



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**Instituto Nacional de Perinatología
"Isidro Espinosa de los Reyes"**

**"Concordancia De La Evaluación De la
medición del Timo fetal adquirido por
Ultrasonografía transabdominal Entre las 20 a
24 Semanas De Gestación "**

T E S I S

Que para obtener el Título de

ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA

DRA. MARLENE DE LA PEÑA GUTIÉRREZ

**DR. MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
Y DIRECTOR DE TESIS**

MEXICO, DF. 2011





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACION DE TESIS

“Concordancia De La Evaluación De la medición del Timo fetal adquirido por Ultrasonografía transabdominal Entre las 20 a 24 Semanas De Gestación”

Dr. Carlos Ramírez Isarraráz

**Subdirector Académico y de Gestión Educativa
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**

Dr. Mario Estanislao Guzmán Huerta

**Profesor Titular Del Curso De Especialización en Medicina Materno Fetal
Director de Tesis
Jefe del Departamento de Medicina Fetal
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. Resumen / Abstract..... | 2 |
| 2. Planteamiento del Problema..... | 4 |
| 3. Marco Teórico..... | 5 |
| a. Síndrome de Respuesta Inflamatoria feta | 6 |
| 4. Objetivos..... | 14 |
| 5. Justificación | 15 |
| 6. Diseño Metodológico | 16 |
| a. Criterios de selección | 16 |
| i. Criterios de inclusión..... | 16 |
| b. Tamaño de la muestra | 16 |
| c. Universo de estudio | 16 |
| d. Población diana | 16 |
| e. Definición de variables..... | 17 |
| f. Aspectos éticos | 19 |
| g. Descripción del estudio..... | 19 |
| i. Técnica de la medición del perímetro de timo..... | 20 |
| ii. Almacenamiento de la medición del perímetro del timo..... | 21 |
| h. Análisis estadístico | 22 |
| 7. Resultados..... | 23 |
| 8. Discusión..... | 29 |
| 9. Conclusiones | 30 |
| 10. Anexos | 31 |
| 11. Bibliografía | 35 |

AGRADECIMIENTOS:

Por la oportunidad que me otorgó y su gran apoyo:

Dr. Mario Estanislao Guzmán Huerta.

Por su confianza, amor y apoyo:

A mi Familia y al Dr. De la Luz.

CAPITULO 1. RESUMEN

La correlación del ultrasonido transabdominal es una técnica que permite la adquisición del tamaño del timo fetal y su visualización por medio de ultrasonido fetal en el segundo trimestre y tercer trimestre, con la información de la medición de dimensiones del timo fetal.

OBJETIVO: Determinar la concordancia existente entre la lectura del timo a partir del área, perímetro, diámetro mayor transverso, diámetro antero posterior mayor y diámetro anteroposterior menor por ultrasonografía abdominal a partir del experto y el residente; y determinar estadísticamente la concordancia entre cada evaluador.

Determinar la técnica de evaluación del tamaño del timo fetal a partir de mediciones del área, perímetro, diámetro mayor transverso, diámetro antero posterior mayor y diámetro anteroposterior menor del timo tomado mediante técnica de ultrasonido abdominal en fetos de las 20 a 24 semanas de gestación.

MATERIAL Y METODOS: se realizó la lectura de mediciones para evaluación del tamaño del timo a partir de mediciones adquiridas con USG tomando una medición del área, perímetro, diámetro mayor transverso, diámetro antero posterior mayor, diámetro antero posterior menor del timo fetal, el experto y el residente realizaron las mediciones, posteriormente se determinó el coeficiente de correlación entre las mediciones ultrasonográficas transabdominales con el coeficiente de correlación de Pearson y el análisis de concordancia intermétodo se llevó a cabo con el método de Bland y Altman.

RESULTADOS: en el Instituto Nacional de Perinatología, se evaluaron las mediciones del área, perímetro, diámetro mayor transverso, diámetro antero posterior mayor y diámetro antero posterior menor del timo fetal por un médico materno fetal adscrito y un residente de la especialidad, obteniendo una buena reproducibilidad. Se obtuvo alta correlación (mayor de 0.9) en la mayoría de las variables revisadas por los observadores personas que realizaron este estudio. lo que permite pensar que la medición del timo elaborada por ambos presenta una correlación prácticamente perfecta, lo que nos permite sustentar que los dos lectores se encuentran realizando una adecuada lectura del Timo.

CONCLUSIONES: El método de Ultrasonido transabdominal es una herramienta útil en la evaluación del tamaño del timo fetal, ya que presenta alta correlación e índices de concordancia intra e interobservador muy altos, lo cual muestra que cuenta con buena reproducibilidad independientemente de la experiencia del observador.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the correlation between the reading of the thymus from the area, circumference, transverse diameter, anteroposterior diameter anteroposterior diameter greater and less by ultrasonography abdominal from the resident expert, and to determine statistically the correlation between each evaluator.

Determine the technical evaluation of fetal thymus size from measurements of the area, circumference, transverse diameter, anteroposterior diameter anteroposterior diameter greater and less than thymus taken by abdominal ultrasound technique in fetuses of 20-24 weeks gestation.

MATERIAL AND METHODS: we carried out reading measurements for assessing the size of the thymus from measurements acquired with USG taking a measurement of area, perimeter, transverse diameter, anteroposterior diameter greater anteroposterior diameter of less than fetal thymus, the expert and the resident performed the measurements, it was later determined the correlation coefficient between the ultrasonographic measurements transabdominales with the Pearson correlation coefficient and correlation analysis was conducted intermétodo the method of Bland and Altma.

RESULTS: In the National Institute of Perinatology, evaluated the measurements of area, perimeter, transverse diameter, anteroposterior diameter anteroposterior diameter greater and lesser of the fetal thymus by maternal-fetal physician assigned and a resident of the specialty, getting good reproducibility. High correlation was obtained (greater than 0.9) in most of the variables reviewed by the two people who conducted this study. which suggests that the measurement produced by both thymus presents an almost perfect correlation, allowing us to support the two readers are making the correct read of Timo.

CONCLUSIONS: The method of transabdominal ultrasound is a useful tool in the evaluation of fetal thymus size, and shows high correlation and concordance rates of intra- and interobserver very high, which shows that with good reproducibility regardless of the experience of the observer.

CAPITULO 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La importancia de la identificación prenatal del timo y la medición es especialmente relevante en relación al diagnóstico prenatal del Síndrome de Respuesta inflamatoria fetal, el presente estudio permite una precisa e identificación directa así como la medición del timo fetal desde las 20 a 24 semanas de gestación y el diagnóstico de hipoplasia o aplasia del timo. Dicho diagnóstico temprano puede sugerir a un diagnóstico del síndrome de Respuesta inflamatoria fetal, y por consiguiente provee la opción de temprana interrupción del embarazo a la paciente o el tratamiento oportuno materno-fetal que conlleve un desenlace con mejor sobrevida para el binomio.

Además se encuentran reportes recientes de la involución aguda del timo en fetos con corioamnionitis (Toti et al., 2000) siendo éste el beneficio in útero para la medición del timo. Esto puede permitir que se sume la medición del timo para el diagnóstico temprano de corioamnionitis en fetos con alto riesgo de infección intrauterina en aquellos casos con ruptura prematura de membranas.

El riesgo de infección intrauterina en casos de ruptura prematura de membranas son entidades frecuentes. La detección prenatal de defectos fetales y de infección intrauterina son una preocupación importante para los sistemas de salud pública reportándose tasas de mortalidad diversas de muertes maternas por infección intrauterina.

Al poder realizar una detección precoz de los defectos fetales y de infección intrauterina se puede llevar un seguimiento más estrecho de estos fetos y en el caso de la infección intrauterina una mejor vigilancia y diagnóstico precoz, pudiendo planear mejores estrategias terapéuticas para el feto y la madre, con lo que se puede mejorar la calidad de vida de ambos, acortar el tiempo de espera para intervención quirúrgica, mejorar el pronóstico en la paciente sometida a cirugía por infección intrauterina, menor inestabilidad hemodinámica y menor disfunción de órganos.

En el INPer se cuenta con la tecnología necesaria (ultrasonido), así como con personal capacitado para evaluación del timo mediante ultrasonido transabdominal. Con base en esto se propone realizar la estandarización de la evaluación de la medición del timo fetal por medio de ultrasonido transabdominal en pacientes entre 20 a 24 semanas de gestación, con la finalidad de que en un futuro en el instituto se pueda incorporar esta medición para el diagnóstico prenatal de defectos fetales del timo, cardiacos, de extremidades superiores, alteraciones genéticas y diagnóstico de corioamnionitis en fetos con riesgo de infección intrauterina en casos de ruptura prematura de membranas, y brindar una mejor atención al feto y a la paciente.

CAPITULO 3. MARCO TEÓRICO

El timo es un órgano linfoepitelial que se encuentra asociado con diferentes anomalías en el feto y en el neonato. La organogénesis inicia en el tercer arco branquial y es mayor en la novena semana de gestación cuando los linfocitos y la celular hematopoyéticas migran desde vasos embrionarios a espacios entre células epiteliales del timo. Posterior a la 12 semana de gestación el timo desciende dentro del mediastino anterior (1) y llegando a ser un órgano encapsulado, lobulado, con corteza que es densamente formada con linfocitos, y una medula con apariencia más epitelial debido a un relativo menor número de linfocitos (2).

Durante la vida intrauterina, varios mecanismos muestran que el feto puede desencadenar una respuesta inmune a una gran cantidad de factores tanto endógenos como exógenos; en el parto pretérmino (PP) o ruptura prematura de membranas pretérmino (RPMP) pueden haber activación de neutrofilos y monocitos, (3) así como elevación de la concentración plasmática fetal de IL 6 y proteína C reactiva. (4) A fin de comprender el síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS por sus siglas en Ingles) es necesario hacer un breve recordatorio del proceso inflamatorio.

RESPUESTA INFLAMATORIA.

La respuesta inflamatoria se encuentra muy relacionada al proceso de reparación. Es útil para destruir, diluir y localizar al agente patógeno, y al mismo tiempo inicia una cadena de acontecimientos que dentro de lo posible curan y reconstruyen el tejido lesionado, fundamentalmente una respuesta de carácter protector. Fue Celsus, el primero que describió los cuatro signos cardinales de la inflamación: *rubor, tumor, calor y dolor*. Virchow añadió el quinto signo *pérdida de la función*. La inflamación aguda es la respuesta inmediata (anticuerpos y leucocitos) que se produce frente al agente lesivo. Presenta tres componentes: 1) modificaciones en el calibre de los vasos que aumentan el flujo de sangre, 2) alteraciones en la estructura de la microvasculatura que permiten la salida de la circulación de proteínas plasmáticas y leucocitos y 3) emigración de los leucocitos desde el punto en el que abandonan la microcirculación hasta el foco de la lesión en el que se acumulan.

Entre los mediadores químicos de la inflamación tenemos aminas vasoactivas, tales como la histamina (5), otros mediadores químicos son las proteasa plasmáticas, que incluyen al sistema del complemento, de las cininas y de la coagulación.

Citocinas:

Son polipéptidos, producidos principalmente en linfocitos y macrófagos activados, estos modulan la función de otros tipos celulares; las principales implicadas en la inflamación son la IL-1, el FNT a y b, la IL-6 y la IL-8. La IL-1, la IL-6 y el FNT alfa, inducen respuestas de fase aguda sistémicas, que acompañan a infecciones y traumatismos. Los efectos de estas citocinas incluyen fiebre, la inducción del sueño de ondas lentas, la liberación de neutrófilos a la circulación, la liberación de hormona corticotropa (ACTH) y corticoesteroides, y efectos hemodinámicos del choque séptico como son la hipotensión, la disminución de la resistencia vascular, el aumento de la frecuencia cardíaca y la disminución del pH de la sangre.

La IL-6 (interleucina 6) es una glicoproteína con un peso molecular de 25 000 Daltons.

Localizado en el cromosoma 7 p15-21, su liberación esta inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a FNT alfa (6). Pertenece a una amplia familia de citocinas que comparten el receptor de membrana gp130, mediador de una señal específica de activación del sistema Jak/STAT3 con amplios efectos en la expresión de genes proinflamatorios e inmunorreguladores. Se expresa en picogramos (pg) por mililitro, y se puede determinar mediante ELISA.

La capacidad para degradar la matriz extracelular es a través de enzimas tales como la metaloproteinasas (MMPs), que son secretadas en forma latente y requieren activación por el sistema de la plasmina, son inhibidas por una familiar de inhibidores tisulares de metaloproteinasas. (7).

La MMP-1, degrada las fibras de colágeno, las gelatinasas (MMP-2 y 9) degradan al colágeno I, IV, V, VI, fibronectina y elastina, sin embargo la MMP-2 puede degradar al colágeno I, considerando que la estromielina (MMP-3, 7 y 10) exhiben más alta especificidad. Recientemente la labor ha sido implicada en la activación de la cascada de plasminógeno (PA)/MMP y juega un rol en la pérdida de la integridad estructural, produciendo ruptura de membranas. (7)

Durante una infección intrauterina ascendente, los microorganismos o cualquier agente exógeno pueden alcanzar la decidua, donde estimulan una reacción inflamatoria local y la producción de citocinas proinflamatorias y mediadores inflamatorios, como la IL-6 y la MMP-9. Si este proceso inflamatorio no cede, el agente exógeno una vez atravesando las membranas intactas dentro de la cavidad amniótica, puede estimular en forma sostenida y con una mayor intensidad, la producción de mediadores inflamatorios por los macrófagos residentes y otras células del huésped. Finalmente, esta respuesta exagerada del feto, desencadena un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. (8)

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL

El FIRS esta caracterizado por una activación del sistema inmune innato fetal, en 1997 Romero y cols definieron esta entidad como los cambios en la concentración de la citocina IL 6 la cual observó se encontraba en concentraciones elevadas en sangre de fetos cuyo embarazo estaba complicado con parto pretérmino y ruptura prematura de membranas. (8)

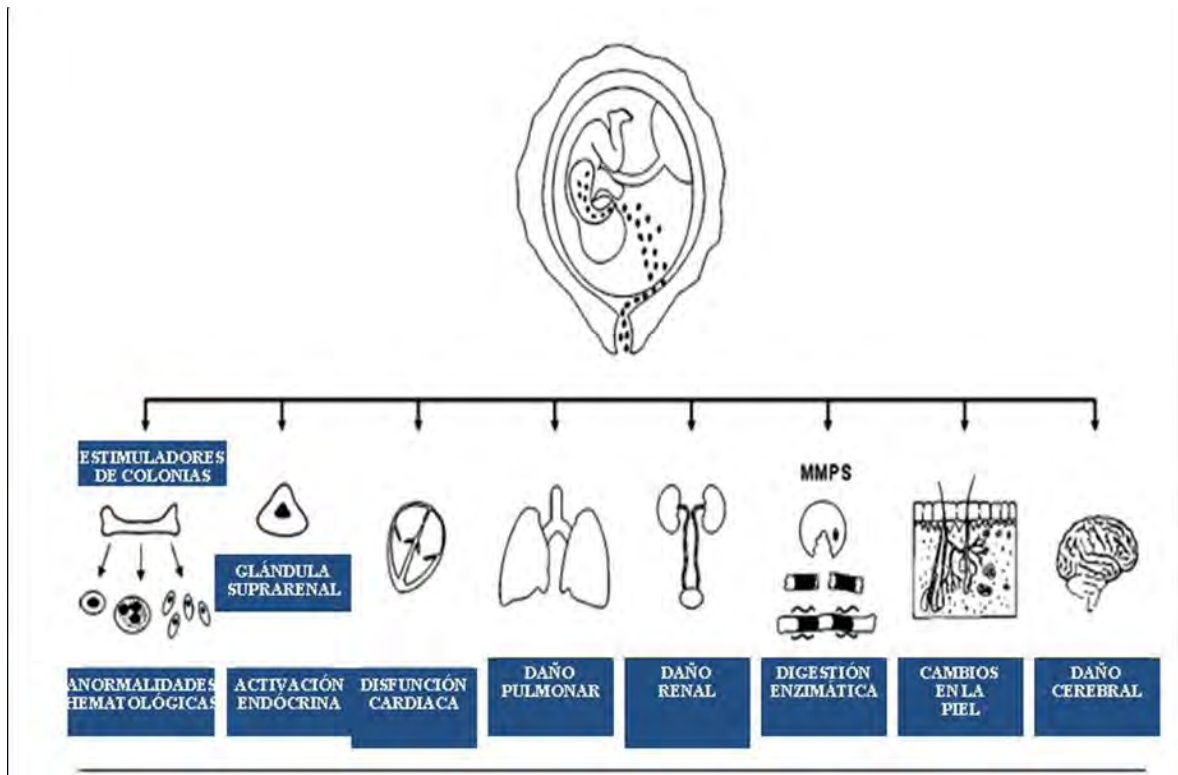
Romero definió esta entidad como aquella que presenta IL 6 mayor a 11 pg/mL en sangre fetal obtenidas mediante cordocentesis. (9). Posteriormente el estudio anatomopatológico de cordón umbilical también se utilizó para determinar si la inflamación fetal estaba presente antes del nacimiento y se concluyó que la funitis (infiltrado inflamatorio del cordón umbilical comprobada mediante estudio anatomopatológico al nacimiento) y vasculitis coriónica son marcadores histopatológicos de FIRS. Actualmente la funitis junto a los niveles de IL-6 fetal son considerados como el estándar de oro para diagnosticarlo (7). La funitis está asociada con activación endotelial, que es un mecanismo para el desarrollo de daño orgánico. Tanto los fetos como los neonatos con funitis están en mayor riesgo de presentar complicaciones a largo plazo. (10)

Como se ha mencionado el FIRS fue originalmente descrito en embarazos complicados con parto pretérmino y RPMP. Ya que se cree que existe en forma similar a lo que sucede en el adulto: un factor exógeno que estimula una respuesta inflamatoria en el feto y que si no es controlada a tiempo conlleva una alta tasa de complicaciones perinatales por una respuesta inflamatoria

sostenida. Se ha demostrado que los fetos con FIRS tienen una tasa alta de morbilidad e incluso mortalidad neonatal, con repercusiones mediatas y tardías negativas. (10)

La invasión microbiana fetal u otras agresiones, resultan en una respuesta inflamatoria fetal sistémica la cual puede progresar hacia una disfunción orgánica, choque séptico y, tal vez, muerte en ausencia de una atención y nacimiento oportuno. Evidencia de la implicación de múltiples sistemas en el FIRS incluyen incremento en la concentración fetal de MMP-9, (11) enzima implicada en la digestión de colágeno tipo IV y en la fisiopatología de la RPMP. (12)

Es así que diversos órganos fetales son blanco durante el FIRS como:



Sistema Hematopoyético:

Dos tercios de fetos con FIRS tienen neutrofilia, la cual se define como un conteo de neutrófilos arriba de la percentila 95 para la edad gestacional (13), así como un conteo de células rojas nucleadas mayor.

Timo fetal.

El perímetro fetal del timo se situó debajo de la percentila 5 para la edad gestacional en 10 de 10 casos con infección microbiana de la cavidad amniótica (IMCA), en contraste con 5 de 21 (23.8%) de casos con cultivo negativo ($P < 0.01$). Inducido por un aumento en la producción de glucocorticoides, durante la fase de respuesta aguda (estrés) con activación del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenales (14) o por el efecto de citocinas (15).

Glándulas adrenales.

Los fetos con FIRS tienen evidencia endocrina de estrés, expresado como una razón anormal cortisol/DHEA (16).

Piel fetal.

Kim y cols propusieron que la piel fetal es capaz de reconocer la presencia de microorganismos a través de la expresión de receptores con patrones de reconocimiento, y así participar en la respuesta inflamatoria fetal a los productos microbianos (20).

Riñones fetales

Yoon y cols (18) reportaron que el oligohidramnios está asociado con el FIRS entre pacientes con RPMP. Los pacientes con un ILA menor o igual a 5 tuvieron elevación significativa de la concentración plasmática de IL6 en muestra de cordón al nacimiento.

Corazón fetal.

Yanowitz y cols (20) reportaron que los recién nacidos con corioamnioitis histológica tuvieron alteraciones hemodinámicas severas, incluyendo disminución importante en la presión diastólica. En casos de sepsis fetal severa, la depresión miocárdica puede llevar a la muerte fetal.

Pulmón fetal.

Muchas líneas de evidencia sugieren que la inflamación intrauterina está asociada con el desarrollo subsecuente de enfermedades pulmonares crónicas, a menudo referidas como displasia broncopulmonar (20). Yoon (21) estudio la relación entre la concentración en plasma de cordón umbilical al nacimiento y la ocurrencia de displasia broncopulmonar en 203 nacimientos pretérmino (25 a 24 sdg). La displasia broncopulmonar fue diagnosticada en 17% (34/203) de los casos.

Cerebro fetal.

Dammann y cols propusieron que la infección intrauterina conduce a una respuesta inflamatoria fetal, la cual contribuye a los resultados adversos tales como trabajo de parto prematuro y nacimiento pretérmino, hemorragia intraventricular, daño a la sustancia blanca y discapacidad en el neurodesarrollo, principalmente parálisis cerebral. (22)

El síndrome de respuesta inflamatoria fetal es una condición que está caracterizada por una evaluación de citocinas proinflamatorias en la circulación. El síndrome de respuesta inflamatoria originalmente está definido por una interleucina-6 (IL-6) con una concentración mayor de 11 ng/mL a nivel sanguíneo. (23) siendo una condición que está presente en un subconjunto de pacientes con trabajo de parto pretérmino o ruptura prematura de membranas y está asociado con un desarrollo de afección intrauterina multiorgánica que puede conllevar a shock séptico y muerte fetal. Un incremento de citocinas proinflamatorias en líquido amniótico y a nivel sanguíneo fetal se ha correlacionado con el desarrollo de un número de secuelas en fetos y neonatos como son leucomalacia periventricular, (24) parálisis cerebral (24,25) displasia broncopulmonar, (26) sepsis fetal, y disfunción cardíaca. (27) Por otra parte se ha encontrado evidencia que ha prevenido afección del feto, pero siempre y cuando se encuentre el feto en una fase de respuesta aguda en la presencia no solo de manifestaciones de infección intramniótica pero también durante el curso subclínico de infección/inflamación. (26) Finalmente, una asociación se ha encontrado entre

funisitis histológica y vasculitis corionica con la cascada de activación de citocinas en el feto presentándose en parto pretérmino. (28)

Un estudio radiológico en niños pretérmino con peso bajo al nacimiento mostro que la corioamnioitis histológica se encuentra asociada con una disminución significativa del tamaño del timo, en la medición en radiografía de tórax al nacimiento. (29) Una investigación por medio de ultrasonido condujo a una serie de 80 neonatos pretérmino con 3 semanas de vida revelando una asociación entre la disminución del tamaño del timo y la ocurrencia de infección postnatal. (30) Por otra parte el estudio patológico demostró una involución aguda en fetos quienes fueron producto de aborto espontáneo en consecuencia a infección intrauterina y en neonatos de término y pretérmino quienes murieron de sepsis confirmada. (31)

Por mucho tiempo, la vigilancia prenatal del timo fue realizada, y los pocos datos del timo fetal fueron basados en hallazgos de patología, Zalel et al (32) mostró que el tamaño del timo puede ser evaluado ultrasonograficamente en fetos desde forma temprana en las 14 semanas de gestación y que normogramas de perímetro fetal tienen que ser generados.

La propuesta de este estudio será estandarización de la técnica que permita evaluar por medio de ultrasonografia el tamaño del timo fetal en pacientes con embarazos de 18 a 38 semanas de gestación.

En las ultimas décadas se ha observado, debido a la mejora en el tratamiento de los recién nacidos prematuros (RNP), especialmente en los de muy bajo peso (peso al nacer < 1.500 g), un aumento de su supervivencia. No obstante, la prematuridad, sigue asociándose a una elevada morbilidad a corto y a largo plazo (25-30% en edad gestacional [EG] < 26 semanas y 10-12% en < 32 semanas) (33).

Estudios clínicos que incluyen examen histológico de la placenta, ponen de manifiesto que la corioamnioitis y la funisitis tienen un papel importante en el desarrollo de parto pretérmino, en la ruptura prematura de membranas pretérmino, así como de hemorragia intraventricular (HIV), leucomalacia periventricular (LPV) y otras alteraciones de la sustancia blanca (34), y que en los recién nacidos que desarrollan sepsis precoz, la gravedad se relaciona con el grado histológico de corioamnioitis (35). En un esfuerzo por disminuir los resultados adversos tanto del feto como del neonato, se han utilizado antibióticos de amplio espectro de manera empírica, tanto en el periodo prenatal como posnatal, sin lograr una franca mejoría en la ocurrencia de resultados adversos. Es asique se ha propuesto el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal (SRIF), como un marcador sensible de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas e infección intrauterina (36).

Esta respuesta inflamatoria esta mediada por citocinas, por lo que se ha sugerido utilizar su determinación, especialmente la IL-6, como marcador de afectación fetal (34).

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal (SRIF) ha sido definido en trabajos anteriores, e incluye la presencia de niveles de Interleucina 6 mayor a 11pg/ml en sangre fetal y la existencia de funisitis. Desafortunadamente para llegar a este diagnóstico necesitaríamos realizar un procedimiento invasivo de los ambientes materno y fetal o esperar al nacimiento inmediato de este último, lo cual resulta poco práctico y lleva consigo implícitos riesgos tanto para la madre como para el feto.

La condición ideal es disponer o tener al alcance un método diagnóstico no invasivo para detectar oportunamente la presencia de un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal y de esta manera implementar maniobras terapéuticas tempranas encaminadas a disminuir el impacto así como la elevada tasa de morbilidad, mortalidad y discapacidad fetal y neonatal asociada al mismo.

Para alcanzar dicho objetivo es necesario primero analizar cuál es el comportamiento de la Interleucina 6 y Metaloproteinasa 9 maternas y determinar si existe una relación o no con respecto a la presencia de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal. A demás ya que en SRIF el timo y el cordón umbilical son algunas de las muchas estructuras fetales afectadas, por lo que, es de suponer que el Perímetro del Timo y el Área del Cordón Umbilical deben de ser evaluados como parte de la búsqueda de nuevos métodos no invasivos en la detección integrada del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal (SRIF)

Uno de los problemas dentro del síndrome de respuesta inflamatoria fetal que debe ser necesario resolver a futuro es el hecho de afrontar y resolver, la falta de información acerca de la incidencia o prevalencia del SRIF, sin embargo la corioamnioitis relacionada a menudo con la presencia de este síndrome tiene una tasa de incidencia de 6% en los recién nacidos con parto pretérmino (37) y de hasta 33% entre los recién nacidos con ruptura prematura de membranas pretérmino (38).

En el Anuario Estadístico 2008 en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes en la Unidad de Toco cirugía se encuentra registrado el número de casos atendidos durante ese periodo relacionados con el síndrome de respuesta inflamatoria fetal como son: amenaza de parto pretérmino, sospecha de corioamnioitis y ruptura prematura de membranas. (39)

**Anuario Estadístico 2008INPer “Isidro Espinosa de los Reyes”
UNIDAD TOCOQUIRÚRGICA: MORBILIDAD OBSTÉTRICA EN UTQ**

| DESCRIPCIÓN | No. DE CASOS |
|--------------------------|---------------------|
| Embarazo normal | 969 |
| Hipertensión crónica | 183 |
| Eclampsia | 5 |
| Preeclampsia leve | 112 |
| Preeclampsia severa | 249 |
| Diabetes mellitus | 261 |
| Diabetes gestacional | 436 |
| Otras endocrinopatías | 243 |
| Colagenopatía | 31 |
| Nefropatía | 34 |
| Infección genital | 83 |
| Infección urinaria | 111 |
| RCIU | 70 |
| IIC | 323 |
| Síndrome de aborto | 277 |
| APP | 181 |
| Condiloma de cérvix | 3 |
| Placenta previa | 79 |
| Patología de trofoblasto | 10 |
| Cardiopatía | 89 |
| HMR | 73 |

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| RPM | 533 |
| Sospecha de corioamnioitis | 43 |
| DPPNI | 20 |
| Infección extragenital | 15 |
| Enfermedad hematológica | 30 |
| Epilepsia | 122 |
| Muerte fetal | 76 |
| Oligohidramnios | 116 |
| Polihidramnios | 117 |
| Isoinmunización | 43 |
| Embarazo pretérmino | 417 |
| Embarazo postérmino | 25 |
| Embarazo ectópico | 34 |
| Otros | 3,437 |
| Total | 8,850 |

*El total de pacientes atendidas en UTQ fue 5,988, algunas presentaron más de un padecimiento.
Fuente: Hoja de Morbilidad Obstétrica en UTQ*

Considerando que son la Funisitis y los niveles de Interleucina 6 Fetales los que en la actualidad definen al Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal y que esta entidad está asociada al desarrollo de complicaciones perinatales (a corto, mediano y largo plazo como el desarrollo de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas pretérmino(RPMP), hemorragia intraventricular (HIV), leucomalacia periventricular (LMPV), displasia broncopulmonar) y que todas estas complicaciones tienen un impacto directo a nivel mundial y nacional, convirtiéndose en importantes problemas de salud pública, por lo que es necesario contar con mejores métodos para la oportuna detección de SIF y así implementar maniobras encaminadas a la disminución del impacto que tiene sobre el entorno perinatal desafortunadamente los métodos de los que se dispone en la actualidad para el diagnóstico de SIF, implican un riesgo adicional al feto y la madre (ya que son necesarios procedimientos invasivos tales como la amniocentesis o la cordocentesis) es por ello la necesidad de buscar marcadores no invasivos, reproducibles, de bajo costo y que se encuentren a nuestro alcance, que faciliten no solo la detección sino también el abordaje de esta patología como primera instancia para mejorar el pronóstico perinatal de los fetos con presencia de SIF.

Tanto la Interleucina 6, como la Metaloproteasa 9 y el Timo son variables importantes que participan en la Respuesta Inmune e Inflamatoria del feto ante una agresión. El Cordón Umbilical es otra de las estructuras fetales que se pueden afectar por la existencia de un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal, debido principalmente a la presencia de un infiltrado inflamatorio de las estructuras de su pared o de la gelatina de Wharton (38), el cual guarda una relación al igual que los otros marcadores con la presencia e incluso con la gravedad del SIF. La existencia de un proceso inflamatorio fetal implica una respuesta multiorgánica la cual incluye la activación de la maquinaria enzimática responsable de la degradación de la matriz extracelular (40).

En base a esto consideramos necesario evaluar el comportamiento de la Interleucina 6 y la Metaloproteasa 9 Maternas, así como del Área del Cordón Umbilical sin embargo el objetivo del presente estudio es la evaluación del Perímetro del Timo Fetal, en embarazos no complicados con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal, con el objetivo de valorar en otro estudio posteriormente cual es su utilidad como marcador en el diagnóstico temprano y no invasivo de

esta patología, y así mismo el de determinar su valor como marcador individual y en la detección de SRIF.

Con esto pretendemos una oportuna identificación a futuro en otros estudios de investigación de fetos con alto riesgo el diagnóstico de SRIF teniendo como finalidad el establecer un manejo mas objetivo y encaminado a la prevención de resultados adversos. Dónde serán necesarios marcadores bioquímicos y sonográficos confiables de SRIF para detectar oportunamente su presencia, y el objetivo principal la búsqueda y disponibilidad de los marcadores más fuertemente asociados a su presencia y que nos permita tomar decisiones oportunas que tengan un importante impacto en el pronóstico (41) .

Ya se han descrito algunos datos, es así la corioamnionitis relacionada a menudo con la presencia de SRIF tiene una tasa de incidencia de 6% en los recién nacidos con parto pretérmino (37) y de hasta 33% entre los recién nacidos con ruptura prematura de membranas pretérmino (38), sin embargo es necesario determinar cuál es la verdadera incidencia de SRIF en nuestra población, partiendo del hecho de que no hay datos en la literatura que indiquen la misma a nivel mundial y en México.

En otros aspectos clínicos en los cuales se ha observado la importancia de la medición del timo se cuenta con lo siguiente:

La hipoplasia del timo fue reportada en Síndrome de Di George (42) condrodisplasia (43), severa inmunodeficiencia combinada (44) enfermedades agudas (45), exposición al etanol (46) y corioamnionitis (47). Por lo tanto el diagnóstico intrauterino de hipoplasia del timo puede servir para establecer o sustentar cada uno de los diagnósticos y para mejorar un manejo y atención prenatal.

Actualmente solo un estudio reportó mediciones del desarrollo del timo (48). Sin embargo el timo fue identificado sólo en 74 % de los fetos y en forma más importante sólo antero posterior y su espesor fueron evaluados. Por lo tanto no existe un estudio determinante del perímetro del timo fetal normal durante el desarrollo intrauterino en un gran número de fetos. El presente estudio por lo tanto se encuentra encaminado a la creación de una técnica para llevar a cabo las mediciones que tengan una mejor correlación con el tamaño del timo durante la gestación normal, desde las 18 semanas de embarazo al término por medio de la utilización de ultrasonido transabdominal.

La importancia de la identificación prenatal del timo y la medición también es relevante en relación al diagnóstico prenatal de Síndrome de Di George en el cual, se desarrollan defectos de la tercera y cuarta bolsa faríngea que condiciona malformaciones faciales y cardiacas (principalmente del tipo conotruncal) secundario a inmunodeficiencia celular secundaria a la ausencia o hipoplasia del timo, e hipocalcemia debida a la aplasia paratiroidea (49).

Sin embargo hay algunos reportes de diagnóstico prenatal de esta entidad, como son el uso de parámetros indirectos como anomalías cardiacas (50), aumento de translucencia nucal (51), anormalidades renales (52) y múltiples malformaciones relacionadas a defectos cardiacos, acortamiento de extremidades superiores y labio y paladar hendido (53).

Por lo contrario, el presente estudio permite una precisa e identificación directa así como la medición del timo fetal desde las 20 a 24 semanas de gestación y el diagnóstico de hipoplasia o aplasia del timo. Dicho diagnóstico temprano puede sugerir a un diagnóstico genético con cariotipo en busca de microdelección del cromosoma 22q11.

CAPITULO 4 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

4.a. OBJETIVO GENERAL

Determinar la Concordancia de evaluación de la medición del timo fetal a partir de la medición del área, perímetro, diámetro mayor transverso, diámetro antero posterior mayor y diámetro antero posterior menor; mediciones obtenidas mediante ultrasonografía transabdominal en fetos de 20 a 24 semanas de gestación.

4.b. OBJETIVOS PARTICULARES

- Cálculo del coeficiente de correlación para la evaluación del desarrollo prenatal del timo a partir de la medición del área, el perímetro, el diámetro mayor transverso, diámetro antero posterior mayor y diámetro antero posterior menor del timo fetal mediante técnica ultrasonográfica transabdominal.
- Realizar el análisis de concordancia intermétodo del desarrollo prenatal del timo a partir de la medición del área, el perímetro, el diámetro mayor transverso, diámetro antero posterior mayor y diámetro antero posterior menor del timo fetal mediante técnica ultrasonográfica transabdominal.
- Evaluar la reproducibilidad de evaluación del desarrollo prenatal del timo a partir de la medición del área, el perímetro, el diámetro mayor transverso, diámetro antero posterior mayor y diámetro antero posterior menor del timo fetal mediante técnica ultrasonográfica transabdominal.

CAPITULO 5. JUSTIFICACION

La Identificación de alteración en el tamaño del timo se encuentra muy relacionado con diagnóstico prenatal de Síndrome de respuesta inflamatoria fetal lo cual puede ser detectado a partir de la determinación temprana de hipoplasia o aplasia del timo; la involución aguda del timo en fetos con corioamnioitis siendo ésta una entidad muy frecuente y constituyendo un problema de salud pública relacionado principalmente con una alto índice de morbilidad materno fetal. La detección temprana de estas patologías mencionadas permitirá iniciar un manejo perinatal oportuno y adecuado, para mejorar el pronóstico y la calidad de vida del recién nacido y de la madre.

La ultrasonografía transabdominal no es una tecnología relativamente muy nueva, pero nos permite adquirir la medición del timo fetal. Este dato puede ser estudiado, ser evaluado y mejorar el tamizaje prenatal de determinar si se presenta alteración en el tamaño del timo durante su desarrollo.

En el Departamento de Medicina Fetal del INPerIER se cuenta con la tecnología necesaria para realizar la evaluación prenatal del tamaño del timo así como con el personal capacitado para la medición del timo fetal por medio de ultrasonografía transabdominal, por lo que es importante y posible la capacitación y evaluación de la utilización de ésta técnica con la finalidad de valorar su incorporación a un programa de tamizaje de alteración en el tamaño del timo que puede llevarse a cabo en el Departamento y aprovechar las ventajas que esta tecnología ofrece. Por este motivo se decidió obtener la concordancia y evaluar la reproducibilidad de la evaluación del tamaño del timo fetal con la medición del área, del perímetro, diámetro mayor transverso, diámetro antero posterior mayor y diámetro antero posterior menor; adquiridos por medio de ultrasonografía transabdominal.

También en otros aspectos el determinar en forma temprana la hipoplasia del timo fetal puede ayudar a sugerir un diagnóstico genético con cariotipo en busca de microdelecion del cromosoma 22q 11, y de esta manera ser un apoyo en el diagnóstico prenatal.

CAPITULO 6. DISEÑO METODOLOGICO

6.a. CRITERIOS DE SELECCIÓN

6.a.i. Criterios De Inclusión

- Edad gestacional basada en fecha de última menstruación y verificada por realización de fetometría por ultrasonido de segundo trimestre.
- Fetos con peso estimado dentro del percentil 10 y 90.
- Embarazo con feto único vivo de 20 a 24 semanas de gestación.
- Madre sin enfermedad y clínicamente normal con feto de 20 a 24 semanas de gestación.

6.b. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para una "r" esperada de 0.8 el número necesario de pacientes se determina por la siguiente ecuación:

$$N = \left(\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})}{C} \right) + 3 = 10$$

Dónde $C = \frac{0.5 \times \ln [1 (1+r)]}{(1 - r)}$

Para un alfa bilateral de 0.10

Para un beta de 0.20

Por lo que se requieren 10 pacientes para la estandarización.

6.c. UNIVERSO DE ESTUDIO

Mujeres con embarazo único vivo de 20 a 24 semanas de gestación por fecha de última menstruación confiable y confirmada por fetometría del segundo trimestre.

6.d. POBLACIÓN DIANA

Mujeres con embarazo único vivo de 20 a 24 semanas de gestación por fecha de última menstruación confiable y confirmada por fetometría del segundo trimestre y que lleve a cabo su control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología.

6.e DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Timo:

- **Definición conceptual:** órgano linfoepitelial que se encuentra asociado con diferentes anomalías en el feto y en el neonato. La organogénesis inicia en el tercer arco branquial y es mayor en la novena semana de gestación cuando los linfocitos y la celular hematopoyéticas migran desde vasos embrionarios a espacios entre células epiteliales del timo. Posterior a la 12 semana de gestación el timo desciende dentro del mediastino anterior llegando a ser un órgano encapsulado, lobulado, con corteza que es densamente formada con linfocitos, y una medula con apariencia más epitelial debido a un relativo menor número de linfocitos
- **Definición operacional:** Se visualiza de ecotextura fina granular, similar al hígado por delante de los grandes vasos, a los cuales rodea sin comprimirlos.
- **Tipo de variable:** nominal dicotómica
- **Escala de medición:** evaluable, no evaluable

Área del timo:

- **Definición conceptual:** tejido dentro del mediastino anterior, encapsulado, lobulado, con corteza y médula.
- **Definición operacional:** Lectura otorgada por el aparato de ultrasonido posterior a la medición del perímetro del timo el cual es determinada y calculada por el ultrasonido de la imagen obtenida en un corte transversal de tórax fetal entre el esternón y grandes vasos cardiacos (visualización de tres vasos- arteria pulmonar, aorta y vena cava superior, con la tráquea de la do derecho de los vasos) y entre ambos pulmones , y el espacio que ocupa el timo en el tórax fetal se observa como un patrón ecográfico característico donde se observa una masa, bien delimitada de ecotextura fina granular, similar al hígado por delante de los grandes vasos, a los cuales rodea sin comprimirlos. Se mide el timo (estructura oval homogénea en el mediastino anterior compuesto de 2 lóbulos conectados) con calipers electrónicos en la pantalla.
- **Tipo de variable:** cuantitativa continua
- **Escala de medición:** cm²

Perímetro del timo:

- **Definición conceptual:** es el tejido externo que circunscribe el órgano que se ubica dentro del mediastino anterior, encapsulado, lobulado, con corteza y médula.
- **Definición operacional:** Medición otorgada y calculada por ultrasonido de la imagen obtenida en un corte axial de tórax fetal entre el esternón y grandes vasos cardiacos (visualización de tres vasos- arteria pulmonar, aorta y vena cava superior, con la tráquea de la do derecho de los vasos) y entre ambos pulmones ,

y el espacio que ocupa el timo en el tórax fetal se observa como un patrón ecográfico característico donde se observa una masa, bien delimitada de ecotextura fina granular, similar al hígado por delante de los grandes vasos, a los cuales rodea sin comprimirlos. Se mide el timo (estructura oval homogénea en el mediastino anterior compuesto de 2 lóbulos conectados) con calipers electrónicos en la pantalla.

- **Tipo de variable:** cuantitativa continúa.
- **Escala de medición:** cm

Diámetro transverso del timo:

- **Definición conceptual:** tejido comprendido entre el borde externo del tejido que comprende el lóbulo mayor del timo y el borde externo del lóbulo menor del timo.
- **Definición operacional:** medición calculada por el aparato de ultrasonido con calipers electrónicos en la pantalla a lo largo del borde externo de lóbulo mayor del timo al borde externo del lóbulo menor del timo.
- **Tipo de variable:** cuantitativa continua
- **Escala de medición:** cm

Diámetro Antero-Posterior mayor del timo:

- **Definición conceptual:** distancia del tejido comprendido entre el borde anterior del tejido que comprende el lóbulo mayor del timo y el borde posterior del lóbulo mayor del timo.
- **Definición operacional:** medición registrada por el aparato de ultrasonido con calipers electrónicos en la pantalla a lo largo del borde anterior de lóbulo mayor del timo al borde posterior del lóbulo mayor del timo.
- **Tipo de variable:** cuantitativa continua
- **Escala de medición:** cm

Diámetro Antero-Posterior menor del timo:

- **Definición conceptual:** distancia del tejido comprendido entre el borde anterior del tejido que comprende el lóbulo menor del timo y el borde posterior del lóbulo menor del timo.
- **Definición operacional:** medición registrada por el aparato de ultrasonido con calipers electrónicos en la pantalla a lo largo del borde anterior del lóbulo menor del timo al borde posterior del lóbulo menor del timo.
- **Tipo de variable:** cuantitativa continua
- **Escala de medición:** cm

6.f. ASPECTOS ÉTICOS

Riesgo igual al mínimo

6.g. DESCRIPCION DEL ESTUDIO.

El presente estudio se realiza en la Unidad de Investigación de Medicina Materno Fetal (UNIMEF) del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER), en el periodo comprendido entre Junio a Agosto del 2010.

A las pacientes que cumplieron con los criterios de selección se les invitó a participar en el estudio. Previa firma del consentimiento informado (Anexo 1), las pacientes acudían el mismo día a la UNIMEF, dónde se recolectaban los datos generales y se les asignaba un número de paciente, después pasaron al estudio de ultrasonido para la toma del área, del perímetro, diámetro transverso, diámetro antero posterior mayor y diámetro antero posterior menor del timo, que fue realizada por dos médicos fetales, con la siguiente técnica:

Equipo:

- VOLUSON 730 EXPERT, (ge Medical Systems. Kretztechnik GmbH, Zipf, Austria), equipado con un transductor multifrecuencia de 3.5-5 MHz curvilíneo.

Settings:

- Transductor curvilíneo multifrecuencia de 3.5 – 5 MHz
- Modo D
- Potencia 100
- Gn 4.6
- Frecuencia Bajo.
- Calidad normal
- PRF 4.0 KHz
- FMP Bajo 2
- Filtro sepia

6.g.i. TECNICA DE ADQUISICION DE IMAGEN DEL TIMO.

- Posición de la paciente: decúbito dorsal o semilateral y en ausencia de movimientos respiratorios maternos y fetales marcados.
- Instrumento: equipo de alta resolución General Electric Voluson 730 Expert, con transductores abdominales curvilíneos multifrecuencia de 3.5-5 MHz.
- Evaluación de la posición del timo fetal en tórax.

6.g.ii. TECNICA PARA LA EVALUACION TAMAÑO DEL TIMO

- Operadores: El estudio será realizado por dos observadores un médico residente y un médico adscrito del servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología.
- Técnica: Con la paciente en posición de decúbito dorsal, se visualiza y se realiza la medición y cálculo por ultrasonido de la imagen obtenida en un corte transverso de tórax fetal entre el esternón y grandes vasos cardíacos (visualización de tres vasos- arteria pulmonar, aorta y vena cava superior, con la tráquea del lado derecho de los vasos) y entre ambos pulmones , y el espacio que ocupa el timo en el tórax fetal se observa como un patrón ecográfico característico dónde se observa una masa, bien delimitada de ecotextura fina granular, similar al hígado por delante de los grandes vasos, a los cuales rodea sin comprimirlos
- Se mide el timo (estructura oval homogénea en el mediastino anterior compuesto de 2 lóbulos conectados) con calipers electrónicos en la pantalla
- Se toma el perímetro total en milímetros y se guarda la imagen.
- Se toma la lectura del área calculada por el aparato de ultrasonido y se guarda la imagen.
- Se toma la lectura del diámetro transverso del timo fetal y se guarda la imagen.
- Se toma la lectura del diámetro antero posterior mayor, del lóbulo mayor del timo fetal y se guarda la imagen.
- Se toma la lectura del diámetro antero posterior menor, del lóbulo menor del timo fetal y se guarda la imagen.

6.g.iii. ALMACENAMIENTO DE LA IMAGEN DEL TIMO FETAL EN EL ULTRASONIDO

- La imagen del timo fetal se guarda en el disco duro del ultrasonido.



Y observe como hay una notable diferencia de apreciación de la estructura de timo fetal con respecto al cambio de filtro.



6.h. ANALISIS ESTADISTICO

Los datos demográficos se evaluarán en la prueba de t de Student para variables continuas y χ^2 para variables categóricas.

Se calcularán el coeficiente de correlación entre las mediciones ultrasonográficas transabdominales del perímetro del tórax fetal durante 20 a 24 semanas de gestación con el coeficiente de correlación de Pearson.

El análisis de acuerdo o concordancia intermétodo se llevará a cabo con el método de Bland y Altman. (55)

Con el uso de Programa estadístico Med Calc se llevan a cabo los cálculos par correlación de Pearson y Coeficiente de correlación de Pearson.

CAPITULO 7. RESULTADOS

El presente estudio se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología en Julio 2010.

De acuerdo al cálculo del tamaño de muestra fueron necesarios en el proceso de estandarización la inclusión de 10 pacientes en las cuales se realizó la medición del tamaño del timo.

Las pacientes estudiadas tuvieron en una edad promedio de 31.4 ± 6.96 , y presentaron una mediana de 3 gestaciones 1 parto y 1 cesárea así como cero abortos.

El diagnóstico de ingreso más frecuente en la muestra fue la edad materna de riesgo < de 35 años considerando un factor de riesgo para desenlace adverso materno y fetal

Se realizó a cada timo fetal por cada uno de los observadores las siguientes mediciones: el perímetro, determinación del área calculada, medición del diámetro transverso, medición del diámetro antero posterior mayor y la medición del diámetro antero posterior menor.

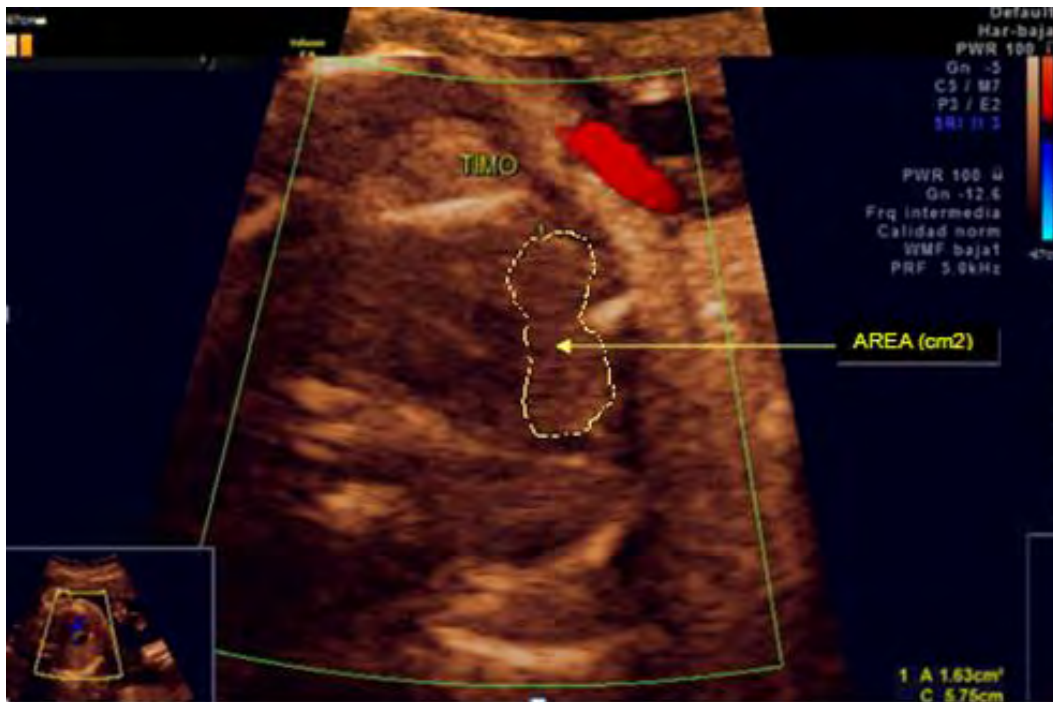
Los resultados se presentan en el cuadro 1

CUADRO 1 DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE OBSERVADOR I Y OBSERVADOR II

| No. caso | De | Observador I y II | AREA cm2 | Perímetro cm | Diametro transverso | Diametro AP Mayor | Diámetro AP Menor |
|----------|----|-------------------|----------|--------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | | Observador I | 2.12 | 7.25 | 2.57 | 1.33 | 0.95 |
| | | Observador II | 2.48 | 7.36 | 2.23 | 1.26 | 1.08 |
| 2 | | Observador I | 0.97 | 5.24 | 1.66 | 0.85 | 0.69 |
| | | Observador II | 0.92 | 4.84 | 1.66 | 0.75 | 0.74 |
| 3 | | Observador I | 6.41 | 13.34 | 3.68 | 2.3 | 2.3 |
| | | Observador II | 5.28 | 10.14 | 3.60 | 1.79 | 1.55 |
| 4 | | Observador I | 6.12 | 11.87 | 3.58 | 1.84 | 1.78 |
| | | Observador II | 4.66 | 9.31 | 3.02 | 1.75 | 1.73 |
| 5 | | Observador I | 1.98 | 7.90 | 2.49 | 1.22 | 0.74 |
| | | Observador II | 2.64 | 7.13 | 2.68 | 1.13 | 1.05 |
| 6 | | Observador I | 1.90 | 7.37 | 2.22 | 1.14 | 1.01 |
| | | Observador II | 1.63 | 5.75 | 2.15 | 1.14 | 0.98 |
| 7 | | Observador I | 2.68 | 7.76 | 2.51 | 1.34 | 1.20 |
| | | Observador II | 2.87 | 7.47 | 2.49 | 1.17 | 1.06 |
| 8 | | Observador I | 0.82 | 4.71 | 1.69 | 0.58 | 0.56 |
| | | Observador II | 0.90 | 5.11 | 1.50 | 0.90 | 0.69 |
| 9 | | Observador I | 0.87 | 4.37 | 1.47 | 0.72 | 0.62 |
| | | Observador II | 0.83 | 3.90 | 1.45 | 0.71 | 0.70 |
| 10 | | Observador I | 3.12 | 8.48 | 2.95 | 1.40 | 1.32 |
| | | Observador II | 3.01 | 7.98 | 3.0 | 1.30 | 1.17 |

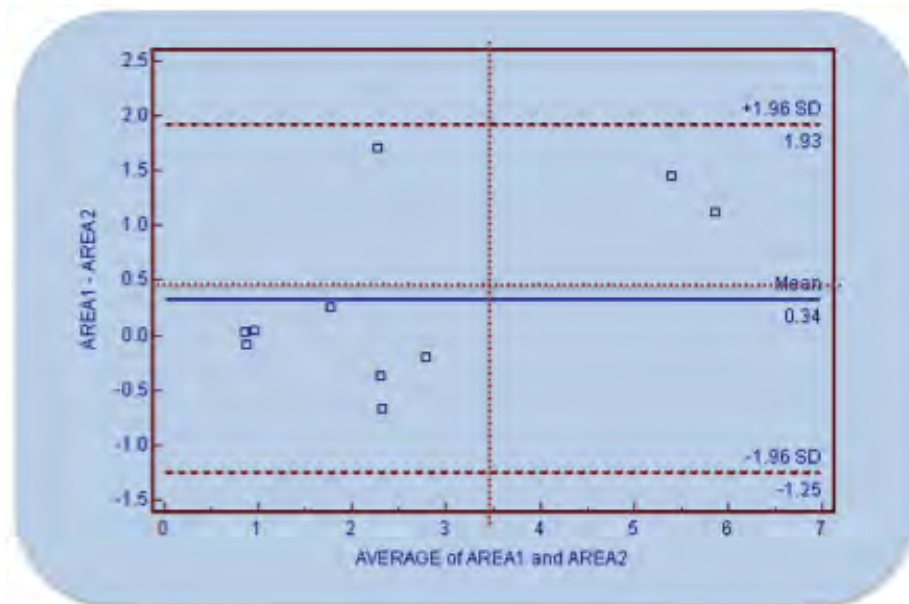
Fuente: Mediciones realizadas en el servicio de Investigación de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes"

La imagen ultrasonográfica del timo fetal del área (cm²) .



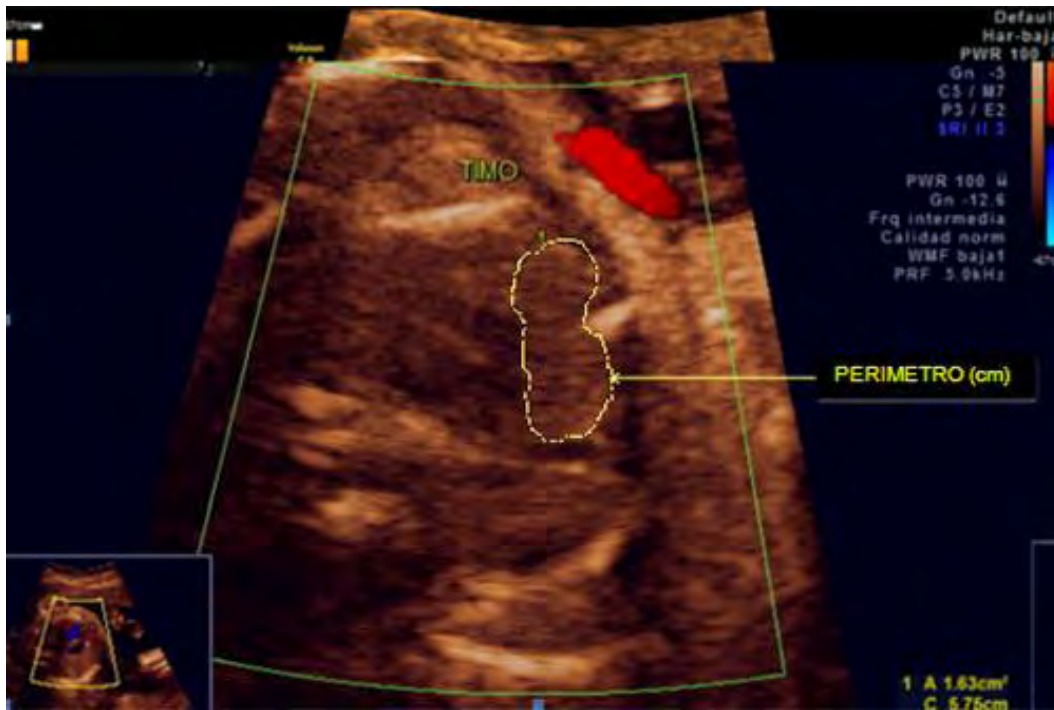
Al establecer la correlación y concordancia entre las mediciones se obtienen los siguientes resultados mediante el programa Med Calc.

GRAFICA DE BLAND Y ALTMAN

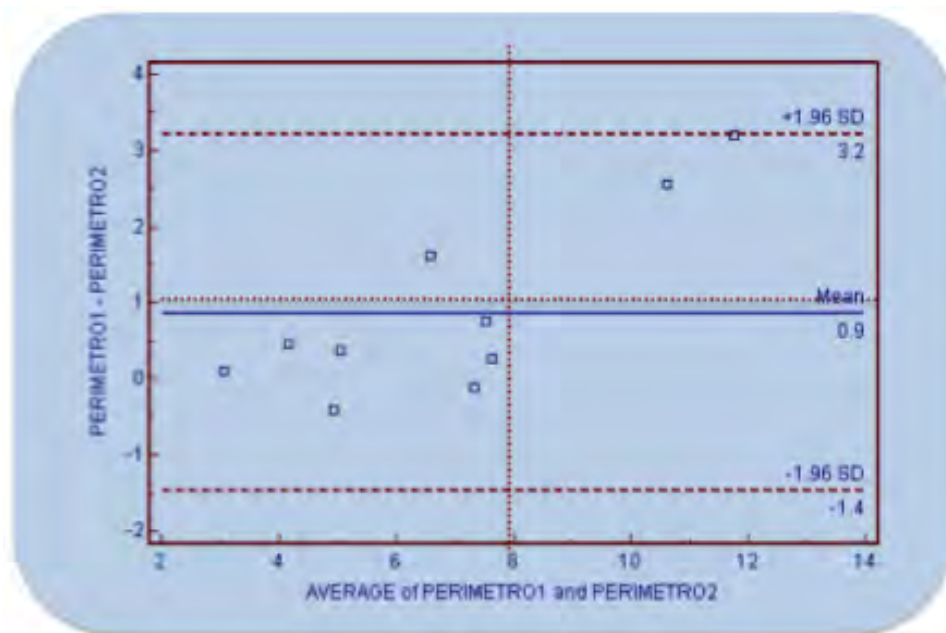


Correlación positiva con valor de 0.93 (r), la cual presentó una significancia de 0.0001 y un IC al 95% que osciló entre el 0.7242 y el 0.9836

Imagen ultrasonográfica del perímetro (cm) del timo fetal tomando en cuenta el borde externo de la estructura fetal, el cual se encuentra punteado.

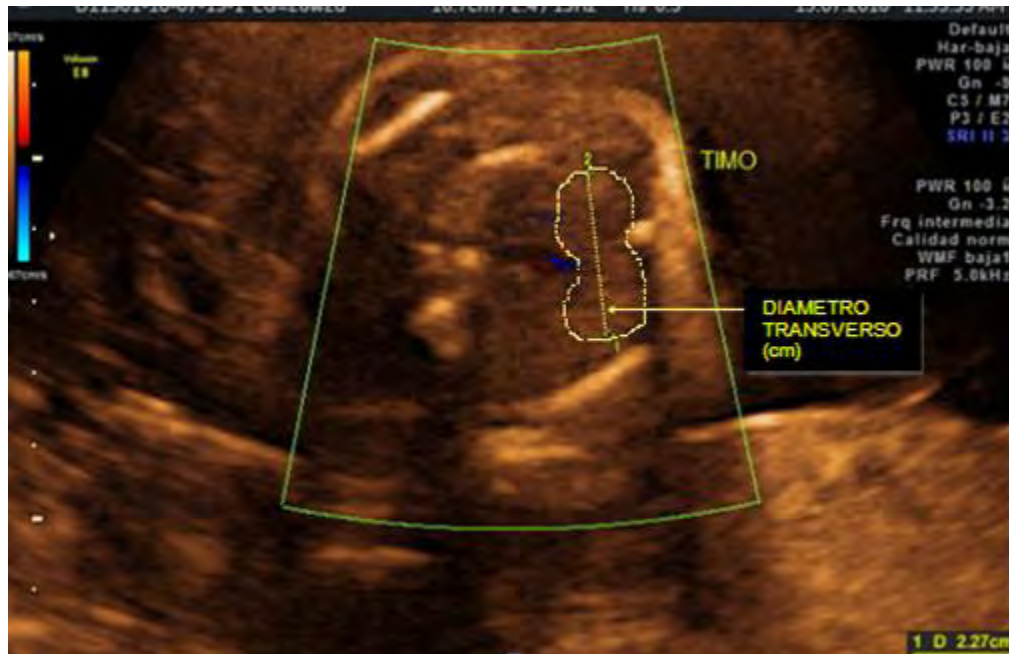


GRAFICA DE BLAND Y ALTMAN

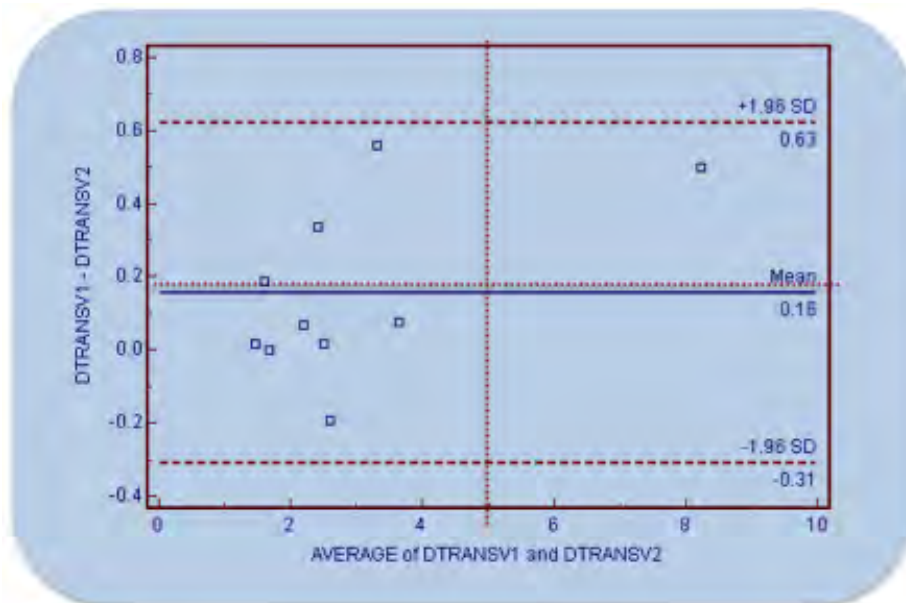


En el caso del perímetro este, aquí también se presentó una fuerte correlación positiva con valor de 0.9671 con una significancia de 0.0001 con un intervalo de confianza que osciló entre el 0.86 y el 0.992.

Imagen ultrasonográfica dónde se determina el diámetro transverso del timo fetal.
Corte transverso a nivel de los vasos y visualización del timo fetal.

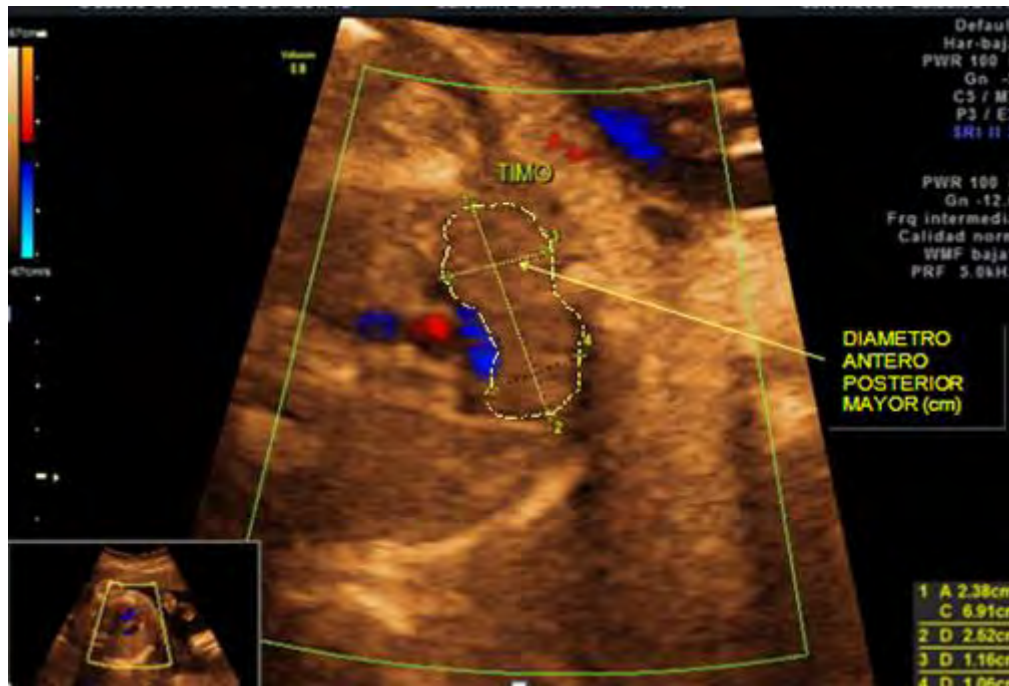


GRAFICA DE BLAND Y ALTMAN

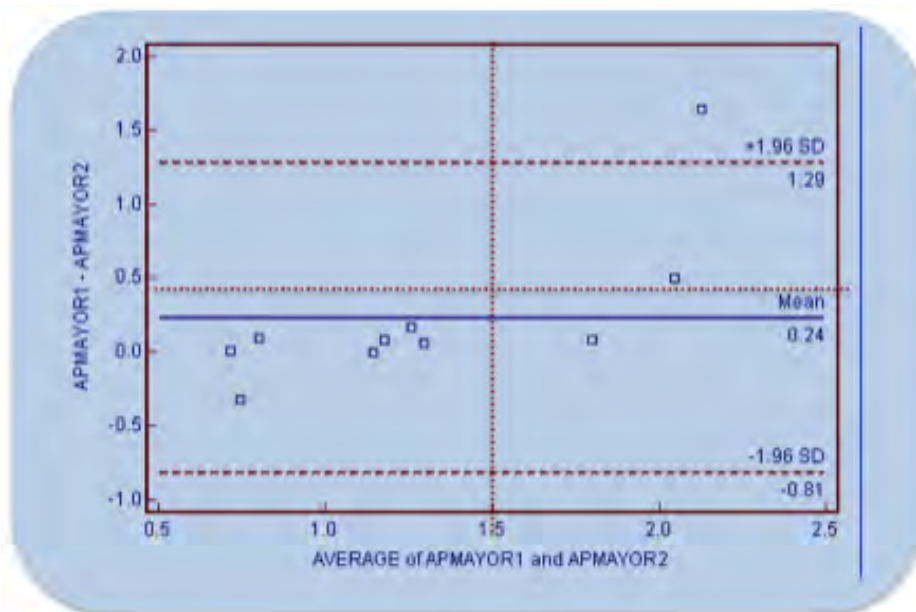


La variable S trasversal presentó también una correlación fuerte con valor de r de 0.9951 la cual significativa al encontrar una p de 0.0001 y un intervalo de confianza que osciló entre el 0.9788 y el 0.9989

Imagen ultrasonográfica de la lectura del diámetro antero posterior mayor en el lóbulo mayor del timo fetal.

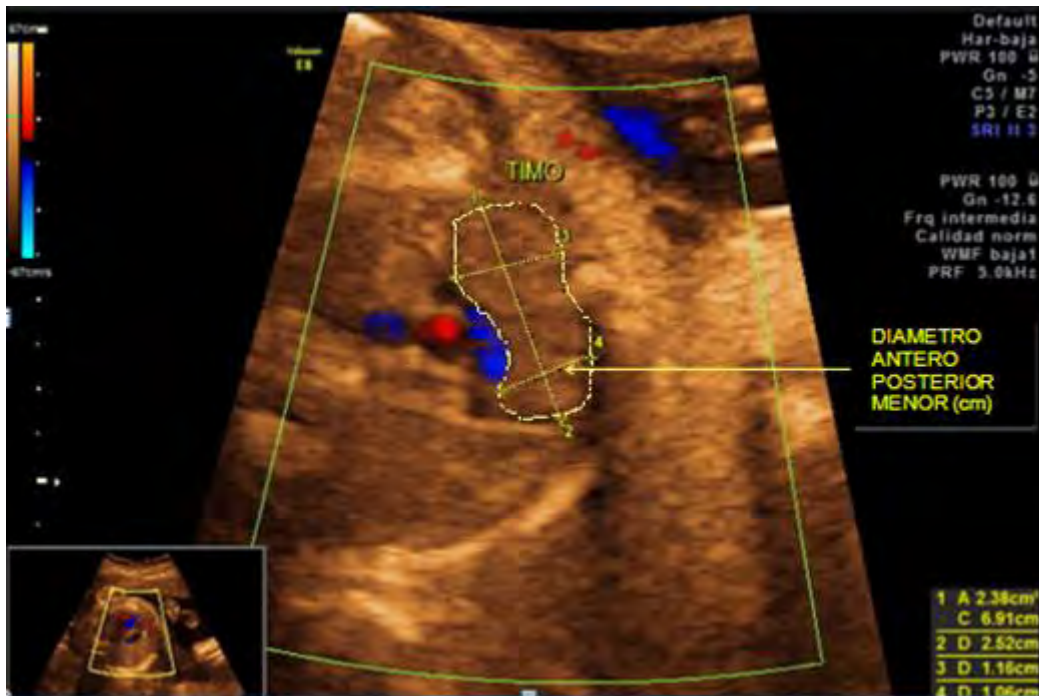


GRAFICA DE BLAND Y ALTMAN

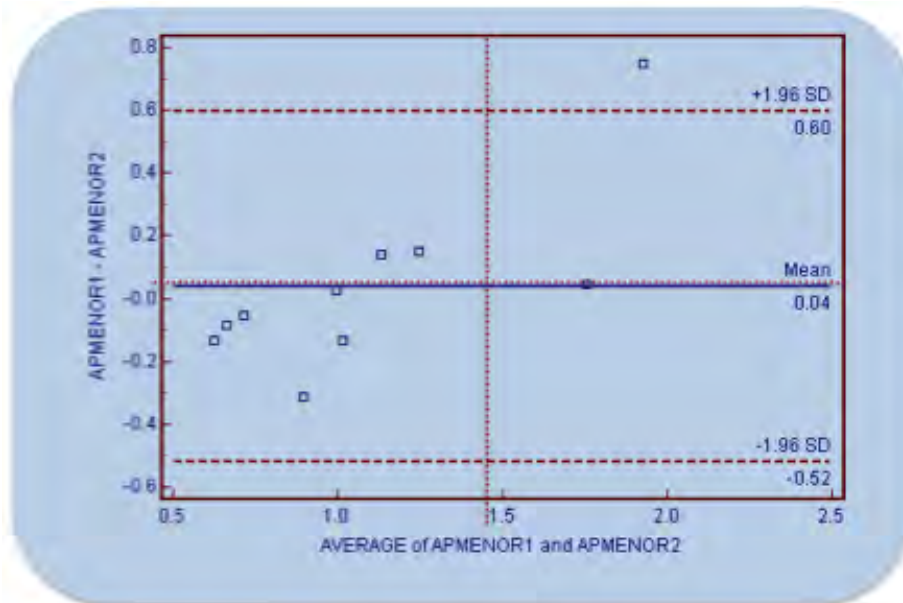


Una correlación menor pero también importante se presentó cuando fue medido el AP mayor ya que aquí se encontró una correlación positiva con una r de 0.7305, la cual fue significativa pues presentó un valor menor a 0.05, sin embargo presentó un intervalo entre el 0.186 al 0.9316.

Finalmente la imagen con el diámetro antero posterior menor de Itimo fetal en su lóbulo de menor tamaño.



En el diámetro antero posterior menor también se presentó una fuerte correlación pues se encontró una r de 0.90 significativa con una p de 0.0003, presentando intervalos de confianza de 0.649 a 0.978,



CAPITULO 8 . DISCUSIÓN

Los resultados demuestran que los dos observadores tienen en promedio una excelente fiabilidad en todas sus mediciones individuales con intervalos de excelente correlación y concordancia.

Como fue descrito en los resultados todas las variables presentaron una correlación importante, aún llegando casi a la correlación positiva perfecta de acuerdo a Pearson, excepto en el caso del AP mayor, pues aquí a pesar de que se presentó una correlación importante los intervalos de confianza tocaron valores de 0.5.

El observador I mostró excelente concordancia en sus mediciones al compararlo con el observador II que fue el experto.

La variabilidad interobservador encontrada en los dos observadores muestra una excelente concordancia en las mediciones del tamaño del timo y lo cual demuestra poca variación entre las mediciones de cada observador y es estadísticamente significativo.

Dentro de las enfermedades que más alta morbilidad y mortalidad ocasionan en madres, fetos y neonatos, se encuentra el parto prematuro y la ruptura de membranas; estas entidades clínicas tienen como repercusión importante el nacimiento de fetos antes de término y en condiciones adversas, debido a la asociación con infecciones como desencadenantes o como resultado de la misma patología. La caracterización de la repercusión fetal de estas entidades se ha definido como el síndrome inflamatorio de respuesta fetal FIRS, durante mucho tiempo, varios grupos de investigación han intentado encontrar parámetros no invasivos que indiquen la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria fetal asociado a las patologías maternas antes descritas.

Una de las mediciones más prometedoras desde el punto de vista no invasivo ha sido la medición del timo quien tiene una respuesta en etapas tempranas de la instalación del síndrome inflamatorio. El presente estudio inicia una línea de investigación en la caracterización no invasiva de parámetros ultrasonográficos fetales que nos indique la presencia del síndrome inflamatorio de la respuesta fetal, los resultados obtenidos son prometedores en el sentido de que nos indica que es posible identificar de manera confiable la estructura del timo y que más allá de su identificación es posible su medición.

De acuerdo a las descripciones previas realizadas para la identificación del timo fue posible demostrar que un residente de materno fetal con entrenamiento en ultrasonografía tiene la confiabilidad suficiente para identificar y medir la estructura mencionada.

La integración clínica de este resultado tendrá que ir encaminada a incorporarla como una medición necesaria en aquellas fetos con alto riesgo de presentar síndrome inflamatorio de respuesta fetal.

La confiabilidad obtenida en las mediciones del timo nos dan la certeza de que su estudio tendrá que ser incluido en las líneas de investigación relacionadas con infecciones prenatales

CAPITULO 9. CONCLUSIONES

- La medición del tamaño del timo fetal es hasta el momento un procedimiento no considerado de rutina sin embargo debería ser evaluado en cada paciente embarazada con riesgo fetal de FIRS que acude a control prenatal.
- La correlación por método de Pearson es una forma de valorar las medidas tomadas por el observador I y el observador II que participaron en este estudio. Los resultados: para el área (cm²) con valor de $R=0.93$, con una significancia de 0.0001 y un IC al 95% que osciló entre el 0.7242 y el 0.9836, en el perímetro con correlación positiva de $r=0.9671$ con significancia de 0.0001 con IC entre 0.86 y 0.992 y para el diámetro transversal $R=0.9951$ con significancia de $p=0.0001$ y con IC de 0.9788 y 0.9989; son calificados como excelentes.
- La maniobra descrita contiene los pasos detallados sobre la medición del tamaño del timo fetal, con detalles que no aparecen en forma completa en ningún artículo o libro de la literatura revisada.
- El establecer criterios uniformes para la medición del tamaño del timo fetal en el servicio de Medicina Materno Fetal en el Instituto Nacional de Perinatología mejoró el acuerdo en sus mediciones y visibilidad, lo que adquiere gran importancia para la práctica clínica.
- Consideramos la maniobra fácil, confiable y reproducible; por lo tanto aplicable
- La alta correlación (más del 0.9) entre la mayoría de las variables revisadas por las dos personas que realizan este tipo de estudio nos permite pensar que la medición del timo elaborada por ambos presenta una correlación positiva con valor mayor entre 0.90 a 0.9951, lo que nos permite sustentar su aplicación en futuros proyectos de investigación y de aplicación clínica.

CAPITULO 10 ANEXOS

ANEXO 1

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES
SERVICIO DE MEDICINA MATERNO FETAL

Carta de Consentimiento informado.

CONCORDANCIA DE LA EVALUACIÓN DEL TAMAÑO DEL TIMO FETAL ADQUIRIDO POR ULTRASONOGRAFIA TRANSABDOMINAL ENTRE LAS 20 A 24 SEMANAS DE GESTACION

Se le realiza la invitación para participar en un estudio llevado a cabo en el servicio de Medicina Materno fetal del Instituto Nacional de Perinatología, el cual consiste en realizar ultrasonido de timo de su bebe, un órgano encontrado a nivel del cuello. Y será realizado por parte de los médicos del servicio.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIO:

Si usted acepta participar en el estudio:

- 1.- Responderé preguntas sobre mi historial médico, durante un tiempo aproximado de 5 minutos.
- 2.- Se me realizará un ultrasonido para revisión de mi bebe, entre las 18 – 32 semanas de embarazo, donde se realizará la toma del perímetro del timo de mi hijo (a) por Ultrasonido transabdominal.

PROCEDIMIENTO:

- A. Se realizara el ultrasonido transabdominal en conjunto con la toma del perímetro del timo fetal en el área de investigación del sexto piso, dentro del servicio de Medicina Materno Fetal.
- B. Durante la realización del estudio se recabaran sus datos básicos (nombre, edad, entre otros).
- C. La duración aproximada del estudio es de aproximadamente 5 minutos.

RIESGOS:

Se considera como riesgo igual al mínimo.

BENEFICIOS.

Es posible que se produzca beneficio directo al detectar una alteración en el tamaño, ya que se pudiera detectar alguna alteración sutil que no se identifique en una evaluación ultrasonográfica transabdominal no intencionada en éste órgano (timo).

CONFIDENCIALIDAD.

La información obtenida durante este estudio será considerada confidencial con excepción de esta revelación y toda la información será usada sólo para efectos de investigación por los médicos pertenecientes al servicio de Medicina Materno Fetal. Mi identidad y los datos referentes a mi hijo serán confidenciales.

Yo reconozco que mi participación en este es voluntaria y que soy libre de participar. Certifico que los médicos me han explicado todo lo referente al estudio y han respondido claramente a todas mis preguntas. Ellos me han dado información complementaria acerca del proyecto y me han dado tiempo para tomar mi decisión.

El colaborador en la investigación, Dr. (a) _____, 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 y 114.

DERECHO A REHUSAR O ABANDONAR:

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

CONSENTIMIENTO.

Previamente he comprendido que no se me proporcionará información de la evolución del estudio por escrito y acepto participar en este estudio. He recibido una copia de este impreso para su lectura y he tenido oportunidad de leerlo. Se me ha proporcionado información suficiente acerca de todo lo referente al estudio.

México, D.F.; a _____ de _____ del 20 ____.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DEL MÉDICO

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

ANEXO 2

HOJA A DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

No. de caso

Nombre: _____ Apellidos: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Delegación: _____ Ciudad: _____ CP: _____

Registro: _____ Edad: _____ años G ___ P ___ C ___ A ___ E ___

Diagnóstico actual: _____

FUM: _____ Semanas de Gestación _____ Por USG _____

Revisiones USG de Observador I (No experto)

| No. De caso | Observador I y II | AREA cm2 | Perímetro cm | Diámetro Transverso | Diámetro AP Mayor | Diámetro AP Menor |
|-------------|-------------------|----------|--------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | Observador I | | | | | |

Revisiones USG de Observador II (Experto)

| No. De caso | Observador I y II | AREA cm2 | Perímetro cm | Diámetro Transverso | Diámetro AP Mayor | Diámetro AP Menor |
|-------------|-------------------|----------|--------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | Observador II | | | | | |

ANEXO 3

HOJA 3 DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Revisiones USG de Observador I (No experto) y Observador II (Experto)

| No. De caso | Observador I y II | AREA cm2 | Perímetro cm | Diámetro Transverso | Diámetro AP Mayor | Diámetro AP Menor |
|-------------|-------------------------------|----------|--------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | Observador I Observador II | | | | | |
| 2 | Observador I Observador II | | | | | |
| 3 | Observador I Observador II | | | | | |
| 4 | Observador I Observador II | | | | | |
| 5 | Observador I Observador II | | | | | |
| 6 | Observador I Observador II | | | | | |
| 7 | Observador I Observador II | | | | | |
| 8 | Observador I Observador II | | | | | |
| 9 | Observador I Observador II | | | | | |
| 10 | Observador I Observador II | | | | | |

CAPITULO 11. BIBLIOGRAFIA

1. Arey LB (ed.). 1965. Developmental Anatomy. WB Saunders: Philadelphia, PA.
2. Von Gaudecker B. 1986. The development of the human thymus microenvironment. *Curr Top Pathol* 75: 1–42.
3. Berry SM, Romero R, Gomez R, et al. Premature parturition is characterized by in utero activation of the fetal immune system. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:1315–1320.
4. Thompson PJ, Greenough A, Davies E, et al. Fetal C-reactive protein. *Early Hum Dev*. 1993;32:81–85.
5. Overwijk, K.S. Schluns, Functions of γ C cytokines in immune homeostasis: Current and potential clinical applications, *Clin. Immunol.* (2009), doi: 10.1016/j.clim. 2009 03 512.
6. Murtha AP, Greig PC, Jimmerson CE. Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection. *Am J Obst Gynecol* 1996 Oct;175(4 Pt 1):966-9.
7. Julia V. Cockle, BSc, MBChB, Nadia Gopichandran, PhD, James J.Walker,MD, FRCP, FRCPS, FRCOG, Malcolm I. Levene,MD, FRCP, FRCPCH, and Nicolas M. Orsi, PhD Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in Preterm Perinatal Complications *Reproductive Sciences* Vol. 14 No. 7 October 2007 629-645.
8. GomezR,RomeroR,GhezziF, et al.The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:194–202.
9. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, et al. Two thirds of human fetuses with microbial invasion of the amniotic cavity have a detectable systemic cytokine response before birth [Abstract]. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:514.
10. D’AlquenD,Kramer BW, Seidenspinner S, et al. Activation of umbilical cord The Fetal Inflammatory Response Syndrome 675 endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis. *Pediatr Res*. 2005;57:263–269.
11. Ghezzi F, Gomez R, Romero R, et al. Elevated interleukin-8 concentrations in amniotic fluid of mothers whose neonates subsequently develop bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;78:5–10.

12. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, et al. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1125–1130.
13. Gomez R, Berry S, Yoon BH, et al. The hematologic profile of the fetus with systemic inflammatory response syndrome [Abstract 725]. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:S202.
14. Morrissey PJ, Charrier K, Alpert A, et al. In vivo administration of IL-1 induces thymic hypoplasia and increased levels of serum corticosterone. *J Immunol.* 1988;141:1456–1463.
15. Haeryfar SM, Berczi I. The thymus and the acute phase response. *CellMole Biol.* 2001;47:145–156.
16. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. An increase in fetal plasma cortisol but not dehydroepiandrosterone sulfate is followed by the onset of preterm labor in patients with preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1107–1114.
17. Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Dermatitis as a component of the fetal inflammatory response syndrome is associated with activation of Toll-like receptors in epidermal keratinocytes. *Histopathology.* 2006;49: 506–514.
18. Yoon BH, Kim YA, Romero R, et al. Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:784–788.
19. Yanowitz TD, Jordan JA, Gilmour CH, et al. Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis: association with cord blood cytokine concentrations. *Pediatr Res.* 2002;51:310–316.
20. Speer CP. Pulmonary inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *JPerinatol.* 2006;26(suppl 1):S57–S62.
21. Yoon BH, Romero R, Kim KS, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:773–779.
22. Dammann O, Leviton A. Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage. *Curr Opin Pediatr.* 2000; 12:99–104.
23. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194-202.

24. Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:19-26.
25. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG* 2003;110:124-7.
26. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1130-6.
27. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Gomez R, Medina L, Silva M, et al. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16:146-57.
28. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J. Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:18-25.
29. De Felice C, Toti P, Santopietro R, Stumpo M, Pecciarini L, Bagnoli F. Small thymus in very low birth weight infants born to mothers with subclinical chorioamnionitis. *J Pediatr* 199;135:384-6.
30. Jeppesen DL, Hasselbalch H, Nielsen SD, Sorensen TU, Ersboll AK, Valerius NH, et. Thymic size in preterm neonates: a sonographic study. *Acta Paediatr* 2003;92:817-22.
31. Toti P, De Felice C, Stumpo M, Schurfeld K, Di Leo L, Vatti R, et al. Acute thymic involution in fetuses and neonates with chorioamnionitis. *Hum Pathol* 200;31:1121-8.
32. Zalel Y, Gamzu R, Mashiach S, Achiron R. The development of fetal thymus: an in utero sonographic evaluation. *Prenat Diagn* 2002;22:114-7.
33. Arias E, MacDorman MF, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics-2002. *Pediatrics*. 2003;112:1215-30.
34. Yoon BH, Kim YA, Romero R, et al. Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:784-788.
35. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA*. 2003;290:2677-84.

36. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, Ghezzi F, Berry SM, Qureshi F, Jacques SM, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:18–25
37. Murtha AP, Greig PC, Jimmerson CE. Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection. *Am J Obst Gynecol* 1996 Oct;175(4 Pt 1):966-9.
38. Ogunyemi D, Murillo M, Jackson U, Hunter N, Alperson B. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:102–109.
39. Anuario Estadístico 2008 INPer “Isidro Espinosa de los Reyes”
40. Julia V. Cockle, BSc, MBChB, Nadia Gopichandran, PhD, James J.Walker,MD, FRCP, FRCPS, FRCOG, Malcolm I. Levene,MD, FRCP, FRCPCH, and Nicolas M. Orsi, PhD Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in Preterm Perinatal Complications *Reproductive Sciences* 2007;Vol.14 No.7October:629-645.
41. Lau J, Magee F, Qiu Z, Hoube J, Von Dadelszen P, Lee SK. Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193: 708–713.
42. Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. 1991. Antenatal diagnosis of DiGeorge syndrome. *Lancet* 338: 1390–1391.
43. Sastrowijoto SH, Vandenberghe K, Moerman P, Lauweryns JM, Fryns JP. 1994. Prenatal ultrasound diagnosis of rhizomelicchondrodysplasia punctata in a primigravida. *Prenat Diagn* 14:770–776.
44. Linch DC, Levunsky RJ, Rodeck CH, Maclennan KA, Simmonds HA. 1984. Prenatal diagnosis of three cases of severe combinedimmunodeficiency: severe T cell deficiency during the first half of gestation in fetuses with adenosine deaminase deficiency. *Clin Exp Immunol* 56: 223–232.
45. Van-Baarlen SJ, Achuurman HJ, Huber J. 1988. Acute thymic involution in infancy and childhood: a reliable marker forduration of acute illness. *Hum Pathol* 19: 1155–1160.
46. Ewald SJ, Frost WW. 1987. Effect of prenatal exposure to ethanol on development of the thymus. *Thymus* 9: 211–215.

47. Toti P, De Felice C, Stumpo M, et al. 2000. Acute thymic involution in fetuses and neonates with chorioamnionitis. *Hum Pathol* 31:1121–1128.
48. Felker RE, Caetier MS, Emerson DS, Brown DL. 1989. Ultrasound of the fetal thymus. *J Ultrasound Med* 8: 669–673.
49. Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. 1991. Antenatal diagnosis of DiGeorge syndrome. *Lancet* 338: 1390-1391.
50. Merino A, De Perdigo A, Nomballais F, Yvinec M, Lopes P. 1995. DiGeorge syndrome with total monosomy 22 diagnosed prenatally. *Prenat Diagn* 15: 189–192.
51. Lazanakis MS, Rodgers K, Economides DL. 1998. Increased nuchal translucency and CATCH 22. *Prenat Diagn* 18: 507–510.
52. Goodship J, Robson SC, Sturgiss S, Cross IE, Wright C. 1997. Renal abnormalities on obstetric ultrasound as a presentation of DiGeorge syndrome. *Prenat Diagn* 17: 867–870.
53. Catherine N, Giovangrandi Y, Bazin A, Daffos F, Forestier F. 1991. Failure of fetal karyotyping and diagnosis of complete Di Georges syndrome. *Lancet* 337: 299–300.
54. Duffao. sample, size biomédical studies. *Rev. Chil. Pediatr.* Vol.70 july 1999.pp370-396.