, "natural" risk and survival with atrioventricular septal defect. *Cardiol Young.* 1991;1:285 - 9.
144. Spicer R. Cardiovascular disease in Down Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 1984;31:1331 - 4.
145. Paladini D, Volpe P, Sglavo G, Russo M, De-Robertis V, Penner I, et al. Partial atrioventricular septal defect in the fetus: diagnostic features and associations in a multicenter series of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):268 - 73.
146. Monaco M, Williams I. Tetralogy of Fallot: fetal diagnosis to surgical correction. *Minerva Pediatr.* 2012 64(5):461 - 70.
147. Bhat A, Kehl D, Tacy T, Moon-Grady A, Hornberger L. Diagnosis of Tetralogy of Fallot and its variants in the late first and early second trimester: Details of initial

assessment and comparison with later fetal diagnosis. *Echocardiography*. 2013; 30(1):81 - 7.

148. Henrich W, Fuchs I, Bühner C, van-Landeghem F, Albig M, Stoeber B, et al. Isolated cardiomegaly in the second trimester as an early sign of fetal hydrops due to intracranial arteriovenous malformation. *J Clin Ultrasound*. 2003;31(8):445 - 9.

149. Chaoui R, Bollmann R, Göldner R, Heling K, Tennstedt C. Fetal cardiomegaly: echocardiographic findings and outcome in 19 cases. *Fetal Diagn Ther*. 1994;9(2):92 - 104.

150. Clur S, Van-Brussel P, Ottenkamp J, Bilardo C. Prenatal diagnosis of cardiac defects: accuracy and benefit. *Prenat Diagn*. 2012;32(5):450 - 5.

151. Kenny D, Hijazi Z. Coarctation of the aorta: from fetal life to adulthood. *Cardiol J*. 2011;18(5):487 - 95.

152. McCandless R, Puchalski M, Minich L, Menon S. Prenatally diagnosed coarctation: a more sinister disease? *Pediatr Cardiol*. 2012;33(7):1160 - 4.

153. Bakiler A, Ozer E, Kanik A, Kanit H, Aktas F. Accuracy of prenatal diagnosis of congenital heart disease with fetal echocardiography. *Fetal Diagn Ther*. 2007;22(4):241 - 4.

154. Hartge D, Gaetner S, Weichert J. Prenatal detection and postnatal outcome of congenital talipes equinovarus in 106 fetuses. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(4):831 - 42.

155. Magriples U. Prenatal diagnosis of talipes equinovarus (clubfoot). En: Basow DE, editor. *Uptodate*. Uptodate: Waltham, MA; 2012.

156. Sharma R, Stone S, Alzouebi A, Hamoda H, Kumar S. Perinatal outcome of prenatally diagnosed congenital talipes equinovarus. *Prenat Diagn*. 2011;31(2):142 - 5.

157. Liao H, Cai A, Wang B, Wang X, Yan Z, Li J. Value of the fetal plantar shape in prenatal diagnosis of talipes equinovarus. *J Ultrasound Med.* 2012;31(7):997 - 1002.
158. Glanc P, Chitayat D. Prenatal diagnosis of the lethal skeletal dysplasias. En: Basow DE, editor. *Uptodate.* Uptodate: Waltham, MA; 2012.
159. Barbosa Buck C, Orioli I, da Graça Dutra M, Lopez Camelo J, Castilla E, Cavalcanti D. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet A.* 2012 158A(5):1038 - 45.
160. Bulas D. Prenatal diagnosis of gastrointestinal atresia and obstruction. En: Basow DE, editor. *Uptodate.* Uptodate: Waltham, MA; 2012.
161. Hertzberg B, Kliewer M, Bowie J. Ecografía del sistema gastrointestinal del feto. En: Feischer A, Monning F, Jeanty P, Romero R, editores. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología.* 6ª Ed. Madrid: Marbán Libros, 2004. p. 409 - 30.
162. Pedersen R, Calzolari E, Husby S, Garne E, EUROCAT Working Group. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child.* 2012;97(3):227 - 32.
163. McKenna K, Goldstein R, Stringer M. Small or absent fetal stomach prognostic significance. *Radiology* 1995;197:729 - 33.
164. Brantberg A, Blaas H, Haugen S, Eik-Nes S. Esophageal obstruction-prenatal detection rate and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:180 - 7.
165. Foker J, Linden B, Boyle EJ, Marquardt C. Development of a true primary repair for the full spectrum of esophageal atresia. *Ann Surg.* 1997;226(4):533 - 41, discussion 41 - 3.
166. Houfflin-Debarge V, Bigot J. Ultrasound and MRI prenatal diagnosis of esophageal atresia: Effect on management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52 Suppl 1:S9 - 11.

167. Harmon C, Coran A. Congenital anomalies of the esophagus. En: Grosfeld J, O'Neill J, Fonkalsrud E, Coran A, editores. *Pediatric Surgery*. 6ª Ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006. p. 1051 - 81.
168. Estroff J, Parad R, Share J, Benacerraf B. Second trimester prenatal findings in duodenal and esophageal atresia without tracheoesophageal fistula. *J Ultrasound Med*. 1994;13:375 - 9.
169. Marquette G, Skoll M, Li-Yong S, D P. First-trimester imaging of combined esophageal and duodenal atresia without a tracheoesophageal fistula. *J Ultrasound Med*. 2004;23:1232.
170. Shawis R, Antao B. Prenatal bowel dilatation and the subsequent postnatal management. *Early Hum Dev*. 2006;82(5):297 - 303.
171. Best K, Tennant P, Addor M, Bianchi F, Boyd P, Calzolari E, et al. Epidemiology of small intestinal atresia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(5):F353 - 8.
172. Dillon P, Cilley R. Lesiones del estómago. En: Ashcraft K, Murphy J, Sharp R, Sigalet D, Snyder C, editores. *Cirugía Pediátrica*. 3ª Ed. Madrid: McGraw Hill/Interamericana de España, 2002. p. 414 - 28.
173. Applebaum H, Lee S, Puapong D. Duodenal atresia and stenosis - Annular pancreas. En: Grosfeld J, O'Neill J, Fonkalsrud E, Coran A, editores. *Pediatric Surgery*. 6ª Ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006. p. 1260 - 68.
174. Wesson D. Intestinal atresia. En: Basow DE, editor. *Uptodate*. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
175. Choudhry M, Rahman N, Boyd P, Lakhoo K. Duodenal atresia: associated anomalies, prenatal diagnosis and outcome. *Pediatr Surg Int*. 2009;25(8):727 - 30.

176. Hemming V, Rankin J. Small intestinal atresia in a defined population: occurrence, prenatal diagnosis and survival. *Prenat Diagn.* 2007;27(13):1205 - 11.
177. Grosfeld J. Jejunoileal atresia and stenosis. En: Grosfeld J, O'Neill J, Fonkalsrud E, Coran A, editores. *Pediatric Surgery*. 6ª Ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006. p. 1269 - 87.
178. Savirón Cornudella R, Martínez Payo C, Díaz de Terán Martínez Berganza E, Tamarit Degenhardt I, Iglesias Goy E. Diagnóstico ecográfico de quistes del cordón umbilical en el primer trimestre de la gestación. *Prog Obstet Ginecol.* 2006;49(12):718 - 21.
179. Tong S, Lee J, Kim S, Lee S. Umbilical cord cyst: a prenatal clue to bladder exstrophy. *Prenat Diagn.* 2007;27(12):1177 - 9.
180. Stella A, Babbo G. Omphalocele and umbilical cord cyst. *Prenatal diagnosis. Minerva Ginecol.* 2000 52(5):213 - 6.
181. Ramirez P, Haberman S, Baxi L. Significance of prenatal diagnosis of umbilical cord cyst in a fetus with trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 173(3 Pt 1):955 - 7.
182. Topazian M. Biliary cysts. En: Basow DE, editor. *Uptodate*. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
183. O'Neill J. Choledochal cyst. En: Grosfeld J, O'Neill J, Fonkalsrud E, Coran A, editors. *Pediatric Surgery*. 6ª Ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006. p. 1620 - 34.
184. Tongprasert F, Trairisilp K, Tongsong T. Prenatal diagnosis of choledochal cyst: a case report. *J Clin Ultrasound.* 2012;40(1):48 - 50.
185. Shanti C, Klein M. Cystic lung disease. *Semin Pediatr Surg.* 2008;17(1):2 - 8.
186. Oermann C. Congenital pulmonary airway (cystic adenomatoid) malformation. En: Basow DE, editor. *Uptodate*. Uptodate: Waltham, MA; 2012.

187. Rothenberg S. Cystic Adenomatoid Malformation. En: Parikh D, Crabbe D, Auldist A, Rothenber S, editores. Pediatric Thoracic Surgery. 1ª Ed. Londres: Springer, 2009. p. 391 - 8.
188. Harmath A, Csaba A, Hauzman E, Hadjú J, Pete B, Papp Z. Congenital lung malformations in the second trimester: prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings. J Clin Ultrasound. 2007;35:250 - 5.
189. Hourrier S, Salomon L, Bault J, Dumez Y, Ville Y. Malformations pulmonaires congénitales: diagnostic et prise en charge anténataux. Rev Mal Respir. 2011;28(8):1017 - 24.
190. Laberge J, Pulingdla P, Flageole H. Asymptomatic congenital lung malformations. Semin Paediatr Surg. 2005;14(1):16 - 33.
191. Pumberger W, Hörmann M, Deutinger J, Bernaschek G, Bistricky E, Horcher E. Longitudinal observation of antenatally detected congenital lung malformations: natural history, clinical outcome and long-term follow-up. Eur J Cardiothorac Surg. 2003;24:703 - 11.
192. Egloff A, Bulas D. Prenatal diagnosis and management of congenital pulmonary airway malformation. En: Basow DE, editor. Uptodate. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
193. Jeanty P, Gonçalves L. Anomalías del cuello y la cabeza fetales. En: Feischer A, Monning F, Jeanty P, Romero R, editores. Ecografía en Obstetricia y Ginecología. 6ª Ed. Madrid: Marbán Libros, 2004. p. 389 - 407.
194. Raychaudhuri P, Pasupati A, James A, Whitehead B, Kumar R. Prospective study of antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformations. Pediatr Surg Int. 2011;27(11):1159 - 64.

195. Tsai A, Liechty K, Hedrick H, Bebbington M, Wilson R, Johnson M, et al. Outcomes after postnatal resection of prenatally diagnosed asymptomatic cystic lung lesions. *J Pediatr Surg.* 2008;43(3):513 - 7.
196. Farrugia M, Raza S, Gould S, Lakhoo K. Congenital lung lesions: classification and concordance of radiological appearance and surgical pathology. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(9):987 - 91.
197. Oermann C. Bronchopulmonary sequestration. En: Basow DE, editor. Uptodate. Uptodate: Waltham MA; 2012.
198. Rothenberg S. Pulmonary sequestration. En: Parikh D, Crabbe D, Auldish A, Rothenber S, editores. *Pediatric Thoracic Surgery.* 1ª Ed. Londres: Springer, 2009. p. 399 - 405.
199. Yildirim G, Güngördük K, Aslan H, Ceylan Y. Prenatal diagnosis of an extralobular pulmonary sequestration. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;278:181 - 6.
200. Hung J, Shen S, Guo W, Chen C, Chao K, Yang M, et al. Prenatal diagnosis of pulmonary sequestration by ultrasound and magnetic resonance imaging. *J Chin Med Assoc.* 2008;71:53 - 7.
201. Bulas D, Egloff A. Prenatal diagnosis and management of bronchopulmonary sequestration. En: Basow DE, editor. Uptodate. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
202. Biyyam D, Chapman T, Ferguson M, Deutsch G, Dighe M. Congenital lung abnormalities: embryologic features, prenatal diagnosis, and postnatal radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2010;30(6):1721 - 38.
203. Pedata R, Palermo M, Maiello M, Esposito N, Ermito S, Dinatale A, et al. Fetal lung lesions diagnosis: the crucial role of ultrasonography. *J Prenat Med.* 2009;3(4):49 - 52.

204. Shue E, Miniati D, Lee H. Advances in prenatal diagnosis and treatment of congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol.* 2012;39(2):289 - 300.
205. Hedrick H, Adzick N. Congenital diaphragmatic hernia: prenatal diagnosis and management. En: Basow DE, editor. *Uptodate.* Uptodate: Waltham, MA; 2012.
206. Hedrick H, Adzick N. Congenital diaphragmatic hernia in the neonate. En: Basow DE, editor. *Uptodate.* Uptodate: Waltham, MA; 2012.
207. King S, Pilling D, Walkinshaw S. Fetal echogenic lung lesions: prenatal ultrasound diagnosis and outcome. *Pediatr Radiol.* 1995;25(3):208 - 10.
208. Guibaud L, Filiatrault D, Garel L, Grignon A, Dubois J, Miron M, et al. Fetal congenital diaphragmatic hernia: accuracy of sonography in the diagnosis and prediction of the outcome after birth. *Am J Roentgenol.* 1996;166(5):1195 - 202.
209. Maarse W, Pistorius L, Van Eeten W, Breugem C, Kon M, Van den Boogaard M, et al. Prenatal ultrasound screening for orofacial clefts. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(4):434 - 9.
210. Bronshtein M, Blumenfeld I, Kohn J, Blumenfeld Z. Detection of cleft lip by early second-trimester transvaginal sonography. *Obstet Gynecol.* 1994 84(1):73 - 6.
211. Maarse W, Bergé S, Pistorius L, van Barneveld T, Kon M, Breugem C, et al. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleft lip and palate: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(4):495 - 502.
212. Exalto N, Cohen Overbeek T, van Adrichem L, Oudesluijs G, Hooigeboom A, Wildschut H. Prenatally detected orofacial cleft. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:B316.
213. Gillham J, Anand S, Bullen P. Antenatal detection of cleft lip with or without cleft palate: incidence of associated chromosomal and structural anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(4):410 - 5.

214. To W. Prenatal diagnosis and assesment of facial clefts: where are we now? Hong Kong Med J. 2012;18(2):146 - 52.
215. Berggren H, hansson E, Uvermark A, Svensson H, Sladkevicious P, Becker M. Prenatal ultrasound detection of cleft lip, or cleft palate, of both, in southern Sweden, 2006 - 2010. J Plast Surg Hand Surg. 2012;46(2):69 - 74.
216. Wilkins Haug L. Prenatal diagnosis of orofacial clefts. En: Basow DE, editor. Uptodate. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
217. Stal S, Hollier L, Cole P. Facial clefts and holoprosencephaly. En: Basow DE, editor. Uptodate. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
218. Dadove A, Eppley B. Cleft lip and palate. En: Grosfeld J, O'Neill J, Fonkalsrud E, Coran A, editores. Pediatric Surgery. 6ª Ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006. p. 803 - 12.
219. Rios L, Araujo Júnior E, Nardoza L, Moron A, Martins Mda G. Prenatal diagnosis of sacrococcygeal teratoma using two and three-dimensional ultrasonography. Case Rep Obstet Gynecol. 2012;2012:131369.
220. Laberge J, Nguyen L, Shaw K. Teratomas, dermoides y otros tumores del tejido blando. En: Ashcraft K, Murphy J, Sharp R, Sigalet D, Snyder C, editors. Cirugía Pediátrica. 3ª Ed. Madrid: McGraw Hill/Interamericana de España, 2002. p. 952 - 74.
221. Eagler R, Pappo A. Sacrococcygeal germ cell tumors. En: Basow DE, editor. Uptodate. Uptodate: Waltham, MA; 2012.
222. Azizkhan R. Teratomas and other germ cell tumors. En: Grosfeld J, O'Neill J, Fonkalsrud E, Coran A, editores. Pediatric surgery. 6ª Ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006. p. 554 - 70.
223. Kyle P, Coghlan P, Matthews J, de Ryke R, Reid R. Accuracy of prenatal diagnosis in a tertiary fetal medicine unit. N Z Med J. 2009;122(1288):50 - 61.

224. Lakhoo K. Fetal counselling for surgical conditions. *Early Hum Dev.* 2012;88(1):9 - 13.
225. Patel P, Farley J, Impey L, Lakhoo K. Evaluation of a fetomaternal-surgical clinic for prenatal counselling of surgical anomalies. *Pediatr Surg Int.* 2008;2(4):391 - 4.