



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

---

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**EFFECTIVIDAD DE LOS MARCADORES  
ULTRASONOGRAFICOS ENTRE LA  
SEMANA 16 Y 20.6 DE GESTACIÓN, EN  
RELACIÓN CON EDAD MATERNA COMO  
PRUEBA DE TAMIZAJE PARA LA DETECCIÓN  
DE TRISOMIA 21 EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**

## **T E S I S**

Que para obtener el título de:

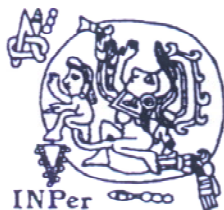
**SUB-ESPECIALISTA EN MEDICINA  
MATERNO FETAL**

**PRESENTA**

**DR. J. JESÚS ZÚÑIGA LÓPEZ**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
DR. MARIO ESTANISLAO GUZMAN HUERTA**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS**



MEXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS.**

A pesar de tenerte olvidado la mayor parte del tiempo, se que sin ti no lo hubiera logrado jamás. Gracias Dios.

A mis padres principales actores de mi vida, he aquí parte del fruto que cultivaron, gracias papá, gracias mamá, gracias por proporcionarme todos los instrumentos a su alcance en éstos ya varios años de esfuerzo, perdón por no estar en momentos importantes.

A mis hermanos con quienes por diferentes circunstancias no pude estar con ustedes, gracias Paty, Vero, Miriam, Mauricio, Rocío, a todos mis sobrinos Huguito, Josué, Braulio, Ximena se que estarán tan contentos como yo.

Quiero agradecer a mis compañeros de trabajo, la mejor palabra para definirlos es amigos: Armando, Heriberto, Antonio, Omar, Pepe, Rubén, gracias por tolerar algunas veces los malos ratos que pasamos, especial agradecimiento al Dr. Luis Castañeda (Lucho) por su disponibilidad y su amistad.

Mi más sincero agradecimiento a mis Maestros Médicos del servicio, Gracias Dra. Sandra Acevedo por su gran ayuda, Muchas Gracias Dra. Velásquez, Dr. Guzmán Huerta, Dr. Gallardo, Dr. Hernández. Todos grandes médicos pero todavía aun mejores personas. A todos ustedes siempre tendrán mi reconocimiento, mi amistad y mi gratitud por todas sus enseñanzas.

Especial Agradecimiento al Dr. Ricardo García Cavazos.

Gracias Dr. Parra, Dr. Ortega, Dra. Ramírez, Dr. Estrada, Dr. Hernández, Dr. Ibarra Puig, Dr. Figueroa, Dra. Báez, Dra. Aguinaga, Dra. Llano, Dra. Mayen Gracias Mari Carmen, Alejandra, gracias Enf. Sofía, Yolanda, Paola. A todos mis maestros.

## **DEDICATORIA.**

Quiero dedicar éste trabajo a las dos mujeres más maravillosas de éste mundo.

Una de ellas:

A mi Esposa Edda, mi reyna gracias por ser lo que eres, por tu compañía, tu tolerancia, tu ayuda, eres lo más hermoso que me ha pasado en la vida, Te Amo.

A Ti Madre no existen palabras capaces de describir lo que tú significas en mi vida. Te Adoro Madre Santa.

## **INDICE.**

<b>ANTECEDENTES.</b>	<b>1</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.</b>	<b>7</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>7</b>
<b>HIPÓTESIS.</b>	<b>7</b>
<b>OJETIVOS.</b>	<b>7</b>
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO.</b>	<b>8</b>
<b>INTENCIÓN CLINICA.</b>	<b>8</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES</b>	<b>8</b>
<b>UNIVERSO DE ESTUDIO.</b>	<b>12</b>
<b>TAMAÑO DE MUESTRA.</b>	<b>13</b>
<b>TIPO DE MUESTREO.</b>	<b>13</b>
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN.</b>	<b>13</b>
<b>DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.</b>	<b>14</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.</b>	<b>14</b>
<b>TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS.</b>	<b>15</b>
<b>ASPECTOS ETICOS.</b>	<b>15</b>
<b>RESULTADOS.</b>	<b>16</b>
<b>DISCUSIÓN.</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSIONES.</b>	<b>26</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>28</b>
<b>ANEXO 1</b>	<b>29</b>

## ANTECEDENTES

Tradicionalmente la amniocentesis citogenética en el segundo trimestre se ha ofrecido a pacientes quienes son considerados ser de alto riesgo para tener un hijo con síndrome de Down. Estas son mujeres quienes tienen una edad materna avanzada al momento del embarazo, históricamente denominadas aquellas mayores de 35 años.

Landon Down fue el primero en describir éste Síndrome que lleva su nombre en el año de 1866, así también el primero en describir las características físicas de los pacientes que presentaban este síndrome, dichas características en la actualidad han sido base para diagnóstico prenatal por medio de ultrasonido, también llamado ultrasonido genético. Datos de estudios prenatales confirman que la prevalencia de trisomía 21 se incrementa con la edad materna encontrándose la anomalía cromosómica en 1 de cada 660 a 800 recién nacidos vivos.

A principios de los 70s cerca del 5% de las mujeres embarazadas tenían una edad igual o mayor a 35 años donde este grupo abarcaba el 30% del total de fetos con trisomía 21, de ahí que el punto de corte de edad materna de 35 años o más definía al grupo de alto riesgo, con una tasa de detección del 30% de fetos con trisomía 21.<sup>1-3</sup>

En la actualidad cerca del 15% del total de los embarazos son paciente mayores de 35 años, el utilizar la edad materna como tamizaje identifica el 47 a 50% de casos con trisomía 21, con una tasa de falsos positivos del 13 al 14%, es por eso que el utilizar únicamente la edad materna como tamiz cerca de 140 amniocentesis serían necesarias para detectar un feto con síndrome de Down, implicando que un feto normal puede ser perdido por cada dos fetos identificados con trisomía 21. (Lami Yeo)

Al combinar la edad materna mayor de 35 años y el tamizaje bioquímico (triple marcador sérico), se identifica aproximadamente del 60% - 65% de fetos con trisomía 21, esto aun requiere aproximadamente 60-70 amniocentesis para detectar un feto con síndrome de Down, en donde un feto normal se puede perder como una complicación de la amniocentesis citogenética por cada 3-4 fetos detectados con trisomía 21.

Por lo anterior no es posible ofrecer un procedimiento invasivo a todas las mujeres catalogadas como de alto riesgo, de ahí que el tamizaje por medio de ultrasonido sea de gran importancia para modificar su riesgo basal.<sup>1-7</sup>

En la época actual con los equipos de alta resolución mejorando las imágenes fetales, el examen detallado de los fetos en busca de anomalías estructurales y marcadores para aneuploidia es posible. El ultrasonido

genético, el cual se realiza en el segundo trimestre, es un examen dirigido para detectar alteraciones estructurales del feto, más específicamente para trisomía 21, investigando la presencia de anomalías estructurales fetales, así como otros marcadores. Se sabe que fetos con otro tipo de aneuploidias tales como trisomía 18 y 13 tienen mayor número de anomalías estructurales, por lo que el ultrasonido tiene una alta sensibilidad en detectarlas. (83% - 100% para trisomía 18 y 91% para trisomía 13), conociendo que únicamente el 20% de los fetos con síndrome de Down tienen anomalías estructurales en población no seleccionada, es por esto que los marcadores no específicos son más comúnmente observados que las anomalías estructurales mayores en fetos con síndrome de Down. También es conocido que el riesgo de trisomía 21 incrementa exponencialmente con el número de marcadores presentes. Dos marcadores fueron detectados en casi un tercio de los fetos con trisomía 21, comparado con menos del 2% de fetos normales. La presencia de un solo marcador es observado en el 22.6% de fetos con síndrome de Down comparado con un 11% de fetos normales. La sensibilidad de la mayoría de los marcadores sonográficos para la detección de trisomía 21 son relativamente bajos, cuando se combinan con anomalías mayores, la sensibilidad del ultrasonido del segundo trimestre se reporta en un 69%, siendo los resultados de diferentes centros muy similares.<sup>1-7</sup>

El uso de múltiples marcadores ultrasonográficos para cromosomopatía mejoran la sensibilidad del ultrasonido para la detección de síndrome de Down, pero también predispone a una alta tasa de falsos positivos, si la presencia de un solo marcador es considerado como tamizaje positivo, provocaría una considerable ansiedad y manejos innecesarios entre pacientes de bajo riesgo.<sup>1-7</sup>

Es por eso que la determinación del riesgo ultrasonográfico ajustado para la edad, el cual modifica un riesgo individual basado en la edad materna y edad gestacional, maximiza la sensibilidad del ultrasonido en pacientes de alto riesgo, y minimiza el riesgo en pacientes de bajo riesgo, y así ofrecer procedimientos invasivos a pacientes con un riesgo mayor. Así también, tomando en cuenta los antecedentes de la paciente ya que el riesgo de trisomía 21 en mujeres que tiene un hijo previo con éste síndrome es más alto que el esperado para una mujer de la misma edad materna y edad gestacional pero sin el antecedente de un hijo previo afectado. Nicolaidis y cols reportaron en un estudio que incluyó a 2054 mujeres quienes tenían el antecedente de un hijo previo afectado con trisomía 21, encontrando un riesgo de recurrencia de 0.75% más alto en relación con mujeres sin éste antecedente.<sup>2-5</sup>

Una paciente a la que se le propone amniocentesis su riesgo debe ser suficientemente alto para justificar el riesgo de pérdida del embarazo que va del 0.5% al 1% que tiene el hecho de realizar un procedimiento invasivo.<sup>2-3,6-8</sup>

Debido a lo anterior una paciente puede modificar su riesgo basal

(riesgo a priori), aumentándolo o disminuyéndolo (riesgo a posteriori) en caso de presencia o ausencia de dichos marcadores ultrasonográficos.

Sin embargo debido a que también los marcadores ultrasonográficos pueden estar presentes en fetos con cariotipo normal, se han reportado diferentes tasas de detección y tasas de falsos positivos, dependiendo de los autores consultados y tomando como anormal la presencia de uno o más marcadores para cromosomopatía se reporta la siguiente tabla:

<b>Autor / Año</b>	<b>Sensibilidad %</b>	<b>Falsos positivos %</b>
Benacerraf / 1992	91 (29/32)	13 (77/588)
Nadel / 1995	83 (59/71)	13 (88/694)
DeVore / 1995	87 (13/15)	11 (107/1000)
Nyberg / 1995	50 (9/18)	7 (27/374)
Vintzileos / 1996	93 (13/14)	13 (54/406)
Bahado-Singh / 1996	90 (10/11)	14 (132/962)
Bromley / 1997	83 (44/53)	17 (31/177)
Verdin / 1998	82 (9/12)	10 (44/449)
Nyberg / 1998	68 (97/142)	12 (116/930)
Sohl / 1999	67 (37/50)	17 (448/2639)
Vintzileos / 1999	82 (28/34)	9 (159/1792)
Wax / 2000	71 (5/7)	12 (95/789)
De Vore / 2001	91 (52/57)	13 (260/2000)

Puede no ser muy claro cuando la amniocentesis citogenética debe ser propuesta para un diagnóstico definitivo. Bencerraf y cols, han utilizado un sistema de puntuación donde asignaron un valor de 2 a la edad materna de 40 años o más, pliegue nucal mayor de 6mm, defectos estructural, y un valor de 1 a los siguientes marcadores ultrasonográficos: foco ecogénico intracardiaco, intestino ecogénico, pielectasia bilateral, humero corto y fémur corto, usando éste puntaje con resultados igual o mayor a 2 reportan una sensibilidad del 87% y un 27% de falsos positivos para el diagnostico de trisomía 21.<sup>2-5,9-14</sup>

Nyberg y cols utilizando las razones de verosimilitud de los marcadores ultrasonográficos, dando un riesgo estimado individual basado en la edad materna, edad gestacional y hallazgos ultrasonográficos, éste método utilizando un punto de corte de 1: 200 obtuvo una sensibilidad del 74%.<sup>2-5,6-9</sup>

Nicolaidis y cols. Combinando los datos de Nyberg y cols y Bromley y cols determinaron las razones de verosimilitud (LR) para cada uno de los marcadores ultrasonográficos dividiendo la incidencia de cada marcador en embarazos con trisomía 21 por la incidencia de cada marcador en embarazos normales.

Por ejemplo si un foco ecogénico intracardiaco es encontrado en el 28.2% de los fetos con trisomía 21 y en 4.4% de los fetos con cariotipo normal, resultando en un LR positivo de 6.41 (28.2/4.4) y un LR negativo de 0.75



(71.8/95.4), consecuentemente, el hallazgo de un foco ecogénico intracardiaco incrementa el riesgo basal por un factor de 6.41, pero al mismo tiempo su ausencia, disminuiría el riesgo en un 25% de tener un feto con trisomía 21.<sup>3,5-8</sup>

Se muestra la tabla con los datos obtenidos del estudio realizado por Nicolaidis y cols, con los principales marcadores ultrasonográficos para trisomía 21.

	Trisomía 21 (%)	Normal (%)	LR Positivo (95% IC)	LR Negativo (95% IC)	LR Aislado
Pliegue nuczal	107/319 (33.5%)	59/9331 (0.6)	53.05 (39.37-71.26)	0.67 (0.61-0.72)	9.8
Humero corto	102/305 (33.4%)	136/9254 (1.5)	22.76 (18.04-28.56)	0.68 (0.62-0.73)	4.1
Fémur corto	132/319 (41.4%)	486/9331 (5.2)	7.94 (6.77-9.25)	0.62 (0.56-0.67)	1.6
Pielectasia	56/319 (17.6%)	242/9331 (2.6)	6.77 (5.16-8.80)	0.85 (0.16-0.88)	1.0
Foco Eco intracardiaco	75/266 (28.2%)	401/9119 (4.4)	6.41 (5.15-7.90)	0.75 (0.69-0.80)	1.1
Intestino ecogénico	39/293 (13.3%)	58/9227 (0.6)	21.17 (14.34-31.06)	0.87 (0.83-0.91)	3.0
Defecto mayor	75/350 (21.4%)	61/9384 (0.65)	32.96 (23.90-43.28)	0.79 (0.74-0.83)	5.2

Los defectos estructurales mayores, son vistas en aproximadamente el 30% de los fetos con síndrome de Down en la exploración ultrasonografica de segundo trimestre, siendo de los más comunes defectos cardiacos, atresia duodenal y ventriculomegalia, entre algunas otras. En 1985 Benacerraf fue el primero en reportar el aumento en el grosor del tejido blando del occipucio fetal como signo sonográfico de síndrome de Down. Un pliegue nuczal igual o mayor de 6mm fue considerado anormal y esta presente en aproximadamente el 40% de fetos con esta aneuploidia contra el 0.1% de fetos euploides, aunque el pliegue nuczal incrementado puede persistir durante todo el segundo trimestre, una resolución completa puede ocurrir.

Los individuos con síndrome de Down tienden a ser de estatura corta; en 1987 Benacerraf mostró que el fémur corto medido en el segundo trimestre del embarazo es asociado con un riesgo incrementado para síndrome de Down, demostrando que el 68% de esto fetos tenían una relación longitud medida/longitud esperada menor o igual a .91 (donde longitud fémur esperada =  $-9.3105 + 0.9028 \times \text{BPD}$ ). Similarmente el humero corto se identifico en el 50% de fetos con síndrome de Down con una tasa de falsos positivos del

6.25%. Un humero fue considerado corto cuando la relación longitud humeral medida/longitud humeral esperada es menor a .90 (donde longitud humeral esperada =  $-7.9404 + 0.8492 \times \text{BPD}$ ).<sup>5,7</sup>

La asociación entre pielectasia y síndrome de Down fue identificada en 1990, encontrándose en el 25% de fetos con esta aneuploidia, tomándose el criterio aquella igual o mayor a 4mm entre la semana 16 y 20.6 de gestación encontrándose de forma bilateral. En relación al intestino hiperecogénico el cual es un hallazgo sonográfico relativamente raro encontrándose en 0.6% de la población en general, pero en el 7% de fetos con Down. En 1995 se reporto en una serie de 1,334 fetos que se sometieron a amniocentesis citogenética encontrándose foco ecogénico intracardiaco en el 18% de fetos con Down comparado con el 4.7% de fetos sin este síndrome.<sup>2, 3, 5,7, 8</sup>

Un marcador ultrasonográfico de segundo trimestre que ha tenido un mayor impacto para el tamizaje de trisomía 21 es la hipoplasia del hueso nasal, definido por un hueso nasal que no es visible o con una longitud menor de 2.5mm. Se ha encontrado el hueso nasal hipoplásico en 61.8% de los fetos con trisomía 21, así como en el 1.2% de fetos cromosómicamente normal y en 3.3 % de fetos con otros defectos. En el grupo con cromosomas normales, el hueso nasal hipoplásico se encontró en el 0.5% de caucásicos y en 8.8% de afro-caribeños, de lo anterior se reporta un LR positivo para caucásicos 132 y un LR positivo para afro-caribeños de 8.5, con un 95% IC, así como un LR negativo 0.39 y 0.27 respectivamente.<sup>2,7-10</sup>

Nicolaides utilizando los anteriores marcadores incluyendo el hueso nasal a calculó una tasa de detección del 70% con un 10% de falsos positivos. Para ejemplificar lo anterior tenemos el caso de una paciente de 20 años con un embarazo de 20 semanas quien tiene un riesgo basal de 1en 1175 para trisomía 21, a quien se le realiza USG II nivel encontrándose un pliegue nucal de 7mm y pielectasia renal, con ausencia de otros marcadores ultrasonográficos para cromosomopatía, tenemos entonces:  
LR Positivo para pliegue nucal: 53.05, para pielectasia renal: 6.77, con el resto de marcadores LR Negativos por encontrarse ausentes, luego:  
(53.05 x 6.77 x 0.68 x 0.62 x 0.75 x 0.87 x 0.79): 78.0 consecuentemente el riesgo se incrementa de 1en 1175 a 1en 15. Resultando en un tamizaje positivo.<sup>2,7</sup>

En contraste, la ausencia de cualquier marcador mayor o menor esta asociado con una disminución en el riesgo basal. De datos combinados de dos centros de EU, lideres en ultrasonido obstétrico, no hubo defectos mayores identificables así como ninguno de los siguientes marcadores: pliegue nucal incrementado, humero y fémur corto, pielectasia bilateral, foco ecogénico intracardiaco, intestino hiperecogénico, en 25.7% de los 350 fetos con síndrome de Down y en 86.5% de los 9384 fetos cromosómicamente normal. Consecuentemente el LR para trisomía 21 si no hay ningún defecto mayor o marcador identificable es del 0.30 (95% IC 2.25 - 0.35).<sup>2-3</sup>

La detección de fetos con probable trisomía 21, teniendo en cuenta el riesgo a priori, el antecedente de T21 y la revisión estructural fetal en la búsqueda de los marcadores ultrasonográficos antes referidos forma parte del estudio integral de toda gestante obteniendo de esta manera un riesgo a posteriori ; el cual se realiza en el Departamento de Medicina Materno Fetal. La presencia o ausencia de marcadores sonográficos para aneuploidia fetal pueden ser utilizados para ajustar el riesgo basal individual dando un riesgo a posteriori para anomalías cromosómicas. El riesgo ajustado dependerá sobre el número y tipo del marcador sonográfico encontrado, ya que la mayoría de los marcadores encontrados en forma aislada, pueden resultar en una tasa elevada de falsos positivos.

En nuestro estudio es importante conocer la tasa de detección y tasa de falsos positivos utilizando el ultrasonograma II Nivel realizado entre la semana 16 y 20.6 de gestación con los distintos marcadores ultrasonográficos.

## **JUSTIFICACION.**

La importancia en el conocimiento sobre la efectividad del uso de los marcadores ultrasonográficos en el segundo trimestre del embarazo en comparación con la edad materna como pruebas de tamizaje en la detección de trisomía 21 radica en el hecho de que no puede utilizarse la edad materna únicamente como toma de decisión para realizar una amniocentesis citogenética, todo esto debido a su tasa de detección y a su importante tasa de falsos positivos lo que conllevaría a estudios invasivos innecesarios y así también el riesgo que por si mismo el procedimiento tiene. Nuestro propósito con el estudio es conocer la efectividad que tiene el ultrasonido de II Nivel realizado entre la semana 16 a 20.6 de gestación en busca de marcadores para cromosomopatía utilizando las respectivas razones de verosimilitud, en la detección de trisomía 21 recalculando el riesgo basal de cada paciente y así conocer que pacientes de acuerdo a su riesgo a posteriori son candidatas a un procedimiento invasivo.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿La efectividad del ultrasonido de II Nivel utilizando los marcadores para cromosomopatía con sus respectivas razones de verosimilitud realizado de la semana 16 a 20.6 de gestación en el diagnostico de trisomía 21 es mayor en relación a la edad materna como prueba de tamizaje?

## **HIPÓTESIS.**

La sensibilidad del ultrasonido de II Nivel utilizando marcadores ultrasonográficos de segundo trimestre es del 70% con una tasa de falsos positivos del 13% comparada con una tasa de detección del 47% con una tasa de falsos positivos del 14%.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Medir la efectividad del ultrasonido de II Nivel utilizando marcadores ultrasonográficos del segundo trimestre comparada con la edad materna en el diagnostico de trisomía 21 utilizando el resultado de cariotipo obtenido por amniocentesis citogenética, cariotipo al nacimiento o la revisión al nacimiento por neonatología y / o genética como estándar de oro.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

-Cuantificar la sensibilidad de la edad materna como prueba de tamizaje en la detección de trisomía 21 contra el estándar de oro.

-Cuantificar la sensibilidad del ultrasonido de II nivel como prueba de tamizaje en la detección de trisomía 21 contra el estándar de oro.

-Cuantificar el número de amniocentesis realizadas por edad materna como indicación, sus resultados y complicaciones.

-Cuantificar el número de amniocentesis realizadas por ultrasonido de II nivel como indicación, sus resultados y complicaciones.

-Cuantificar por medio de tablas de contingencia la efectividad del ultrasonido de II Nivel de segundo trimestre comparada con la edad materna en relación con un estándar de oro..

-Cuantificar la tasa de detección y tasa de falsos positivos utilizando el punto de corte de 1:270..

## **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Transversal

## **INTENCION CLINICA.**

Prueba diagnóstica.

## **DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO.**

### **ESTANDAR DE ORO. CARIOTIPO**

#### **Definición conceptual:**

Conjunto cromosómico total de un individuo, la normalidad es tener 23 pares de cromosomas, en caso de encontrarse 3 cromosomas 21 en lugar de 2 se denomina trisomía 21.

#### **Definición operacional:**

Resultado del cariotipo obtenido por amniocentesis citogenética, cariotipo al nacimiento sea obtenido de cualquier tejido del neonato, y/o la revisión al nacimiento por servicio de Neonatología y/o Genética.

#### **Tipo de Variable:**

Dicotómica.

#### **Nivel de medición:**

Trisomía 21 presente o ausente.

	Trisomía 21 (%)	Normal (%)	LR Positivo (95% IC)	LR Negativo (95% IC)	LR Aislado
Pliegue nucal	107/319 (33.5%)	59/9331 (0.6)	53.05 (39.37-71.26)	0.67 (0.61-0.72)	9.8
Humero corto	102/305 (33.4%)	136/9254 (1.5)	22.76 (18.04-28.56)	0.68 (0.62-0.73)	4.1
Fémur corto	132/319 (41.4%)	486/9331 (5.2)	7.94 (6.77-9.25)	0.62 (0.56-0.67)	1.6
Pielectasia	56/319 (17.6%)	242/9331 (2.6)	6.77 (5.16-8.80)	0.85 (0.16-0.88)	1.0
Foco Eco intracardíaco	75/266 (28.2%)	401/9119 (4.4)	6.41 (5.15-7.90)	0.75 (0.69-0.80)	1.1
Intestino ecogénico	39/293 (13.3%)	58/9227 (0.6)	21.17 (14.34-31.06)	0.87 (0.83-0.91)	3.0
Defecto mayor	75/350 (21.4%)	61/9384 (0.65)	32.96 (23.90-43.28)	0.79 (0.74-0.83)	5.2

## PLIEGUE NUCAL

### Definición conceptual

Medición ultrasonográfica del grosor del tejido blando de la nuca en fetos de la semana 16-20 de gestación, se mide en un corte axial modificado de cráneo y va desde la tabla externa del cráneo hasta la superficie externa de la piel.

### Definición operacional:

Presencia de pliegue nucal igual o mayor de 6mm se considera presente es igual a un LR positivo de 53.05 el cual multiplica el riesgo basal. Presencia de pliegue igual o menor 5.9mm se considera ausente es igual a un LR negativo de 0.67 el cual multiplica el riesgo basal.

### Tipo de variable:

Dicotómica.

### Nivel de medición:

Pliegue nucal presente o ausente.

## **HUMERO CORTO.**

### **Definición conceptual.**

Medición en semanas de gestación observada del humero estandarizada con el diámetro biparietal en semanas de gestación, dándonos una relación observada / esperada.

### **Definición operacional.**

Es considerado humero corto si la relación de la longitud medida versus longitud esperada es menor de .90 donde la longitud de humero esperada =  $-7.9404 + 0.8492 \times \text{DBP}$ . La presencia de humero corto es igual a un LR positivo de 22.76, la ausencia de humero corto tiene un LR negativo de 0.68 los cuales multiplican el riesgo basal.

### **Tipo de variable:**

Dicotómica.

### **Nivel de medición:**

Humero corto presente o ausente.

## **FÉMUR CORTO.**

### **Definición conceptual.**

Medición en semanas de gestación observada del fémur estandarizada con el diámetro biparietal en semanas de gestación, dándonos una relación observada / esperada.

### **Definición operacional.**

Es considerado fémur corto si la relación de la longitud medida versus longitud esperada es menor de .91 donde la longitud del fémur esperada =  $-9.3105 + 0.9028 \times \text{DBP}$ . La presencia de fémur corto es igual a un LR positivo de 7.94, la ausencia de fémur corto tiene un LR negativo de 0.62 los cuales multiplican el riesgo basal.

### **Tipo de variable.**

Dicotómica.

### **Nivel de medición:**

Fémur corto presente o ausente.



## **INTESTINO HIPERECOGENICO**

### **Definición conceptual:**

Define el brillo del intestino cuya ecogenicidad es similar a la del hueso por medio de Ultrasonido en el segundo trimestre.

### **Definición operacional:**

La presencia de intestino hiperecogénico tiene un LR positivo 21.17, la ausencia de intestino hiperecogénico tiene un LR negativo de 0.87 los cuales multiplican el riesgo basal.

### **Tipo de variable:**

Dicotómica.

### **Nivel de medición:**

Intestino hiperecogénico presente o ausente.

## **PIELECTASIA BILATERAL**

### **Definición conceptual.**

Se define como una dilatación bilateral de la pelvis renal en su diámetro antero-posterior se considera presente un valor igual o mayor a 4 mm a la semana 16-20.6 de gestación.

### **Definición operacional.**

En un corte axial alto la medición en mm del diámetro antero-posterior de ambas pelvículas renales se considera presente bilateral con un valor igual o mayor a 4mm. La presencia de pielectasia bilateral tiene un LR positivo de 6.77, la ausencia de pielectasia bilateral tiene un LR negativo de 0.85 los cuales multiplican el riesgo basal.

### **Tipo de variable:**

Dicotómica.

### **Nivel de medición:**

Pielectasia bilateral presente o ausente.

## **FOCO ECOGENICO INTRACARDIACO.**

### **Definición conceptual:**

Define la presencia de microcalcificaciones de los músculos papilares cardiacos localizados en uno u otro ventrículo, con ecogenicidad comparable a la del hueso.

**Definición operacional:**

La presencia de microcalcificaciones tiene un LR positivo de 6.41, la ausencia de microcalcificaciones tiene un LR negativo de 0.75, los cuales multiplican el riesgo basal.

**Tipo de variable.**

Dicotómica.

**Nivel de medición:**

Foco ecogénico intracardiaco presente o ausente.

**UNIVERSO DE ESTUDIO.**

Se tomará la totalidad de expedientes de pacientes a quienes se les haya realizado ultrasonido II nivel entre la semana 16 a 20.6 de gestación en el Departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo comprendido de marzo de 2001 a marzo del 2006 con su respectivo cariotipo obtenido por amniocentesis y en aquellos que no se obtuvo por éste procedimiento, la revisión fenotípica al nacimiento por el servicio de genética y-o neonatología. Los datos obtenidos de dichos expedientes serán recolectados en el anexo 1.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Trabajaremos con el universo de pacientes a quienes se les haya realizado ultrasonido de II nivel entre la semana 16 a 20.6 de gestación con su respectivo cariotipo obtenido por amniocentesis y en aquellos que no se obtuvo, la revisión fenotípica al nacimiento por el servicio de genética y-o neonatología.

No se realizará calculo de muestra ya que trabajaremos con la totalidad de pacientes a quienes se les realizó USG II Nivel de segundo trimestre, y con aquellas con estudio citogenético del feto o recién nacido, y/o revisión al nacimiento.

**TIPO DE MUESTREO.**

No probabilística de casos consecutivos.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

-Expedientes de pacientes a quien se les haya realizado ultrasonido de II nivel en el INPER entre la semana 16 y 20.6 de gestación.

|-Expedientes de pacientes a quien se les haya realizado amniocentesis en el INPER entre la semana 16 y 20.6 de gestación.

-Expedientes de pacientes que se hayan realizado estudio citogenético y/o revisión al nacimiento para diagnóstico de trisomía 21 por el personal médico de genética de la reproducción y neonatología respectivamente.

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:**

-Expedientes de pacientes con ultrasonido de II nivel en el INPER realizados fuera del rango establecido entre la semana 16 y 20.6 de gestación.

-Expedientes de pacientes con ultrasonido de II nivel en el INPER con marcadores positivos sin amniocentesis citogenética cuyo embarazo no se resolvió en éste instituto.

-Expedientes de pacientes incompletos.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

-Fetos o recién nacidos con una aneuploidia distinta a trisomía 21.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.**

Se realizó la búsqueda en el registro interno de procedimientos de servicio de medicina materno fetal del INPer, la totalidad de las pacientes a quienes se les realizó ultrasonido de II nivel entre la semana 16 a 20.6 de gestación, en el periodo comprendido de marzo de 2001a marzo del 2006. Posteriormente se realizó una búsqueda exhaustiva de la totalidad de los expedientes, de ellos se realizó la recolección de datos personales, antecedentes de importancia, de la fetometría, así como de los marcadores ultrasonográficos de cada uno de los reportes de ultrasonido, se recabó el resultado citogenético de pacientes sometidas a amniocentesis, de los que carecieron de éste estudio se tomaron los datos de la revisión al nacimiento por el servicio de neonatología y/o en caso necesario de la revisión realizada por el

servicio de genética. Todos estos datos se capturaron en la hoja de recolección de datos de cada paciente, donde posteriormente se recolectaron en una hoja de cálculo de Excel, realizando el análisis pertinente de cada uno de los marcadores ultrasonográficos utilizando sus respectivas razones de verosimilitud positivos o negativos dependiendo de la presencia o ausencia de tales marcadores, de acuerdo al riesgo a priori por edad materna de cada paciente se calculó un riesgo a posteriori utilizando las razones de verosimilitud dependiendo de los hallazgos encontrados en el ultrasonido de II Nivel.

Se realizó el análisis de distintos puntos de corte en relación con distintas edades maternas, mismo análisis se realizó con distintos puntos de corte utilizando el esquema de las razones de verosimilitud, para luego comparar la efectividad de ambas pruebas.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO PROPUESTO.**

Se utilizó estadística descriptiva, se construyeron tablas de contingencia de 2 x 2 para determinar la eficacia del ultrasonido de II Nivel de segundo trimestre utilizando marcadores ultrasonográficos para cromosomopatía con sus respectivas razones de verosimilitud comparado con el estándar de oro. En mismas tablas se determinó la eficacia de la edad materna de riesgo comparada con el estándar de oro.

## **TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS:**

Dentro del Departamento de Medicina Materno Fetal, del Instituto Nacional de Perinatología se cuenta con dos equipos donde se realizaron la totalidad de los estudios ultrasonográficos uno de ellos marca Ultramark HDI 5000 imagen, con transductor convexo de multifrecuencia de 3-5 mHz, bidimensional. Además de un equipo Ultramark 9 ATL 1993, con transductor convexo multifrecuencia de 3-5mHz, bidimensional.

Todas las mediciones ultrasonográficas fueron realizadas por médicos adscritos al servicio de Medicina Materno Fetal todos ellos certificados por la Fetal Medicine Foundation.

## **ASPECTOS ETICOS.**

Riesgo nulo por cuanto se trata de revisión de expedientes clínicos.

## RESULTADOS.

De la totalidad de los expedientes de las pacientes que se analizaron, se obtuvo una muestra total de 454 expedientes de pacientes, quienes cumplieron con los criterios de inclusión y carecieron de los criterios de no inclusión..

De los 454 pacientes, en 264 se realizó amniocentesis citogenética y 190 pacientes se realizó revisión al nacimiento por el servicio de Neonatología y /o genética.

De los 454 pacientes en 14 se hizo el diagnóstico de síndrome de Down, en 12 de esos fetos se realizó el diagnóstico prenatal por medio de amniocentesis y en dos fetos se hizo el diagnóstico al nacimiento.

A continuación se listan la totalidad de pacientes por grupos de edad y procedimiento:

**Tabla 1**

<b>Edad</b>	<b>Amniocentesis (%)</b>	<b>Rev. Nacimiento (%)</b>	<b>Total (%)</b>
<b>15 - 20</b>	5 (1.90)	15 (7.89)	20
<b>21 - 24</b>	4 (1.52)	23 (12.10)	27
<b>25 - 29</b>	8 (3.04)	34 (17.89)	42
<b>30 - 34</b>	10 (3.80)	25 (13.15)	35
<b>35 - 39</b>	133 (49.28)	73 (38.42)	206
<b>40 o más.</b>	104 (39.48)	20 (10.52)	124
<b>Total.</b>	264(100)	190 (100)	454

En base a los resultados podemos observar en la tabla No. 1 como la edad materna de riesgo considerada como una edad igual o mayor a 35 años, fue la principal indicación en la toma de decisión para realizar un procedimiento invasivo, del total de pacientes sometidas a esta prueba 237 (89.7%)

corresponden en este grupo. De las pacientes consideradas como de menor riesgo (menores de 35 años), solo 27 (10.3%) correspondieron a éste grupo del total de amniocentesis citogenética realizadas.

A continuación se muestran los datos de las 14 pacientes (**Tabla 2**) con fetos diagnosticados como síndrome de Down, en todos los casos se muestra la edad materna, el procedimiento elegido, los marcadores para cromosopatía encontrados en el ultrasonido de II Nivel, así como aquellas con antecedente de hijo con trisomía 21, se observa el riesgo basal de cada una de las pacientes en base a su edad materna, edad gestacional y antecedente de hijo con trisomía 21, y de acuerdo a los marcadores ultrasonográficos para cromosopatía utilizando sus respectivas razones de verosimilitud se calculó el riesgo a posteriori para cada paciente.

**Tabla 2**

No.	Edad.	Procedimiento	US II N	Antecedente	Rx. Basal	Rx. Post.
1	41a	Amniocentesis	Fémur y humero corto	Ninguno	1:56	1:1
2	40	Amniocentesis	Humero corto y pliegue nucal	Ninguno	1:74	1:1
3	34	Amniocentesis	IHE y pliegue nucal	Ninguno	1:343	1:2
4	40	Amniocentesis	Fémur y humero corto	Ninguno	1:74	1:2
5	40	Amniocentesis	Pliegue nucal	Ninguno	1:74	1:7
6	39	Amniocentesis	Fémur corto, FEIC, HN	Ninguno	1:98	1:8
7	39	Revisión Nacimiento	Humero corto	Ninguno	1:98	1:24
8	43	Amniocentesis	Fémur corto	Ninguno	1:42	1:16
9	42	Amniocentesis	FEIC	Ninguno	1:38	1:36
10	37	Revisión nacimiento	Humero corto	Ninguno	1:168	1:40
11	44	Amniocentesis	Ninguno	Ninguno	1:38	1:126
12	41	Revisión Nacimiento	Ninguno	Ant. Hijo con T 21	1:50 (38)	1:126
13	38	Amniocentesis	Ninguno	Ant. Hijo con T 21	1:129(65)	1:216
14	23	Amniocentesis	FEIC *Clinodactilia bilateral.	Ninguno	1:1114	1012

FEIC: Foco ecogénico intracardiaco,

IHE: Intestino Hiperecogénico.

( ): Riesgo basal + antecedente.

Así también observamos en la tabla 2 las características de las pacientes con diagnóstico de fetos o recién nacidos con síndrome de Down. Donde encontramos 14 casos con éste diagnóstico, de los cuales 13 casos correspondieron al grupo materno considerado de alto riesgo es decir con edad igual o mayor a 35 años, de éstas 13 pacientes se realizó amniocentesis citogenética en 11 de ellas y en las dos restantes se hizo el diagnóstico al nacimiento, de éstas 11 amniocentesis citogenéticas realizadas, en dos pacientes en su ultrasonido de II Nivel no se encontró ningún marcador para cromosomopatía, siendo su indicación del estudio invasivo por edad materna de riesgo y en la otra el antecedente de un hijo con trisomía 21.

De las tres pacientes que se decidieron por la revisión al nacimiento solo una de ellas no tuvo ningún marcador para cromosomopatía durante el estudio ultrasonográfico, considerando además que esta paciente contaba con el antecedente de un hijo con síndrome de Down. Las otras dos pacientes que se decidieron por la revisión al nacimiento en ambos casos se encontró un húmero corto como marcador para cromosomopatía en el estudio ultrasonográfico de II Nivel.

Es importante resaltar empleando las razones de verosimilitud de los marcadores ultrasonográficos para cromosomopatía y utilizando el punto de corte de 1:270 solo una paciente de las 14 con diagnóstico de feto con trisomía 21 quedo por debajo de éste punto de corte, las restantes 13 quedaron con un riesgo a posteriori por arriba del punto de corte.

Es importante considerar que la única paciente que no se encontraba dentro del grupo de riesgo y que se hizo el diagnóstico de feto con síndrome de Down por medio de amniocentesis citogenética, su riesgo a posteriori quedo prácticamente igual al basal y esto debido al hallazgo de un foco ecogénico intracardiaco el cual provocó un ligero incremento en su riesgo, decidiéndose por procedimiento invasivo. Además del hallazgo de clinodactilia bilateral éste ultimo marcador no considerado parte de los marcadores ultrasonográficos para cromosomopatía evaluados en éste estudio.

De la misma forma se encontraron cuatro embarazos que presentaron complicaciones posterior a amniocentesis (Tabla 3):

**Tabla 3**

Edad	US II Nivel	Riesgo Basal	Rx. Posteriori	Complicación (No. Días)	Cariotipo
39 <sup>a</sup> .	No Marcadores	1:98	1:326	Aborto séptico (3)	Normal
39 <sup>a</sup> .	No	1:98	1:326	Aborto	Normal

	Marcadores			séptico (6)	
42ª.	No Marcadores	1:38	1:126	Aborto séptico (5)	Normal
42ª.	Fémur corto	1:42	1:26	Aborto séptico, RPM (3)	Normal

De las complicaciones presentadas de pacientes sometidas a amniocentesis citogenética, encontramos cuatro pérdidas de estos embarazos, tres de ellas por aborto séptico y una más por ruptura de membranas. No se encontró en el expediente algún otro factor desencadenante, únicamente el antecedente de amniocentesis.

Considerando los datos obtenidos en los cuatro casos en todos el resultado de cariotipo fue normal. Es importante mencionar que de las cuatro pacientes, en dos de ellas su riesgo a posteriori utilizando el esquema de las razones de verosimilitud (LRs) para cada uno de los marcadores ultrasonográficos quedo por debajo del punto de corte de 1:270, tenemos que de haberse considerado éste dato como indicación de procedimiento invasivo y no el de edad materna de riesgo no debió haberse realizado en ambos el procedimiento invasivo, ya que dentro del estudio ultrasonográfico de II Nivel no se encontró ningún marcador para cromosomopatía. En los dos casos restantes ambos quedaron con un riesgo para síndrome de Down por arriba del punto de corte de 1:270 utilizando el mismo esquema de las razones de verosimilitud, en un caso encontrándose un fémur corto como marcador para cromosomopatía dentro del estudio ultrasonográfico, en el caso restante su riesgo a posterior disminuyo por no encontrarse ningún marcador.

Utilizando la edad materna de riesgo (mayores de 35 años), únicamente como prueba de tamizaje encontramos los siguientes datos:

**Tabla 4**

EDAD	Down presente	Down ausente	
Mayor de 35 años	12	323	335
Menor de 34 años	2	117	119
<b>Total</b>	14	440	454

De donde obtuvimos:

Sensibilidad 85%

Especificidad 26%

VPP: 3%

VPN: 98%

Tasa de detección 85%

Tasa de falsos positivos: 74%.



Tomando en cuenta la edad materna de riesgo como prueba de tamizaje en el diagnóstico de síndrome de Down como lo observado en la tabla 4, en nuestro estudio encontramos una tasa de detección del 85% siendo mucho mayor comparada con la literatura que menciona una tasa del 45 al 50% sin embargo en el estudio encontramos una tasa de falsos positivos del 76% comparada contra el 14% reportada en la literatura mundial, todo lo anterior explicado en parte por el tipo de pacientes que acuden a recibir atención en este Instituto en donde el porcentaje de mujeres embarazadas mayores de 35 años ocupa el 33% de la totalidad de pacientes.

Utilizando la edad materna de 37 años y 38 años (tabla 5 y 6) como punto de corte encontramos:

**Tabla 5**

	<b>Down presente</b>	<b>Down ausente</b>	
<b>Mayor de 37 años</b>	12	294	306
<b>Menor de 36 años</b>	2	146	148
	14	440	454

De donde obtuvimos:

Sensibilidad: 85%

Especificidad: 33%

VPP: 3%

VPN: 98%

Tasa de detección: 85%

Tasa de falsos positivos: 67%

**Tabla 6**

	<b>Down Presente</b>	<b>Down ausente</b>	
<b>Mayor de 38 años</b>	11	250	261
<b>Menor de 37 años</b>	3	190	193
	14	440	454

De donde obtuvimos:

Sensibilidad: 78%

Especificidad: 43%

VPP: 4%

VPN: 98%

Tasa de detección: 78%

Tasa de falsos positivos: 57%.

Podemos observar en las tres últimas tablas en donde evaluamos la edad materna con distintos puntos de corte, la altísima tasa de falsos positivos lo que implicaría un mayor número de procedimientos. Esto conllevaría una mayor pérdida del embarazo secundario a procedimiento invasivo por una menor cantidad de fetos diagnosticados con síndrome de Down.

Utilizando el esquema de los marcadores para cromosomopatías detectados en el ultrasonido de II nivel con sus respectivas razones de verosimilitud los cuales modificaron el riesgo basal dando un riesgo a posteriori. En base a éste último se analizó la eficacia de distintos puntos de corte como tamizaje para trisomía 21.

**Tabla 7**

	<b>Down presente</b>	<b>Down ausente</b>	
<b>Arriba 1:100</b>	10	33	43
<b>Debajo 1:101</b>	4	407	411
	14	440	454

Obtuvimos:

Sensibilidad: 71%

Especificidad: 92%

VPP: 23%

VPN: 99%

Tasa de detección: 71%

TFP: 8%

**Tabla 8**

	<b>Down Presente</b>	<b>Down Ausente</b>	
<b>Arriba 1:150</b>	12	73	85
<b>Debajo 1:151</b>	2	367	369
	14	440	454

Obtuvimos:

Sensibilidad: 85%

Especificidad: 83%

VPP: 14%

VPN: 99%

Tasa de detección: 85%

Tasa falsos positivos: 17%

**Tabla 9**

	<b>Down presente</b>	<b>Down ausente</b>	
<b>Arriba 1:200</b>	12	99	111
<b>Debajo 1:201</b>	2	341	343
	14	440	454

Obtuvimos:

Sensibilidad: 85%

Especificidad: 77%

VPP: 11%

VPN: 99%

Tasa detección: 85%

Tasa de falsos positivo: 23%.

**Tabla 10**

	<b>Down presente</b>	<b>Down ausente</b>	
<b>Arriba 1:250</b>	13	149	162
<b>Debajo 1:251</b>	1	291	292
	14	440	454

Obtuvimos:

Sensibilidad: 92%

Especificidad: 66%

VPP: 8%

VPN: 99%

Tasa de detección: 92%

Tasa de falsos positivos: 34%.

Utilizando éste punto de corte encontramos la misma tasa de detección al punto de corte de 1:270 con un punto porcentual menor para la tasa de falsos positivos.

Utilizando el punto de corte de 1:270 tenemos los siguientes datos:

**Tabla 11**

<b>Punto de corte</b>	<b>Down presente</b>	<b>Down ausente</b>	
<b>Arriba 1:270</b>	13	153	166
<b>Debajo 1:270</b>	1	287	288
	14	440	454

Obtuvimos:

Sensibilidad: 92%

Especificidad: 65%

VPP: 7.8%

VPN: 99.6%

Tasa de detección: 92%

Tasa de falsos positivos: 35%

**Tabla 12**

	<b>Down presente</b>	<b>Down ausente</b>	
<b>Arriba 1:300</b>	13	158	171
<b>Debajo 1:301</b>	1	282	283
	14	440	454

Obtuvimos:

Sensibilidad: 92%

Especificidad: 64%

VPP: 7%

VPN: 99%

Tasa de detección: 92%

Tasa falsos positivos: 36%

## **DISCUSION.**

El riesgo de cromosomopatía incrementa con la edad materna, se ha empleado la edad igual o mayor a 35 años como punto de corte para considerarla como grupo de alto riesgo, situación que se utilizó en la década de los 70s donde únicamente el 5% de la población pertenecía a éste grupo, encontrándose una tasa de detección del 30% y 5% de falsos positivos.<sup>3</sup> En nuestro instituto la edad materna de riesgo continúa siendo considerada como la principal indicación en la toma de decisión de realizar un procedimiento invasivo. En la actualidad el 15% de la población embarazada pertenece al grupo de más de 35 años, en donde el 50% de los fetos afectados con síndrome de Down pertenece a éste grupo.<sup>2-3</sup> En nuestro estudio encontramos una tasa de detección del 85% con una tasa de falsos positivos del 74% ambos valores mucho mayores en relación a los datos mencionados previamente, sin embargo debemos tomar en cuenta el tipo de población donde el porcentaje de pacientes mayores de 35 años es del 15% descrito por otros autores, siendo reportado ese porcentaje en nuestro instituto de un 33% de la totalidad población embarazada.

Diversos autores han considerado el uso de los marcadores ultrasonográficos para cromosomopatía utilizando sus respectivas razones de verosimilitud, los cuales modifican el riesgo individual de cada paciente, algunos de ellos han propuesto el punto de corte de 1:270 donde el grupo que se encuentra por arriba de este valor (mayor riesgo) se les propone la realización de una amniocentesis citogenética. El punto de corte de 1:270 es utilizado dentro del tamizaje ultrasonográfico del estudio de primer trimestre donde se ha comprobado su utilidad, sin embargo el análisis de las razones de verosimilitud de acuerdo a la presencia o ausencia de marcadores ultrasonográficos para cromosomopatía es una conducta que aún no se implementa adecuadamente en los estudios de segundo trimestre, donde la edad materna continúa siendo la principal indicación de un procedimiento invasivo con fines citogenéticos. Los marcadores ultrasonográficos es un método que evalúa al feto en busca de signos morfológicos de síndrome de Down, los cuales modifican el riesgo individual de cada paciente de tener un feto afectado, con el uso de las razones de verosimilitud de cada uno de los marcadores para cromosomopatía el riesgo a priori individual de tener un feto afectado con síndrome de Down se modifica, resultando en un nuevo riesgo estimado (riesgo a posteriori) de tener un feto con ésta alteración.<sup>2</sup>

Utilizando los marcadores ultrasonográficos como tamizaje para trisomía 21 realizado en el segundo trimestre se han reportado tasas de detección que van desde el 59% al 82% con una tasa de falsos positivos que abarca del 4% al 19.4%.<sup>2-5</sup> Comparada en nuestro estudio donde encontramos una tasa de detección del 92% con una tasa de falsos positivos del 35%, utilizando el punto de corte de 1:270 como indicación de un procedimiento invasivo. (Amniocentesis citogenética). En nuestro estudio esta tasa de detección fue superior a la encontrada por edad materna de riesgo así como una menor tasa de falsos positivos (35%), es importante tomar en cuenta que éste último valor es mayor al reportado por diversos autores, sin embargo hay que considerar que el porcentaje de población de riesgo en base a la edad materna en sus

estudios es del 15% comparada con el 33% de nuestra población que pertenece a éste grupo.

Tomando en cuenta la edad materna de riesgo igual o mayor a 35 años como única indicación de un procedimiento invasivo (amniocentesis citogenética), para diagnóstico de síndrome de Down, tenemos que se diagnosticó un feto con síndrome de Down por cada 22 procedimientos invasivos realizados (amniocentesis citogenética), además tuvimos una pérdida del embarazo con cariotipo normal en un caso por cada 66 amniocentesis realizadas. Si a todas las pacientes mayores de 35 años se les hubiera realizado amniocentesis se hubiera diagnosticado un feto con síndrome de Down por cada 28 procedimientos, con las correspondientes cuatro pérdidas que tuvimos secundaria a la amniocentesis. Dichos datos difieren de los reportados por Nicolaidis y cols,<sup>3</sup> donde reportan una pérdida del embarazo por cada 100 procedimientos con una tasa de detección del 50% si utilizáramos la edad de riesgo como única indicación. Si analizamos nuestros datos obtenidos tenemos que por cada tres fetos con síndrome de Down diagnosticados por amniocentesis citogenética perdemos un feto con cariotipo normal.

Al realizar el análisis del riesgo para síndrome de Down utilizando el punto de corte de 1:270 como indicación de procedimiento invasivo, encontramos una tasa de detección del 92% con una tasa de falsos positivos del 35%, realizando el mismo análisis que en el párrafo previo, de los datos obtenidos en la tabla 11 en función del punto de corte de 1:270 tenemos que se diagnosticó un feto con síndrome de Down por cada 20 procedimientos invasivos realizados, además de una pérdida de un feto con cariotipo normal en un caso por cada 132 amniocentesis citogenética, aquí la importancia de éste resultado ya que esta tasa de pérdida del embarazo es menor a la reportada por Nicolaidis.<sup>2,3</sup> De los datos previos obtuvimos que se pierde un solo feto con cariotipo normal por cada 6 fetos con síndrome de Down diagnosticados utilizando el punto de corte de 1:270 como indicación para procedimiento invasivo. Si se realizará amniocentesis a todas las pacientes por arriba de éste punto de corte se diagnosticaría un feto con síndrome de Down por cada 13 amniocentesis realizadas.

Si mismo análisis lo realizamos al utilizar el punto de corte de 1:100 que fue el que demostró una menor tasa de falsos positivos con un 8% aunque una menor tasa de detección con un 71% como se observó en la tabla 7, tenemos que en nuestro estudio se diagnosticó un feto con síndrome de Down por cada 26 amniocentesis realizadas, con una pérdida de un feto con cariotipo normal en un caso por cada 264 amniocentesis, una tasa de pérdida del embarazo menor que la observada con un punto de corte de 1:270, y por supuesto menor a la reportada por diversos autores.<sup>2,4</sup> Así también utilizando el punto de corte de 1:100 se perdería un solo feto con cariotipo normal por cada 10 fetos con síndrome de Down. Si hubiera realizado amniocentesis a todas las paciente con un punto de corte por arriba de 1:100 se diagnosticaría un feto con

síndrome de Down por cada 4 amniocentesis y solo una sola pérdida del embarazo como complicación del procedimiento invasivo. Y no las cuatro que se tuvieron tomando únicamente como indicación la edad materna de riesgo.

A pesar de que el tamizaje utilizando los marcadores ultrasonográficos para cromosopatía ha demostrado ser superior en todos los aspectos en relación a la edad materna, la decisión de someterse a un procedimiento invasivo debe ser individual, independientemente del riesgo a posteriori de cada paciente.

## CONCLUSIONES

-A pesar de demostrar en nuestro estudio una importante tasa de detección la edad materna de riesgo considerada igual o mayor a 35 años, únicamente como indicación para la realización de un procedimiento invasivo se debe modificar esta conducta, debido a un número importante de procedimientos necesarios para hacer el diagnóstico de un solo feto con síndrome de Down debido a su alta tasa de falsos positivos.

-El ultrasonido de II nivel utilizando las razones de verosimilitud de cada uno de los marcadores ultrasonográficos para cromosomopatía los cuales modifican el riesgo basal de cada paciente en un riesgo a posteriori en función de un punto de corte de 1:270 realizado entre la semana 16 a 20.6 de gestación, como toma de decisión en la realización de amniocentesis citogenética demostró ser superior su efectividad en relación a la edad materna todo esto en función de un menor número de procedimientos necesarios para el diagnóstico de un feto con síndrome de Down y por lo tanto la disminución de pérdidas de embarazos de fetos con cariotipo normal.

-La tasa de pérdidas del embarazo en nuestro estudio fue menor a la reportada en la literatura mundial, en nuestro trabajo tomando en cuenta el punto de corte de 1:270 se encontró una tasa de complicaciones de 1 pérdida del embarazo por cada 132 amniocentesis citogenéticas en relación a 1 de cada 100 procedimientos reportados por otros autores.

-Utilizando el punto de corte de 1:100 encontramos una mejor tasa de falsos positivos siendo del 8% comparado con el 35% para 1:270, aunque con una menor tasa de detección. Aquellas pacientes con un riesgo por arriba de 1:100 se requieren un menor número de amniocentesis para diagnosticar un feto con síndrome de Down, sólo se pierde un feto con cariotipo normal por cada 264 amniocentesis realizadas, lo que implica la pérdida de un solo feto con cariotipo normal por cada 10 fetos con síndrome de Down diagnosticados.

-Idealmente todas las pacientes embarazadas deben ser sometidas al USG II Nivel en busca de marcadores para cromosomopatía de segundo trimestre utilizando sus respectivas razones de verosimilitud como prueba de tamizaje y no solo aquellas consideradas como alto riesgo tomando en cuenta únicamente la edad materna, si utilizáramos esta conducta detectaríamos únicamente el 50% de los fetos afectados con síndrome de Down.

-Debe existir un mejor abordaje de aquellas pacientes que acuden al servicio de urgencias por la pérdida del embarazo, con antecedente de amniocentesis citogenética en días previos, para evaluar adecuadamente si existió algún otro factor desencadenante que motivó la pérdida del embarazo.

-A pesar de demostrar una mayor efectividad el utilizar el esquema de las razones de verosimilitud en relación con los marcadores ultrasonográficos para cromosomopatía, la decisión de realizarse un procedimiento invasivo debe ser individual, independientemente del riesgo a posteriori calculado para cada paciente.



## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. -Down LJ, Observations on an ethnic classification of idiots. Clin Lectures and Reports, London Hospital 1866;3:259-2.
- 2.-Bromley B, Lieberman E, Shipp T, Benacerraf B; The Genetic Sonogram: A Method of Risk Assessment for Down Syndrome in the Second Trimester; J Ultrasound Med 2002;21:1087-6.
- 3.-Nicolaides K; Screening for chromosomal Defects. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21:313-21.
- 4.-Yeo L, Vintzileos AM; The Use of Genetic Sonography to Reduce the Need for Amniocentesis in Women at High-risk for Down Syndrome. Seminars in Perinatology 2003;27:152-159.
- 5.-Shipp T, Benacerraf B; Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities; Prenat Diagn 2002; 22:296-07.
- 6.-Rochon M, Eddleman K; Controversial Ultrasound finding; Obstet Gynecol Clin N Am 2004;31:61-99.
- 7.-Bromley B, Shipp T, Benacerraf R, Genetic Sonogram Scoring Index: Accuracy and Clinical Utility, J Ultrasound Med 1999;18:523:-58.
- 8.-Snijders RJM, Sebire NJ, Nicolaides KH, Maternal age and gestational age specific risk for chromosomal defects. Fetal Diagn 1995;10:356-67.
- 9.-Budorick NE, O Boyle MK Prenatal diagnosis for detection of aneuploidy: the options Radiol Clin N Am 2003;41:695-08.
- 10.-Hill L, Guzick D, Belfar H et al, The current role of sonography in the detection of Down Syndrome. Obstet Gynecol 1989;4:620-3.
- 11.-Egan JF. The Genetic Sonogram in second trimester Down syndrome screening Clinical Obstetric and Gynecology. 2004;81:5.
- 12.-Nicolaides KH, Azar G, Byrne D et al, Fetal Nucal Translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ 1992;304:867-9.
- 13.-Callen P. Ecografía en Obstetricia y Ginecología. 3ª. Edición. Editorial Panamericana.1995.
- 14.-Cusik W, Vintzileos A. Fetal Down Syndrome Screening: A cost Effectiveness Analysis of alternative screening programs. J Mat Fetal Med 1999;8:243-8.
- 15.-Bromley B, Lieberman E, Shipp T et al, Significance of an Ecogenic Intracardiac focus in fetuses at high and low risk for Aneuploidy, J Ultrasound Med 1998;17:127-31.
- 16.-Snijders R, Nicolaides K, Ultrasound markers of fetal chromosomal defects. Book Review. Ultrasound Obstet Gynecol 1996;7:301.
- 17.-Díaz PS, Fernández PS; Cálculo del poder estadístico de un estudio; Fistera 2003.

ANEXO 1.  
Hoja de recolección de datos

Paciente N° \_\_\_\_\_ Nombre \_\_\_\_\_  
Expediente \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_ años  
Fecha USG \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)

FUM \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa) EG por US \_\_\_\_\_  
Edad Gestacional en la que se realizó procedimiento \_\_\_\_\_ semanas por FUM USG

Procedimiento:  
 Amniocentesis  Cordocentesis  BVC  Otro \_\_\_\_\_

Fecha del Procedimiento Invasivo: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Resultado del Cariotipo: \_\_\_\_\_  Normal  Trisomía 21 Otro: \_\_\_\_\_  
Revisión al nacimiento: \_\_\_\_\_  Normal  Trisomía 21 Otro: \_\_\_\_\_

Parámetros Biométricos (mm.)

DBP: \_\_\_\_\_ Para semana: \_\_\_\_\_  
PC: \_\_\_\_\_ Para semana: \_\_\_\_\_  
LH: \_\_\_\_\_ Para semana: \_\_\_\_\_ Esperado: \_\_\_\_\_  Normal  Bajo  
LF: \_\_\_\_\_ Para semana: \_\_\_\_\_ Esperado: \_\_\_\_\_  Normal  Bajo  
L Tibia \_\_\_\_\_ Para semana: \_\_\_\_\_ Esperado: \_\_\_\_\_  Normal  Bajo  
PA: \_\_\_\_\_ Para semana: \_\_\_\_\_

Pliegue Nucal: \_\_\_\_\_  Normal  Anormal  
Hueso Nasal \_\_\_\_\_  Presente  Ausente

Índices

DBP/LF: \_\_\_\_\_  Normal  Alto  
LF/PA: \_\_\_\_\_  Normal  Bajo  
LF esperado/observado: \_\_\_\_\_  
LH esperado/observado: \_\_\_\_\_

Marcadores USG:

Piel ectasis renal  Presente  Ausente  
Intestino Hiperecogénico  Presente  Ausente  
Quistes plexo Coroides  Presente  Ausente  
Foco ecogénico cardíaco  Presente  Ausente  
Defecto mayor: \_\_\_\_\_

Riesgos: Por edad materna Basal: \_\_\_\_\_  Bajo  Aumentó  
Por TMS \_\_\_\_\_  Bajo  Aumentó  
Modificada por USG: \_\_\_\_\_  Bajo  Aumentó

Observaciones  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

ANEXO 1.  
Hoja de recolección de datos

Paciente N° \_\_\_\_\_ Nombre \_\_\_\_\_  
Expediente \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_ años  
Fecha USG \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)

FUM \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa) EG por US \_\_\_\_\_

Edad Gestacional en la que se realizó procedimiento \_\_\_\_\_ semanas por FUM USG

Procedimiento:

Amniocentesis  Cordocentesis  BVC  Otro \_\_\_\_\_

Fecha del Procedimiento Invasivo: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Resultado del Cariotipo: \_\_\_\_\_  Normal  Trisomía 21 Otro: \_\_\_\_\_  
Revisión al nacimiento: \_\_\_\_\_  Normal  Trisomía 21 Otro: \_\_\_\_\_

Parámetros Biométricos (mm.)

DBP: \_\_\_\_\_ Para semana: \_\_\_\_\_  
PC: \_\_\_\_\_ Para semana: \_\_\_\_\_  
LH: \_\_\_\_\_ Para semana: \_\_\_\_\_ Esperado: \_\_\_\_\_  Normal  Bajo  
LF: \_\_\_\_\_ Para semana: \_\_\_\_\_ Esperado: \_\_\_\_\_  Normal  Bajo  
L Tibia \_\_\_\_\_ Para semana: \_\_\_\_\_ Esperado: \_\_\_\_\_  Normal  Bajo  
PA: \_\_\_\_\_ Para semana: \_\_\_\_\_

Pliegue Nucal: \_\_\_\_\_  Normal  Anormal  
Hueso Nasal \_\_\_\_\_  Presente  Ausente

Índices

DBP/LF: \_\_\_\_\_  Normal  Alto  
LF/PA: \_\_\_\_\_  Normal  Bajo  
LF esperado/observado: \_\_\_\_\_  
LH esperado/observado: \_\_\_\_\_

Marcadores USG:

Piel ectasis renal  Presente  Ausente  
Intestino Hiperecogénico  Presente  Ausente  
Quistes plexo Coroides  Presente  Ausente  
Foco ecogénico cardíaco  Presente  Ausente  
Defecto mayor: \_\_\_\_\_

Riesgos: Por edad materna Basal: \_\_\_\_\_  Bajo  Aumentó  
Por TMS \_\_\_\_\_  Bajo  Aumentó  
Modificada por USG: \_\_\_\_\_  Bajo  Aumentó

Observaciones  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_