

HIDROPESÍA FETAL NO INMUNE: PROPUESTA DE UN FLUJOGRAMA PARA EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

RESUMEN

OBJETIVOS: Proponer un protocolo actualizado para el diagnóstico etiológico de la hidropesía fetal (hydrops fetalis). **LUGAR:** Centro Médico Especializado Genética. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Elaboración de un protocolo basado en el estudio de 27 casos de hidropesía fetal no inmune (HFNI) referidos para estudio cromosómico durante un período de 10 años. El estudio evalúa el análisis citogenético, la evolución del embarazo, los hallazgos ecográficos y anatomopatológicos. En 25 de los 27 casos, se estudió el cariotipo del producto: 18 en líquido amniótico, 5 en vellosidades coriales del aborto y 2 en sangre periférica. **RESULTADOS:** En 11 (44%) casos de hidropesía fetal, se encontró alteraciones cromosómicas: 6, síndrome de Turner; 3, trisomía 21 (síndrome Down); una, trisomía 13; y una, trisomía 7. Hubo hallazgos anatomopatológicos de la placenta compatibles con infección en dos casos: el cariotipo no se pudo estudiar en uno y en el otro, fue masculino normal. En otros casos con cromosomas normales, la anatomía patológica demostró malformaciones causantes de hidropesía. No se determinó el factor desencadenante de la hidropesía en 33% de casos. **CONCLUSIONES:** La alta proporción de casos idiopáticos puede ser atribuida en parte a la falta de uniformidad y sistematización en los criterios y procedimientos utilizados para el diagnóstico. El flujograma propone un esquema que facilitará el diagnóstico etiológico y, por tanto, la asesoría genética para la prevención de recurrencias.

PALABRAS CLAVE:

ABSTRACT

OBJECTIVE: To propose a protocol for the systematic study of hydrops fetalis in order to obtain an etiologic diagnosis. **SETTING:** Genetics Specialized Medical Center, Lima, Peru. **MATERIAL AND METHODS:** The proposed fluxogram is based on the study of 27 cases of non-immune fetal hydrops referred for chromosome analysis during the past ten years. Cytogenetic results, the evolution of the pregnancies, ultrasonographic images and pathologic studies were reviewed. Chromosome analysis were performed in 25 cases: 18 in amniotic fluid, 9 in chorionic villi and 2 in blood of the newborn. **RESULTS:** Eleven 11 (44%) cases had chromosomal abnormalities: 6, Turner syndrome; 3, trisomy 21; 1, trisomy 13, and 1, trisomy 7.

The pathology of the placenta suggested infection in 2 cases. In one of these, the karyotype was normal, male; in the other, the cell culture was unsuccessful. In other cases with normal chromosomes, the pathologic study of the fetus or stillborn showed congenital malformations that could explain the development of hydrops. In 33% of cases in our series, a cause could not be identified. **CONCLUSIONS:** High proportion of idiopathic cases may be at least partially due to the lack of standardized criteria and methodologies to ascertain the origin of the hydrops. The proposed protocol (fluxogram) should facilitate the etiologic diagnosis, thus allowing genetic counseling and prevention of recurrence.

KEYWORDS:

María Isabel Quiroga de Michelena¹,
Carlos Zavala²,
Teresa Pérez de Gianella¹,
Eva Klein de Zigelboim¹

Rev Per Ginecol Obstet. 2006;52(1):28-39

Recibido: 20 de enero de 2005.

Aceptado para publicación: 13 de febrero de 2006.

1 Centro Médico Genética. Lima, Perú

2 Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud. Lima, Perú

INTRODUCCIÓN

La hidropesía fetal, caracterizada por anasarca fetal, edema placentario y, con frecuencia, derrames serosos fetales, no tiene una causa única. La incidencia de hidropesía fetal no inmune (HFNI) ha sido estimada en alrededor de 1 caso por cada 1 500 a 3 500 nacidos vivos.⁴ De acuerdo al recuento histórico hecho por Callen¹, fue Potter quien, en 1943, reconoció por primera vez que esta entidad clínica podía presentarse también en los embarazos no sensibilizados

con Rh, y estableció que no representaba una entidad específica sino una manifestación tardía de muchas enfermedades severas.

Cuando Potter describió por primera vez la hidropesía fetal no inmune, ésta representaba menos de 20% de todos los casos de hidropesía fetal. Desde el advenimiento de la profilaxis con gamaglobulina anti-D contra la sensibilización Rh, introducida en 1960, la frecuencia relativa de la HFNI se ha incrementado notablemente.¹ En la actualidad, el HFNI constituye hasta el 90% de todos los casos de hidropesía en los países desarrollados.

La hidropesía fetal de origen no inmune se la define como la acumulación extracelular de líquido en los tejidos y en las cavidades serosas, sin evidencia de anticuerpos circulantes dirigidos contra los antígenos eritrocitarios. En la exploración ecográfica se encontrará cúmulo de líquido en por lo menos dos áreas del cuerpo, derrame pericárdico o pleural y cardiomegalia, polihidramnios, edema subcutáneo de un grosor mayor a 5 mm y aumento del tamaño de la placenta. El cúmulo de líquido limitado a una sola cavidad corporal no es diagnóstico de HFNI; sin embargo, puede representar el primer signo del futuro desarrollo del HFNI, por lo que en esos casos es necesario efectuar un seguimiento ecográfico minucioso.^{1,4}

En nuestra experiencia, hemos visto casos de hidropesía diagnosticados muy tempranamente, a las 9 semanas de gestación, que terminaron en aborto espontáneo. En consecuencia, los nuevos marcadores ecográficos, como son la

medida de la translucencia nucal (entre las 10 y 14 semanas) y del pliegue nucal (entre las 15 y 20 semanas), deben ser tomados en cuenta para el diagnóstico evolutivo precoz de la hidropesía fetal.⁴⁻⁶

Una revisión actualizada de los factores que conducen al cuadro clínico de la hidropesía fetal indica que el médico enfrentado a este problema debe considerar la marcada disminución en la incidencia de la isoimmunización fetal, el incremento y mejora de los procedimientos de diagnóstico prenatal y la necesidad de investigar una variedad de causas, muchas de ellas letales, pero otras que pueden beneficiarse con tratamiento paliativo intraútero y/o durante el período neonatal.^{2,3}

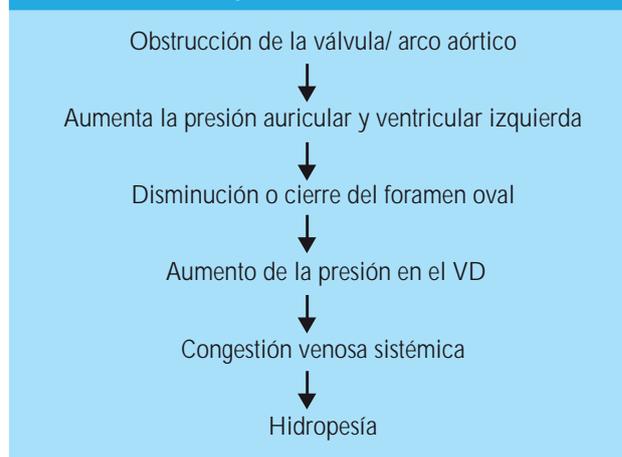
Debe también realizar los esfuerzos necesarios para llegar al diagnóstico definitivo en los casos de muertes intrauterinas asociadas a hidropesía, con el fin de tener los datos suficientes para una adecuada asesoría genética, dirigida a la pareja consultante, para prevención de recurrencias en futuros embarazos.

Contrariamente, a la situación que se presenta con la hidropesía fetal inmunológica, no existe prueba de laboratorio alguna para seleccionar embarazos en riesgo para HFNI. Alrededor de 30% de los embarazos con hidropesía fetal no inmunológica cursa sin síntomas clínicos en la madre y solo la ecografía puede demostrarla oportunamente.

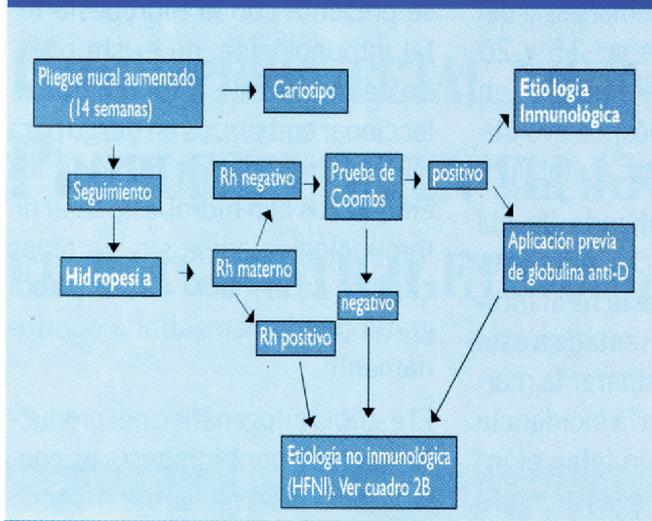
El estudio citogenético del producto afectado por hidropesía es considerado indispensable en todo protocolo para el diagnóstico etiológico, ya que de acuerdo a la literatura y a nuestra propia casuística, cerca de la mitad de los casos presenta alguna anomalía cromosómica, tal como se discute más adelante.

La revisión de las historias clínicas de los casos de hidropesía ha revelado que los métodos y criterios para la obtención de un diagnóstico etiológico no son uniformes entre los profesionales que intervienen en la atención de las pacientes, ni hay suficiente coordinación entre ellos, lo que dificulta el esclarecimiento de la causa

Figura 1. Fisiopatología de la hidropesía en fetos con síndrome de Turner y defectos cardiacos²



Cuadro 2A. Flujograma para el diagnóstico etiológico de la hidropesía fetal



en muchos casos. Con la intención de contribuir a mejorar esta situación, se propone el uso de un flujograma (Figuras 2 y 3) que sistematiza los pasos para facilitar el diagnóstico etiológico y manejo de la hidropesía fetal.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio realizado es retrospectivo, no experimental y descriptivo. En él se revisa las historias clínicas de 27 pacientes con el diagnóstico de hidropesía fetal no

inmune referidas al Centro Médico Especializado Genética, para estudio cromosómico, durante 10 años, a partir de mayo de 1994. Por la selección no aleatoria de las historias clínicas y la falta de acceso a todos los datos, el presente estudio no pretende tener significado estadístico, sino mostrar los hallazgos y proponer las medidas a tomar para llegar al diagnóstico etiológico.

Los criterios de inclusión fueron: 1) el diagnóstico ecográfico de

hidropesía fetal con cúmulo de líquido en por lo menos dos áreas del cuerpo (pericardio, pleura o cavidad abdominal), polihidramnios, edema subcutáneo de un grosor mayor a 5 mm y aumento del tamaño de la placenta; y, 2) el descarte del factor inmunológico, sea por ausencia de incompatibilidad de grupos o por prueba de Coombs negativa.

Las variables estudiadas fueron: edad materna, edad gestacional, antecedentes obstétricos, resultado citogenético y, en la mayoría de casos, la evolución del embarazo, los hallazgos ultrasonográficos y el diagnóstico anatomopatológico.

RESULTADOS

La Tabla 1 resume los hallazgos en los 27 casos. La edad materna estuvo entre 24 y 43 años, con una media de 31 años. La edad gestacional en la que fueron referidas al CME Genética, estuvo entre las 9 y 33 semanas, con una media de 20 semanas.

En 25 casos se pudo estudiar el cariotipo del producto: 18 en líquido amniótico, 5 en vellosidades coriales y 2 en sangre del recién nacido. En los dos casos en los que no se pudo hacer el estudio citogenético del producto (casos 6 y 21), se realizó este examen a los padres, cromosómicamente normales.

En 11 de los casos estudiados (44%) se encontró una alteración cromosómica. En los 14 (56%) con cariotipo normal no hubo diferencia significativa en cuanto al sexo de los fetos: 6 masculinos y 8 femeninos (Tabla 2).

En el grupo con cariotipo anormal (Tabla 2), se diagnosticó 6 (55%)

Cuadro 2b. Flujograma para el diagnóstico de la hidropesía fetal de etiología no inmune

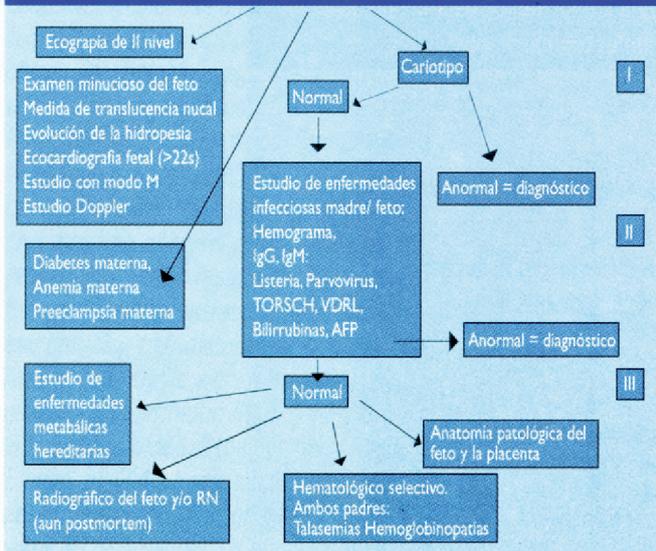


Tabla I. Distribución de los casos según variables analizadas

Caso (Historia clínica)	Edad materna	Semana gestacional	Motivo de consulta	Antecedente obstétrico	Signos ecográficos	Cariotipo	Evolución	Anatomía patológica	Diagnóstico
1 (04038)	28	15	Pliegue nucal aumentado	G1P0	PN aumentado	46,XX	Paracentesis, Óbito y parto vaginal a 26 s	1540 g. Hidropesía macerado II, no malformaciones	Idiopático
2 (04102)	26	22	Hidropesía	1 aborto por embarazo anembrionario	PN aumentado Hidropesía	46,XX	Parto vaginal a las 30 s. Falleció en 3 h	Hidropesía Comunicación interauricular	Idiopático
3 (03611)	35	16	Hidropesía	1 Aborto frustrado	Hidropesía	47,XX + 21 (aborto)	Aborto a 16 s		S. Down
4 (03409)	27	17.	Óbito fetal + hidropesía	G2 P0010	Hidropesía	45,X (aborto)	Aborto espontáneo	Hidropesía fetal, Trombosis y necrosis del segmento inferior, tronco y extremidades	S. Turner
5 (02641)	35	21	Hidropesía	G2P1001	Hidropesía, polihidramnios, bradicardia severa	45,X	Inducción del parto a las 22 s		S. Turner
6	33	12	Hidropesía	G1P0	Higroma e hidropesía	46,XX (madre) 46,XY (padre)	Aborto a las 16 s	Placenta con signos de posible infección viral	Infección
7 (99065)	32	22	Feto malformado	G1P0	Hidropesía, gran higroma colli	45,X	Aborto a las 22 s	PEG, higroma e hidropesía	S. Turner
8 (98325)	34	15	Higroma colli	G3P2002	Hidropesía + higroma colli	45,X	Óbito		S. Turner
9 (00283)	34	30	Óbito fetal	G2P0010	Hidropesía + miembros cortos	47,XX + 21	Óbito	Hidropesía + CIA + ductus arterioso	S. Down
10 (04153)	24	27	Hidropesía	G1P0	Hidropesía + TGV + polihidramnios	46,XX	Óbito a las 31 s	Hipoplasia VI	Malformación cardiovascular
11 (01255)	28	31	Hidropesía		Hidropesía	46,XY	Óbito	Hidropesía	Idiopático
12 (01255)	30	17	Óbito+ hidropesía	Hidropesía en gestación anterior	Hidropesía	46,XY	Óbito (aborto)		Idiopático (recurrente)
13 (98341)		34	Muerte neonatal + edema	G2 P10011	Edema y ecocardiografía normal	46,XX (sangre)	Parto a las 34 s. Muerte neonatal	Edema de cabeza y cuello + quilotórax	Idiopático
14 (01540)	33	18	Higroma quístico	G1P0	Hidropesía	45,X	Óbito a las 20 s	Hidropesía, hipoplasia pulmonar y edema cerebral	S Turner
15 (02590)	38	16.	TN aumentada	G1P0	TN Aumentada	47,XY + 21	Aborto	Hidropesía a expensas del cuello, tórax y abdomen	Trisomía 21
16 (00134)	26	31	Feto malformado	G3P2011	Hidropesía, cardiomegalia, polihidramnios	46,XY			Idiopático
17 (98205)	32	25	Óbito fetal	G2P1001	Ascitis + malformación cardíaca compleja	46,XX	Óbito	Corionitis multifocal con necrosis fibrinoide. No malformaciones	Infecciosa
18 (94168)	31	14	Hidropesía	G2P0010	Malformaciones no especificadas	46,XY	Aborto	Hidropesía + osteocondrodisplasia	Osteocondrodisplasia
19		21	Hidropesía	G1P0	Hidropesía	46,XX	Aborto a las 21 s	Higroma, placenta edematosa	Idiopático
20 (02078)	33	11	Aborto por hidropesía	G1P0	Hidropesía	46,XY	Aborto		Idiopático
21 (02500)	29	11	Hidropesía	G1P0	Higroma	46,XX (madre) 46,XY (padre)	Aborto a las 11 s	Higroma	Idiopático
22 (03138)	43	9	Aborto	4 gestaciones normales	Embarazo gemelar, uno anembrionado y otro hidrópico	47,XY + 7 (Aborto)	Aborto		Trisomía 7
23 (03194)	30	15	Hidropesía	G2P0010	Hidrópico Higroma, porencefalia	47,XY + 13 (Aborto)	Aborto	Trisomía 13 + Holoprosencefalia	Trisomía 13
24 (03215)	31	17	Hidropesía	G4P1021	Higroma + Hidropesía	45,X			S. Turner
25 (0161)	20	33	Hidropesía	G1P0	Hidropesía	46,XX (sangre)	Hasta los 6 meses normal; luego, hidropesía. Se indujo el parto	Teratoma o mixoma aórtico	Malformación cardiovascular
26 (00322)	38	24	Hidropesía + acortamiento de extremidades	G2P1001	Acondroplasia Hidropesía	46,XY a las 24 s	Inducción de parto	Acondrogénesis tipo II tipo II	Acondrogénesis tipo II tipo II
27	29	22	Hidropesía	G2P1011	Higroma	46,XX	Óbito	Cardiopatía: Anomalia de Ebstein Estenosis pulmonar, CIV	Malformación

casos de síndrome de Turner, 3 casos (27%) de trisomía 21 (síndrome de Down), un caso (9%) de trisomía 13 y uno (9%) de trisomía 7.

El diagnóstico de hidropesía más temprano se realizó en una gestación gemelar de 9 semanas, en la que uno de los sacos era anembrionado y el otro mostraba un feto hi-

drópico (caso 22). Este embarazo terminó en un aborto espontáneo y el cariotipo del producto demostró una trisomía 7, sin evidencia de mosaicismo que indicara dicigocidad.

Tabla 2. Cariotipos en 25 casos de hidropesía fetal

Resultado	Num	Num	% del total
Normal		14	56
• Femenino	8		
• Masculino	6		
Anormal	% relativo	11	44
• 45,X (Turner)	6	5	
• Trisomía 21	3	27	
• Trisomía 13	1	9	
• Trisomía 7	1	9	
Total	25	100	25
			100

Entre los fetos con cariotipo normal, el estudio anatomopatológico, cuando se hizo, contribuyó a esclarecer la etiología del *hydrops*: se encontró 3 casos (10, 25 y 27) con anomalías cardiovasculares congénitas: una hipoplasia del ventrículo izquierdo, un mixoma de la raíz de la aorta y una anomalía de Ebstein.

En los casos 18 y 26, el estudio anatomopatológico y radiográfico permitieron el diagnóstico de osteocondrodisplasia y de acondrogénesis tipo II, respectivamente.

En otros dos casos (6 y 17), el estudio anatomopatológico de la placenta mostraba signos sugerentes de infección, aunque no fue posible realizar estudios directos ni cultivos para identificar al agente causal. En uno de estos casos no se pudo conseguir crecimiento celular para estudio cromosómico del producto y, en el otro, el cariotipo fue masculino normal.

Los 9 casos en los que no se obtuvo un diagnóstico etiológico fueron clasificados como idiopáticos en la Tabla 1, y constituyeron el 33%. Debe aclararse que, con excepción de los análisis cromosómicos, el estudio de los 27 casos no fue realizado en forma sistemá-

tica y el acceso a los datos de la historia fue muy limitado en muchos de ellos.

En cuanto a la evolución de la gestación, en 6 casos (1, 9, 10, 11, 17 y 27) el feto murió intraútero después de las 24 semanas de gestación. En 14 se produjo un aborto espontáneo antes de las 24 semanas. En 3 se indujo el parto (5, 25 y 26) y en 2 (casos 2 y 13) se produjo el parto espontáneamente. En dos casos (16 y 24) no se obtuvo datos de la evolución del embarazo. Solo tres nacieron vivos (casos 2, 13 y 25), falleciendo en el período neonatal inmediato.

DISCUSIÓN

El incremento relativo de la HFNI, que actualmente constituye hasta el 90% de todos los casos de hidropesía, la importante mortalidad fetal que conlleva y su relación con trastornos de fondo a veces prevenibles, son razones que justifican el estudio exhaustivo de esta entidad, con el objeto de llegar a conocer la causa que, en cada caso en particular, condicionó el desarrollo del *hydrops*. Aunque la gama de posibles etiologías es muy amplia, el porcentaje de fetos hidrópicos en los que no se llega a identificar el

origen (HFNI idiopática) va disminuyendo, a medida que se conoce más cada uno de los factores que pueden producir hidropesía y se mejora el diagnóstico prenatal que posibilita su detección.³

La frecuencia reportada de cada una de las diferentes causas de HFNI depende de la población estudiada, de la edad gestacional en el momento del diagnóstico y de la correcta indicación y facilidades para realizar los estudios que permitirán el diagnóstico etiológico.

Las principales causas de HFNI se resume en la Tabla 3. Las más frecuentes son los defectos cromosómicos, las infecciones y las malformaciones anatómicas, especialmente cardiovasculares.^{2, 7-10}

Como han reportado Machín,² Ismail,¹¹ Boyd¹² y Lallemand y colaboradores⁸, quienes encontraron alteraciones cromosómicas en 10%, 25,5%, 30% y 33%, respectivamente, éstas constituyen una de las principales causas de HFNI. Nosotros encontramos una cifra más alta (44%), que no tiene mayor significado, por el tamaño de la muestra (27 casos) y la gran variabilidad que se reporta en los diferentes estudios.

En cuanto a la prevalencia de las alteraciones cromosómicas identificadas, en el presente estudio hallamos que la principal fue la del síndrome de Turner (54%), al igual que Machín² y Boyd¹², quienes reportan 67% y 50%, respectivamente, para esta anomalía cromosómica. Por lo tanto, tal como lo señalaremos posteriormente, la translucencia nucal aumentada, el pliegue nucal engrosado y posteriormente el higroma *collii*, todos ellos marcadores ecográficos de

Tabla 3. Principales causas de hidropesía fetal no inmunológica

• Fetales	Hematológicas	Enfermedades metabólicas hereditarias Anemia ocasionada por alfa-talasemia homocigota. Transfusión feto materna crónica, Transfusión gemelo-gemelo, Gestación múltiple feto parabiótico Deficiencia de G6-P-dehidrogenasa
	Cardiovasculares	Malformación congénita. Cierre precoz del agujero oval. Miocarditis, Taquiarritmias y bradiarritmias. Fibroelastosis. Neoplasias intracardíacas. Malformaciones arteriovenosas. Cardiomiopatías
	Cromosómicas	Síndrome de Turner, síndrome Down, otras
	Pulmonares y torácicas	Malformación adenomatoidea quística. Linfektasia pulmonar. Hipoplasia pulmonar. Quilotórax/hidrotórax
	Renales	Nefrosis congénita. Trombosis de la vena renal. Obstrucción de la uretra
	Infecciosas	Sífilis, toxoplasmosis, citomegalovirus, leptospirosis, enfermedad de Chagas. Hepatitis congénita, herpes simple, parvovirus, rubéola, listeria, clamidia
	Otras anomalías congénitas y genéticas	Síndrome de Noonan. Acondroplasia. Displasia tanatóforica. Displasia camptomélica Acondrogénesis I y II. Otras condrodiasplasias. Fístula traqueo-esofágica. Atresia yeyunal. Estenosis duodenal. Esclerosis tuberosa. Distrofia miotónica. Pterigium múltiple
	Tumores	Hemangiomas, neuroblastomas, teratomas
	Enfermedades metabólicas hereditarias	Enfermedad de Gaucher, gangliosidosis, síndrome de Hurler y otras mucopolisacaridosis Enfermedad de Niemann-Pick. Mucopolidosis
• Placentarias		Trombosis venosa umbilical Corioangioma Nudos de cordón verdaderos
• Enfermedad materna		Diabetes mellitus Preeclampsia Anemia severa

anomalías cromosómicas, pueden constituir el inicio de una secuencia que culmina en hidropesía fetal.⁵ En general, cuanto más hidrópico el feto, mayor es la probabilidad de una anomalía cromosómica, de cualquier tipo⁶; de ahí la importancia del estudio citogenético para comprobar o descartar esta posibilidad.

Existe una lista de agentes infecciosos que se asocian con hidropesía fetal. Las causas más comunes son: parvovirus B19, sífilis, toxoplasmosis y citomegalovirus¹³⁻¹⁶. Sin embargo, la lista es mucho más amplia, tal como se detalla en las Tablas 3 y 4. Machín², en la prolija revisión publicada por él y sus colaboradores, señala que

la incidencia de infecciones es de 4%, mientras que Boyd¹² ha reportado 15%, Ismail¹¹ ha encontrado infecciones por parvovirus en 14,5%. Solo hemos encontrado 2 casos (8%), de posible infección intraútero; en ambos, el diagnóstico pudo ser inferido a partir de los hallazgos anatomopatológicos, ya que en ninguno de ellos se realizó estudios destinados a identificar el agente causal. Existen varios mecanismos por los que la infección fetal lleva a hidropesía no inmunológica durante el segundo trimestre del embarazo, mientras que durante el primer trimestre suele producir aborto espontáneo¹⁶⁻¹⁹. Hay evidencias de que la infección viral afecta al miocardio

y produce miocarditis e insuficiencia cardíaca congestiva^{20,21}. La infección también puede producir hidropesía como resultado de insuficiencia cardíaca congestiva de alto gasto por anemia severa. La disminución en la producción de células rojas sanguíneas puede ser el resultado de la destrucción infecciosa del mayor órgano hematopoyético, el hígado²², o de la infección de las células progenitoras eritroides, como se ve en la infección por parvovirus B19, una de las más frecuentes en relación a *hydrops*, que causa lisis de las células eritroprogenitoras antes de su madurez²³⁻²⁵ y que debe ser investigada en toda gestante con feto hidrópico.

En nuestra serie, solo en dos casos se realizó los exámenes inmunológicos para parvovirus, en ambos con resultado negativo. Consideramos que en este grupo de pacientes el factor infeccioso no ha sido investigado sistemáticamente y podría ser causa de algunos de los casos clasificados como 'idiopáticos'.

En cuanto a la importancia de las malformaciones cardíacas congénitas como causa de hidropesía fetal no inmune, la casuística de Machín y colaboradores², encuentra que le corresponde el 26%, en la de Lallemand⁸, el 13,8%, mientras que Ismail reporta 10%.¹¹ En nuestro estudio, encontramos 3 casos (11%) de defectos cardiovasculares congénitos como defecto único (una hipoplasia del ventrículo izquierdo, un mixoma de la aorta y una anomalía de Ebstein) comprobados por estudio anatomopatológico, aparte de los asociados a anomalías cromosómicas.

El examen ecocardiográfico fetal en la actualidad es considerado como indispensable para la identificación etiológica de la HFNI.^{1,4,26} Este estudio se debe realizar idealmente entre las 20 y 26 semanas de edad gestacional, que es el tiempo cuando se observa mejor la imagen cardíaca de las 4 cámaras y antes de que la osificación de las costillas fetales impida un adecuado estudio. Sin embargo, hay reportes donde se describe la realización de este examen desde las 14 semanas, usando sondas transvaginales y equipos de alta resolución.^{4,26-28}

Los fetos aneuploides pueden presentar anomalías cardíacas con diferente frecuencia. Por ejemplo,

en el síndrome de Edwards (trisomía 18), la frecuencia es de 99%, en el síndrome de Patau (trisomía 13) es de 90%, en el síndrome de Down de 50% y en el síndrome de Turner, 30%.^{4,26} En este último caso, la coartación de aorta preductal reviste particular importancia, por su frecuencia en la etiopatogenia del HFNI.

La Figura 1 muestra el esquema publicado por Machín y colaboradores² donde se señala la probable fisiopatología de la hidropesía en los fetos con síndrome de Turner y cardiopatía.

Es importante indicar que, cuanto mejor se estudie los pacientes, menor será el porcentaje de los casos referidos como idiopáticos, que no debería ser mayor de 20%. En nuestra serie, no se identificó el origen de la hidropesía en 9 (33%) de las historias clínicas revisadas, probablemente por falta de una investigación sistematizada y exhaustiva.

Después del diagnóstico etiológico de hidropesía no inmune, viene el segundo aspecto de importancia: el tratamiento, si es preciso, y establecer el pronóstico.

El manejo de la HFNI depende de la etiología. Por ejemplo, no se conoce terapia antiviral para la infección de parvovirus B19 y las transfusiones intrauterinas para los casos de anemia fetal son controversiales, pues existe el riesgo de morbimortalidad fetal, aún en manos experimentadas.²⁵ Existen trabajos no controlados que comparan el manejo conservador (expectante) con las transfusiones en útero, en los cuales no se ha podido demostrar que las transfusiones mejoren la supervivencia a corto y

largo plazo; además, la resolución espontánea de algunos casos con obtención de recién nacidos saludables, complica aún más la decisión de cuándo intervenir^{15,32}. La amniocentesis ha sido utilizada para extraer el exceso de líquido amniótico, mejorar las incomodidades de la madre y reducir el riesgo de parto pretérmino, pero no se ha demostrado que modifique el pronóstico. En ciertos casos seleccionados, se puede realizar una paracentesis y toracocentesis fetal para disminuir las posibilidades de distocias y facilitar la reanimación fetal.²⁷ Otras modalidades terapéuticas utilizadas con resultados variables son la inyección intraperitoneal de hematíes o albúmina y la derivación toracoamniótica en los casos de derrames pleurales.³⁰

En nuestra casuística, hemos encontrado dos casos (1 y 2) que requirieron paracentesis fetal para descomprimir la ascitis y permitir que continuara el embarazo. En el caso 1, el feto murió intraútero una semana después del procedimiento y, en el 2, sobrevivió hasta las 31 semanas, en que se produjo el parto prematuro, falleciendo a las 3 horas de nacido.

La realización de estos procedimientos invasivos está en discusión; algunos autores señalan que el drenaje de quilotorax y ascitis conducirían a una pérdida de factores celulares y plasmáticos que influyen en la respuesta inmune, con lo que se incrementa el riesgo de infecciones.^{29,30}

El cúmulo de líquido en una sola cavidad puede o no evolucionar hacia hidropesía. Tuvimos un caso de hidrotorax limitado al hemitorax izquierdo del feto, que no cum-

plió los criterios ultrasonográficos para incluirlo en el estudio. Sin embargo, se le realizó una amniocentesis y estudio del cariotipo en el líquido amniótico, debido a que una característica ecográfica de algunos fetos con síndrome Down es que presentan derrame pleural y dan esta imagen. En este caso, el cariotipo fue normal. Se tomó una conducta conservadora; 2 semanas previas al parto desapareció la imagen ecográfica del hidrotórax, produciéndose el nacimiento a las 38 semanas de edad gestacional de un bebé aparentemente sano.

El pronóstico del feto con HFNI en general es malo. La tasa de mortalidad depende principalmente del origen de la hidropesía y la magnitud de la misma, así como de la presencia o no de derrame pleural.^{7 14 29-31} Las malformaciones anatómicas (incluyendo las cardíacas) están relacionadas a un peor pronóstico y constituyen situaciones letales en casi todos los casos. Otros signos de importancia pronóstica son el cariotipo, la gravedad de la anemia y el volumen y localización de las colecciones líquidas.

En cuanto al riesgo de recidiva, éste depende del diagnóstico: En caso de anomalías cromosómicas numéricas (aneuploidías), los riesgos son relativamente bajos, alrededor de 1/100 para el síndrome de Down (trisomía 21) y 1/1000 para el síndrome de Turner (45,X). Las trisomías se originan por un fenómeno de no-disyunción durante la meiosis y tienen relación con la edad de la madre; por el contrario, la monosomía de X es generalmente el resultado de la fecundación por un espermatozoide aneuploide^{33 34}.

Si se encuentra una anomalía cromosómica estructural, como una deleción o una translocación (ningún caso en la serie actual), debe realizarse el estudio del cariotipo a los padres y dar el respectivo consejo genético según el resultado.

No todas las alteraciones genéticas son detectables mediante el estudio cromosómico. Las mutaciones génicas son cambios químicos en la secuencia de bases del ADN que constituye los genes. Estos cambios no alteran la forma de los cromosomas; por lo tanto, no son visibles al microscopio y el cariotipo será normal. Se conoce unas 5 000 enfermedades hereditarias causadas por mutación en un solo gen, llamadas también mendelianas por la forma en que se transmiten. En nuestra serie, el caso 25, diagnosticado como acondrogénesis tipo II, corresponde a una forma de displasia esquelética causada por mutación del gen COL2A1, situado en el cromosoma 12.³⁴ En este caso, los criterios clínicos, radiológicos e histológicos permitieron establecer el diagnóstico, aunque no se contara con los estudios moleculares para detectar la mutación. La forma de herencia de esta forma de condrodisplasia es autosómica dominante y, por tratarse de una condición letal, los bebés que llegan a nacer vivos fallecen a los pocos días o semanas. Consecuentemente, la enfermedad es siempre debida a una mutación esporádica, no heredada, por lo que el riesgo de recurrencia es prácticamente nulo.

El caso ilustra la importancia del diagnóstico exacto cuando se encuentra un enanismo de miembros

cortos relacionado a hidropesía fetal, ya que, aunque el aspecto externo de las diferentes condrodisplasias puede ser muy similar, la forma de herencia y probabilidad de recurrencia es diferente según el tipo de displasia esquelética. Por ejemplo, si se trata de una displasia camptomélica, cuya herencia es autosómica recesiva, la probabilidad de recurrencia es de 25%, mientras que en el caso mencionado de acondrogénesis tipo II o en la displasia tanatóforica, ambos con herencia dominante, los padres pueden tener la seguridad que se trató de un hecho accidental, sin riesgo de recurrencia en futuras gestaciones.

Como se observa en la Tabla 3, hay decenas de enfermedades de origen génico que pueden cursar con hidropesía en el feto y el consejo genético depende en cada caso de la forma de herencia. Algunas de éstas pueden ser sospechadas al investigar la historia familiar y antecedentes: por ejemplo, si hay consanguinidad en la pareja, determinado origen étnico en que son más comunes ciertas enfermedades, o abortos previos; también son significativos los antecedentes de malformaciones fetales, hemoglobinopatías o trastornos metabólicos, condiciones que pueden condicionar hidropesía fetal y orientar hacia el factor etiológico a investigar en un caso dado. No se conoce la incidencia exacta de los trastornos mencionados en la etiología del *hydrops fetalis*, porque no siempre es investigado. Por ejemplo, la incidencia de defectos metabólicos como causa de hidropesía fetal se la considera alrededor de 3%³⁵. Sin embargo, en un



Figura 4.

artículo recientemente publicado, un grupo de estudio brasileño³⁶ encuentra diversas enfermedades por depósito lisosomal en 5 (15%) de 33 fetos con hidropesía no inmune. Entre éstas, casos de Niemann-Pick, mucopolipidosis, mucopolisacaridosis y otras. La cifra es notable, especialmente si se considera que esta patología rara vez es investigada en casos de *hydrops*, por lo que probablemente los fetos afectados se encuentran en el grupo considerado como 'idiopá-



Figura 5.

tico', y que estas enfermedades metabólicas por cúmulo son siempre hereditarias, con elevado riesgo de recurrencia. Deben ser sospechadas cuando la ecografía fetal revela visceromegalia, insuficiencia cardíaca o anomalías específicas, además de tomar en cuenta los datos anteriormente mencionados en relación a antecedentes.

En algunos casos en que se sospecha una enfermedad génica, pero no se cuenta con estudios moleculares para confirmarla, es conveniente extraer una muestra de ADN de los tejidos del feto hidrópico. Esta muestra, que, en condiciones adecuadas se conserva casi indefinidamente, podría ser utilizada en el futuro, para identificar la posible mutación y llegar así a un diagnóstico exacto que permitirá la asesoría genética de la familia.

Las anomalías cardiovasculares son una causa relativamente frecuente de hidropesía fetal. Cuando se presentan aisladamente, son casi siempre de origen multifactorial, con riesgos de recurrencia que fluctúan entre 2 y 5%, dependiendo del tipo de anomalía y la historia familiar. En los tres casos de nuestra serie (10, 25 y 27) con malformación cardiovascular, fue posible establecer una probabilidad de recurrencia dentro de los parámetros indicados. Cuando la anomalía cardiovascular es parte de un cuadro de malformaciones múltiples, el riesgo dependerá del trastorno de fondo al que se asocia.

Si no se llega a identificar la causa de la hidropesía fetal, se le clasifica como de origen idiopático; lógicamente, cuanto más completa sea la investigación, menor será el grupo de casos idiopáticos y más efi-



Figura 6.

ciente el asesoramiento genético. Cuando no hay causa conocida, la probabilidad de recurrencia se calcula en forma empírica en 2 a 3%.

Entre las pacientes reportadas, se presentó un caso de recurrencia, encontrándose en ambas gestaciones cromosomas fetales normales y ningún hallazgo que permitiese identificar la causa de la hidropesía (casos 11 y 12); la recurrencia podría sugerir una condición hereditaria recesiva, como alguna forma de anemia hereditaria u otra que no fue investigada.

La variedad de causas que pueden producir hidropesía fetal hace necesaria una exhaustiva investigación de cada caso, que sólo será posible si se ha establecido una adecuada relación y comunicación entre el médico tratante y su paciente, de modo que ésta haya comprendido la importancia del diagnóstico etiológico para el pronóstico y manejo de futuras gestaciones y colabore en los estudios que sean necesarios para conseguirlo.

PROPUESTA DE UN FLUJOGRAMA DIAGNÓSTICO

La observación de un 33% de casos idiopáticos, incluyendo una recurrencia, en nuestra serie, puede ser debida en gran parte a que no se ha investigado sistemáticamente todas las posibles causas de hidropesía. Con el objeto de superar esta deficiencia y contribuir a la identificación del cuadro causante de *hydrops*, se propone flujogramas para el diagnóstico etiológico de hidropesía fetal no inmune: la Figura 2 muestra el diagnóstico de hidropesía y el descarte de la etiología inmune y la Figura 3, los pasos a seguir una vez establecida la etiología no inmune en el feto hidrópico.

Tomando en cuenta que el diagnóstico del *hydrops fetalis* en la actualidad se hace fundamentalmente por ecografía, durante los exámenes ecográficos entre las 10 y 20 semanas de gestación, se recomienda realizar las mediciones de los siguientes marcadores:

- a. Translucencia nucal (TN) entre las 10 y 14 semanas de edad gestacional. Es anormal una TN ≥ 3 mm.
- b. Pliegue nucal (PN) entre las 15 y 20 semanas de edad gestacional. Es anormal un PN ≥ 6 mm.⁴

En caso de anormalidad en cualquiera de estos marcadores, debe hacerse un seguimiento, ya que la hidropesía puede aparecer posteriormente.

Cuando se encuentra hidropesía, se debe hacer una cuidadosa anamnesis que pueda revelar factores de riesgo para determinadas enfermedades relacionadas a la

hidropesía, señaladas en la Tabla 3. Evaluar en la madre la posibilidad de diabetes mellitus, anemia o preeclampsia, e identificar su grupo sanguíneo y factor Rh. Si el Rh materno es negativo, solicitar la prueba de Coombs indirecta, que de ser positiva (sobre el valor crítico señalado por el laboratorio), demostraría un fenómeno de iso-inmunización que compromete al feto, a menos que exista el antecedente de aplicación previa (≤ 20 días) de globulina anti-D (*Rhesuman*[®]). Por el contrario, si la prueba de Coombs es negativa, en el flujograma se seguirá los mismos pasos que si el factor Rh materno es positivo, ya que se confirmaría la etiología no inmune.

A partir de este momento, se continúa con los estudios indicados en la Figura 3, todos los cuales se refieren al HFNI.

Examen ecográfico especializado de II nivel

Se realizará, en orden:

- a. Examen estructural y minucioso del feto, buscando otros signos o marcadores ecográficos relacionados a síndromes genéticos causantes de hidropesía.
- b. Evaluación de la magnitud de la hidropesía mediante exámenes sucesivos. Esto es fundamental, porque ayuda al ginecoobstetra a decidir el manejo subsecuente del embarazo.
- c. Ecocardiografía fetal, que idealmente se realiza entre las 20 y 26 semanas de edad gestacional. Este examen debe ser complementado con el modo M, indispensable para la identificación de las alteraciones en el ritmo cardíaco.¹⁸

- d. Estudio Doppler del ductus venoso de Arancio (DV) y de la arteria cerebral media (ACM). El DV es un pequeño vaso venoso que une la vena umbilical con la vena cava inferior, justo antes de su desembocadura en la aurícula derecha. La disminución en el tamaño, desaparición o inversión de la onda A (que refleja la sístole atrial) está en relación con la identificación precoz de insuficiencia cardíaca, que puede ser el resultado de un defecto cardíaco congénito, relacionado o no con aneuploidías, como causa de la hidropesía.

El aumento del tamaño de la onda sistólica de la ACM está relacionada con anemia fetal. Es un procedimiento inocuo para el feto, que proporciona información valiosa acerca de su estado.⁴

Estudio del cariotipo fetal

Este es un análisis fundamental en la evaluación de la hidropesía fetal, ya que, como hemos mostrado, en cerca de la mitad de los casos hay anomalía cromosómica.

Estudio del factor infeccioso

Los estudios deben ser realizados primero en la madre y luego, de acuerdo a estos resultados, en el feto.

Si existe la sospecha, se debe medir los anticuerpos (IgG e IgM) contra *Parvovirus B19*, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes y listeria *monocytogenes*. También, se debe medir los niveles de bilirrubina y alfa-fetoproteína.

Las muestras indicadas son sangre materna y, cuando se requiere, líquido amniótico o sangre fetal, obtenidas mediante amniocentesis o cordocentesis, respectivamente.

Adicionalmente, se indica a la gestante hemograma, VDRL, glucosa, urea, creatinina y orina completa.

Si los exámenes anteriores no aclaran el diagnóstico, debe realizarse:

Búsqueda selectiva de trastornos hematológicos o metabólicos hereditarios

La búsqueda de trastornos hematológicos (talasemias y hemoglobinopatías) o metabólicos hereditarios en el feto y/o padres es selectiva, según los datos de antecedentes e imágenes ecográficas.

Radiografía del feto (intraútero)

O del recién nacido afectado, para estudiar la posibilidad de displasias esqueléticas, según criterio clínico.

Estudio anatomopatológico del feto y placenta

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- En los casos de hidropesía fetal no inmune, es necesario hacer todos los esfuerzos para obtener un diagnóstico etiológico, que proporcione los datos para una adecuada asesoría genética e incluso para un tratamiento, en caso sea aplicable.
- Se recomienda seguir una secuencia ordenada y lógica, basada en el flujograma propuesto, con la finalidad de lograr el diagnóstico de la manera más eficiente posible y con uniformidad de criterios.
- Un examen ecográfico pormenorizado y especializado ayuda en el diagnóstico y evolución de la hidropesía fetal.
- Los marcadores ecográficos precoces de aneuploidías, tales

como la translucencia nucal y el pliegue nucal aumentados, pueden, en algunos casos, evolucionar a higroma *colli* y de esta condición a hidropesía fetal. Constituyen una secuencia que debe ser estudiada para identificar su origen y vigilar su evolución.

- El examen citogenético es indispensable en el estudio de la hidropesía fetal, ya que permitirá el diagnóstico preciso en cerca de la mitad de los casos.
- De la muestra obtenida para diagnóstico prenatal, conviene reservar material para estudio de enfermedades metabólicas lisosomales y de anomalías hematológicas, que podrían ser necesarias si el feto presenta cariotipo normal.
- En casos con cromosomas normales, es necesario el estudio anatomopatológico de la placenta y del feto, tanto del obitador intraútero como del que muere en el período neonatal. Muchas veces, este examen es el que proporciona el diagnóstico.
- Cuando no se ha podido obtener un diagnóstico o se sospecha una enfermedad hereditaria, conviene guardar una muestra de ADN extraído para exámenes futuros.
- La gestante y su pareja deben recibir asesoría genética desde que se sospecha o establece el diagnóstico de hidropesía fetal hasta que se esclarece la etiología. Esto permite una mejor colaboración entre la gestante y el médico y la preparación psicológica de la pareja para enfrentar el resultado de la gestación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Callen P. Ecografía en Obstetricia y Ginecología. 4ª Ed. Argentina: Editorial Panamericana. 2002:531-4.
2. Machin GA. Hydrops revisited: Literature review of 1,414 cases published. *Am J Med Gen.* 1989;34:366-90.
3. Arias F, Sarmiento A. Dismorfología fetal. Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. 2ª ed. Madrid: Mosby/Doyma Libros. 1994:326-62.
4. Pilu G, Nicolaides K, Ximenes R, Jeanty P. The 11-14 week scan book and the 18-23 week scan book. Diploma in Fetal Medicine & ISUOG Educational Series. N. York, London: Parthenon Publishing Group. 1999:115-7.
5. Jauniaux E. Diagnosis and management of early non immune hydrops fetalis. *Pren Diag.* 1997;17:1261-8.
6. Lee PS, Owen PP. Fetal 'space suit' hydrops in the first trimester differentiating risk for chromosome abnormalities by delineating characteristics of nuchal translucency. *Pren Diag.* 2000;30:32.
7. Favre RD, Dommergues M. Nonimmune fetal ascities: a series of 79 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(2):407-12.
8. Lallemand AV, Doco-Fenzy. Investigation of nonimmune hydrops fetalis: multidisciplinary studies are necessary for diagnosis-review of 94 cases. *Pediatr Dev Pathol.* 1999;2(5):432-9.
9. Queenan J. Management of high risk pregnancy. Third Edition. USA: Blackwell Scientific Publications. 1994: 347-9.
10. Carrera JM. Protocolos de Obstetricia y Medicina Perinatal del Instituto Dexeus. 3ª Ed. Barcelona, España: Editorial Masson SA. 2003:154-6.
11. Ismail KM, Martín WL. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Matern Fetal Med.* 2001;10(3):175-81.
12. Boyd PA, Keeling JW. Fetal hydrops. *J Med Gen.* 1992;29:91-7.
13. Barron S, Pass R. Infectious causes of hydrops fetalis. *Semin Perinatol.* 1995;19(6):493-8.
14. Barton J, Torpe E, Shaver D. Non-immune hydrops fetalis associated with maternal infection with syphilis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:56-8.
15. Morey A, Nicolini U, Welch C. Parvovirus B19 infection and transient fetal hydrops. *Lancet.* 1991;337:496.
16. Monif GRG. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. Third Edition. USA: IDI Publications. 1993: 110-8.
17. David C. Infecciones Obstétricas y Perinatales. España; Mosby/Doyma Libros. 1994:146-7.
18. Chawla V, Pandit P, Nkrumah F. Congenital syphilis in the newborn. *Arch Dis Child.* 1988;63:1393-4.
19. Tabbakh G, Elejalde B, Broekhuizen F. Primary syphilis and non immune hydrops in a penicillin-allergic woman. *J Reprod Med.* 1994;39:412-4.
20. Bates H. Coxsackie virus B3 calcific pericarditis and hydrops fetalis. *Am J Obstet*

- Gynecol. 1970;106:144-50.
21. Ollikainen J, Hiekkaniemi H, Korppi M. Hydrops fetalis associated with *Ureaplasma urealyticum*. Acta Paediatr. 1992;81:851-2.
 22. Young N, et al. Direct demonstration of the human parvovirus in the erythroid progenitor cells infected *in vitro*. J Clin Invest. 1984;74:2024-32.
 23. Im S, Rizos N, Joutsu E, Shime J, Benzie RJ. Non immunologic hydrops fetalis. Am J Obstet Gynecol. 1984;148:566-9.
 24. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. New Engl J Med. 2004;350:586-97.
 25. Soothill P. Intrauterine blood transfusion for non-immune hydrops fetalis due to parvovirus B19 infection. Lancet. 1990;336:121-2.
 26. Droese JA. Fetal Echocardiography. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1998: 159-62.
 27. Hallak M. Nonimmune hydrops fetalis. J Reprod Med. 1992;37(2):173-6.
 28. Kurjak A, Kupesic S. Color Doppler in Obstetrics, Gynecology and Infertility. Medison Venture. 1999: 119-21.
 29. Nakayama H, Kujita J. Long-term outcome of 51 liveborn neonates with non immune hydrops fetalis. Acta Paediatrica. 1999;1:24-8.
 30. Wasmuth-Pietzuch A, et al. Congenital chylothorax: lymphopenia and high risk of neonatal infections. Acta Paediatrica. 2004;93: 220-4.
 31. Elejalde R. Nuchal cysts syndromes. Etiology, pathogenesis and prenatal diagnosis. Am J Med Gen. 1985;21:417-32.
 32. Shenker L, Reed K, Anderson C. Significance of oligohydramnios complicating pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1991;164: 1597-600.
 33. Thompson & Thompson: Genetics in Medicine. Chapter 9. Fifth edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1991:
 34. Solari AJ. Genética Humana. 3ª Ed. Editorial Panamericana. 2004:329-33.
 35. Wladimiroff JW. Prenatal diagnosis and management of abnormal fetal development in the third trimester of pregnancy. En: Milunsky A, ed. Genetic disorders and the fetus. 5th edition The Johns Hopkins University Press, 2004.
 36. Burin MG, et al. Investigation of lysosomal storage diseases in nonimmune hydrops fetalis. Prenat Diagn. 2004;24:653-7.