

## Diagnóstico y conducta en el hídrops fetal temprano

C. Santiago Blázquez, A. R. González Ramírez, M. Pérez Sánchez,  
M.A. Fernández Soriano y J.M. Miranda Carranza

Unidad de Medicina Fetal. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

### SUMMARY

Early foetal hydrops is a frequent phenomenon which is part of numerous pathological process. However, the level of diagnosis is lower than its incidence. Ultrasound finding indirectly related to cardiac failure of different origin are most frequent during the first trimester. In these cases, the increase of the nucal fold is usually the first U/S sign of early hydrops. In this study carried out on 30 cases in which foetal karyotype was determined after a nucal fold of greater than 3 mm before the 14th week of gestation as an indication. The index of chromosomal anomalies was 36.7% opposed to the 3.1% obtained when the indication for karyotyping was different. Additionally, it was observed that 50% of the associated anomalies were among those which showed a sign of early hydrops with a 47% of foetal mortality. Measurement of fold offers the opportunity to carry out an early screening of aneuploids, cardiotrophies and other foetal diseases.

### INTRODUCCIÓN

El hídrops fetal se define como un aumento proporcional de agua corporal que se inicia en tejidos blandos y cavidades serosas para extenderse posteriormente al resto de la economía humana. La mayoría, cerca del 90%, es de origen no inmune<sup>1</sup>. En la actualidad se admite la relación existente entre el hídrops fetal no inmune y las anomalías cromosómicas<sup>2</sup>. La presencia de un pliegue nucal aumentado se puede interpretar como un signo precoz de hídrops temprano<sup>3</sup> que se asocia con una incidencia alta de aneuploidías cuando éste supera los 3 mm de espesor antes de la semana 14 de gestación<sup>4</sup>. El grosor del pliegue nucal para estimar el riesgo de anomalías fetales tiene que relacionarse con la edad materna y la longitud cefalo-

locaudal del feto, ofreciendo un 80% de sensibilidad para síndrome de Down con una tasa de falsos positivos inferior al 5%<sup>5</sup>. En el presente estudio, se ha considerado todo pliegue nucal superior a 3 mm antes de la semana 14 como un signo temprano de hídrops fetal no inmune y se ha correlacionado con los hallazgos ecográficos identificados mediante ecografía vaginal de alta resolución, con el cariotipo y con el resultado neonatal.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Durante un período de 3 años (1997-1999), en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, y en colaboración con otros centros, se ha seguido un protocolo según el cual aquellos fetos con pliegue nucal superior a 3 mm, entre las semanas 11 y 14 de gestación, una vez confirmada la edad gestacional tras medición de la longitud cefalo-locaudal, eran remitidos para estudio detallado de anomalías fetales y eventual determinación de cariotipo fetal mediante biopsia corial transabdominal.

Una vez confirmada la presencia de un pliegue nucal aumentado mediante ecografía abdominal de alta resolución (Accuson XP10) con sonda convencional de 5 o 3,5 MHz, según características individuales, se procedió a la evaluación detallada de la anatomía fetal por órganos y aparatos, así como a un examen detallado de anejos fetales. Para dicha valoración se utilizó sonda abdominal convex de 7 MHz o endocavitaria (por vía vaginal) de la misma frecuencia. Mediante dicho examen, de duración no inferior a los 20 min, se pretende realizar una detección de anomalías semejante a la practicada en la semana 20, prestando especial atención a aquellos marcadores tempranos de hídrops fetal que pudieran estar presentes, aunque no de forma patente, en dichos fetos. Así, se investiga, junto a posibles anomalías fetales, la presencia de edema generalizado, derrame pleural, ascitis, cambios placentarios (tipo mola), edema placentario (espesor mayor de 25 mm), higroma quístico y persistencia de la cavidad celómica.

Aceptado para su publicación el 24 de noviembre del 2000.

**TABLA I. Características generales de las pacientes del grupo de estudio (media ± desviación estándar)**

VARIABLES	MEDIA ± DE
Edad gestacional	12,28 ± 0,74
Pliegue nucal (mm)	4,46 ± 2,17
Edad materna	34,53 ± 5,51
Riesgo por edad materna	1:259 ± 229
Riesgo por ecografía	1:27 ± 40

**TABLA II. Indicación del cariotipo y resultado obtenido**

INDICACIÓN	CARIOTIPO ANORMAL	CARIOTIPO NORMAL
Otras indicaciones (%)	28 (3,1)	887 (96,9)*
Pliegue nucal > 3 mm (%)	11 (36,7)	19 (63,3)*

\*p < 0,00001.

Una vez informada a la paciente sobre el riesgo fetal estimado de cromosomopatía mediante el *software* de estimación del riesgo fetal en el primer trimestre (Viewpoint), se ofreció la posibilidad de determinación de cariotipo fetal mediante biopsia corial por vía abdominal.

Además, se realizó examen ecocardiográfico fetal entre las 18 y las 22 semanas, en colaboración con el servicio de cardiología infantil de nuestro hospital, en todos aquellos casos en los que la gestación no se vio interrumpida. En las ocasiones en las que el cariotipo se informó como normal, si no se había determinado previamente, se procedió a realizar la investigación serológica mediante cribado TORCH y parvovirus B19.

Para completar los datos del estudio se hizo seguimiento de la gestación y del período posnatal, en colaboración con el servicio de neonatología. En todos los casos en que la paciente decidió optar por la interrupción voluntaria de la gestación, se solicitó necropsia al centro en el que ésta fue practicada.

Para el estudio de la asociación entre cada variable (cuantitativa) se utilizaron el test de la  $\chi^2$  (Pearson) o la prueba exacta de Fisher cuando las condiciones lo requerían. Esta asociación se comprobó en las variables cuantitativas mediante un análisis de regresión lineal. Para comprobar si existían diferencias significativas entre las medias de las variables cuantitativas, se procedió a comparar sus medias con una variable de categorización, tras un análisis de variancia (ANOVA) se compararon las medias mediante el test de la t de Student o el de Welch si eran dos las medias implicadas, y se aplicó el método de Newman y Keuls (método

**TABLA III. Hallazgos ecográficos detectados en fetos con pliegue nucal mayor de 3 mm**

MARCADOR O HALLAZGO ECOGRÁFICO IDENTIFICADO	NÚMERO	EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)
Hidronefrosis	1	13
Megavejiga	2	13, 14
Derrame pleural	2	12, 13
Hipoplasia cardíaca de cavidades izquierdas	1	13
Fémur corto	1	12
Quiste funicular	1	13
Exencefalía	1	11
Vejiga no visualizada	8	11, 12, 12, 13, 13, 14, 14
Estómago no visualizado	3	12, 13, 14

do de secuencia) si eran más de dos. Se consideraron como significativos los valores de  $p < 0,005$ ; muy significativos los de  $p < 0,001$ , y altamente significativos los de  $p < 0,0001$ .

## RESULTADOS

El total de pacientes estudiadas fue de 30, con una edad media (DE) de 28 años (5,54); edad gestacional media (DE) de 12 semanas (0,74); riesgo medio fetal de cromosomopatías según edad materna de 1:259, y riesgo medio fetal corregido según el pliegue nucal de 1 en 27 (tabla I). El pliegue nucal fue en todos los casos superior a 3 mm medido en corte longitudinal obteniéndose una media (DE) de 4,46 mm (2,17). La regresión lineal aplicada a las variables estudiadas pone de manifiesto que, aunque la medida del pliegue y la edad materna se relacionan con el cariotipo fetal, ambas actúan como variables independientes.

De los 30 casos con pliegue nucal mayor de 3 mm, en 11 (36,7%) el resultado fue anormal: siete trisomías 21; dos trisomías 18; una trisomía 13, y un síndrome de Turner.

Estos datos se compararon con un grupo control (tabla II) en el que la determinación del cariotipo estuvo motivada por otra causa (edad, bioquímica materna anormal, malos antecedentes, anomalía fetal). De 915 cariotipos practicados por estas indicaciones, distintas al aumento del pliegue nucal, 28 (3,1%) resultaron anormales; diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,00001$ ).

En 15 casos (50%), la presencia de pliegue nucal mayor de 3 mm se asoció a uno o más hallazgos ecográficos con independencia del resultado del cariotipo. Las anomalías detectadas (tabla III) con mayor frecuencia fueron la vejiga no visualizada y el estómago no visualizado.

TABLA IV. Cariotipo y hallazgos ecográficos

CARIOTIPO	SIN HALLAZGOS ECOGRÁFICOS	CON HALLAZGOS ECOGRÁFICOS
Cariotipo normal (%)	12 (63,2)	7 (36,8)
Trisomía 21 (%)	3 (43)	4 (57)
Otras aneuploidías (%)	0 (0)	4 (100)

Como se puede comprobar en la tabla IV, se observó que cuando el cariotipo anormal corresponde a un síndrome de Down, la presencia de marcadores tempranos de cromosomopatías fue netamente inferior (4 de 7) que en los casos en los que se informó otro tipo de cromosomopatía (síndrome de Edward, síndrome de Patau, síndrome de Turner). Siempre que no se detectó algún hallazgo ecográfico tras el examen anatómico fetal, el resultado del cariotipo fue normal (80%) o síndrome de Down (20%). Tras realizar el análisis de variancia, destaca la relación que parece existir entre el tamaño del pliegue nucal y la presencia de otros hallazgos ecográficos; sin embargo, en ausencia de éstos, el tamaño del pliegue nucal no parece condicionar el resultado del cariotipo, pero dado el tamaño muestral carece de significación estadística.

El seguimiento de los fetos con pliegue nucal aumentado y otras anomalías (15 casos) pone de manifiesto una mortalidad espontánea o provocada muy altas (14 casos, 93,3%), que corresponden a 12 IVE, una muerte intrauterina y un aborto espontáneo; al resto de los fetos estudiados y que continuaron la gestación hasta la semana 18-22, se les realizó en la misma un estudio ecocardiográfico, detectándose un solo caso positivo, que consistió en una coartación aórtica en un feto portador de una monosomía XO; en los demás casos no se detectó ninguna anomalía, ni siquiera al nacimiento en el seguimiento neonatal. Todas las serologías TORCH y parvovirus B19 fueron negativas.

## DISCUSIÓN

La ecografía practicada en el segundo trimestre (semanas 18-22) tiene como objetivo la detección de posibles anomalías fetales que puedan facilitar un diagnóstico concreto sobre el que plantear tanto el pronóstico como posibles conductas alternativas (terapéuticas o IVE). En la actualidad, probablemente como respuesta a la considerable mejora experimentada por los ecógrafos de última generación, el primer trimestre comienza a destacar como una fase gestacional en la que también se pueden detectar problemas y realizar diagnósticos. La medición del pliegue

nucal se está consolidando como un método de cribado de cromosomopatías<sup>5</sup>, así como un marcador de hídrops temprano<sup>3</sup>, riesgo fetal o muerte perinatal<sup>6</sup>.

Sin embargo, y siguiendo las recomendaciones de la Fundación de Medicina Fetal<sup>4</sup>, la medición del pliegue nucal exige la intervención de personal correctamente preparado cuando ése no resulta evidente. Además, para la estimación del riesgo total es necesaria la utilización de un *software* informático (generalmente exige la formación previa o resultan difíciles de obtener) que incorpora diferentes variables (edad, pliegue nucal, longitud cefalocaudal). Estos condicionantes pueden hacer que la medición del pliegue nucal como método de cribado encuentre demasiados obstáculos como para poder ser aplicado de forma universal en nuestro entorno. No por ello, y a la vista de los resultados informados por diferentes grupos de investigación, se debe ignorar su importancia, especialmente cuando la presencia de un pliegue nucal aumentado se hace evidente a cualquier obstetra entrenado durante el examen rutinario del feto en el primer trimestre. Cuando la medición de este espacio supera al menos los 3 mm de espesor, los resultados del presente estudio avalan la realización de exámenes complementarios (ecografía detallada para la detección de anomalías y marcadores tempranos de hídrops en el primer trimestre, así como la determinación del cariotipo fetal) que posibiliten sin demora alguna el diagnóstico temprano de una afección ya presente.

Entre los datos encontrados en este estudio, destaca la alta rentabilidad obtenida en lo que hace referencia al diagnóstico de aneuploidías (36,7%), semejante a la publicada por otros autores<sup>4,7-10</sup>, y muy por encima cuando se compara con otros métodos de cribado ampliamente utilizados (edad materna; cribado bioquímico del primer y segundo trimestres, marcadores ecográficos del segundo trimestre) en los que en nuestro caso no se supera el 3%.

Entre los estudios complementarios que se deben efectuar para aproximarse a las posibles causas del aumento del pliegue nucal, aparte del cariotipo, se encuentra la realización de una ecografía exhaustiva para detectar la presencia de anomalías estructurales cardíacas o de otros aparatos y sistemas, e investigar la presencia de infecciones que justifiquen el cuadro. La realización del examen ultrasonográfico supuso el hallazgo de anomalías en el 50% de los casos, siendo las alteraciones de las vías urinarias y el estómago no visualizado los más frecuentemente implicados. En el seguimiento de los fetos que continuaron la gestación, se diagnosticó una coartación aórtica, pudiendo interpretarse la presencia del pliegue nucal en este caso

como un marcador temprano de dicha cardiopatía. Del resto de anomalías detectadas la mayor parte de las gestaciones se interrumpieron, y las que continuaron se relacionaron con fetos vivos normales al nacimiento. La tasa de detección de aneuploidías alcanza el 53,3% de los casos de pliegue nucal mayor de 3 mm y anomalías estructurales detectadas ecográficamente. Esta asociación entre pliegue nucal aumentado y el hallazgo de otra anomalía ya ha sido referida por otros autores<sup>11</sup>.

En nuestra casuística, el estudio serológico de todas estas pacientes, en las que el cariotipo resultó normal, evidenció ser negativo, lo cual nos hace suponer la escasa rentabilidad de estas pruebas en los casos de hídrops temprano.

Hemos reseñado la alta mortalidad en estas gestaciones (93,3%), al igual que otros autores<sup>5</sup>, pero en el estudio ecocardiográfico de la semana 18-22 tan sólo encontramos un caso de anomalía cardíaca no detectada en el primer trimestre, quizás, por la alta mortalidad previa, ya que otros autores comunican una alta presencia de dicha anomalía<sup>12</sup>.

Se ha descrito una relación directamente proporcional entre el punto de corte del tamaño del pliegue nucal y el porcentaje de aneuploidías diagnosticadas, aunque el método disminuye su sensibilidad en la medida en que se aumente el punto de corte. Así, cuando se sitúa en 5 mm<sup>13</sup> la tasa de diagnósticos es del 52%; entre 4 y 7 mm, del 79%<sup>14</sup>, y en 10 mm, del 62%<sup>15</sup>. Sin embargo, nosotros no hemos encontrado una correlación lineal entre la medida del pliegue nucal y la frecuencia de aneuploidías, cuando se excluyeron los casos con otra anomalía presente.

## RESUMEN

El hídrops fetal temprano es un fenómeno frecuente que forma parte de numerosos procesos patológicos. Sin embargo, la tasa de diagnósticos se encuentra por debajo de su incidencia. Los hallazgos ecográficos indirectos relacionados con fallo cardíaco de diferente origen son más frecuentes en el primer trimestre. Es estos casos, el aumento del pliegue nucal suele ser el primer signo ecográfico de hídrops temprano. En el estudio realizado sobre 30 casos en los que se determinó el cariotipo fetal por un pliegue nucal mayor de 3 mm antes de la semana 14 de gestación como indicación, el índice de cromosomopatías fue

del 36,7 frente al 3,1% de cariotipos anormales obtenidos cuando la indicación fue otra. Además, se observó un 50% de anomalías asociadas entre los que presentaron algún signo temprano de hídrops y un 47% de mortalidad fetal asociada. La medición del pliegue nucal ofrece la oportunidad de realizar un cribado temprano de aneuploidías, cardiopatías u otras afecciones fetales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Santolaya J, Alley D, Jaffe R, Warsof SL. Antenatal classifications of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 256-259.
2. Van Malderghem L, Jauiniauz E, Fourneau C, Gillerot Y. Genetic causes of genetic hydrops. *Pediatrics* 1992; 89: 81-86.
3. Jauniaux E. Diagnosis and management of early non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn* 1997; 13: 1261-1268.
4. Snijders RJM, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 1996; 7: 216-226.
5. Pandya PP, Santiago C, Snijders RJM, Nicolaides KH. First trimester fetal nuchal translucency. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; 7: 95-102.
6. Chitty LS, Pandya PP. Ultrasounds screening for fetal abnormalities in the first trimester. *Prenat Diagn* 1997; 13: 1269-1281.
7. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 782-786.
8. Szabo J, Gellen J, Szemere G. First-trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 161-163.
9. Comas C, Martínez JM, Ojuel J, Casals E, Puerto B, Borrell A et al. First-trimester nuchal edema as a marker of aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 26-29.
10. Brambati B, Cislaghi C, Tului L, Alberti E, Amidani M, Colombo U et al. First-trimester Down's syndrome screening using nuchal translucency: a prospective study in patients under-going chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 9-14.
11. Van Vugt JMG, Van Zalen-Sprock RM, Costéense PJ. First-trimester nuchal translucency: A risk analysis on fetal chromosome abnormality. *Radiology* 1996; 200: 537-540.
12. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides K. First-trimester nuchal translucency and cardiac septal defects in fetuses with trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1411-1413.
13. Cullen MT, Gabrielli S, Green JJ, Rizzo N, Mahoney MJ, Salafia C et al. Diagnosis and significance of cystic hygroma in the first trimester. *Prenat Diagn* 1990; 10: 643-651.
14. Savoldelli G, Binkert F, Achermann J, Schmid W. Ultrasound screening for chromosomal anomalies in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1993; 13: 513-518.
15. Suchet IB, Van der Westhuizen NG, Labatte MF. Fetal cystic hygromas: further insights into their natural history. *Can Assoc Radiol* 1992; 6: 420-424.