



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD DE VARIOS
PUNTOS DE CORTE PARA LA DETECCIÓN
DE CROMOSOMOPATÍAS UTILIZANDO LA
EDAD MATERNA, EL ANTECEDENTE DE
HIJO PREVIO CON CROMOSOMOPATÍA,
TRANSLUCENCIA NUCAL Y LONGITUD
CRÁNEO-RABADILLA.**

T E S I S

Que para obtener el título de:

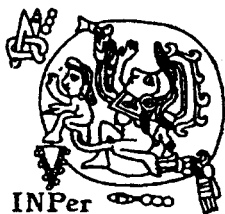
**ESPECIALISTA EN MEDICINA
MATERNO FETAL**

PRESENTA

**DR. RUBÉN IVÁN SAUER CALVO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

**DR. MARIO ESTANISLAO GUZMAN HUERTA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. MARIO ESTANISLAO GUZMAN HUERTA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL**



MEXICO, D.F.

2007



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.

Autorización de tesis

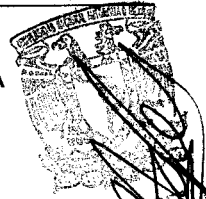
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

[Handwritten signature of Ricardo J. García Cavazos]

DR. RICARDO J. GARCÍA CAVAZOS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

[Handwritten signature of Mario Estanislao Guzmán Huerta]

DR. MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL

A mis padres, por todos los años de apoyo incondicional

A mis hermanas, Nuria y Tatiana, les deseo lo mejor de la vida

A Margarita, por todos los buenos y malos momentos en que nos ha tocado estar juntos

ÍNDICE

Capítulo 1.	
Introducción.....	1
Capítulo 2.	
Material y Métodos.....	8
Capítulo 3.	
Resultados.....	13
Capítulo 4.	
Discusión.....	17
Capítulo 5.	
Anexos.....	19
Capítulo 6.	
Bibliografía.....	21

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

Importantes avances se han hecho en el tamizaje prenatal para cromosopatías en las últimas décadas. El tamizaje prenatal en específico para síndrome de *Down* comenzó seleccionando a mujeres mayores de 35 años al momento del nacimiento y/o con historia de un embarazo previo con síndrome de *Down*. El tamizaje en la población obstétrica general fue posible a mediados de 1980 con el descubrimiento de la disminución de los niveles de alfa feto proteína (AFP) en el segundo trimestre del embarazo, que estaba asociado con incremento de riesgo para síndrome de *Down*.¹ Subsecuentemente se han desarrollado otros marcadores bioquímicos del segundo trimestre, en suero materno, asociados a cromosopatías, como la hormona gonadotropina coriónica (hGC), estriol no conjugado (uE3), inhibina A (INH-A) y marcadores del primer trimestre como la fracción libre de la hormona gonadotropina coriónica (F β -hCG), proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A)².

Sin embargo, la implementación de éstas pruebas de tamizaje tienen sus limitaciones, por lo tanto es importante buscar nuevas pruebas que por si solas o en secuencia proporcionen una mayor eficacia diagnóstica. Quizás el avance más importante en ésta área fue la introducción del ultrasonido del primer trimestre, con la medición de la translucencia nucal (TN) como método de tamizaje. La TN se refiere al espacio normal entre la parte posterior del cuello y la piel subyacente, ilena de líquido¹ y en 1990, se reconoció su potencial valor al estar aumentado como un método de tamizaje para síndrome de *Down* y otras cromosopatías.³ La edad óptima para la medida de la TN fetal es entre 11-13.6 semanas, con un longitud cráneo-rabadilla mínima de 45 mm y la máxima de 84mm, además el antecedente de un hijo previo con cromosopatía incrementa el riesgo basal de la paciente en 0.75%. En un estudio de 2054 mujeres que tuvieron un hijo previo con trisomía 21, el riesgo de recurrencia en un embarazo subsecuente es de 0.75% mayor que la relación de la edad materna y la edad gestacional al momento de la prueba, esto también ocurre en el caso de la trisomía 18.⁴

Para entender el porque se puede utilizar la TN como método de tamizaje para diferentes cromosopatías es necesario explicar la fisiopatología que comparten y la forma en como se hicieron los estudios iniciales. Primero, se realizó estudios de patología de 112 fetos con alteraciones cromosómicas y que se terminó el embarazo, demostraron alteraciones del corazón y grandes arterias en la mayoría de los casos. La lesión cardiaca más común vista en fetos con trisomía 21 fueron los defectos ventriculares y atrioventriculares. La trisomía 18 se asoció con defectos septales y/o alteraciones de las válvulas. En la trisomía 13, se encontró defectos ventriculares y atrioventriculares, alteraciones valvulares y

estrechamiento del istmo o del tronco arterioso. El síndrome de *Turner* se asoció con estrechamiento severo del arco aórtico.⁵

En todos los cuatro grupos de fetos con alteraciones cromosómicas, el istmo de la aorta fue más estrecho que en los fetos normales y el grado de la estrechez fue mayor en fetos con incremento de la TN. En la trisomía 21 y 18, el estrechamiento del istmo se asoció con mayor amplitud de la aorta ascendente. Como el flujo de la sangre está relacionado con el diámetro del vaso, la amplitud de la aorta ascendente y la estrechez del istmo da como resultado una perfusión mayor de los tejidos de la cabeza y cuello, dando como resultado edema. Conforme avanza la gestación, el diámetro del istmo se incrementa más rápidamente que los diámetros de la válvula aórtica y el ductus, con estos cambios, no se presenta más las consecuencias hemodinámicas de edema de los tejidos.⁵

En los fetos con trisomía 13 y *Turner*, además de tener el istmo de la aorta más estrecho, también se encuentra estrecha la aorta ascendente, en estos casos, se piensa que el incremento de la TN se debe por sobredistensión de los sacos linfáticos yugulares, consecuencia de la falta de comunicación con la vena yugular interna.⁸ Segundo, es importante mencionar que los estudios de TN iniciales se realizaron desde el aspecto metodológico como pruebas diagnósticas, en donde el resultado de la TN se comparó con el resultado de los fetos o los recién nacidos en la búsqueda de cromosomopatía por medio del cariotipo.

Como ya hemos mencionado, cada método de tamizaje tiene limitaciones, esto ha fomentado el desarrollo de nuevas formas de tamizaje que tengan mayores tasas de detección y que el diagnóstico sea en una etapa más temprana del embarazo. Comparando las tasas de detección, para una tasa de falsos positivos del 5%, de algunos de los métodos de tamizaje para trisomía 21 tenemos la tabla 1.⁴

Tabla 1. Comparación de las tasas de detección, para una tasa de falsos positivos del 5%, de los diferentes métodos de tamizaje para trisomía 21.

Método de tamizaje	Tasa de detección (%)
Edad materna (EM)	30
EM y bioquímica en suero materno a las 15-18 semanas	50-70
EM y Translucencia nuchal (TN) a las 11-13.6 semanas	70-80

Las pruebas de tamizaje en general no pretenden ser diagnósticos y el de primer trimestre con la TN no es la excepción. Ya que una vez seleccionada la población de mayor riesgo deberá aplicarse otra prueba confirmatoria, por eso es importante considerar los falsos positivos. Un dilema especialmente difícil del tamizaje del primer trimestre para cromosomopatías es que la incidencia es baja, al ser relativamente poco común, cada día son más las mujeres que se benefician, pero debido a los falsos positivos, numerosas mujeres pueden sufrir el perjuicio de ser "etiquetadas" de tener un feto con cromosomopatías y someterse a un procedimiento invasivo con el riesgo de perder el embarazo. El efecto de poner una etiqueta o calificar a la paciente puede ayudar o perjudicarla, cuando se indica a una paciente que el resultado del tamizaje es normal tiene un resultado psicológico positivo, de la misma forma un resultado del tamizaje anormal tiene un resultado psicológico negativo, los efectos negativos del tamizaje de primer trimestre son especialmente preocupantes desde un punto de vista ético cuando se producen en pacientes con pruebas falsas positivas, en dichas situaciones los esfuerzos de tamizaje pueden fomentar una sensación de vulnerabilidad en lugar de bienestar. La promoción de la salud y la prevención de las enfermedades cada vez alcanzan un ámbito más amplio. El objetivo del diagnóstico certero de mujeres con un feto con cromosomopatía es encomiable, pero los métodos al ser invasivos causan daño, aunque éste sea no deliberado. Como mínimo cuestan dinero, requieren inversión de tiempo y causan molestias. En el peor de los casos, puede causar efectos físicos de gravedad a la mujer, tanto aquellas con un feto con cromosomopatías y aquellas con fetos sanos. Las buenas intenciones no son suficientes.

Actualmente los médicos que están realizando el tamizaje para diagnosticar fetos con cromosomopatías deben considerar el impacto que significa para las parejas el tener un hijo con esta característica, de tal forma que los médicos deben asesorarlas adecuadamente cuando se presenta esta circunstancia. Para lograr este objetivo, se instituyen técnicas que identifiquen precozmente un feto con cromosomopatía y mediante un procedimiento invasivo confirmar el diagnóstico. Lo cual puede realizarse dentro de una visita programada de la paciente en etapas tempranas del embarazo, estableciendo buenas políticas de salud.

Los médicos que realicen el tamizaje del 1er Trimestre deben comprender la base conceptual y el contenido de este programa, deben prepararse para contestar a las preguntas, como ¿tengo que someter a una mujer a un procedimiento invasivo en este embarazo? o ¿porqué a esta mujer no se le realiza el procedimiento invasivo?, de acuerdo al lugar donde trabajan con respecto a la tasa de detección y de procedimientos.

El diccionario define prevención como "el acto de impedir que algo suceda". Teniendo en cuenta esta definición, casi todas las actividades en medicina pueden ser definidas como prevención. Después de todo, los esfuerzos de los médicos que están en un programa de 1er Trimestre es detectar los nuevos casos con cromosomopatías que van a tener un desenlace fatal o aquellos que al nacer se verán rodeados de enfermedades, discapacidad y falta de satisfacción para la pareja.

Aunque se hace más prevención que nunca hoy día, en los casos de fetos con cromosomopatías no puede tener un nivel de prevención primaria, por los mecanismos por los cuales se producen estas alteraciones cromosómicas; por lo tanto el programa de 1er Trimestre está en el segundo nivel de prevención, en donde se detecta precozmente una posible alteración cromosómica y se puede realizar un procedimiento invasivo para confirmar el diagnóstico. Realmente con este programa es la primera vez que se realiza un tamizaje a una edad gestacional tan temprana.

Es razonable y ético aceptar cierto riesgo de las pruebas diagnósticas aplicadas a las mujeres que nosotros asesoramos y que deciden realizarse la amniocentesis o la biopsia de vellosidades coriales, pero también hay que tener en cuenta que nuestro sistema de tamizaje tiene limitaciones, como se expone a continuación.

Un estudio prospectivo de 4523 pacientes que entraron al programa de primer trimestre, se les propuso realizar procedimiento invasivo de acuerdo al punto de corte de 1:270, tomando en cuenta la edad materna, la edad gestacional y la TN con el valor delta, que es la diferencia entre la medición de la translucencia nucal con la mediana, para un determinada longitud corona-rabadilla, tuvieron una tasa de falsos positivos del 5%, el tamizaje fue positivo en 230 (5.1%). Solo 126 mujeres pidieron cariotipo, de las 4259 (94.2%) mujeres sin cariotipo, 23 (0.51%) perdieron el embarazo entre las 14 y 23 semanas, pero la exploración posmortem no mostró alteraciones cromosómicas. Por otro lado, 104 de las 230 mujeres (45%) con un tamizaje positivo, en 2 de estos casos el recién nacido presentó cromosomopatía. El cariotipo fue anormal en 23 (0.51%), incluyó 12 con trisomía 21 (52%); 5 con trisomía 18 (22%); 1 con trisomía 13 (4%); 1 con trisomía 10 (4%); 2 con monosomía X (9%) y 2 con triploidías (9%). Un neonatólogo examinó 4236 recién nacidos restantes y ninguno presentó cromosomopatías. Basados en estos datos, presentaron una tasa de falsos positivos 4.7%, sensibilidad 78%, especificidad 95.3%, valor predictivo positivo 7.8%, valor predictivo negativo 99.9% para detección cromosomopatías.⁹

Otro estudio en Inglaterra, incluyó 20804 pacientes para tamizaje de trisomía 21, utilizaron el valor delta de la TN, la edad materna y edad gestacional, hicieron cálculos que se expresaron en razones de ocurrencia y se multiplicaron por las razones de verosimilitud apropiadas. Se realizó cariotipo en 2764 pacientes, el método para decidir que pacientes se les realizó un procedimiento invasivo en el primer trimestre dependió de la TN, edad materna > 35 años, historia familiar de cromosopatía y ansiedad; el cariotipo en el segundo trimestre se realizó en 680 pacientes, por incremento de la TN u otros marcadores para alteraciones cromosómicas, edad materna > 35 años, historia familiar de cromosopatía, ansiedad, o tamizaje positivo en suero materno de marcadores bioquímicos del segundo trimestre. Buscaron la tasa de detección a las 12 semanas de gestación con diferentes puntos de corte, siendo el mínimo 1:100 en 4.9% de los embarazo normales y además incluyeron los datos de toda la población de Inglaterra y Wales del año 1993. De esta forma encontraron que la tasa de detección cambió de acuerdo al punto de corte, así como la tasa de falsos positivos. Ver tabla 2.¹⁰

Tabla 2. Tasa de detección para trisomía 21 a las 12 semanas de gestación, con diferentes puntos de corte ajustados al riesgo basado en la TN y la edad materna.

Riesgo	Población con tamizaje		Inglaterra y Wales 1993	
	Total(%) n=20381	Tr21 (%) n=86	Total(%) N=668511	Tr21(%) n=1692
>1:100	988 (4.9)	69 (80)	8758 (1.3)	1174 (69)
>1:200	1826 (9.0)	74 (86)	23171 (3.5)	1272 (75)
>1:300	2731 (13.4)	75 (87)	34488 (5.1)	1318 (78)
>1:400	3551 (17.4)	77 (90)	47882 (7.2)	1355 (80)
>1:500	4313 (21.2)	77 (90)	61412 (9.2)	1386 (82)
>1:600	5029 (24.7)	78 (91)	74118 (11.1)	1411 (83)

Además el incremento de la TN identificó no solo al grupo en riesgo de trisomía 21, sino también al grupo con alteraciones cromosómicas más frecuentes. El 79% (54 de 68 casos) de los fetos con trisomía 18, trisomía 13, Turner y triploidías. En este caso los programas de salud pueden escoger la política de mantener el punto de corte en 1:300 con una tasa de falsos positivos de 5%, con una tasa de detección sería del 78%, alternativamente pueden ofrecer el diagnóstico invasivo al 1.3% de la población, en donde el punto de corte es de 1:100 y la tasa de detección sería del 69%.

La medición por ultrasonido funciona en una mejor forma cuando se utiliza el software de la *Fetal Medicine Foundation* (FMF), que es una base de datos de 174 473 pacientes, donde integra la edad materna, la TN y la LCR, para calcular el riesgo individual de cada paciente de acuerdo con las características iguales a nuestra paciente y da un riesgo para la presencia de un hijo con síndrome de *Down*.⁷

Además, existen otras aneuploidias, que el software puede identificar con una tasa de detección de 81% para Trisomía 18, 80% para síndrome de *Turner* y 63% para triploidías. Estas tasas de detección se observan en casos diagnosticados prenatalmente que fueron verificados al nacimiento; pero no se incluyeron casos que espontáneamente se perdieron.⁸ Sin embargo, la tasa de detección de estos casos es difícil de calcular, dada la prevalencia de estas condiciones es incierta en el primer trimestre y la mayoría de estos fetos mueren espontáneamente in útero. Si tomamos en cuenta la frecuencia de alteraciones cromosómicas al nacimiento, en la ausencia de tamizaje el 80% de estos casos pueden acabar en abortos espontáneos.²

Un estudio más reciente, se calculó el riesgo para síndrome de *Down* usando el software de la FMF, se consideró positivo, si el riesgo calculado fue > de 1:100, la población en que se midió la TN fue de 2684, 2625 fueron negativas y 59 (2.1%) positivas para trisomía 21. De las 59 mujeres, 52 se realizó cariotipo y una paciente declinó realizarse el estudio invasivo. Los cariotipos anormales fueron: 7, trisomía 21; 2, trisomía 18; 1, trisomía 13; 1, 45XO y 1, 47XXY. De las 2625 pacientes que fueron negativas, 1 presentó trisomía 18 y 1 presentó trisomía 13. En total, 8 casos de trisomía 21 se identificaron con la TN, con un valor de sensibilidad 100%, especificidad 97.5%, valor predictivo positivo 10.8% y valor predictivo negativo 100%, con tasa de falsos positivos de 2.5%. Hubo 8 casos con otras cromosomopatías, 5 presentaron un resultado positivo con la TN. El resultado para todas las cromosomopatías fue: sensibilidad 81.3%, especificidad 97.7%, valor predictivo positivo 17.6% y valor predictivo negativo 99.99%. La tasa de falsos positivos utilizando la TN fue 2.5%, con una tasa de detección de 100%. El punto de corte para considerarlo positivo fue seleccionado de acuerdo con las políticas de salud locales.¹¹

Como se ha expuesto en los párrafos anteriores, es importante tener una buena política de salud en el tamizaje para disminuir la tasa de procedimiento invasivos, porque 25% a 40% de los casos con síndrome de *Down* no se van a detectar de esta forma de tamizaje y que el 5% de falsos positivos implica realizar hasta 60 amniocentesis por cada caso de síndrome de *Down* detectado.⁴ Sabiendo que la

amniocentesis tiene una tasa de pérdida de 1 en 200, esto implica que por lo menos 1 feto normal se pierde por cada 3 con síndrome de *Down*.

Es posible que el tamizaje con la TN, pueda identificar aquellos embarazos con las mayores posibilidades de alteraciones cromosómicas que pueden realmente perderse en etapas tempranas del embarazo, si el programa de tamizaje identifica estos embarazos representa una ventaja para la población, aún no se sabe,¹ pero lo que continua en debate es cual es el mejor punto de corte.

En el *Instituto Nacional de Perinatología*, contamos con el programa de primer trimestre que actualmente combina el antecedente de un hijo con cromosomopatía, la edad materna, la LCR y la TN en el software de la *Sociedad Iberoamericana* para calcular el nuevo riesgo de la paciente. De acuerdo a este nuevo riesgo se ofrece un procedimiento invasivo si es por arriba de 1:270. Este riesgo de 1:270 se refiere al número de procedimientos invasivos que se realizarían antes de tener la pérdida de un feto sano dentro del Instituto Nacional de Perinatología por lo tanto, aquellos embarazos que posterior al cálculo del programa de primer trimestre tengan un riesgo por arriba de 1:270, sería más el beneficio que el riesgo de someterse a un procedimiento invasivo. Sin embargo hay una razón por la que hay que disminuir el número de procedimientos invasivos y es evitar la pérdida de fetos sanos. Los últimos 4 años tienen un número constante de amniocentesis y recientemente (1 año) se ha introducido la biopsia de vellosidades coriales, por lo tanto debemos conocer como está funcionando nuestro programa y valorar la necesidad de modificarlo.¹² Ver tabla 3.

Tabla 3.
Amniocentesis/biopsia de vellosidad coriales en el Instituto Nacional de Perinatología.

Año	Amniocentesis/Biopsia de vellosidades coriales* (n)
2001	217
2002	225
2003	217
2004	172 / 11*
Total	842

Como se ha expuesto en los párrafos anteriores, esta forma de realizar el tamizaje tiene sus limitaciones, es por eso importante que cada médico en su centro de trabajo busque la mejor forma de aprovechar sus recursos disponibles para el tamizaje del primer trimestre.¹

CAPÍTULO 2. MATERIAL Y MÉTODOS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Toda mujer tiene riesgo de que su feto este afectado por una anomalía cromosómica, es necesario disponer de un recurso que permita identificar a las pacientes con mayor probabilidad de presentar fetos con alteraciones cromosómicas de acuerdo a un programa de tamizaje. En el Instituto Nacional de Perinatología llevamos a cabo el tamizaje del Primer Trimestre con las recomendaciones de la Fetal Medicine Foundation, con un punto de corte de 1:270; si una mujer presenta un punto de corte por arriba de 1:270, se asesora y se le ofrece un procedimiento invasivo, biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis.

Es necesario establecer dentro del programa de Primer Trimestre un nuevo enfoque, donde menor cantidad de pacientes se sometan a un procedimiento invasivo para diagnóstico de cromosopatías, sin disminuir la tasa de detección por medio del tamizaje. Los diversos estudios muestran que una opción es aumentar el punto de corte, con esto se buscaría: disminuir la pérdida de un feto normal, disminuir la ansiedad por el procedimiento a la pareja, disminuir los costos para las instituciones de salud pública al disminuir el número de procedimientos.

JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a la evolución de las pruebas de tamizaje para la detección de cromosopatías en los últimos años y la implementación del programa de Primer Trimestre en el Instituto, es importante conocer la tasa de detección actual de los fetos con cromosopatías, así como la tasa de falsos positivos, que tenemos actualmente; además de valorar la necesidad de modificar el punto de corte de 1:270 con el objeto de disminuir la tasa de falsos positivos, pero teniendo la misma tasa de detección.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia de la detección de fetos con cromosopatías al integrar la edad materna, TN, LCR y antecedente de hijo con cromosopatía dentro del programa de primer trimestre en el Instituto y como cambia la tasa de detección con diferentes puntos de corte?

HIPÓTESIS

El tener como punto de corte 1:270 nos da una tasa de detección del 75%, un valor de especificidad de 96%, valor predictivo positivo de 5% y valor predictivo negativo de 99 %, con una tasa de falsos positivos del 4%; al cambiar el punto de corte por arriba de 1:270 podríamos tener una tasa de detección igual o mayor y disminuir el número de falsos positivos.¹⁰

OBJETIVOS

- Cuantificar los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo para el punto de corte >1:270 usado en el Instituto en el programa de primer trimestre para detección de cromosomopatía.
- Cuantificar los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo si utilizamos los puntos de corte >1:100 y >1:200.
- Comparar cual punto de corte tiene una mejor tasa de detección y menor tasa de falsos positivos

DISEÑO DEL ESTUDIO

Transversal^{14, 15}

UNIVERSO DE POBLACIÓN

Todos los embarazos de 11-13.6 semanas de gestación.

POBLACIÓN ACCESIBLE

Todas las pacientes que acudan al Instituto Nacional de Perinatología con embarazo de 11-13.6 semanas de gestación.

INTENCIÓN CLÍNICA

Prueba diagnóstica^{14, 15}

DESCRIPCIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

TAMIZAJE POSITIVO

Definición conceptual: Es el cálculo hecho por el software de la Sociedad Iberoamericana, que tiene una base de datos de 174 000 pacientes, donde establece un riesgo para síndrome de *Down*, de acuerdo a la edad materna, la edad gestacional medido por la longitud cráneo-rabadilla, la translucencia nucal y el antecedente de hijo con cromosomopatía. En nuestro caso, dentro del Instituto Nacional de Perinatología se ha establecido como tal cuando un valor es $>1:270$.

Definición operacional: Cualquier valor $>1:270$

Tipo de variable: "continua" para fines de recolección, pero se utilizará como "dicotómica" para fines de análisis.

Nivel de medición: $> \acute{o} = 1:270$ y $< \acute{o} = 1:271$.

FETO O RECIÉN NACIDO CON CROMOSOMOPATÍA.

Definición conceptual: Presencia de un número de cromosomas que no es múltiplo exacto de un conjunto haploide (23 cromosomas).¹¹

Definición operacional: Resultado de cariotipo aneuploide y en los casos que no se tenga cariotipo el fenotipo del feto o recién nacido.

Tipo de variable: dicotómica

Nivel de medición: presente-ausente.

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Embarazos con de 11-13.6 semanas de gestación, de pacientes con número de registro del Instituto Nacional de Perinatología, cuya medición de LCR sea de 45-84 mm, que se haya ingresado al programa de primer trimestre y se tengan los riesgos por edad y riesgos por edad + TN. Cuya resolución sea en el Instituto o si no se resolvió en el Instituto se obtenga información del nacimiento confiable que descarte la presencia del recién nacido de una cromosomopatía.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Pacientes sin registro del Instituto que no estén dentro de las 11-13.6 semanas, o que la medición LCR se menor a 45 o mayor de 84 mm, que no esten dentro del programa de primer trimestre. Que no se pueda corroborar al nacimiento dentro del Instituto la presencia de alguna cromosomopatía y si la resolución no fue dentro del Instituto no se tenga información confiable para descartar la ausencia de cromosomopatía.

CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

Se toma la fórmula para pruebas diagnósticas, con hipótesis unilateral.¹⁶

$$N' = [(Z\alpha\{(r+1)pq\}^{0.5} - Z\beta\{rp_1q_1+p_2q_2\}^{0.5}]^2/r(p_2-p_1)^2$$

$$N = (N'/4) (1+\{1+2(r+1)/N'r|p_2-p_1|\}^{0.5})^2$$

r = es la fracción que representa la muestra más pequeña con respecto a la mayor.

N' = verdaderos enfermos

N = verdaderos no afectados

$$p_1 = a/a+c$$

$$q_1 = 1-p_1$$

$$p_2 = b/b+d$$

$$q_2 = 1-p_2$$

$$p = (p_1+rp_2)/r+1$$

$$q = 1-p$$

$Z\alpha = 1.645$ para un error alfa de 0.05

$Z\beta = -0.842$ para un error beta de 0.20

^ = elevado a

Y se calcula el IC 95% con la sensibilidad o p1 en $\pm 10\%$

El error estándar deseado sería: $10/1.96 = 5.10$

Entonces: $5.10 = ((100 - p_1) \times p_1/n)^{0.5}$

Sustituyendo los valores, se hacen los cálculos de tamaño de muestra para un punto de corte de $> 1:200$ con el estudio de *Pandya*:

$$r = 0.002$$

$$p_1 = a/a+c = 0.75$$

$$q_1 = 1-p_1 = 0.25$$

$$p_2 = b/b+d = 0.04$$

$$q_2 = 1-p_2 = 0.96$$

$$p = (p_1+rp_2)/r+1 = 0.75$$

$$q = 1-p = 0.25$$

$$N' = \frac{[(1.645\{(0.002+1)0.75 \times 0.25\}^{0.5}) - (0.842)\{(0.002 \times 0.75 \times 0.96) + (0.04 \times 0.96)\}^{0.5}]^2}{0.002(0.04-0.75)^2}$$

$$N' = 294$$

$$N = (294/4) (1 + \{1 + 2(0.002 + 1)\} / (294 \times 0.002) (0.04 - 0.75)^{0.5})^2$$

$$N = 996$$

$$IC = 5.10 = ((100 - 75) \times 75/N)^{0.5}$$

$$IC_{95\%} N' = 72 \quad N = 3\,600\,000$$

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisará la base de datos del *Departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología* del programa de Primer Trimestre, anotando el riesgo individual calculado por el software de la *Sociedad Iberoamericana*. Se dividirá en 2 grupos de acuerdo al riesgo proporcionado, sea $> \dot{o} = 1:270$ y $< \dot{o} = 1:271$, se sacará sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se harán los cálculos para los siguientes puntos de corte 1:200 y 1:100, sacando los valores de detección de la prueba.

Se buscará aquellos fetos que se les halla hecho un procedimiento invasivo de acuerdo al punto de corte inicial $> \dot{o} = 1:270$, sacando cuantos fetos normales se sometieron al procedimiento y cuantos de estos se perdieron por el mismo procedimiento. Se hará lo mismo con los nuevos puntos de corte propuestos y se comparará con el punto de corte 1:270.

Se utilizará estadística descriptiva, se construirá una tabla de 2 x 2 de los diferentes puntos de corte y se sacaran sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, se construirá una curva de características operativas para el receptor (ROC).

ASPECTOS ÉTICOS

Riesgo menor al mínimo.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

Hasta el momento, el programa de primer trimestre tiene captadas 1100 pacientes, del periodo de febrero de 2004 a mayo del 2006, hemos obtenido los datos de 371 pacientes, donde se corroboró al nacimiento o por medio de cariotipo la presencia o ausencia de cromosomopatía, la mediana de edad materna es de 31 años (14-44 años) y 161 pacientes (32.8%) tienen 35 años o más. (Figura I).

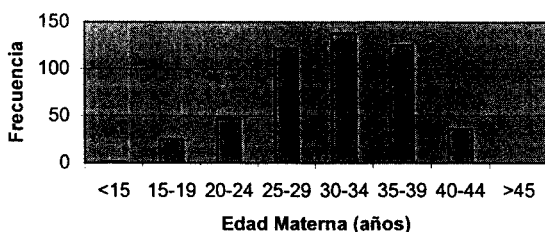


Figura I. Distribución de edad materna del programa de primer trimestre de las 11-13.6 semanas de gestación.

El resultado del embarazo corresponde a 316 pacientes que tienen un punto de corte $< \delta = 1:270$ y 55 pacientes con un punto de corte $> \delta = 1:271$. A todas las pacientes que presentaron un riesgo por $> \delta = 1:270$ se les dio asesoramiento genético y se les ofreció realizar un procedimiento invasivo (amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales), solo en 23 pacientes aceptaron realizarse el procedimiento y se obtuvo un cariotipo anormal en 7 de las pacientes (Tabla 4), el resto de los cariotipos fueron normales y en los casos donde la paciente no aceptó realizarse alguno de los procedimientos, se corroboró la ausencia de datos fenotipos de cromosomopatía hasta el nacimiento. Con respecto a la población con riesgo $< \delta = 1:271$, encontramos un caso de trisomía 21, pero la pareja de la paciente es portadora de translocación Robertsoniana 21:21 (Tabla 4).

Tabla 4. Casos del programa de primer trimestre de las 11-13.6 semanas de gestación con cromosomopatía.

Caso	Edad (años)	LCR (mm)	TN (mm)	Riesgo basal 1 en	Riesgo nuevo 1 en	Cariotipo
1	28	78.4	11.40	528	5	47,XY + 18
2	30	78.5	10.5	454	5	45,XO
3	19	65.3	6.8	851	5	47,XX + 18
4	35	71.9	13.1	122	5	45,XO
5	39	52	4.6	73	5	47,XX + 18
6	39		6.6	81	5	47,XY + 21
7	34	67.6	2.4	228	266	47,XY + 21
8	30	66.1	1.8	479	1817	47,XY + 21

Con estos datos, se construyó una tabla de 2 x 2 para sacar los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y falsos positivos (FP) utilizando el actual punto de corte actual 1:270, posteriormente construimos tablas de 2X2 utilizando el punto de corte 1:200 y 1:100 propuesto.

Cuadro de 2X2 con el punto de corte 1:270 para detección de cromosomopatías del programa de primer trimestre 11-13.6 semanas.

	Cromosomopatía	No cromosomopatía
>1:270	7	48
<1:270	1	315

S	87.5 %
E	85 %
VPP	12.7 %
VPN	99.6 %
FP	15%

Cuadro de 2X2 con el punto de corte 1:200 para detección de cromosomopatías del programa de primer trimestre 11-13.6 semanas.

	Cromosomopatía	No cromosomopatía
>1:200	6	30
<1:200	2	333

S	75 %
E	91 %
VPP	16 %
VPN	99.6 %
FP	9%

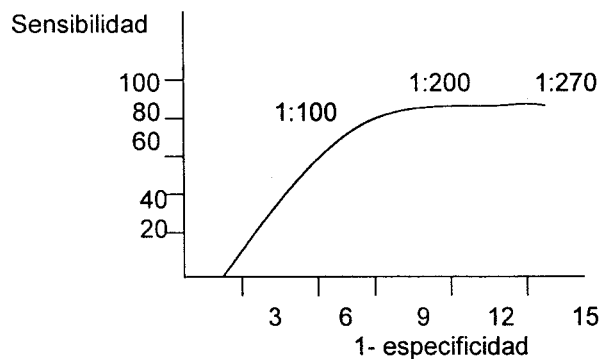
Cuadro de 2X2 con el punto de corte 1:100 para detección de cromosomopatías del programa de primer trimestre 11-13.6 semanas:

	Cromosomopatía	No cromosomopatía
>1:100	6	23
<1:100	2	340

S	75 %
E	93.6 %
VPP	20 %
VPN	99.4 %
FP	6.4%

Con los datos obtenidos de los diferentes puntos de corte, se construyó la siguiente curva ROC:

Curva ROC para el diagnóstico de cromosomopatías, basada en el punto de corte actual de 1:270 y los puntos de corte propuestos 1:200 y 1:100 para el programa de primer trimestre.



CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

Como primer punto, hay que mencionar que el tamaño de muestra requiere un número enorme de pacientes, 3 600 000 calculado con los datos del estudio de *Pandya*, esto es debido a la baja prevalencia de cromosomopatías en la población, como ejemplo tomamos el estudio de *Pandya* en donde la prevalencia fue de 0.25%, que si la comparamos con nuestra población, la prevalencia es similar con un 0.21%, al igual que la reportada en otros estudios. Con esto queremos aclarar que los estudios aún los más grandes ni siquiera llegan a la mitad de la población requerida en la fórmula, pero que el comportamiento en la tasa de detección es de manera similar, de esta forma el cálculo tamaño de muestra es un estimado de la población ideal necesaria para evaluar el programa de primer trimestre.

Otro punto importante que se mencionó en los antecedentes fue la integración de nuevas tecnologías para el tamizaje de cromosomopatías y en el caso del programa de primer trimestre con la integración del ultrasonido junto con la edad y la longitud cráneo rabadilla, el objetivo es ofrecer a toda la población una prueba con la mayor eficacia posible a una edad gestacional temprana, para asesorar a la paciente de cual es su riesgo individual de tener un hijo con cromosomopatía y ofrecer un método invasivo al menor número posible de pacientes evitando la pérdida de fetos sanos pero con la mayor detección posible de fetos con cromosomopatía. Con los datos del programa de primer trimestre del *Instituto Nacional de Perinatología*, tiene una tasa de detección para todas las cromosomopatías es del 87.5 %, especificidad del 85%, valor predictivo positivo 12.7%, valor predictivo negativo del 99.6% y una tasa de falsos positivos del 15 %. Al comparar los datos con los de la hipótesis vemos que nuestra tasa de detección es mayor 87.5% vs 78% lo cual es adecuado, sin embargo la tasa de falsos positivos es el 15% vs 5%, lo cual significa que pudiéramos estar exponiendo un 10% más de la población que posterior al asesoramiento genético acepta realizarse un procedimiento invasivo y que no sería necesario. Una explicación a estos resultados es que son preliminares, ya que continuamente se están realizando ultrasonidos de primer trimestre y para mayo de 2006 el programa ya contaba con 1100 pacientes, sin embargo no se pueden analizar porque todavía no han nacido o no se tiene el cariotipo de 729 fetos, eso puede explicar el porque de la diferencia de los números, sin embargo podemos decir que nuestra tasa de detección cumple con las recomendaciones de la *Fetal Medicine Foundation* de Londres y que probablemente al hacer un análisis posterior con mayor número de pacientes pueda cambiar la tasa de falsos positivos y que sea menor.

Por otra parte, no hay que olvidar que hay que disminuir la tasa de procedimientos invasivos, para eso es importante observar como se modifica la tasa de detección y la tasa de falsos positivos del programa de primer trimestre si modificamos el punto de corte. De esta forma observamos que si tomamos el punto de corte 1:200, nuestra tasa de detección sería del 75% con una tasa de falsos positivos del 9%, esto se acerca más a las recomendaciones para los programas de primer trimestre a nivel mundial. Y si tomamos el punto de corte 1:100, nuestra tasa de detección sería de la misma forma 75%, pero igual de importante reduciríamos la tasa de falsos positivos a 6.4%, con estas tasas cumpliríamos muy bien las recomendaciones de tener una tasa de detección del 75% y una tasa de falsos positivos del 5%, lo cual se puede ver gráficamente en la curva ROC, donde el mejor punto de la curva es aquel que está más hacia la región superior e izquierda.

Con esto queremos decir que el programa de primer trimestre realizado en el *Instituto Nacional de Perinatología*, cumple con todos los requisitos solicitados a nivel internacional.

Ahora si analizamos como se comporta el programa al tomar en cuenta los otros puntos de corte 1:200 y 1:100, nuestra tasa de detección seguiría siendo buena, pero aún mejor, sería el reducir nuestra tasa de procedimientos invasivos, con las siguientes ventajas, que vamos a numerar:

La menor pérdida de fetos sin cromosomopatía, que fueron falsos positivos en la prueba de tamizaje y que posterior al asesoramiento aceptan que se les realizaría amniocentesis o biopsia de vellosidades.
Menor ansiedad para la pareja, que sabe que tiene la probabilidad de tener un feto con alteración cromosómica.
Mejor aprovechamiento de los recursos, aunque este aspecto no se analizó como tal en el trabajo.

CAPÍTULO 5. ANEXOS

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Medición de la TN siguiendo los criterios sonográficos recomendados por *Fetal Medicine Foundation*.^{1,4}

1. La TN debe ser realizada por personas certificadas en la técnica.
2. Realizarse vía abdominal.
3. La gestación debe ser entre las 11-13.6 semanas o longitud cráneo-rabadilla 45-84 mm.
4. El feto debe examinarse en un plano sagital medio.
5. El cuello fetal debe encontrarse en posición neutra.
6. La imagen fetal debe incluir la cabeza y el tórax superior.
7. Debe esperarse un movimiento fetal para distinguir entre el amnios y la piel subyacente.
8. La magnificación debe ser la máxima posible y siempre tal que cada mínimo movimiento de los calipers produzca un cambio de 0.1 mm.
9. Debe medirse el máximo grosor de translucencia subcutánea entre la piel y el tejido que cubre la columna cervical.
10. Las calipers deben situarse sobre las líneas que definen el grosor de la TN – la cruz del caliper debe ser difícilmente visible a medida que surge del borde de la línea y no debe verse en el fluido nucal.
11. Durante la exploración debe tomarse más de una medida y anotar finalmente la mayor de ellas.
12. Al menos 20 minutos pueden requerirse para obtener la medida de la TN, antes de abandonar el estudio y darlo por fallido.

Se utilizará US del departamento de Medicina Fetal, con las siguientes características, equipo marca Ultramark HDI 5000 imagen, con transductor convexo de forma abdominal y un equipo GE Voluson.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA FETAL HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL PROGRAMA DE PRIMER TRIMESTRE

Apellido Paterno: _____

Apellido Materno: _____

Nombre (s): _____

Fecha de nacimiento:

Edad: G: P: C: A:

FUM: Semanas de Gestación:

Motivo de envío: _____

 Antecedente de hijo con cromosomopatía

 Edad Materna

 Sana

 Otro

LCR: mm Semanas

FCF: x'

TN: mm

Riesgo por Edad: _____

Riesgo por TN: _____

Datos del Recién Nacido:

Exploración compatible con cromosomopatía Sí ()

No ()

Resultado de cariotipo de casos seleccionados

 Normal ()

 Anormal () _____

CAPÍTULO 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Welch K, Malone F. Nuchal translucency-based screening. *Clin Obs Gyn* 2003;46:909-22.
2. Benn P. Advances in prenatal screening for *Down* syndrome: II first trimester testing, integrated testing, and future directions. *Clin Chim Acta* 2002;324:1-11.
3. Szabó J, Gellén J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet* 1990;i:336.
4. Snijders R, Nicolaidis. Diagnóstico de anomalías cromosómicas en el primer trimestre. En: Nicolaidis KH, Falcón O. La ecografía de las 11-13.6 semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres, 2004.
5. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaidis KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69:207-16.
6. Clark EB. Neck web and congenital heart defects: a pathogenic association in 45 X-O *Turner* syndrome? *Teratology* 1998; 352:343-6.
7. Nicolaidis KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313-321.
8. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, et al. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;5:334-337.
9. Schwärzler P, Carvalho JS, Senat MV, et al. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *B J Obst Gyn* 1999;106:1029-1034.
10. Pandya PP, Snijders RJM, Jonson SP, et al. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *B J Obst Gyn* 1995;102:957-962.
11. Sau A, Langford K, Auld B, et al. Screening for trisomy 21: the significance of a positive second trimester serum screen in women screen negative after a nuchal translucency scan. *J Obs Gyn* 2001;21:145-148.
12. Información proporcionada por la Dirección de Administración y Finanzas, Departamento de Costos.
13. Guizar-Vázquez JJ, Valdés ML, Navarrete JI, et al. Clasificación de la patología genética. En: Guizar-Vázquez J. *Genética Clínica, Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*. 2ª Edición. El Manual Moderno, México D.F. 1994. Pp: 138.
14. Dawson B, Robert T. *Bioestadística Médica*. Editorial Manual Moderno. 3ª Edición. México.
15. Hulley S, Cummings S. *Diseño de la Investigación clínica*. Ediciones Doyma. 1993.
16. Duffau TG. Tamaño muestral en estudios sobre pruebas diagnósticas. *Rev Chil Pediatr* 1998;69:122-125.