



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**Subdirección de Obstetricia
Coordinación de Medicina Materno Fetal**

**CÁLCULO 3D VOCAL DE VOLUMEN PLACENTARIO COMO
MARCADOR DIAGNOSTICO DE CROMOSOMOPATÍAS**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA MATERNO FETAL**

PRESENTA:

DRA. LETICIA LARA AVILA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. LISBETH L. CAMARGO MARIN

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA



México, D.F

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DEDICATORIA

Para mis papás

En testimonio de gratitud ilimitada para su apoyo, aliento y estímulo mismos que posibilitaron la conquista de esta meta: Mi sueño más allá de mi formación profesional. Porque gracias a su apoyo y consejo he sabido continuar siendo FELIZ con cada cosa que hago y dejo de hacer.

Para mi esposo

Me ayudaste a mantenerme firme y muchas veces además me impulsaste. Gracias! Por tu comprensión y tolerancia. Quiero que sientas que el objetivo logrado también es tuyo y que la fuerza que me ayudo a conseguirlo fue tu apoyo.

Para mis maestros

Sabiendo que jamás existirá una forma de agradecer en esta vida de lucha y superación constante, deseo expresarles que mis ideales, esfuerzos y logros han sido también suyos y constituye el legado más grande que pudiera recibir. Las huellas que han dejado en el camino de mi vida han profundas, por lo que cada nuevo trofeo en mi vida por minúsculo o grandioso es también de ustedes.

Para mis amigos

No se necesitan nombres cuando el afecto se refleja y el corazón se comparte. No olviden que un amigo, es un hermano escogido. Nos escogimos, nos apoyamos, caímos y levantamos muchas veces en estos 2 años y al final tenemos que decirnos: hasta luego!

AUTORIZACION DE TESIS
CÁLCULO 3D VOCAL DE VOLUMEN PLACENTARIO COMO
MARCADOR DIAGNOSTICO DE CROMOSOMOPATÍAS

DR. JOSE JORGE ESPINOZA CAMPOS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA INPerIER

DR. MARIO ESTANISLAO GUZMAN HUERTA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL
PROFESOR TITULAR DE CURSO

DRA. LISBETH L. CAMARGO MARIN
ASESOR DE TESIS

INDICE DE CONTENIDOS

	Página
Dedicatoria	
Resumen.....	2
Introducción	4
Material y métodos	9
Resultados	13
Discusión.....	19
Conclusiones.....	20
Anexos	21
Referencias Bibliográficas	24

Palabras Clave: Volumen placentario, VOCAL, 3D placenta, Cromosomopatías, Cariotipo anormal, Trisomías, Aneuploidias, Trisomía 21, Trisomía 13, Placenta y trisomías, Placenta.

KEYWORD: Volume placental, VOCAL, 3D placenta, chromosomal anomalies, chromosomic anomalies, Chromosomal defects, abnormal Karyotype, trisomy, Aneuploidias, Trisomy 21, Trisomy 13, Placenta.

RESUMEN

Antecedentes: La detección temprana de embarazos con anomalías cromosómicas, es uno de los principales objetivos de la medicina fetal. Se ha reportado una disminución significativa en el cociente placentario en fetos con trisomía 21 sin embargo otro autor no encuentra diferencia en el volumen placentario en fetos con trisomía 21 pero si en fetos con trisomía 13 y 18 por lo que actualmente la información con que contamos es controversial.

Objetivo: Determinar si existe o no diferencia en la medición de volumen placentario de fetos con y sin diagnostico de cromosomopatía y determinar que tan importante podría ser esta diferencia para determinar el potencial valor de la medición de volumen placentario cómo marcador temprano de cromosomopatías.

Material y Métodos: A partir de una cohorte de 1349 pacientes, se realizó un estudio piloto de casos y controles anidado donde, a partir de imágenes 3D grabadas a pacientes que acuden a tamizaje de primer trimestre, utilizando el programa 4D View se realizó reconstrucción VOCAL obteniendo el volumen placentario de 6 pacientes con diagnostico de cromosomopatía y de 12 controles. Cada uno de los casos se pareó con 2 controles en base a edad materna, edad gestacional por LCC (longitud cráneo cauda) y LCC en mm. Utilizando el programa SPSS V.15 se realizó el análisis estadístico de los datos realizando estadística descriptiva a los datos generales de los grupos de estudio, asimetría y curtosis, Kolmogorov-Smirnov (K-S) y grafico de P-P para comprobar la distribución seguida por la variable de interés y Prueba de T pareada para diferencia de medias.

Resultados: Nosotros no completamos nuestro estudio piloto. Sin embargo en base a las pacientes estudiadas, se encontró para el volumen placentario de la muestra estudiada que sigue una distribución normal. La media en el grupo caso fue de 75.8 cm³ con DE +- 12.54 y en el grupo control fue de 84.38 cm³ con DE +- 4.02. La prueba de T dio una $p \leq 0.226$.

Conclusiones: El tamaño de muestra para el piloto no se alcanzó sin embargo con los datos obtenidos, el volumen placentario en primer trimestre parece seguir una distribución normal, sin embargo no se puede asumir diferencia de medias con los resultados encontrados entre la población caso y control. El tamaño de muestra obtenido para nuestro estudio es limitado por lo que los resultados no pueden ser concluyentes y es necesario la continuación de éste proyecto con un mayor número de muestra.

ABSTRACT

Background: The early detection of pregnancies with chromosomal anomalies is one of the main objectives of fetal medicine. Recently, a significant decrease in the placental quotient in fetuses with 21 trisomy was reported however; other publication refers no difference in the placental volume in fetuses with trisomy 21 but it does in fetuses with 13 and 18 trisomy, that is why in this moment the information whereupon we count is controversial.

Objectives: To determine whether or not there is a difference in measurement of placental volume of fetuses with and without chromosomal anomalies, and how important this difference could be to determine the potential value of measurement of placental volume as early marker of chromosomal anomalies.

Material and Methods: From a cohort of 1349 patients, a pilot study was conducted of nested case-controls, where, from 3D images recorded on patients who come to screening of first trimester; using the program 4D View VOCAL reconstruction was made obtaining the placental volume of 6 patients with karyotype diagnosis of chromosomal anomalies and 12 controls. Every case was paired to 2 controls based on maternal age, gestational age by CRL (Crown-Rump Length) and CRL in mm.

Using program SPSS V.15 the statistical analysis of the data was made, making statistical descriptive to the general performance of the study groups, asymmetry and kurtosis, Kolmogorov-Smirnov (K-S) and graphic PP to verify the distribution followed by the variable of interest and T-test for independent samples for mean difference.

Results: We did not complete the pilot study. However, based on the studied patients, it was found to placental volume of the sample studied that follows a normal distribution. The mean in the case group was 75.8 cm^3 SD ± 12.54 and in the control group the mean was 84.38 cm^3 with SD ± 4.02 . The T test gave a $p < 0.226$.

Conclusions: The sample size for the pilot was not reached, however, with the obtained data, the placental volume in the first trimester seems to follow a normal distribution, nevertheless, difference of mean with the results found between the population case and control cannot be assumed. The sample size for our study was limited for that reason the results cannot be conclusive and it is necessary the continuation of this project with a bigger number of samples

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las cromosomopatías, siguen siendo hoy en día un importante problema de salud en el ámbito de la medicina fetal. Aunque ha habido grandes avances en la detección temprana prenatal de estos padecimientos, continua existiendo un grupo problema que se encuentra al final del tamizaje de primer trimestre con riesgo calculado de entre 1:100 a 1:1000, en quienes es importante mejorar nuestras herramientas diagnosticas. Recientemente, se ha relacionado al volumen placentario cómo marcador para cromosomopatías, con resultados contradictorio, lo cual marca la suficiente importancia para continuar estudiándolo.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

MARCO TEORICO:

Las aneuploidias son la causa más frecuente de cromosomopatías en el humano, las cuales se encuentran en 6/1000 nacimientos de las cuales la más frecuente es la T21 con una prevalencia de 1/800. Otras trisomías autosómicas comunes incluyen la T18 con una incidencia de 1/6500 recién nacidos y la T13 (1/12,500). La incidencia de estas trisomías, incrementa dramáticamente con la edad materna y debido a que en los últimos 20 años, las mujeres tienen hijos a mayor edad, la frecuencia general de cromosomopatías va en aumento. El 95% de los embarazos con anomalías cromosómicas se pierden de manera natural entre el reconocimiento del embarazo y el término de éste. El total de las trisomía 16 terminan en aborto espontáneo, al igual que el 70-80% de las trisomías 13 y 18 y el 30%-40% de los fetos con trisomía 21.⁽¹⁾ Para el diagnóstico definitivo de cromosomopatías, las mujeres deben someterse frecuentemente a procedimientos invasivos. Aunque la biopsia de Vellosidades coriales y la amniocentesis presentan un bajo riesgo de pérdida del embarazo, la prueba prenatal ideal para Síndrome de Down (SD) no tendría que representar ningún riesgo para la embarazada y detectar 100% de los casos en el embarazo temprano sin resultados falsos positivos.⁽²⁾

Un tamizaje médico es la identificación de un subconjunto de la población general de quienes el riesgo inherente es suficientemente grande para garantizar el seguimiento con métodos invasivos de diagnóstico.⁽¹⁾ El tamizaje original para Síndrome de Down anteriormente fue la edad materna o el antecedente de un hijo afectado previamente. Cuando el diagnóstico prenatal se volvió posible en 1970 con la introducción de amniocentesis para realización de cariotipo fetal, podía detectarse el 30% de casos usando como estrategia de tamizaje la edad materna, sin embargo el 70% de los casos se perdía. Con el advenimiento del tamizaje del 2º trimestre en 1980 se ofreció a las mujeres con un bajo riesgo a priori un medio para la detección de SD mejorando la tasa de detección de esta condición. El primer marcador sérico encontrado en asociación con el Sx. de Down fue la alfa-feto proteína, y posteriormente se han encontrado otros marcadores para mejorar la el rango de detección del tamizaje.

Considerables esfuerzos de investigación han sido dirigidos hacia el tamizaje de primer trimestre para SD. Durante la última década, varios estudios han demostrado que el tamizaje efectivo para anomalías cromosómicas puede ser conseguido por la hCG-B sérica y PAPP-A junto con la translucencia nual. Cuando se combina la fracción beta de hCG libre y PAPP-A pueden detectarse hasta 63% e los casos con una tasa de procedimientos invasivos del 5%. Si adicionamos la translucencia nual se podrá conseguir un rango de detección de 82 hasta 90% con una tasa de procedimientos invasivos de 5%^(3,4,5) así, se han

incluido otros marcadores siendo en primer trimestre actualmente el tamizaje con Translucencia nuchal (TN), Hueso nasal (HN) fracción beta de la hormona gonadotrofina coriónica (B-hCG) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) las más efectivas, con un rango de detección de 90%. Con la finalidad de disminuir el porcentaje de procedimientos invasivos, se han seguido investigando nuevos marcadores que independientes que aumenten el rango de detección y disminuyan los falsos positivos para integrarlos al tamizaje de 1er trimestre, dentro de los cuales se encuentra la medición de varios marcadores ultrasonográfica cómo: hueso nasal, regurgitación tricúspide, ángulo frontomaxilar etc. Muchos de los cuales ya muestran resultados favorables, así, los rangos de detección hasta el momento y % de falsos positivos reportados son:⁽⁶⁾

MARCADOR	RANGO DETECCION %	% PROC. INVASIVOS
Edad materna (EM)	30	5
EM+B-hCG+PAPP-A 11-14SDG	60	5
EM+TN 11-14 SDG	75	5
EM+TN+HN 11-14 SDG	90	5
EM+TN+B-hCG+PAPP-A 11-14 SDG	90	5
EM+TN+HN+B-hCG+PAPP-A 11-14 SDG	97	5
EM+TN+B-hCG+PAPP-A+RT 11-14SDG ⁽⁷⁾	91.7	2.7
EM+TN+HN+B-hCG+PAPP-A +DV 11-14SDG ⁽⁷⁾	94.2	2.7
EM+AFP+E2+B-hCG 15-18SDG	60-70	5
Marcadores USG 2do trimestre	75	10-15

La propuesta más reciente en cuanto al riesgo estimado de trisomías es el de clasificar a la población en base a un riesgo inicial dado por la EM+ TN+ B-hCG+PAPP-A en las 11-14SDG en 3 grupos: 1 con riesgo mayor a 1:100 que incluye al 2% de la población general en quienes directamente se indicaría la toma de procedimiento invasivo, el 2do con riesgo de 1:100 a 1:1000 que ocupa al 16% de la población en quienes está indicado la búsqueda de otros marcadores cómo el HN, la regurgitación tricuspídea (RT) y la onda A del ducto venoso (aDV), y dependiendo del nuevo riesgo calculado se indicaría procedimiento invasivo ó no necesidad de otro tamizaje. Y la población de bajo riesgo en el grupo 3 con riesgo estimado menor de 1:1000 (82% de la población) quienes no requieren otro método de tamizaje. ⁽⁷⁾ Precisamente, es el grupo intermedio de 1:100 a 1:1000 por quienes se ha seguido intensificando la búsqueda de nuevos marcadores que me ayuden a re modificar el riesgo hacía alto o bajo riesgo. Recientemente, el volumen placentario se ha intentado asociar cómo marcador independiente de cromosopatías, lo que me permitiría incluirlo cómo parte del tamizaje de 1er trimestre. La primera medición de volumen placentario por vía ultrasonográfica fue

realizada en 1984. La técnica más común implica el movimiento en sentido vertical a través de un plano de la exhibición multiplanar, mientras que manualmente delinea el objeto de interés en un plano diferente. Esta técnica permite que el usuario realice tantos cortes como se juzguen necesarios, permitiendo mas medidas de objetos más grandes o menos regularmente formados.

Recientemente la medición rotatoria de volumen ha sido posible a través de la introducción del programa VOCAL (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis), éste permite la rotación de la base de datos del ultrasonido de 3D sobre un eje central con un número de pasos, ambos son definidos por el usuario. Hay 4 pasos de rotación, de 30º, 15º, 9º y 6º lo cual resulta en 6, 12, 20, y 30 planos que están disponibles para cada medida de volumen individual respectivamente. En estudios experimentales han demostrado que esta técnica es más sensible que la técnica multiplanar para el cálculo volumétrico de objetos con figuras irregulares, y recientemente la reproducibilidad in vivo de esta técnica ha sido demostrada⁽⁸⁾

Es por tal motivo que el desarrollo del ultrasonido de tercera dimensión ha hecho posible la medición y el cálculo de volumen fetal y placentario rápida y eficazmente y éstos se han empleado recientemente en investigaciones dirigidas al tamizaje de fetos con anomalías cromosómicas, así como a fetos con restricción en el crecimiento intrauterino y en embarazos complicados con preeclampsia.⁽⁹⁾

La reproducibilidad en la medición de volumen fetal y placentario por ultrasonido en tercera dimensión entre las 11 y 18 semanas de gestación es buena. Deurloo y cols en 2006, evalúan en 34 pacientes con embarazos entre las 11 y 18 semanas de gestación, dos operadores de forma independiente tomaron volúmenes fetales y placentarios por ultrasonido tridimensional. Lograron evaluar con éxito 97% de ambos volúmenes. La reproducibilidad intraobservador para el feto fue 0.99; 0.99 y para placenta de 0.99; 0.98 (coeficiente de correlación intra clase); también la reproducibilidad interobservador fue buena: en el feto la correlación interobservador fue de 0.98; y en placenta de 0.98. Además las variaciones en la forma de colocación del cáliper y adquisición de volumen no tuvieron efecto en el cálculo de cualquiera de los volúmenes.⁽¹⁰⁾

El tamaño placentario se ha descrito es diferente en pacientes con aneuploidias. Stoll y cols en 1998 estudió 238,942 nacimientos encontrando cerca de 400 nacimientos con Sx. De Down, en los cuales, las placentas a término eran considerablemente menores comparadas con las de embarazos no complicados. Sin embargo, de manera contradictoria, un estudio Japonés reporta mayor tendencia a placentas grandes en trisomía 21 y pequeñas en trisomía 13 y 18.^(11,13)

Aunque la T21 es la cromosopatía más frecuente y algunos marcadores séricos maternos para ésta aneuploidia tienen origen placentario, se conoce poco sobre el impacto de ésta en el desarrollo placentario. Utilizando cultivos de 46 embarazos humanos con T21 se encontró que las células del citotrofoblasto se agregan normalmente, pero se diferencian ineficientemente hacia Sincitiotrofoblasto⁽¹²⁾.

Metzenbauer y Hafner en el 2001, relacionan tamaño placentario y marcadores séricos como proteína placentaria A asociada al embarazo, y fracción beta libre de

hormona gonadotrofina coriónica. También se revisó la influencia de gravidez, paridad y tabaquismo. Evaluaron un total de 1462 embarazos, encontraron correlación entre LCC y volumen placentario ($r=0.43$, $P<0.001$). No encontraron diferencias en relación a paridad y tabaquismo. Lograron establecer correlación entre volumen placentario y PAPP-A ($r=0.28$, $P<0.001$) y fracción beta de HGC ($r=0.10$, $P<0.001$). Concluyen que la medición de volumen placentario en primer trimestre se puede evaluar en la gran mayoría de los embarazos y que el cociente placentario es un método simple para comparar placentas a diferentes edades gestacionales, además de que su correlación con marcadores bioquímicos puede refinar el tamizaje de primer trimestre ⁽¹³⁾.

Ellos mismos en el 2002, evalúan el cociente placentario (Volumen placentario/fetal) en un total de 2863 embarazos de las 10 a 13 SDG encontrando 17 pacientes (0.6%) con defectos cromosómicos, incluyendo 9 casos de T21, 4 de T 18, 2 de T 13, un caso de 45 X0 y uno de 48 XXY + 21. En 9 de 17 pacientes con cromosomopatía el cociente placentario estuvo por debajo de la percentila 10 (0.68) y la media del cociente placentario encontrado en embarazos afectados con aneuploidias (0.67) fue significativamente menor que la encontrada en embarazos no afectados (0.98)⁽¹⁴⁾.

Wegrzyn y cols en 2005 evalúan el volumen placentario en 500 embarazos únicos antes de la biopsia de vellosidades coriales entre las 11 y 13+6 SDG. 83 tuvieron cariotipo anormal. En el grupo de fetos con anomalías cromosómicas el volumen placentario no presentó una diferencia significativa en los casos de trisomía 21 y Síndrome de Turner, pero si fue más pequeño en trisomías 13 y 18. Los autores concluyen que el volumen placentario no es de utilidad como predictor de defectos cromosómicos mayores y que en los casos de trisomías 13 y 18 el menor volumen placentario probablemente sea consecuencia del inicio temprano de restricción del crecimiento intrauterino. Encontraron cambio en la media de vol. Placentario a las semana 11 12 y 13+6 muy amplios (su media a la 11 SDG fue de 51 mls con centil 5 en 31.2 y 95 en 82.4 ml) y a la semana 13+6 media de 91 mls con centil 5 en 55.7 y 95 en 147.2)⁽¹⁵⁾.

JUSTIFICACION

La detección temprana de embarazos con anomalías cromosómicas, es uno de los principales objetivos de la medicina fetal. Marcadores ultrasonográficos y bioquímicos se han utilizado con la principal intención de disminuir la tasa de procedimientos invasivos y aunque los resultados han sido exitosos, en el grupo de pacientes con riesgo posterior al primer tamizaje de entre 1:100 a 1:1000 que se catalogan como de riesgo intermedio, es necesario la búsqueda de otros marcadores ultrasonográficos independientes, que me ayuden a recatalogar a éstas pacientes cómo de bajo ó alto riesgo. Debido a que existen algunos reportes que relacionan menor tamaño placentario en placentas de recién nacidos con cromosomopatías y a que diferentes marcadores utilizados en el tamizaje de cromosomopatías tienen su origen a nivel placentario, el volumen placentario, recientemente se está tratando de introducir cómo un nuevo marcador diagnóstico para cromosomopatías, sin embargo los resultados aportados por los escasos estudios que existen al respecto son muy contradictorios, por lo que es necesaria la búsqueda de nuevos resultados en las unidades que cuentan con los recursos necesarios para éste tipo de investigación tal cómo existen en nuestro servicio.

OBJETIVOS:

-Determinar si existe diferencia entre medias de volumen placentario de pacientes embarazadas con y sin diagnóstico de cromosomopatía.

HIPOTESIS

-Existe diferencia de medias en el volumen placentario tomado a las 11-13+6 semanas de gestación entre embarazos afectados y no afectados por cromosomopatía.

CAPÍTULO 2. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

CASOS Y CONTROLES ANHIDADO EN UNA COHORTE

INTENSION CLINICA

PRUEBA DIAGNOSTICA

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes obstétricas de entre 11 y 13+6 semanas de gestación.

POBLACION ACCESIBLE

Pacientes embarazadas que acudan al departamento de medicina materno fetal del INPer a ultrasonido de 11 a 13+6 semanas de gestación.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Debido a que no tenemos una referencia bibliográfica donde me otorgue la media y medidas de dispersión del volumen placentario en fetos con y sin cromosomopatías, se plantea realizar primeramente una prueba piloto con 10 casos, para obtener la media y desviación estándar necesaria para el cálculo del tamaño de muestra para buscar diferencia de medias la cual es:

$$N = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (S)^2}{d^2}$$

Z α =Valor Z correspondiente al riesgo deseado basado en alfa

Z β =Valor correspondiente a riesgo deseado basado en el poder

S=Varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control

d=Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar.

Posteriormente en caso de encontrar diferencia de medias, se realizará el cálculo para el tamaño de muestra para prueba diagnóstica basada en sensibilidad.

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA LA COHORTE

- Pacientes con embarazos únicos entre las 11 y 13+6 semanas de gestación por LCR (45-84 mm) que acudan al departamento de Medicina materno fetal del INPer.
- Pacientes que firmen consentimiento informado

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Pacientes con embarazo gemelar
- Pacientes con diabetes pregestacional ó gestacional
- Pacientes con diagnostico de defectos estructurales fetales de causa no cromosómica.

CRITERIOR DE ELIMINACION

- Pacientes cuya grabación de volumen placentario en 3D sea de mala calidad para la reconstrucción.
- Pacientes con placentas incompletas en la grabación del volumen placentario 3D.
- Pacientes cuya resolución del embarazo no se realice en el INPer.
- Pacientes con diagnostico de defecto estructural no cromosómico posterior a entrar a la cohorte.

DEFINICION DE CASO:

Paciente de la cohorte de primer trimestre que cuente con resultado de cariotipo anormal y con medición del volumen placentario.

DEFINICION DE CONTROL:

Paciente de la cohorte de primer trimestre que cuente con resultado de cariotipo normal y con volumen placentario medido. Los criterios de pareamiento son edad materna, longitud cráneo cauda (LCC) en mm y edad gestacional por LCC.

VARIABLES EN ESTUDIO

VOLUMEN PLACENTARIO

Definición conceptual: cantidad de espacio tridimensional que ocupa la placenta y que no puede ser ocupado por otro cuerpo.

Definición operacional: medición, reconstrucción y cálculo por ultrasonido de tercera dimensión del espacio que ocupa la placenta en el útero por medio de la técnica VOCAL (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis)

Tipo de variable: cuantitativa continúa

Medición: cm³.

CROMOSOMOPATIA

Definición conceptual: Alteración de la dotación cromosómica responsable de un determinado cuadro patológico.

Definición operacional: Reporte de cariotipo tomado por amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales ó al nacimiento de trisomía 13, 18, 21, monosomía ó triploidía.

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Medición: Presente/Ausente.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

A Todas las pacientes que acuden al departamento de medicina fetal a realización de ultrasonido de primer trimestre, se les invita a participar en la cohorte de primer trimestre autorizando su participación mediante firma de consentimiento informado. Durante tal estudio se realiza por médicos fetales certificados por la fetal medicine fundation la medición de marcadores ultrasonográficos de primer trimestre (translucencia nucal, hueso nasal, regurgitación tricuspídea, ducto venoso) para el cálculo de riesgo de trisomía 21, 13 y 18 así cómo la captación de volumen placentario con 3D (Ver anexo 1). Los datos recabados de capturan en una base de datos electrónica la cual actualmente está constituida por 1349 pacientes, y los bloques de volumen se almacenan en el disco duro del ultrasonido así cómo en un disco externo. Se revisaron los datos de las pacientes capturadas en el departamento de medicina fetal del INPer entre noviembre del 2006 a Junio del 2008 seleccionando a las pacientes que contaron con volumen placentario en 3D, estudio de cariotipo y consentimiento informado firmado (anexo 3). Se realizó estandarización en reconstrucción VOCAL con el programa 4D view para el cálculo del volumen placentario en 2 médicos residentes de 6to año de medicina materno fetal hasta obtener un coeficiente de correlación mayor a 0.80. Se tomaron 6 cortes con ángulo de 30° para tal reconstrucción obteniéndose el resultado de volumen en cm^3 . Se buscó mediante revisión de expedientes clínicos el desenlace perinatal de éstas pacientes así cómo el resultado de cariotipo fetal ó neonatal en quienes se haya realizado. Se seleccionó el volumen placentario de pacientes con cariotipo anormal y se eligió como caso. Se seleccionaron 2 controles por cada caso en base a edad, semanas de gestación por LCC y con resultado de cariotipo normal. Se llenó la hoja de recolección de datos. (anexo2).

ANALISIS ESTADISTICO

Una vez obtenidos los datos, Se procedió a caracterizar la muestra estudiada mediante estadística descriptiva. Se buscó la medida de tendencia central y de desviación más adecuada de acuerdo a la distribución de los datos obtenidos.

Se obtuvo la media y desviación estándar del volumen placentario en embarazos no afectados por cromosomopatía y los afectados obteniendo al final 2 grupos. Por no contar con antecedentes sobre el valor de la media y los valores de dispersión de volumen placentario en pacientes con y sin cromosomopatías se planificó realizar un piloto con 10 casos pareados con 2 controles cada uno. La finalidad del piloto una vez terminado es disponer de los datos necesarios para calcular el tamaño de muestra para buscar diferencia de medias de volumen placentario entre fetos con y sin cromosomopatías , y en éste mismo piloto para orientarnos sobre la dirección de los resultados finales calcularemos diferencia de medias con prueba de T pareada. Si posteriormente se encuentra diferencia de medias, se calculará un punto de corte mediante una curva ROC y mediante tablas de 2X2 sensibilidad, especificidad, valores predictivos y LR.

ASPECTOS ÉTICOS

Riesgo igual al mínimo

RECURSOS ECONÓMICOS

Se utilizan los equipos de ultrasonido propios del INPer para la realización de estudios dentro de la revisión rutinaria de las pacientes.

Computadora, software SPSS y material extra aportado con recursos propios del investigador.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

Hasta el momento, el protocolo se encuentra en fase de captación de volúmenes placentarios para completar un tamaño de muestra adecuado. De las 1349 pacientes captadas en la base de datos de la cohorte de primer trimestre de julio del 2006 a junio del 2008, se encontraron 7 pacientes con diagnóstico de cromosomopatía por cariotipo (0.51%). En 5 pacientes el diagnóstico por cariotipo se hizo prenatalmente en uno posnatal y una paciente no se incluyó en el estudio por no tener volumen placentario guardado en el ultrasonido de primer trimestre. Las características del grupo CASO fueron:

Característica	Edad	LCC	SDG/LCC	Cariotipo	Peso R/N	Gesta	Antecedente Cromosomopatía	Raza
Caso 1	33	70.5	13.2	T21	2530	4	No	Mestiza
Caso 2	37	83.8	14.2	T21	2950	3	No	Mestiza
Caso 3	40	63	12.5	T21	a*	4	No	Mestiza
Caso 4	44	77	13.6	T13	a*	5	No	Mestiza
Caso 5	44	77	13.6	T21	a*	3	No	Mestiza
Caso 6	39	53	12	T21	a*	4	No	Mestiza

a*= Interrupción antes de las 20SDG por solicitud de la paciente.

LCC= Longitud cráneo cauda (mm)

SDG/LCC= Semanas de gestación calculadas por longitud cráneo cauda

Peso R/N= Peso al nacimiento

Se realizó un pareo de 2 controles con cariotipo normal por cada caso en base a Edad materna, semanas de gestación por LCC, LCC en mm, antecedente de cromosomopatía y raza. Las características generales de éstas 12 pacientes fueron:

CONTROL	CASO	EDAD	LCC	SDG	PESO R/N	GESTA	ANTEC. CROMOSOMOPATIA	CARIOTIPO	RAZA
								46XY	
1	1	35	70.7	13.2	3180	2	No	AMN	Mestiza
2	1	33	70.8	13.2	3180	1	No	46XY BVC	Mestiza
								46XY	
1	2	40	78.1	13.6	3045	2	No	AMN	Mestiza
								46XX	
2	2	38	77.9	13.6	3355	1	No	AMN	Mestiza
								46XY	
1	3	38	76.7	13.6	2825	4	No	AMN	Mestiza
								46XY	
2	3	39	77.8	13.6	3306	1	No	AMN	Mestiza
								46XX	
1	4	37	63.4	12.5	3262	3	No	AMN	Mestiza
								46XX	
2	4	41	63.2	12.5	2852	3	No	AMN	Mestiza
								46XX	
1	5	36	82.5	14.1	2200	2	No	AMN	Mestiza
								46XX	
2	5	38	82.5	14.1	3240	2	No	AMN	Mestiza
								46XY	
1	6	37	67.7	12.1	3365	2	No	AMN	Mestiza
								46XX	
2	6	38	53.6	12	2932	4	No	AMN	Mestiza

AMN= Amniocentesis

BVC= Biopsia de vellosidades coriales

SDG/LCC= Semanas de gestación por longitud cráneo/cauda.

Todas las pacientes incluidas tanto en los casos como controles son de raza mestiza y sin antecedente de hijo con cromosomopatía. Se aplicaron medidas de tendencia central (media y mediana), de dispersión (Desviación estándar) a los casos y controles para las variables Edad materna, longitud cráneo cauda y

semanas de gestación por longitud cráneo cauda encontrando los siguientes resultados:

CASOS (6)			CONTROLES (12)	
VARIABLE	MEDIA	DE	MEDIA	DE
EDAD	39	+4	37	+2
LCC	70.7	+ 4.23	72	+ 8.84
SG/LCC	13	+1	13.1	+1

Se obtuvo la asimetría y curtosis de la variable volumen placentario esperando encontrar valores de cero si suponemos que la variable sigue una distribución normal.

Estadísticos

VOLUMEN PLACENTARIO		
N	Válidos	12
	Perdidos	6
Asimetría		-.477
Error típ. de asimetría		.637
Curtosis		.101
Error típ. de curtosis		1.232

Como encontramos valor de asimetría negativo lo que nos sugiere que los valores tienden a estar a la derecha con una cola delgada hacia la izquierda y curtosis positiva lo que sugiere apuntamiento en el centro, por lo que posteriormente para darnos una idea de si la distribución de la variable volumen placentario sigue una distribución determinada, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S) cuyo resultado fue:

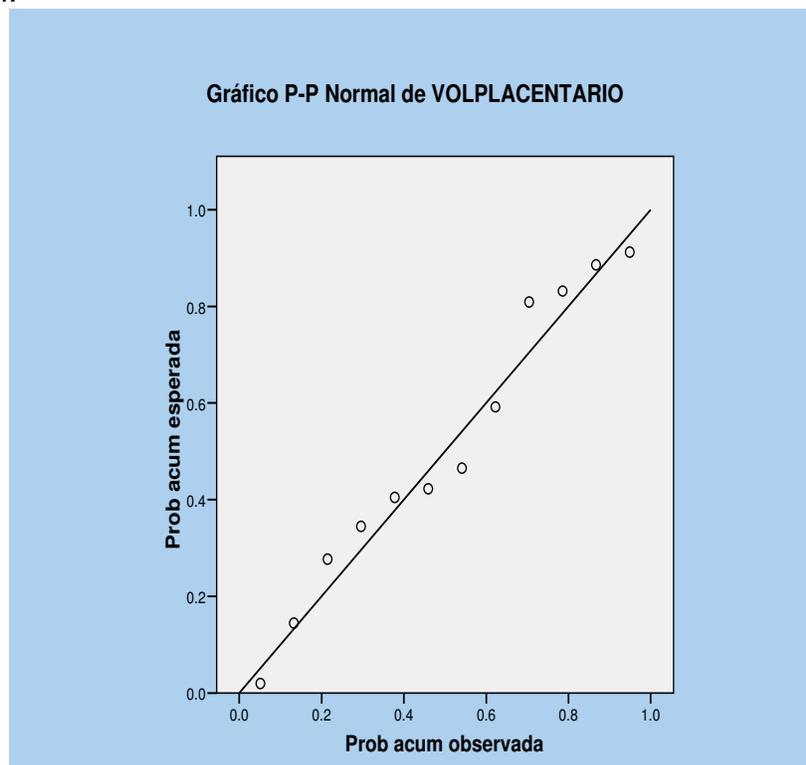
Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		VOL. PLACENTARIO
N		12
Parámetros normales(a,b)	Media	84.3843
	Desviación típica	13.94221
Diferencias más extremas	Absoluta	.143
	Positiva	.118
	Negativa	-.143
Z de Kolmogorov-Smirnov		.494
Sig. asintót. (bilateral)		.968

a La distribución de contraste es la Normal.

b Se han calculado a partir de los datos.

Encontrando para el tipo de distribución normal: Z de K-S = 0.494 $p \leq 0.968$ por lo que si sigue una distribución normal. Se aplicó también un gráfico de P-P para visualmente comprobar que sigue una distribución normal el que se muestra a continuación:



Si la tendencia anterior continúa al completar el tamaño de muestra para la muestra piloto y alcanzar el tamaño de muestra para diferencia de medias, en el análisis estadístico para comparación de medias se utilizará prueba paramétrica: Prueba de T para muestras independientes. Se aplicó en nuestro estudio piloto hasta el momento resultando:

Estadísticos de grupo

Cromosomopatía		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VOLTOTAL	Si	6	75.8622	12.54351	5.12086
	No	12	84.3843	13.94221	4.02477

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias							
		F	Sig. Superior	T	gl Superior	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias		Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
							Inferior	Superior		Inferior	Superior
VOL TOTAL	Se han asumido varianzas iguales	.016	.902	-1.261	16	.226	-8.52217	6.760	6.760	-22.85343	5.80910
	No se han asumido varianzas iguales			-1.308	11.151	.217	-8.52217	6.513	6.513	-22.83401	5.78967

Debido a que la prueba de Levene fue de 0.016 $p \leq 0.902$ (mayor a 0.05) se puede asumir que las varianzas sean iguales por lo que se tomaron los valores de la fila superior. Encontramos el valor de T en -1.261 y una $p \leq 0.226$ por lo que no existe una diferencia significativa entre medias. Se sometió entonces a prueba

no parametrica para muestras independientes: U de Mann-Whitney encontrando el mismo resultado: $p \leq 0.302$

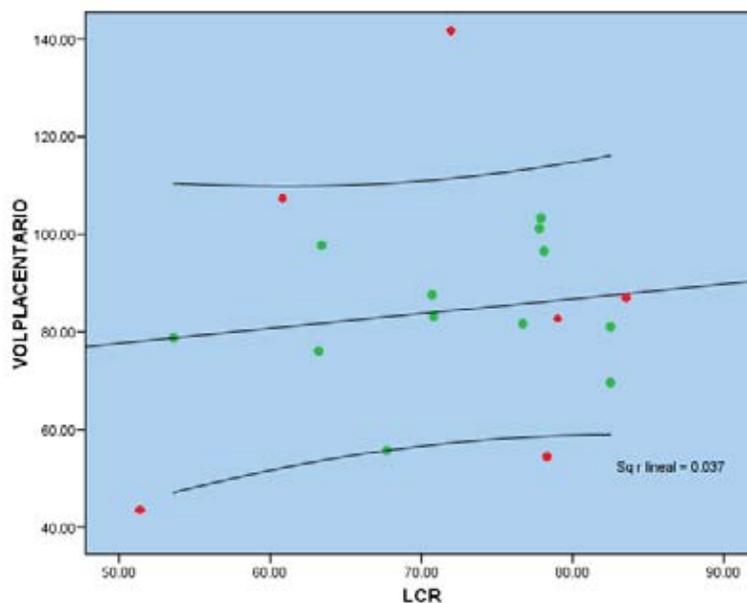
Estadísticos de contraste(b)

	VOLTOTAL
U de Mann-Whitney	25.000
W de Wilcoxon	46.000
Z	-1.031
Sig. asintót. (bilateral)	.302
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.335(a)

a No corregidos para los empates.

b Variable de agrupación: CARIOTIPO

Se presenta en seguida un grafico de dispersión de puntos con ajuste lineal IC 95% para visualmente ubicar la distribución de casos y controles:



- caso
- control

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

La medición 3D con reconstrucción VOCAL de volumen placentario en primer trimestre está siendo recientemente investigado para su aplicación clínica en padecimientos tales como preeclampsia, RCIU y para el tamizaje de cromosomopatías. En lo referente a éste último punto, únicamente se encuentran en la literatura 3 estudios previos que han mostrado resultados contradictorios y uno sólo de ellos ha empleado únicamente el volumen placentario, ya que los 2 primeros realizaban su análisis a partir de cociente placentario (LCR/Vol. placentario). La técnica obtención de la reconstrucción VOCAL 3D en nuestro estudio, difiere de la realizada por anteriores autores donde realizaban secciones paralelas de 1cm de grosor y en el estudio de Wegrzyn y cols emplearon 12 secciones con giros de 15°. Aunque hay alguna evidencia de estudios in vitro de que la estimación de volúmenes de objetos irregulares tales como la placenta con VOCAL puede ser más exacta, al ser una medida subjetiva, sigue la controversia en cuan estandarizados estamos sobre la reconstrucción del volumen y que tanto nos refleja nuestra medición el volumen real de la placenta.

En nuestra población, se encontró una prevalencia de diagnóstico de cromosomopatías en 1er trimestre del 0.51% similar a los reportes de la literatura que fluctúan del 0.2 al 0.6% de diagnóstico de cromosomopatías.

El volumen placentario se ha reportado muestra una distribución ascendente conforme aumenta la longitud cráneo-cauda, y ha demostrado tener una distribución normal, lo cual también coincide con lo encontrado en nuestro piloto hasta el momento; La media en el grupo caso fue de 75.8 cm³ con DE +- 12.5 y en el grupo control la media encontrada fue de 84.38 cm³ con DE+- 13.94. La diferencia de medias fue de 8.5 cm³ lo cual pareciera indicar tendencia a menores volúmenes placentarios en fetos con cromosomopatía, sin embargo, tal vez debido al tamaño de muestra tan pequeño con el que pudimos contar, no logramos encontrar diferencia de medias en la distribución de los casos y controles ni logramos reunir el número necesario de pacientes para obtener a partir del piloto la media y desviación estándar que nos auxiliara en el cálculo del tamaño de muestra para diferencia de medias. En cuanto a trisomía 21, estudios previos han mostrado la misma falta de diferencia entre medias de volumen de los grupos, sin embargo Wegrzyn y cols reportan si diferencia entre población con trisomía 13 y 18 y controles mostrando volúmenes más pequeños en los casos atribuyendo esto probablemente a la presencia en éstas dos cromosomopatías con gran frecuencia de RCIU de inicio temprano. En nuestra investigación una sola paciente tuvo cariotipo positivo para trisomía 13 y su volumen placentario fue de 89.399 cm³ muy cercano a la media de los controles. Los restantes 5 casos fueron todos con diagnóstico de trisomía 21 y sólo uno de ellos se alejó de la media con un volumen placentario de 139.394 cm³ resultados similares a los encontrados por otros autores donde no se ha encontrado diferencia significativa entre casos de trisomía 21 comparados con pacientes con embarazo normal.

CAPITULO 5. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, que el cálculo de volumen placentario 3D mediante reconstrucción VOCAL, aún con el pequeño tamaño de muestra para el piloto, nos podemos dar una idea que la distribución de los datos es normal.

Aun asumiendo los resultados encontrados por otros autores en cuanto a no utilidad del volumen placentario para el tamizaje de trisomía 21 y probable utilidad para T13 y 18, el tamaño de muestra que obtuvimos en éste estudio piloto no fue suficiente para poder obtener medidas de tendencia central y dispersión aceptables para el cálculo del tamaño de muestra para encontrar una diferencia de medias por lo que no podemos ser concluyentes en cuanto a la no diferencia en el volumen placentario entre pacientes con y sin T21 y al solo tener un caso con T13 definitivamente no podemos emitir juicio alguno y resulta de suma importancia la continuación de éste proyecto primero aumentando el número de casos para nuestra prueba piloto y posteriormente para alcanzar el tamaño de muestra necesaria para poder realizar análisis estadísticos con significancia relevante.

La obtención de volúmenes placentarios en pacientes que acuden a tamizaje de primer trimestre continúa día con día por lo que se espera en un futuro cercano contar con el número de pacientes necesario para poder obtener resultados concluyentes, y así dependiendo de éstos resultados, se encontrar diferencia entre pacientes con y sin cromosomopatías, se pueda continuar con la validación del volumen placentario cómo parte del tamizaje de cromosomopatías.

CAPÍTULO 6. ANEXOS

ANEXO 1

TÉCNICA DE MEDICIÓN

Se realizara la medición del volumen placentario con un equipo de alta resolución General Electric Voluson 730 Expert, GE Medical System 78, Buc, France, con transductores abdominales curvilineales de multifrecuencia de 3.5-5 MHz.

El estudio será realizado por los médicos adscritos y residentes de 6to año previamente estandarizados del servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología.

Con la paciente en posición de decúbito dorsal, en ausencia de movimientos fetales y maternos, se identificará al feto en un plano medio sagital obtenido en la medición de LCR y simultáneamente será medido el mismo.

Posteriormente el sitio de implantación placentaria se determina por ultrasonido 2D modo tiempo real con transductor de volumen de 3.5MHz.

El ángulo de barrido se ajusta a 85° y se dirige perpendicular a la base placentaria. El plano escaneado paralelo al área de unión placentaria se elige en el cual la superficie mayor placentaria se visualiza.

Con la técnica VOCAL (Virtual Organ Computer- aided Analysis) se utiliza para obtener una secuencia de 6 secciones de la placenta, de una después de una rotación de 30° de la previa. En cada uno de los 6 planos el contorno de la placenta se dibuja manual, con cuidado de excluir la pared uterina.

Esto se logra con el mismo transductor, que es capaz de grabar y guardar todos los elementos de volumen en 3 segundos.

El tamaño de este escaneo de volumen se ajusta de acuerdo al tamaño placentario. El proceso se repite hasta que una imagen satisfactoria de la placenta entera se observe.

Por lo menos 6 porciones se miden en cada placenta. El volumen es calculado automáticamente por las áreas dibujadas, con la siguiente formula incluida en los equipos:

$$V = \sum (A_j + A_{j-1}) \times (d_j - d_{j-1})$$

(A= área, d= distancia entre 2 áreas).

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES
DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL
**PROTOCOLO: Cálculo 3D VOCAL de volumen placentario cómo
marcador diagnostico de cromosomopatías**

Nombre _____ Edad _____

Registro _____ Peso _____ Talla _____ IMC _____

Raza _____

Edad gestacional por LCR _____

G: _____ P _____ A _____ C _____

Cariótipo pré ó postnatal? Si () No ()

T21: si() No() T13: Si() No() T18:Si () No()

Otro: Especifique _____

VOLUMEN (cm ³)	PLACENTARIO	
-------------------------------	-------------	--

ANEXO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO: Cálculo 3D VOCAL de volumen placentario cómo marcador diagnostico de cromosomopatías

Usted está siendo invitada a participar en el estudio llevado a cabo por el servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología, en el cual por medio de un ultrasonido 3D se evaluará el volumen placentario cómo marcador diagnostico de Síndrome de Down y otros síndromes como la trisomía 13 y 18

Procedimientos

Si yo acepto participar en el estudio:

- 1, Responderé preguntas sobre mi historia médica, durante un tiempo aproximado de 5 minutos.
2. Me realizarán un ultrasonido para revisión de mi bebé, de primer trimestre, donde se hará una evaluación general, posteriormente la medición del volumen placentario que busca el estudio, lo cual tomará aproximadamente 5 minutos.

Beneficios

Es posible que no se produzca beneficio directo alguno para mí en participar en el estudio, Se me hará un estudio de ultrasonido donde podrán los médicos del Instituto estudiar el volumen placentario, permitiendo conocer su valor en el diagnostico de algunas alteraciones cromosómicas.

Riesgos

Debido a que se realizará ultrasonido 3D, el estudio es considerado como riesgo igual al mínimo.

Confidencialidad

Con excepción de esta revelación toda información obtenida en este estudio será considerada confidencial y será usada sólo a efectos de investigación. Mi identidad será mantenida confidencialmente.

Preguntas

_____ colaborador en la investigación, ha discutido esta información conmigo y se ha ofrecido a responder mis preguntas. Si tengo más dudas, puedo ponerme en contacto con él en el teléfono 55 20 99 00 Ext. 112-114.

Derecho a Rehusar o abandonar

Mi participación en el estudio es enteramente voluntaria y soy libre de rehusar a tomar parte o a abandonar en cualquier momento, sin afectar ni poner en peligro mi atención médica futura.

Consentimiento

Consiento en participar en este estudio. He tenido la oportunidad de leerlo. Se me ha proporcionado información suficiente acerca de todo lo referente al estudio, han respondido todas mis preguntas y me han otorgado información complementaria del proyecto y me han dado tiempo para tomar mi decisión.

MEXICO, D. F a _____ de _____ del _____

Nombre y firma del paciente.

Nombre y firma del médico

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

CAPÍTULO 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spencer K. Aneuploidy screening in the first trimester. *Am. J Med Genet Part C Semin Med Genet* 145C: 18-32 (2007).
2. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am. Journal of Obstetrics and Gynecology* (2004); 141:45-67.
3. Haddow J, Palomaki G, Knight G, Williams J, Miller W, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *NEJM* 2008; 338:14:955-960.
4. Rosen T, D'Alton M, Down syndrome screening in the first and second trimesters: What do the data show?. *Seminars in Perinatology* 2005;29:367-375.
5. Dugoff L, Hobbins J, Malone F, Poter T, Luthy D, Comstock C. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;191: 146-51.
6. Nicolaides K.H. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313-321.
7. Nicolaides K.H, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first trimester screening for trisomy 21 in 75,821 pregnancies: Results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221-226.
8. Guimaraes HA, Linhares L, Araujo E, Rodrigues C, Marcondes L XI VOCAL (eXtended Imaging VOCAL): a new modalito for three-dimensional sonographic volume measurement. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:95-97
9. Deurloo K, Spreeuwenberg M, Rekoert M, Van Vugt J. Reproducibility of 3-Dimensional Sonographic Measurements of Fetal and Placental Volume at Gestational Ages of 11-18 Weeks. *Journal of Clinical Ultrasound* 2007;35:125-32
10. Thame M, Osmond C, Bennett F, Wilks R, Forrester T. Fetal growth is directly related to maternal anthropometry and placental volume. *European Journal of Clinical Nutrition* 2004; 58, 894–900
11. Stoll C, Alembik Y, Roth MP. Study of Down Syndrome in 238,942 consecutive births. *Ann Genet* 1998; 41:44-51.

-
-
12. Pidoux G, Guibourdenche J, Frenco J-L, Gerbaud P, Conti M, Luton D., Muller F, Evan-Brion D. Impact of trisomy 21 on human trophoblast behavior and hormonal function. *Placenta* 2004;25 supplement A. *Trophoblast research*;18:S79-S84
 13. Metzenbauer M, Hafner E. Three dimensional ultrasound measurement of the placental volume in early pregnancy: method and correlation with biochemical placenta parameters. *Placenta* 2001; 22:602-605
 14. Metzenbauer M, Hafner E, Schuchter K, Philip K. First trimester placental volume as a marker for chromosomal anomalies: preliminary results from an unselected population. *Ultrasound obstet gynecol.* 2002; 19: 240-242
 15. Wegryn P, Faro C, Falcon O, Peralta FA, Nicolaides H. Placental volume measured by three dimensional ultrasound at 11 to 13.6 weeks of gestation: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26: 28-32