

3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

“SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL PLIEGUE
NUCAL EN LA DETECCIÓN DE
CROMOSOMOPATÍAS”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA MATERNO-FETAL

PRESENTA:

HÉCTOR OVIEDO CRUZ

DR. MARIO E. GUZMÁN HUERTA

TUTOR:

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

MÉXICO, D.F.

2002



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

*Ο ΒΙΟΣ βραχυς,
η δε τεχνη μακρη,
ο δε καιρος οξυς,
η δε πειρα σφαλερη,
η δε κρισις ξαλεπη...*
(Hipócrates, ΑΦΟΡΙΣΜΟΝ)

Nihil est in intellectu quod non fuerit in sensu.
(Locke, s. VII)

Excipe:nisi ipse intellectus.
(Liebnitz, s. VII/VIII)

DEDICATORIA

Mi Sangre: Héctor, Laura, Marco y Alejandro...

Fuente Inagotable de Fortaleza e Inspiración.

AGRADECIMIENTOS

A mis Maestros y Amigos Sandra, Berenice, Luis Manuel y Mario.

A los Compañeros y Amigos Víctor, Ernesto, Silvia y Francisco.

***“Om Namah Shivaaya
Shivaaya namaha,
Shivaaya namah om
Shivaaya namaha, namaha Shivaaya
Shambhu Shankara namah Shivaaya,
Girijaa Shankara namah Shivaaya
Arunaachala Shiva namah Shivaaya”***

(KRISHNA DAS)



DR. RUBÉN BOLAÑOS ANCONA
DIRECTOR DE EDUCACIÓN PROFESIONAL

DR. CARLOS NERI MÉNDEZ
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN PROFESIONAL

DR. MARIO E. GUZMÁN HUERTA
PROFESOR TITULAR

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
TUTOR



SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN PROFESIONAL
FACULTAD DE EDUCACIÓN
Y...

ÍNDICE

ANTECEDENTES	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
OBJETIVOS	6
MATERIAL Y MÉTODO	7
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFÍA	23



ANTECEDENTES

Las anomalías en la nuca de los fetos, como marcadores para aneuploidía se han descrito desde 1966^(1,2). En 1985 se tiene el primer reporte específico de la asociación entre el engrosamiento del tejido blando en la cara posterior del cuello y la aneuploidía^(2,3).

Se ha considerado por algunos⁽¹⁾ que un desarrollo linfático anormal conduce a obstrucción, con acumulación de líquido en el pliegue cutáneo posterior del cuello, causando una membrana que por ultrasonido se observa separada, la cual sería la anomalía detectada en el primer trimestre; al continuar el embarazo, cuando la colección de líquido se resuelve, puede dejar un pliegue o engrosamiento nual, que correspondería al marcador del segundo trimestre.

Otros autores⁽³⁾ concuerdan con que se trata de edema del tejido subcutáneo en el plano sagital del cuello, pero que debe distinguirse de otros cúmulos de líquidos, difiriendo de lo previamente dicho.

Del grupo de Framington en Connecticut⁽⁴⁾, se publica la correlación entre el incremento en el pliegue nual con la hCG positiva para la trisomía 21, sugiriendo un mismo proceso fisiopatogénico para ambos.

La definición operativa del pliegue nual^(1,2) se refiere al engrosamiento de la piel de la nuca al nivel del cerebelo, en un plano axial modificado, medido desde

la tabla externa del cráneo hasta el margen externo del pliegue cutáneo. Aunque en algunas publicaciones se han utilizado algunas diferencias, se considera tradicionalmente como anormal en un feto entre las 14 y 22 semanas de gestación, cuando la medición es de un grosor $> 6 \text{ mm}^{(1-3,5-7)}$.

La aneuploidía más frecuentemente asociada a un pliegue nucal engrosado es la trisomía 21^(1-5,6-9), pero hay otras como diversas trisomías, deleciones, traslocaciones, triploidía y síndrome de Turner^(1,3). También para fetos con edema nucal y complemento cromosómico normal^(1,3), se ha reportado mal pronóstico, en algunos casos por displasia esquelética, síndrome génico y defectos cardiacos.

El pliegue nucal engrosado se considera un marcador ultrasonográfico del segundo trimestre para trisomía 21 que es reproducible, con una habilidad predictiva que es independiente de otros marcadores^(3,6-8). De acuerdo con una encuesta⁽¹⁰⁾ entre perinatólogos, es uno de los más usados.

Entre los estudios^(3,7) que investigaron diferencias en la medición entre fetos euploides y trisómicos existen resultados controvertidos, así como entre los trabajos^(2,7,11) que evaluaron la relación entre el pliegue nucal y la edad gestacional, que tienen resultados no consistentes y reportan coeficientes de correlación con una fuerza de media a baja. De ahí que para algunos no existe un consenso de su fuerza predictiva.

La sensibilidad en los estudios^(3,5-7,9,12) para detectar síndrome de Down varía desde el 7% al 87.4% y la tasa de falsos positivos va desde el 0% al 9%.

Existen dos documentos^(3,5) que resumen diversos estudios para reportar una sensibilidad promedio del 33% y del 34% y una tasa promedio de falsos positivos del 0.5%.

En un meta-análisis reciente⁽⁶⁾ se exploraron las posibles razones de inconsistencia entre los estudios, no encontraron relación entre sensibilidad y especificidad, ni diferencias significativas en la sensibilidad basadas en el tamaño del estudio; pero sí en el diseño y la forma de evaluar separadamente o en combinación con otras anomalías estructurales fetales, siendo menor la sensibilidad en estudios que evaluaron al marcador de manera aislada.

Sin embargo, debe recordarse que las alteraciones estructurales tienen un significado diferente al de los marcadores ultrasonográficos. De manera global, se ha dicho⁽¹³⁾ que hasta un 60% de los fetos con trisomía 21 tendrán al menos una alteración detectada por ultrasonido, ya sea un defecto estructural mayor o un marcador menor. Se ha reportado que hasta 28 de cada 100 fetos del segundo trimestre con trisomía 21 tendrán anomalías estructurales mayores demostrables⁽⁵⁾; la más común fue la cardiopatía congénita (10/28, o sea 35%), seguida por la ventriculomegalia cerebral, el higroma quístico, el hidrops, el hidrotórax, el onfalocelo, la atresia duodenal y anomalías de las extremidades.

Una explicación alternativa a las inconsistencias sería la técnica. Las fuentes de error pueden provenir del ángulo del transductor o de la posición del cuello fetal⁽²⁾; ésta diferencia dada por la posición, aunque tiende a ser menor al avanzar la edad gestacional, al mismo tiempo las mediciones se aproximan al margen del punto de corte, donde tendría mayor relevancia.

Sin considerar estos factores, diversos autores han recurrido a diversos tratamientos de los datos como considerar las mediciones como variables continuas y construir curvas ROC, tablas de razones de verosimilitud e incluso múltiplos de la media^(6,7,11); sin embargo, estos métodos requieren validación.

La posibilidad de incorporar esta prueba en la práctica clínica crea la necesidad de conocer con precisión las características de la misma, para poder planear las estrategias de tamizaje y poder brindar asesoramiento adecuado^(6,8).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El pliegue nucal engrosado se considera un marcador ultrasonográfico del segundo trimestre para trisomía 21 que es reproducible, con una habilidad predictiva que es independiente de otros marcadores. Sin embargo, no hay consenso entre los reportes en cuanto a esta fuerza predictiva. La sensibilidad en los estudios varía ampliamente y la tasa de falsos positivos también, aunque en menor magnitud. Para estas discrepancias se han adjudicado razones del diseño del estudio, técnicos y el error de evaluarlo de manera combinada con otros marcadores ultrasonográficos.

Aunque algunos autores han calculado la sensibilidad y la especificidad promedios de entre diversos estudios, las diferencias de diseño, técnica y evaluación combinada entre los mismos, hacen que dichos valores no representen necesariamente los mejores estimados.

Esta medición está incorporada dentro de la evaluación del ultrasonido de nivel II en el INPer, por lo que se justifica que estudiemos su desempeño.

OBJETIVOS

Determinar la sensibilidad y la tasa de falsos positivos de un pliegue nucal > 6mm entre las 14 y las 22 semanas para identificar a fetos con cromosopatías.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Transversal.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Embarazadas atendidas en el INPer entre las 14 y las 22 semanas.

UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Expedientes de las embarazadas en quienes se realizó US de nivel II entre las 14 y 22 semanas que tengan estudio citogenético fetal.

MÉTODOS DE MUESTREO

No probabilístico, de casos consecutivos.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se realizó cálculo para tamaño de la muestra debido a la rareza del evento, se tomó un año para tratar de estimar la frecuencia de cromosomopatías en las pacientes que se atienden en el Instituto y se buscaron los más casos posibles con cromosomopatías cuyos expedientes estuvieron disponibles. Con los valores obtenidos, se traspolarán los resultados con diferentes prevalencias.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Expedientes de las embarazadas que fueron vistas en US de nivel II entre las 14 y 22 semanas, que tienen consignada la presencia o ausencia de un pliegue nucal engrosado y que cuentan con resultado de cariotipo fetal.

VARIABLES

1. *Pliegue nuczal engrosado*

Definición conceptual: Edema del tejido subcutáneo en el plano sagital del cuello.

Definición operativa: Engrosamiento de la piel de la nuca al nivel del cerebelo, en un plano axial modificado, medido desde la tabla externa del cráneo hasta el margen externo del pliegue cutáneo (*figura 1*), anormal en un feto entre las 14 y 22 semanas de gestación, cuando la medición es de un grosor > 6 mm.

Nivel de medición: Presente o ausente.

Figura 1. Medición del pliegue nuczal.



http://www.sickkids.on.ca/FetalCentre/Images/example_4.jpg

2. *Cromosomopatía*

Definición conceptual: Grupo de enfermedades relacionado con las variaciones del número o la estructura en la población normal de cromosomas.

Definición operativa: Estudio de cariotipo fetal con resultado anormal, incluyendo alteraciones estructurales y numéricas.

Nivel de medición: Presente o ausente.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó una revisión de expedientes de las pacientes atendidas en el INPer con US de nivel II del segundo trimestre y resultado de cariotipo fetal, ya que éste se tomó como el estándar para determinar la sensibilidad y la tasa de falsos positivos de un pliegue nucal engrosado ($> 6\text{mm}$) como marcador de cromosomopatías.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se construyó una tabla de 2×2 para el cálculo de sensibilidad y especificidad. La prueba diagnóstica es la medición del pliegue nucal, considerándola positiva cuando fue mayor a 6 mm; el estándar de oro es el cariotipo fetal, considerándolo positivo ante la presencia de alguna cromosomopatía. Debido a que las características de la prueba son proporciones, se calcularon sus intervalos de confianza del 95%.

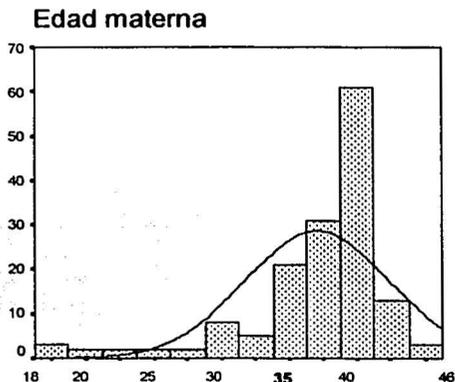
ASPECTOS ÉTICOS

Con riesgo menor al mínimo, ya que sólo se revisaron expedientes. No requiere hoja de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se revisaron 153 expedientes de pacientes con embarazos únicos en quienes se realizó ultrasonido de nivel II y que fueron sometidas a amniocentesis con estudio citogenético entre el segundo trimestre. Se captaron los sujetos de estudio de manera consecutiva durante un año para estimar una frecuencia de cromosopatías entre las pacientes que se realizan amniocentesis, y se contaron 140 amniocentesis durante ese tiempo, desde el 3 de abril 2001 al 29 de abril 2002. Para el resto de esta muestra, no corresponden a casos consecutivos.

Figura 2. Distribución De Frecuencias Para Edad Materna.



Las edades de las madres (*figura 2*) estuvieron comprendidas entre los 18 y los 46 años cumplidos, con una mayor frecuencia para los 40 años; se tuvo una

mediana de 39 años y el rango intercuartílico se situó entre los 36 y los 39 años. Sólo 25 de ellas (16.3%) fueron de edades menores a los 35 años, haciendo al 83.7% (128), la mayoría, del grupo de edad avanzada.

El número máximo de gestaciones fue de siete, 24 pacientes (15.7%) eran primigrávidas, 41 (26.8%) secundigestas y 88 (57.5%) multigestantes. Casi la mitad, 75 de ellas (49.0%) ya habían tenido de 1 a 5 partos previos; se contaron 67 (43.8%) con al menos un aborto y sólo 5 (3.3%) tuvieron de 3 a 4 abortos previos. En 56 mujeres (36.6%) existía el antecedente de 1 a 3 cesáreas previas.

En la *tabla 1* se ve la distribución de frecuencias de los motivos de envío a amniocentesis, divididas según fueron con edad materna avanzada (EMA) o no.

Tabla 1. Motivo de envío a amniocentesis.

En \geq 35 años	n = 128	n = 25	En < 35 años
Sólo EMA	111		
EMA+Hijo previo	7	10	Hijo previo
EMA+Hallazgos US	4	8	Hallazgos US
EMA+TMS*	4	2	TMS
EMA+Portadora	2	1	Portadora
		2	Para sexo fetal
		1	Estudio molecular
		1	Historia familiar

* TMS = Triple marcador sérico.

Las edades gestacionales estuvieron comprendidas entre las 14 semanas-6 días y las 22 semanas-6 días, con una mediana de 18 semanas y el rango

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

intercuartílico entre 17 y 20 semanas.

En 11 fetos (7.2%) se registró un pliegue nucal engrosado (> 6 mm), siendo las medidas en éstos desde 6.3 mm hasta los 10.4 mm. Para los 142 que no tuvieron el marcador, la medida estuvo entre 2.0 y 6.0 mm.

En un total de 12 fetos (7.8%) se describen diversos hallazgos ultrasonográficos, que son los que siguen: cisterna magna amplia (n=1, 0.7%), quistes de los plexos coroides (n=4, 2.6%), ventriculomegalia (n=2, 1.3%), dilatación pielocalicial (n=3, 2.0%), arteria umbilical única (n=2, 1.3%), líquido amniótico aumentado (n=4, 2.6%) o disminuído (n=8, 5.2%) y otros (n=19, 12.4%) incluyendo encefalocele, holoprosencefalia, alteraciones faciales, esqueléticas, de columna, de posición de extremidades, polidactilia, cardiopatías, gastrointestinales y del sistema urinario.

No hubieron pérdidas relacionadas con el procedimiento y sólo se reportaron 6 pacientes (3.9%) con molestias que cedieron espontáneamente, en cuatro fue actividad uterina en las primeras 24 horas y en 2 se consignaron pérdidas transvaginales transitorias.

En todas las muestras se obtuvo un resultado, el cual fue normal en 138 (90.2%), incluyendo a 3 pacientes con inversiones pericentroméricas en el cromosoma 9, que se incluyeron en este grupo, porque no se espera alteración

estructural fetal. Como información adicional, en 33 de ellas se reportaron polimorfismos normales.

Tabla 2. Cariotipo anormal.

Aberración		n = 15 (no.)	Porcentaje (%)
De número	+21	6	40.0
	+18	3	20.0
	+13	1	6.7
	47XYY	1	6.7
	69XXY	1	6.7
De estructura	rob	2	13.3
	del	1	6.7

En 15 fetos (9.8%) se encontraron alteraciones cromosómicas. En la *tabla 2* se presentan. En doce fueron alteraciones de número y en tres, estructurales.

Se evalúan a continuación (*tabla 3*), las características de la prueba.

Tabla 3. Tabla de 2x2 para pliegue nucal y cromosomopatía.

		Cromosomopatía		
		+	-	
PN > 6 mm	+	4	7	11
	-	11	131	142
		15	138	153

Se encuentra una sensibilidad de 26.7%, especificidad de 94.9%, para estos valores estimados, se calculó su intervalo de confianza del 95%; con los resultados que se presentan en la *tabla 4*. En la misma tabla se presentan los

valores predictivos positivos y negativos con sus intervalos de confianza del 95% para cromosomopatía en esta muestra.

Tabla 4. Características de la prueba.

Característica	Valor (%)	IC ₉₅
Sensibilidad	26.7	4.3-49.1
Especificidad	94.9	91.2-98.6
Valor predictivo positivo	36.4	8.0-64.8
Valor predictivo negativo	92.3	87.9-96.7

Para cromosomopatías en general

Entre las 140 amniocentesis realizadas consecutivamente durante un año, se encontraron 8 con cariotipo anormal, incluyendo 3 con trisomía 21 regular. De aquí que se estime una frecuencia de cromosomopatías de 5.7% (1/17) y para trisomía 21 de 2.1% (1/47).

En ese año, 118 pacientes eran de edad avanzada, con 5 fetos cromosómicamente anormales, incluyendo a los mismos 3 con trisomía 21. Para este grupo de pacientes, la frecuencia de cromosomopatías fue de 4.2% (1/24) y en especial para trisomía 21 de 2.5% (1/39).

Tabla 5. Tabla de 2x2 para pliegue nucal y trisomía 21.

		Trisomía 21		
		+	-	
PN > 6 mm	+	3	8	11
	-	3	139	142
		6	147	153

Se indagaron las características de la prueba para trisomía 21, en las *tablas*

5 y 6.

Considerando únicamente al pliegue nuczal engrosado, independientemente de otras anomalías ultrasonográficas, mostró una sensibilidad del 50.0% y una tasa de falsos positivos de 4.4% para trisomía 21. Para esta muestra, tuvimos un valor predictivo positivo de % y un valor predictivo negativo de %. Para estos valores estimados, se calcularon sus respectivos intervalos de confianza del 95%, como se muestra en la *tabla 6*.

Tabla 6. Características de la prueba.

Característica	Valor (%)	IC ₉₅
Sensibilidad	50.0	10.0-90.0
Especificidad	94.6	90.9-98.3
Valor predictivo positivo	27.3	1.0-53.6
Valor predictivo negativo	97.9	95.9-100.0

Para trisomía 21

De lo anterior, aplicando la fórmula de Bayes⁽¹⁴⁾, se calcularon los valores predictivos de un pliegue nuczal engrosado para trisomía 21 utilizando los valores estimados para sensibilidad y especificidad, para diferentes prevalencias, dependiendo de la edad materna, tomando la referencia de Hooks EB⁽¹⁵⁾ resultando la *tabla 7*.

Tabla 7. Características de la prueba.

Edad Materna	Riesgo para Síndrome de Down	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)
20	1/1667	0.6	100.0
21	1/1667	0.6	100.0
22	1/1429	0.6	100.0
23	1/1429	0.6	100.0
24	1/1250	0.7	100.0
25	1/1250	0.7	100.0
26	1/1176	0.8	100.0
27	1/1111	0.8	100.0
28	1/1053	0.9	99.9
29	1/1000	0.9	99.9
30	1/952	1.0	99.9
31	1/909	1.0	99.9
32	1/769	1.2	99.9
33	1/602	1.5	99.9
34	1/485	1.9	99.9
35	1/378	2.4	99.9
36	1/289	3.1	99.8
37	1/224	4.0	99.8
38	1/173	5.1	99.7
39	1/136	6.4	99.6
40	1/106	8.1	99.5
41	1/82	10.3	99.4
42	1/63	13.0	99.2
43	1/49	16.2	98.9
44	1/38	20.0	98.6
45	1/30	24.2	98.2
46	1/23	29.6	97.7
47	1/18	35.3	97.0
48	1/14	41.6	96.1
49	1/11	48.1	95.0

DISCUSIÓN

Aunque se incluyen mujeres con rango amplio de edades, no debe confundirse ésta con una muestra representativa de la población abierta, en todas se realizó estudio citogenético fetal ya que se trata de población de riesgo.

A pesar de que son casi 9 de cada 10 pacientes con edad materna avanzada, ésta como indicación única del estudio citogenético ocupó el 72.5%, estando presentes otros factores de riesgo, que también explican a las mujeres jóvenes incluidas a excepción de tres casos: dos para sexo fetal y uno para estudio molecular. Estos números son apreciativamente semejantes a las grandes series de casos de diagnóstico citogenético prenatal reportadas en otros lugares, como en Cuba^(16,17).

Lo anterior da cuenta de la prevalencia relativamente alta de cromosopatías, de hasta 5.7% y de 2.1% para trisomía 21, independientemente de la edad materna. Como comparación, referimos a las series ya citadas, con prevalencias de 3.35% de resultados anormales entre 4884 amniocentesis⁽¹⁷⁾ y de 3.94% anomalías entre 1191 procedimientos incluyendo 24 biopsias de vellosidades coriales⁽¹⁶⁾.

Para el análisis de los resultados, sin embargo, se toma en cuenta que existen diferentes prevalencias para la edad materna.

Se acepta que la trisomía 21 es la cromosomopatía más frecuentemente encontrada, siendo así con 6 casos entre los 15 resultados anormales, con una proporción de 0.4, proporción similar a la reportada en la serie de Quintana-Aguilar J et al⁽¹⁷⁾ del 41%. No encontramos muchas de las aberraciones cromosómicas descritas en otros reportes debido al número de casos.

El estimado de la sensibilidad del pliegue nucal considerado aislado para la generalidad de las alteraciones cromosómicas realmente es de un valor bajo. Esto ya se esperaba, por los reportes previos y porque es muy probable que varias cromosomopatías no guardan relación con la génesis del pliegue nucal engrosado. Es importante señalar que en la mayoría de los estudios sobre pliegue nucal, las características de la prueba se evalúan entre fetos con síndrome de Down y euploides, sin incluir en el análisis a otras cromosomopatías. Esto modifica el desempeño de la prueba y podría dar cuenta de algunas variaciones reportadas. Debe cuidarse el lugar que ocupan esas otras cromosomopatías en el análisis.

Al evaluar la prueba sólo para diagnóstico de trisomía 21 impresiona un mejor desempeño en cuanto a la sensibilidad, modificando muy poco a la especificidad, la cual se mantiene para ambos casos alta.

Sin embargo, estas observaciones sobre la sensibilidad de la prueba no podemos hacerlas de manera categórica, ya que los intervalos de confianza son muy amplios y el verdadero valor podría ser mucho menor o mucho mayor al

estimado, particularmente para el caso que se evalúa sólo para trisomía 21. De esta forma, podría decirse que se tiene una gran probabilidad de que la sensibilidad real de la prueba para detectar cromosopatías sea tan baja que no llegue ni al 50%. Pero decir que estimamos una sensibilidad del 50% para detectar trisomía 21, con una gran probabilidad de encontrar el valor real entre el 10 y el 90%, limita las conclusiones que se puedan obtener al respecto. El problema estriba en el número de casos con la enfermedad, debido a la rareza del evento, desde esta perspectiva. Debe seguirse la captación de pacientes para mejorar estas observaciones.

La tabla 7 se construyó asumiendo que el valor calculado es nuestro mejor estimado, pero para el caso de los valores predictivos positivos, sabemos que podrían ser considerablemente mayores o menores.

En dicha tabla, es interesante ver que aún para prevalencias bajas de síndrome de Down en edades como los 20 y 21 años que es de $1/1667$, se tiene un valor predictivo de 0.6% para una prueba positiva. Esto indicaría que entre 180 fetos con pliegue nucal engrosado de madres con esas edades sólo uno tendría trisomía 21; lo cual sería un riesgo para síndrome de Down equivalente al de una mujer de 38 años. En contraste, una prueba negativa tendría un valor predictivo prácticamente del 100%.

Para edades de 29 y 30 años, con riesgo de $1/1000$ y de $1/952$ para

síndrome de Down, los valores predictivos de una prueba positiva son de 0.9% (1/109) y de 1.0% (1/104), respectivamente; muy cerca del riesgo de una mujer de 40 años (1/106). Mientras que el valor predictivo de una prueba negativa sigue siendo alto, del 99.9% para ambas edades.

Para edades maternas de riesgo, la prueba tiene más impacto. En mujeres de 35 años, con riesgo por edad para síndrome de Down de 1/378, una prueba positiva incrementa este riesgo hasta 1/42 por un valor predictivo positivo de 2.4%. Pero una prueba negativa tiene un valor predictivo del 99.9%. A partir de aquí, los valores predictivos positivos muestran mayor aumento, hasta la edad de 49 años, de 48.1% (prácticamente de 1/2). Los predictivos negativos también muestran una disminución hasta un valor del 95.0% en esta misma edad.

Por lo anterior, se sugiere que para la población abierta, en edades de bajo riesgo, el pliegue nucal engrosado considerado de manera aislada, puede funcionar como prueba de tamizaje. Un pliegue no engrosado en este grupo reasegura la ausencia de síndrome de Down.

En cambio, en población seleccionada de riesgo, su hallazgo tiene peso como marcador para síndrome de Down. Un pliegue nucal no engrosado reasegura la ausencia de síndrome de Down, aunque con menor valor predictivo, lo cual no es muy deseable en este grupo de pacientes.

Estas observaciones son tan importantes en uno como en otro grupo debido a que por edad materna, se identifican al menos 20%⁽⁵⁾ de los fetos trisómicos e incluso para otros⁽¹³⁾ la proporción es del 25 al 40%. Lo cual implicaría de un 60 a un 80% de fetos Down en edades con prevalencias bajas.

CONCLUSIONES

La sensibilidad del pliegue nucal para detectar cromosomopatías fetales es baja debido a que hay aberraciones cromosómicas que no guardan relación con la génesis del edema en la nuca del feto. Esto no quiere decir que se excluyen del análisis.

Al evaluar la prueba del pliegue nucal engrosado sólo para trisomía 21 impresiona que mejora la sensibilidad, modificando poco su especificidad que se mantiene alta; sin embargo, el tamaño del intervalo de confianza no permite asegurar esta observación. Por la rareza del evento en el tiempo, se captarán más casos para mejorar la precisión de las estimaciones.

En poblaciones de baja prevalencia un pliegue nucal normal reasegura un feto sin trisomía 21; por los valores predictivos, se sugiere que pueda emplearse para tamizaje. Recuérdese que se ha estimado que entre un 60 y un 80% de los casos con síndrome de Down se dan antes de los 35 años.

En población de alta prevalencia tiene utilidad como marcador para cromosomopatías sin embargo, un valor predictivo negativo ligeramente menor no es tan deseable en este grupo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Landwehr JB, Johnson MP, Hume RF, et al. **Abnormal nuchal findings on screening ultrasonography: Aneuploidy stratification on the basis of ultrasonographic anomaly and gestational age at detection.** *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:995-9
2. Olason G, Saade GR, Zlatnik M, et al. **The effect of fetal neck position on nuchal fold thickness.** *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:995-7
3. Snidjers RJM, Fariias M, von Kaisenberg C, Nicolaides KH. "Fetal abnormalities" In: *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*, ed. Snidjers RMJ, Nicolaides KH, 1-62, Lancaster, UK: The Parthenon Publishing Group Ltd., 1996
4. Kaminsky L, Egan J, Turner G, et al. **620 Do second trimester ultrasound markers correlate with serum screen analytes?** *Am J Obstet Gynecol* 2001;185 Suppl 6:S248
5. Vintzileos AM, Egan JFX. **Fetus-placenta-newborn: Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography.** *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:837-44
6. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, et al. **Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: A meta-analysis.** *JAMA* 2001;285:1044-55
7. Locatelli A, Piccoli MG, Vergani P, et al. **Critical appraisal of the use of nuchal fold thickness measurements for the prediction of Down syndrome.** *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:192-7
8. Smalley C. **How accurate is a second-trimester prenatal ultrasound in the diagnosis of Down syndrome?** *J Fam Pract* 2001;50:490
9. Kaminsky L, Egan J, Ying Jun, et al. **21 Combined second trimester biochemical and ultrasound screening for Down syndrome is highly effective.** *Am J Obstet Gynecol* 2001;185 Suppl 6:S78



10. Egan J, Kaminsky L, Deroche M, et al. 505 Antenatal screening for Down syndrome in the U.S. in 2001: A survey of Maternal-Fetal Medicine specialists *Am J Obstet Gynecol* 2001;185 Suppl 6:S219
11. Kaminsky L, Egan J, Borgida A, Benn P. 621 Nuchal fold as a continuous variable for Down syndrome screening. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185 Suppl 6:S249
12. Egan J, Malakh L, Barsoom M, et al. 0488 Efficacy of ten ultrasound screening markers for Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185 Suppl 6:S146
13. Yagel S, Anteby E, Hochner-Celnikier D, et al. The role of midtrimester targeted fetal organ screening combined with the "triple test" and maternal age in the diagnosis of trisomy 21: A retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:40-4
14. Browner WS, Newman TB, Cummings SR. "Diseño de un Nuevo estudio: III. Pruebas diagnósticas" En: *Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico*, ed. Hulley SB, Cummings SR, 101-107, Barcelona, España: Ediciones Doyma S.A., 1993
15. Hooks EB. Rates of chromosomal abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981;58:282
16. Quintana-Aguilar J, Quiñones-Maza O, Méndez Rosado MA, et al. Resultados del diagnóstico prenatal citogenético en las provincias occidentales de Cuba, 1984 - 1998. *Revista Cubana de Genética Humana* 1999;1:e (electrónica: <http://www.sld.cu/instituciones/geness/esp/revista/vi-3-99/dpc.htm>)
17. Valdéz-Abreu MC, Díaz-Martínez AG, Dalmau-Díaz A, Domínguez I. Resultados del diagnóstico prenatal citogenético en las provincias occidentales de Cuba, 1984 - 1998. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1997;23(2-3):67-74

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN