



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "EDUARDO LICEAGA"

MEDICINA MATERNO FETAL

DETECCIÓN PRENATAL DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN EL
SERVICIO DE MEDICINA MATERNO FETAL DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA". PROTOCOLO
DE ESTUDIO

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA
ESTUDILLO JIMENEZ GASTON EDUARDO

TUTOR
DR. CORONEL CRUZ FAUSTO MOISES

CIUDAD DE MEXICO JULIO 2016



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.

INDICE

MARCO TEÓRICO	2
JUSTIFICACIÓN	6
HIPÓTESIS	6
OBJETIVOS	7
METODOLOGIA	8
RESULTADOS	9
DISCUSION	15
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	17

Marco Teórico

El diagnóstico prenatal contempla todas aquellas acciones prenatales que tienen por objeto la detección y/o el diagnóstico de un defecto congénito, entendiendo como tal toda anomalía en el desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer, externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple. En el ámbito de prevención de las cromosomopatías, la trisomía 21 o síndrome de Down ha sido uno de los objetivos prioritarios por ser la aneuploidía más frecuente en nacidos vivos y la causa más común de retraso.

La prevalencia de las anomalías cromosómicas en la pérdida de embarazos tempranos es del 50%; las aneuploidias son de un 11.6% de todas las muertes fetales y neonatales.

Las anomalías cromosómicas compatibles con la vida ocasionan una alta morbilidad ocurriendo en 0.65% de los recién nacidos, los reordenamientos que a la larga afectan la reproducción se presentan en un 2% de los recién nacidos.

La más frecuente de las cromosomopatías es conocida como el síndrome de Down o trisomía 21, sus características fenotípicas son bien reconocidas y es la causa más común de retraso mental. La supervivencia de estos pacientes es considerada hoy mayor que en el pasado porque se ha modificado el protocolo de estudio que implica una detección oportuna de complicaciones para ofrecer un tratamiento oportuno.

Durante los últimos años, la implementación de un protocolo para la detección prenatal de cromosomopatías en las diversas instituciones ha mejorado la calidad del diagnóstico y el manejo y tratamiento reflejándose esto en la disminución de la morbimortalidad materna y fetal.

El Diagnóstico Prenatal incluye el proceso de estimación de riesgos de anomalías cromosómicas que incluye el cribado en gestaciones de bajo riesgo, el asesoramiento genético en gestaciones de alto riesgo y los procedimientos diagnósticos invasivos para poder realizar los estudios cito/genéticos.

El objetivo del Asesoramiento Genético o Consejo Reproductivo consiste en determinar "a priori" el riesgo de un resultado reproductivo desfavorable, y ofrecer asesoramiento y medidas asequibles para su prevención. El proceso de Asesoramiento Genético pre o postconcepcional incluye los siguientes apartados:

Diagnóstico: Identificación de la causa específica y/o del riesgo reproductivo materno-fetal mediante la recogida e interpretación adecuada de la historia familiar, personal y reproductiva.

Comunicación: Información precisa sobre los riesgos de anomalía fetal, así como de los mecanismos de interferencia, con transmisión de esta información a la pareja de manera comprensiva, procurando disminuir la angustia asociada a la reproducción.

Opciones: Valoración con la pareja de los beneficios y limitaciones de las diversas alternativas, de manera no dirigida.

Conducta: Establecimiento de un plan de prevención primaria o secundaria.

Cribado

Es el método de cribado de primera elección, ya que presenta una tasa de detección de trisomía 21 (T21) del 90% para una tasa de falsos positivos del 4%. Consiste en la estimación de las probabilidades de que el feto esté afectado del síndrome de Down, Edwards o Patau (T21, T18 y T13) a partir del riesgo inherente a la edad materna modificado por la desviación encontrada en los marcadores ecográficos y bioquímicos de primer trimestre. Se realiza de rutina a todas las gestantes, independientemente de cual sea su edad, en las que no se tenga constancia de un riesgo aumentado de anomalía cromosómica y que consulten hasta las 13.6 semanas. El proceso consiste en una extracción de sangre materna y una ecografía, preferiblemente en 2 períodos gestacionales diferenciados, aunque en consultas tardías se puede realizar todo el mismo día.

La extracción de sangre se realizará entre las 7.6 y 13.6 semanas por amenorrea, preferentemente a las 8-10 semanas. No hace falta que la gestante esté en ayunas, ni que se haya realizado una ecografía de datación previa. En el Laboratorio se determinarán los niveles de la fracción β libre de la gonadotropina coriónica ($f\beta$ -hCG) y de la proteína placentaria A asociada al embarazo (PAPP-A). Los valores obtenidos se expresarán en múltiplos de la mediana (MoM) después de haberse comunicado la edad gestacional ecográfica.

La ecografía se practicará entre las 11.2 y 13.6 semanas (CRL 45-80), preferentemente a las 12 semanas, con el objetivo de datar la gestación, descartar la gestación múltiple y valorar la translucencia nucal (TN). Se utilizará el percentil 50 de la tabla de Robinson & Fleming (1975) como única tabla de datación de la gestación a partir del CRL.

Fuera del rango 45-80 mm de CRL se procederá como se indica a continuación: - CRL < 45 mm: se reprogramará la ecografía. La bioquímica se repetirá en caso que se hubiese extraído antes de las 7.6 s. - CRL 81-84 mm: es factible si la extracción de sangre se ha realizado antes de las 14.0 semanas (hasta un CRL 80 mm). - CRL > 84 mm: requiere realizar cribado de segundo trimestre.

Los valores del CRL y de la TN se introducirán en el software de cálculo de riesgo

inmediatamente después de la ecografía, en caso de test combinado en 2 fases, con el fin de comunicar personalmente los riesgos de la gestante. El cálculo del riesgo se puede realizar en una consulta específica, o por el mismo ecografista. Cuando sea factible, se incorporará el ductus venoso como cuarto marcador del cribado Combinado.

La estimación de los riesgos de T21 y T18/T13 se realizará a partir del riesgo inherente a la edad materna modificado en función de la desviación de los 3 marcadores sobre los valores esperados para la edad gestacional. En caso de donación de ovocitos, la edad materna a considerar será la de la donante. Se utilizará un software validado con medianas calculadas en la propia población. Se considera gestación de alto riesgo cuando el riesgo sea $\geq 1/250$ para la T21 o T18/T13. Ninguno de los valores extremos de los marcadores aislados se considerará indicación de procedimiento. En caso de TN aumentada ($>$ percentil 99) se ofrecerá seguimiento de la gestación en la propia unidad de Diagnostico Prenatal, al menos hasta la semana 22.

Cuando el riesgo resultante de trisomía 21 o 18/13 sea $\geq 1/250$ se programará una visita de asesoramiento genético para ofrecer un procedimiento invasivo. En un resultado de bajo riesgo se entregará el resultado y se comentaran las limitaciones del cribado. Cuando no sea posible la entrega inmediata de los resultados del cribado, porque no se realiza en 2 fases o porque el laboratorio es el responsable de dar los resultados, se tiene que avisar a la gestante antes de las 48 h (2 días laborables). En la visita de asesoramiento se informará sobre el significado de un cribado de alto riesgo, los riesgos y complicaciones de los procedimientos invasivos y las limitaciones de los diversos estudios genéticos: QF-PCR, cariotipo y array-CGH. Se realizará un pedigrí que incluya 3 generaciones y se comprobarán las determinaciones de grupo sanguíneo y RhD, así como las serologías del HIV y VHB (VHC en caso de riesgo). Siempre que sea posible, el consentimiento informado de la biopsia corial se firmará antes de las 24 horas previas al procedimiento.

El cribado en el segundo trimestre presenta una tasa de detección (75%) inferior a la del primer trimestre. Consiste en la estimación del riesgo para las T21 y T18/T13 a partir del riesgo inherente a la edad materna en el momento del parto modificado por la desviación de marcadores bioquímicos de segundo trimestre. Se realiza de rutina a todas las gestantes, sea cual sea su edad, que consulten a partir de las 14.0 semanas. El proceso consiste en una extracción de sangre materna.

Se necesita una ecografía previa para datación de la gestación y descartar la gestación múltiple. Cuando no se haya valorado la TN en el primer trimestre, se valorará el pliegue nucal. Cuando sea posible se incorporará el pliegue nucal como nuevo marcador de un cribado bioquímico de segundo trimestre.

La extracción de sangre se realizará preferentemente a las 14.0 y 19.6, preferentemente entre las 15-18 semanas. No hace falta que la gestante esté en

ayunas. El test más efectivo es el test cuádruple que incluye la fracción β libre de la gonadotropina coriónica (f β -hCG), la alfa-fetoproteína (AFP), el estriol no

conjugado (uE3) y la Inhibina-A (inhA). Cuando no se disponga de inhibina-A se puede realizar el triple test (f β -hCG + AFP+ uE3), pero se evitará el doble test (f β -hCG + AFP). Los valores obtenidos se expresarán en múltiplos de la mediana (MoM) en función de la edad gestacional ecográfica.

La estimación de los riesgos de T21 y T18/T13 se realiza a partir del riesgo inherente a la edad materna en el momento del parto, modificados en función de la desviación de los marcadores sobre los valores esperados por la edad gestacional. En caso de donación de ovocitos, la edad materna a considerar es la de la donante. Se utilizará un software validado con medianas de la propia población. Se considera de alto riesgo cuando el riesgo es $\geq 1/250$ para la T21 o T18/T13. Ninguno de los dos valores extremos aislados se considerará indicación de procedimiento.

Planteamiento del Problema

Al presentar alguna alteración en la ecografía prenatal durante el primer y segundo trimestre de las pacientes obstétricas en control prenatal en el Hospital General de México, es necesario tener conocimiento estadístico sobre las tasas de detección de anomalías cromosómicas y así generar un protocolo a seguir el cual nos guie para un mejor manejo, diagnóstico, seguimiento y tratamiento, ya que al detectar alguna cromosopatía se asesora a la paciente y familiares, y por supuesto se disminuye la morbimortalidad materna y fetal.

Justificación

En el Hospital General de México no se cuenta con datos precisos de detección de anomalías cromosómicas los cuales son base para generar un protocolo "completo" el cual se deba seguir, al encontrar alguna alteración ecográfica durante el primer o segundo trimestre.

Hipótesis

A todas las pacientes las cuales presentan alteración ecográfica en el primer trimestre (ultrasonido 11-14) o segundo trimestre (<22 semanas) se les realiza el seguimiento completo incluyendo marcadores séricos y/o amniocentesis.

Toda sospecha ecográfica alta para alguna cromosopatía se le realiza amniocentesis y/o marcadores séricos.

La mayor parte de los estudios ecográficos durante primer o segundo trimestre con sospecha alta para cromosopatía se confirma por estudio invasivo por cariotipo en celularidad en el líquido amniótico.

La mas frecuente de las cromosopatías detectadas por ecografía y confirmada por estudio invasivo es trisomía 21.

Objetivos

Objetivo General

El Objetivo de este estudio es contar en el Hospital General de México con datos estadísticos precisos de las tasas de detección de anomalías cromosómicas.

Objetivo específico:

Conocer frecuencia de pacientes con alta sospecha para cromosopatía cuentan con estudio marcador séricos

Conocer frecuencia de pacientes con alta sospecha para cromosopatía se les realiza cariotipo en liquido amniótico

Conocer frecuencia de diagnósticos confirmados mediante técnicas invasivas para cromosopatías

Metodología :

Tipo de Estudio: Prospectivo, Descriptivo, Prolectivo

Universo: Pacientes a quienes se les realiza ultrasonido en el servicio Medicina Materno Fetal.

Muestra: Pacientes con alta sospecha de cromosopatía por ecografía prenatal.

Definición y tamaño de la muestra: Se realizara muestro por conveniencia y se incluirán a N pacientes con sospecha alta para cromosopatía y se confirmara con estudio marcadores séricos y definitivos por estudio invasivo.

Criterios de Inclusión:

Pacientes embarazadas en primer o segundo trimestre (<22 semanas) con alteración o sospecha alta para cromosopatía.

Pacientes sometidas a estudio invasivo

Criterios de exclusión:

Pacientes con estudio ecográfico sin alteraciones

Pacientes con alteraciones ecográficas mayor de 24 semanas

Criterios de Eliminación:

Pacientes que no cuenten con resultado del cariotipo fetal

Variables Independientes

Alteración ecográfica Dicotómica

Edad gestacional continua

Resultado marcador sérico Dicotomica

Variables Dependientes

Anomalía cromosómica / congénita Dicotómica nominal

Procedimiento:

Se realizara estudio ecográfico a toda paciente embarazada menor 22 semanas y a las cuales presenten alteración o sospecha alta para cromosomopatía se indicara iniciar protocolo para detección el cual consistirá en realizar marcador sérico y amniocentesis.

Se recogerán los datos de los resultados de cariotipo del servicio de Genética.

Se realizara una base de datos que incluirán.

Numero de expediente, edad de la paciente, edad gestacional real, antecedente familiar de cromosomopatía, diagnostico por ecografía, resultado de marcador sérico, resultado de cariotipo.

Se realizara una tabla de frecuencias para obtener tasa de detección de cromosomopatías.

Cronograma de actividades:

Se realizara estudio ecográfico a toda paciente que acude al servicio medicina materno fetal del mes 1 de marzo 2015 a julio 2016 y se captara a aquellas con alteraciones y se realizara estudio marcador sérico y amniocentesis.

Aspecto Éticos y de bioseguridad

No se violento o altero integridad de la paciente.

Estudio apegado a declaración de Helsinki y rubros.

Artículo 17, clasifica al estudio tipo II, cumpliendo con artículos 20 y 21 sobre consentimiento informado por tratarse de estudio invasivo al realizar amniocentesis.

Relevancia y expectativas:

Mediante este protocolo se determinará la importancia de realizar una detección oportuna por ultrasonido y confirmar se trate de alguna cromosomopatía por estudio sérico y/o definitivo por amniocentesis y así brindar a nuestra pacientes del Hospital General de México un abordaje completo y mejor atención materno-fetal.

Recursos disponibles:

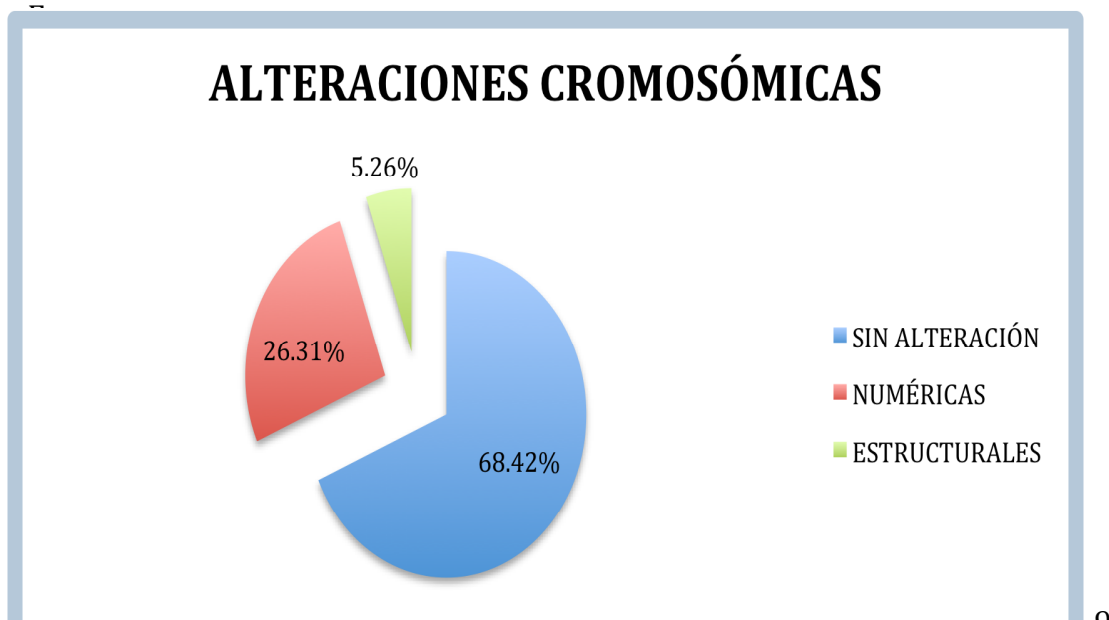
Recurso humano; personal de estadística, archivo clínico, médicos capacitados para la realización de la detección prenatal de alguna alteración por ultrasonido.

Apoyo por servicio de Genética para la consejería, estudio y resultado de liquido amniótico para cariotipo.

Recurso tecnológico (ultrasonido de alta definición Hitachi Hi Visión Preirus).

Resultados

Se realizaron 38 estudios citogenéticos de amniocitos en el periodo de marzo de 2015 a julio de 2016, en el Laboratorio de Genética del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". El 68.42% de los estudios tuvieron un resultado normal, 31.58% presentaron resultado considerado anormal, con un 26.31% de alteraciones numéricas y 5.26% de estructurales (Figura 1).



Porcentajes de los resultados sin alteración y con alteración (numérica y estructural).

En la frecuencia de los estudios realizados por semestre (tres semestres: primer semestre de marzo a agosto del 2015, segundo semestre de septiembre de 2015 a febrero de 2016 y tercer semestre de marzo a julio de 2016), se observa que en el segundo semestre se realizaron 16 estudios, siendo esta la mayor cantidad en el tiempo de estudio, mientras que en el tercer semestre se realizaron 8 estudios, siendo la menor cantidad en el total del tiempo estudiado (Figura 2).

Existieron múltiples indicaciones médicas para la realización del estudio citogenético prenatal, siendo la más frecuente la edad materna de riesgo (con marcador ecográfico débil para cromosomopatía), observada en 34.21% de los casos; en la Figura 3 se observan las indicaciones más frecuentes.

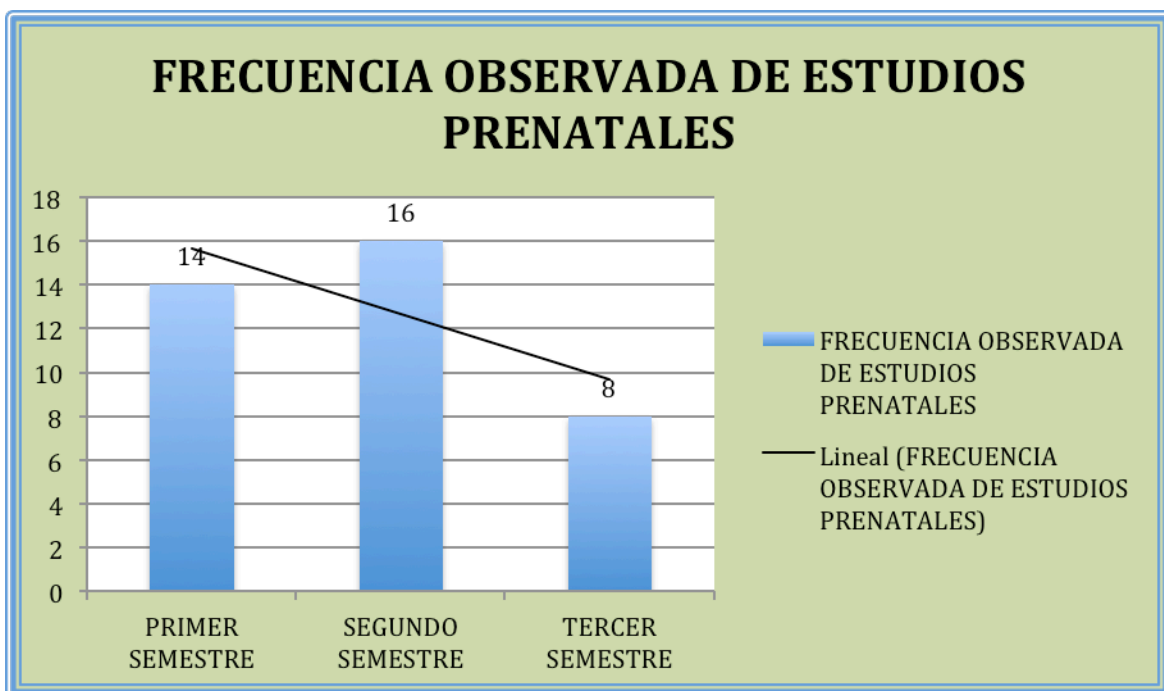


Figura 2. Frecuencia observada de estudios prenatales por semestre (marzo 2015 a julio 2016)

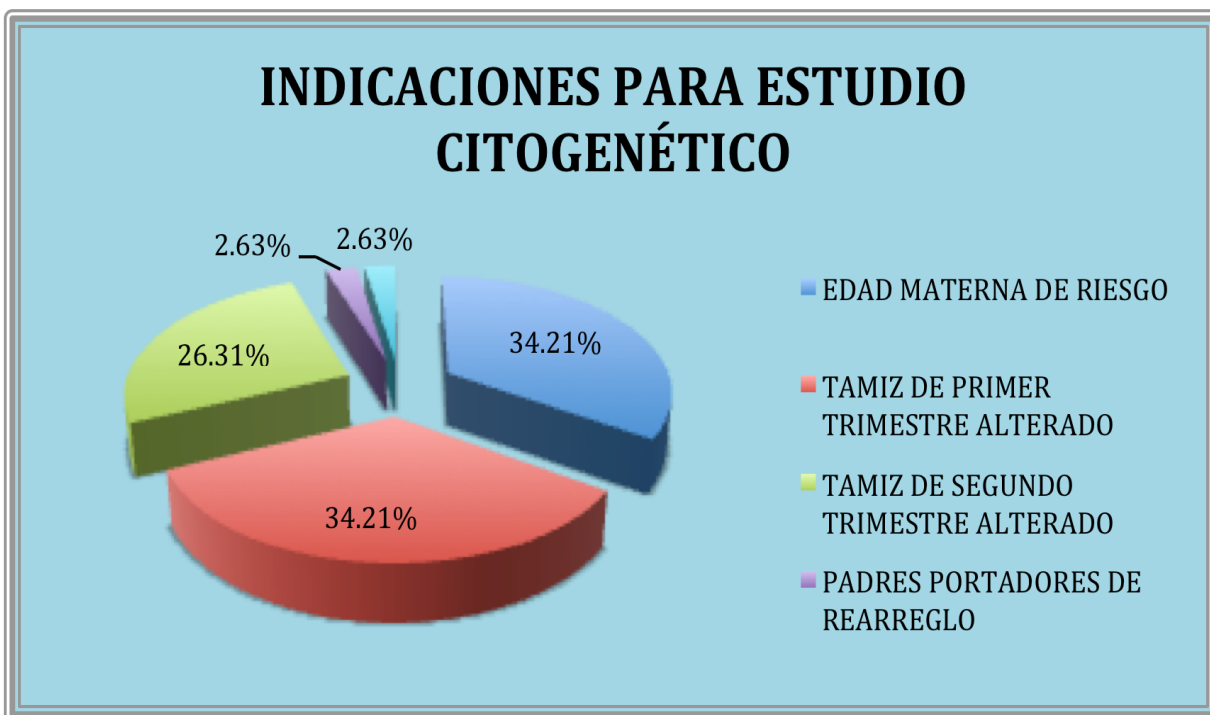


Figura 3. Indicaciones más frecuentes para estudio citogenético prenatal.

Se encontraron resultados anormales en 12 casos, siendo 10 alteraciones numéricas y 2 alteraciones estructurales.

En el caso de las anomalías cromosómicas numéricas, encontramos la prevalencia del 26.31%, con un intervalo de confianza de 40.31 y 12.30; entre las diferentes alteraciones la más frecuente la trisomía 18 (4 casos, 40%). Tabla 1.

ALTERACIONES NUMÉRICAS	Frecuencia	%	Prevalencia (%)	LIM INF IC(95%)	LIM SUP IC(95%)
TRISOMÍA 18	4	40%	10.52%	5.98	16.74
TRISOMÍA 21	3	30%	7.89%	4.91	13.56
MONOSOMÍA X	2	20%	5.26%	2.67	8.21
MOSAICO	1	10%	2.63%	0.45	5.03
TOTAL	10	100%	26.31%	12.3	40.31

Tabla 1. Alteraciones numéricas y su frecuencia por tipos.

En el caso de las alteraciones estructurales la frecuencia es de 5.26% (IC 95% 1.84 a 12.35), las que se presentan son una translocación robertsoniana y una translocación recíproca.

Entre las indicaciones para realizar estudio citogenético prenatal en las que se observó resultado alterado tenemos que se encuentran en la Tabla 2

INDICACIONES	FRECUENCIA DE ALTERACIONES
Padre portador de translocación	1
Tamiz de primer trimestre positivo	6
Tamiz de segundo trimestre positivo	5
TOTAL	12

Tabla 2. Frecuencias de indicaciones en estudios citogenéticos alterados.

Las indicaciones en las que no se observó resultado alterado son las que se presentan en la Tabla 3.

INDICACIONES	FRECUENCIA DE ESTUDIOS NORMALES
Edad materna de riesgo	12
Tamiz de primer trimestre positivo	8
Tamiz de segundo trimestre positivo	5
Antecedente de hijo con malformaciones	1
TOTAL	26

Tabla 3. Frecuencia de indicaciones de estudios citogenéticos normales.

En el caso de la edad materna, la mayor frecuencia se encontró en el grupo de 31 a 35 años de edad y la menor frecuencia de más de 41 años, con una media de 31.3 años. Figura 4

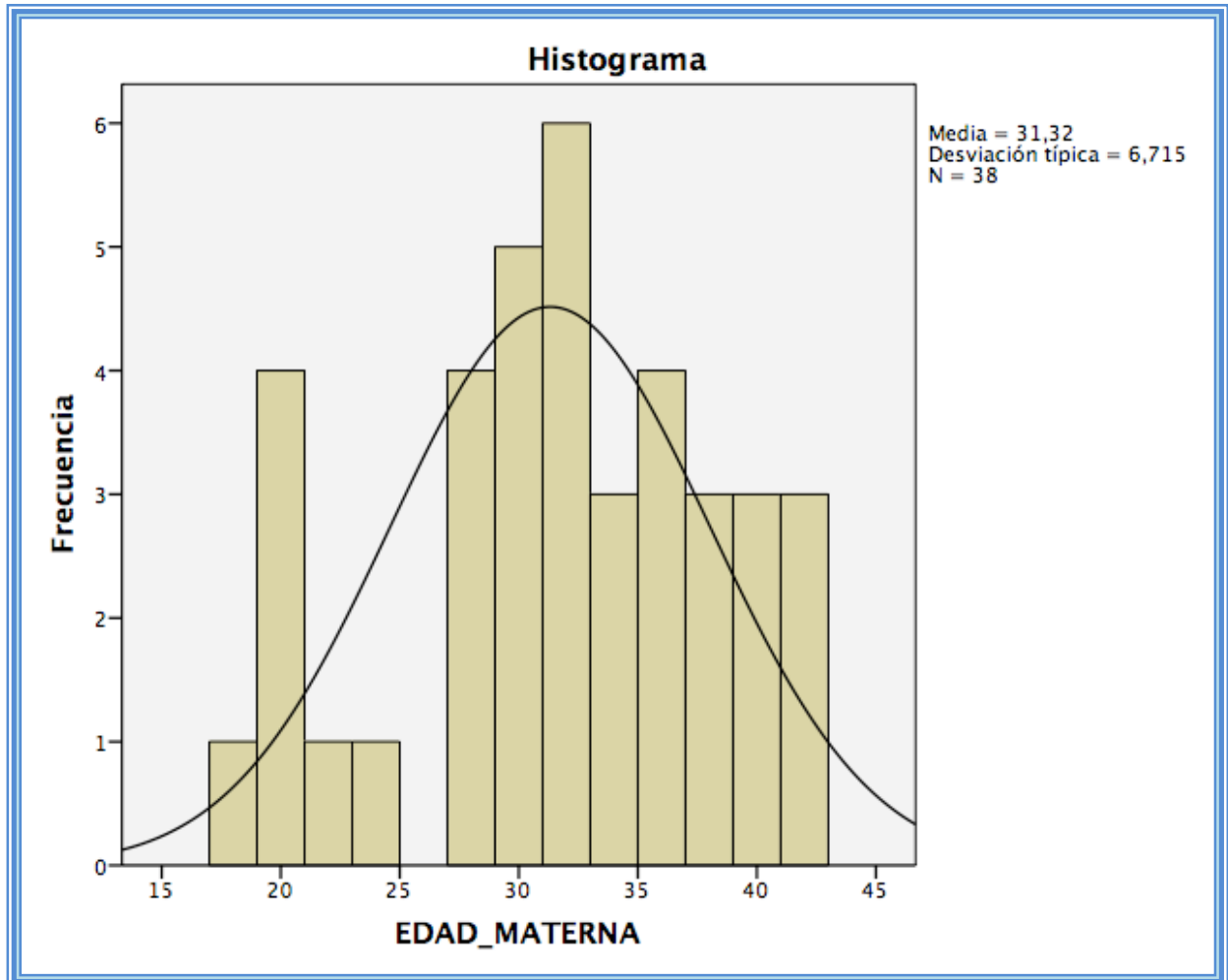


Figura 4. Frecuencia de estudio citogenéticos de acuerdo a la edad materna.

Al hacer la división en dos grupos de edad, mayores o igual a 35 años (edad materna de riesgo, indicación más frecuente para el estudio citogenético prenatal) y menores de 35 años la distribución se observa en la Figura 5.

Respecto a la edad materna y las alteraciones numéricas, de acuerdo a edad materna de riesgo y menores de 35 años, encontramos que en las mujeres con edad mayor o igual a 35 años, hubo un caso de aneuploidía con trisomía 18, y los nueve casos restantes fueron de pacientes menores de 35 años.

En el caso de las alteraciones estructurales con respecto a la edad materna de riesgo y mujeres menores de 35 años, se observó que los dos casos de alteraciones estructurales se presentaron en menores de 35 años.



Figura 5. Frecuencia de estudios citogenéticos según edad materna de riesgo.

En la Figura 6 se encuentran edades promedio de acuerdo a los tres grupos de resultados citogenéticos prenatales (sin alteración, alteración numérica y alteraciones estructurales).

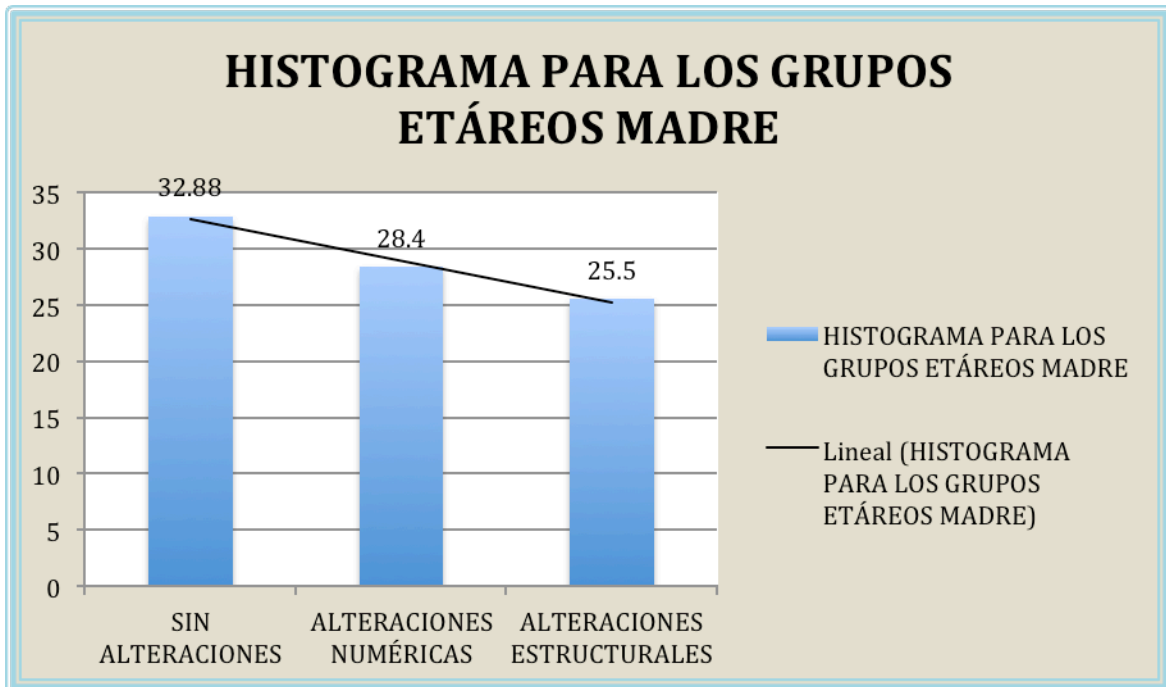


Figura 6. Medias de edades maternas de acuerdo al resultado del estudio

citogenético.

Al realizar la prueba de ji cuadrado (χ^2) comparando edad materna de riesgo versus menores de 35 años tenemos que el resultado es de 6.73 con una p de 0.009 altamente significativa.

Estadísticos de contraste

	EDAD_RIESGO	ALTERACIONES
Chi-cuadrado	6,737 ^a	23,579 ^b
gl	1	2
Sig. asintót.	,009	,000

Discusión

Las mayoría de los estudios citogenéticas son normales, ya que la indicación como edad materna o tener un marcador menor generalmente el feto no presenta alteraciones cromosómicas, concordando con la bibliografía.

Las alteraciones cromosómicas de mayor frecuencia son la trisomía 21, seguido por trisomía 18 y trisomía 13, sin embargo en el presente estudio se encontró con mayor frecuencia trisomía 18.

El protocolo a seguir dentro del diagnostico prenatal incluye realizar Duo test, sin embargo dentro del estudio solo 5 pacientes contaban con estudio Duo Test, uno de ellas con riesgo alto para trisomía 21, motivo por el cual, no fue significativo, en el estudio, ya que los estudios son realizados en medio externo, y 3 pacientes con ausencia en expediente clínico.

Cabe mencionar que el estudio Duo test es de difícil acceso para la paciente tanto por lugar de toma y costo.

La edad materna con mayor índice de resultados con alteración cromosómica se encontró en pacientes < 35 años, además que presentaban alteraciones ecográficas positivas.

La mejor manera de realizar diagnostico prenatal es realizarlo con un protocolo a seguir al encontrar alguna alteración ecográfica, no siendo necesario estudio invasivo cuando solo se encuentra marcadores aislados o de bajo riesgo, siendo necesario previamente marcador séricos (Duo Test).

Conclusión

El realizar diagnóstico definitivo en una paciente con riesgo en el estudio prenatal es de vital importancia para el manejo y asesoramiento en la paciente, feto y la familia, mencionando este se debe realizar teniendo en cuenta un protocolo de estudio, así como los insumos necesarios, los cuales en el momento no se cuentan en el Hospital General, y es primordial tenerlos, ya que antes de realizar amniocentesis con indicación de edad materna y presentar marcadores secundarios para cromosomopatía se debe optar por disminuir estudios invasivos.

De los ultrasonidos realizados la mayoría cuenta con estudio citogenético normal (68.4 %) el cual refleja la necesidad de realizar estudio marcador sérico previo a amniocentesis, ya que el riesgo de probabilidad es mejor calculada y aunque el estudio invasivo, amniocentesis presenta riesgo mínimo 1% para pérdida fetal, no deja de tener riesgo de estudio invasivo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Nicolaides et al La ecografía de las 11-13.6 semanas Fetal Medicine Foundation, 2004
- 2.- Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002;22:308-315
- 3.- Nicolaides KH, Sebire N, Snijders R. Nuchal translucency and chromosomal defects in: The 11-14 week scan. *The diagnosis of fetal abnormalities*. Diploma in fetal medicine series, Ed. KH Nicolaides. 1st Ed. London The Parthenon Publishing Group 1999 pp 3-65.
- 4.- Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-1667
- 5.- Howard C. Biochemical screening for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:97-101
- 6.- Souka A, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancies in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9-17

Hoja de Recolección de Datos

Nombre de Paciente: _____

Numero Expediente: _____

Edad de la paciente: _____

Edad Gestacional: _____

Antecedente Familiar Cromosomopatía	
Tipo o Diagnostico Cromosomopatía	

Alteraciones Ecográficas	
Probable Diagnostico Ecográfico	

Resultado Marcador Sérico	
Cariotipo	

Observaciones: _____
