



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

Isidro Espinosa de los Reyes

“VALIDACIÓN DE LA MEDICIÓN AUTOMATIZADA DEL PLIEGUE NUCAL”

TESIS

Para obtener el título de la especialidad en
MEDICINA MATERNO FETAL

Presenta:

DR. ÓSCAR ABRAHAM QUEZADAS BARAHONA

Profesora titular del curso en Medicina Materno Fetal

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

Director de Tesis

DRA. LISBETH LUCÍA CAMARGO MARÍN

Asesor Metodológico

DR. MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA

CIUDAD DE MÉXICO

2018



INPer



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

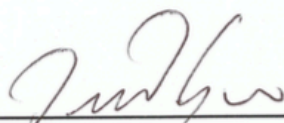
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

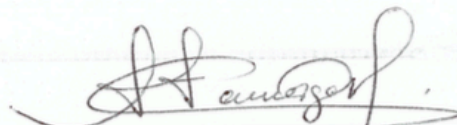
“Validación de la medición automatizada del pliegue nucal”



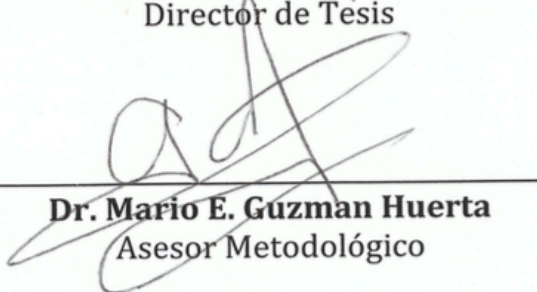
Dra. Viridiana Gorbea Chávez
Directora de Educación en Ciencias de la Salud



Dra. Sandra Acevedo Gallegos
Profesor titular del curso de especialización de Medicina
Materno Fetal



Dra. Lisbeth Lucía Camargo Marín
Directora de Tesis



Dr. Mario E. Guzman Huerta
Asesor Metodológico

INDICE

Contenido

INDICE	1
INTRODUCCIÒN	4
MARCO TEÓRICO.....	5
TÉCNICA DE MEDICIÓN CONVENCIONAL DEL PLIEGUE NUCAL.....	7
EL PLIEGUE NUCAL COMO MARCADOR DE SEGUNDO TRIMESTRE.....	7
EL USO DE ULTRASONIDO TRIDIMENSIONAL EN LA MEDICIÓN DEL PLIEGUE NUCAL	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACION	12
OBJETIVO GENERAL.....	13
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	13
MATERIAL Y METODOS	13
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	14
1. TÉCNICA PARA LA MEDICIÓN DEL VOLUMEN DEL PLIEGUE NUCAL.....	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	23
ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27
ANEXOS	29
ANEXO N° 1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	29
ANEXO N° 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	31

INTRODUCCIÓN

Benacerraf y cols. fueron los primeros en publicar la correlación ecográfica del aumento del pliegue nucal con el síndrome de Down y así empezó la búsqueda de otros marcadores ecográficos. Aunque la sensibilidad y la tasa de falsos positivos varían con la edad gestacional y los criterios exactos para un valor predictivo positivo, las sensibilidades más comunes oscilan entre el 20% y el 75%.

En las últimas décadas, los procedimientos de tamizaje para alteraciones cromosómicas resultan ser una auténtica demanda social. Con respecto a las pruebas de detección, los criterios que permiten racionalizar la elección de un método de tamizaje dependen de la finalidad y capacidad de la prueba, el riesgo que supone y su costo.^{1,2}

Dentro de las pruebas de tamizaje en medicina fetal, uno de los aspectos que han cobrado importancia, son la propuesta de evaluación tridimensional (3D) de marcadores ultrasonográficos, y compararlas con medidas convencionales de marcadores 2D, lo anterior con la finalidad de conocer si dichas mediciones volumétricas 3D, poseen un mayor impacto y reproducibilidad con respecto a las mediciones estandarizadas.

Considerando entonces, que el pliegue nucal es uno de los marcadores más sensibles y específicos para trisomía 21 en el segundo trimestre del embarazo; con una sensibilidad de hasta 75% y tasa de falsos positivos de 0.5%,⁷ se propuso una validación de la medición automatizada del mismo mediante un modelo en 3D. El empleo del algoritmo de segmentación automática propuesto, se basó en un modelo de distribución, el cual se ajustó automáticamente al volumen ultrasonográfico del pliegue nucal, usando un algoritmo genérico que optimiza un modelo ajustado a la medición proporcionada, logrando finalmente la obtención de un modelo volumétrico del pliegue nucal.

MARCO TEÓRICO

Las técnicas de medición que actualmente se utilizan sobre marcadores ultrasonográficos bidimensionales (2D) tienen limitaciones inherentes de variabilidad intra e interobservador. Resulta importante analizar que la medición en la medición volumétrica 3D posee mayor impacto y reproducibilidad con respecto a la medición 2D, existen estudios precedentes donde se ha evaluado la translucencia nucal como marcador para cromosomopatías, comparando sus mediciones mediante técnicas 2D y 3D, la mayoría de los mismos coinciden en demostrar correlaciones lineales positivas entre dichas mediciones ultrasonográficas. La reproducibilidad y la precisión de la ecografía 3D en la medición de la translucencia nucal ha ido en incremento en forma significativa en comparación con la evaluación prenatal del ultrasonido en modo 2D.¹⁶

Con base en lo antes descrito, surgió el estudio para la medición 3D del pliegue nucal mediante un método automatizado, a fin de validar el mismo como una prueba de tamizaje para cromosomopatías. El pliegue nucal, definido como el aumento de los tejidos blandos en el occipucio fetal, es el acúmulo de linfa entre el occipucio y la piel del feto.³ El sistema linfático comienza a fines de la quinta semana, aproximadamente dos semanas más tarde que el sistema cardiovascular. Una opinión afirma que los vasos linfáticos se originan como divertículos del endotelio de las venas; mientras que otra afirma que, al igual que otros vasos sanguíneos, se originan en hendiduras del mesénquima que se comunica con el sistema venoso más tarde.⁴

Un posible mecanismo del aumento del pliegue nucal es la dilatación de los sacos linfáticos yugulares debido al retraso del desarrollo en la conexión con el sistema venoso, una dilatación de los sacos linfáticos yugulares o a una dilatación anómala primaria o a la proliferación de los canales linfáticos, interfiriéndose con un flujo anormal, entre el sistema linfático y venoso.⁵

Otras causas descritas de aumento del pliegue nuchal pueden deberse a la congestión venosa en la cabeza y cuello, causada por constricción del cuerpo fetal, en la secuencia de una ruptura del amnios o por la compresión mediastínica superior en la hernia diafragmática o por el tórax estrecho en la displasia esquelética.⁵ Muchas de las proteínas que componen la matriz extracelular están codificadas en los cromosomas 21, 18 o 13. Los estudios inmunohistoquímicos de la piel de fetos con cromosopatías han demostrado que hay alteraciones específicas de la matriz extracelular, lo que puede atribuirse a los efectos de dosificación del gen.⁵

La medición del pliegue nuchal fue descrita por primera vez por Benacerraf y col. en 1985, el cual fue establecido como un marcador de segundo trimestre para Síndrome de Down. El incremento del pliegue nuchal es un componente importante del ultrasonido genético, el cual tiene mayor relevancia en reasignar un riesgo posterior a su realización.¹ El exceso de piel en la parte posterior del cuello fue publicado por primera vez por el Dr. Langdon Down en 1866. Se ha publicado que está presente en el 80% de los recién nacidos con trisomía 21, así como en otras cromosopatías (trisomía 13 y 18 y 45,X), es considerado como parte del espectro de anomalías nuchales, donde también se incluye el higroma quístico. De hecho, el aumento nuchal puede estar causado en algunos casos por la resolución de higromas quísticos.⁵

En algunos centros pueden variar los criterios utilizados, sin embargo, casi todos utilizan el aumento nuchal como marcador para la trisomía 21. Aunque la sensibilidad y la tasa de falsos positivos varían con la edad gestacional y los criterios exactos para un valor predictivo positivo, las sensibilidades más comunes oscilan entre el 20% y el 40%.⁵

TÉCNICA DE MEDICIÓN CONVENCIONAL DEL PLEGUE NUCAL

Para la la técnica de su obtención, se mide en un corte transversal de la cabeza fetal (Fig 1.1) en el que se observe el hueso occipital, la cisterna magna, los

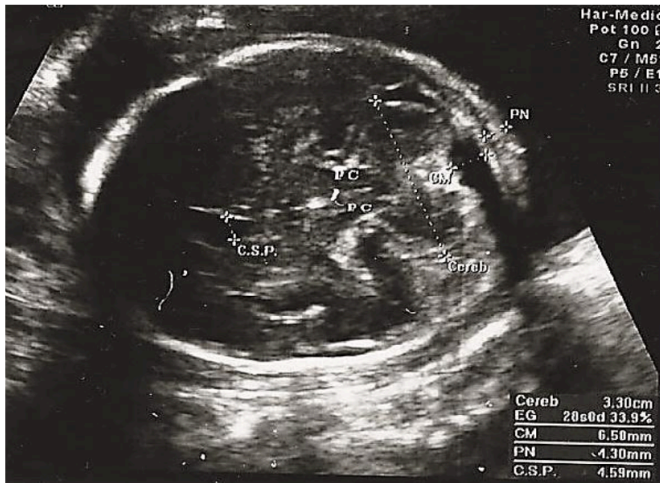


Figura 1.1 Medición del pliegue nuchal

Cereb.- Cerebelo.
CM.- Cisterna magna.
PN.- Pliegue nuchal.
PC.- Pedúnculos cerebrales.
C.S.P. – Cavum del septum pellucidum.

hemisferios del cerebelo, los tálamos y el cavum del septum pellucidum. La medición debe realizarse desde fuera del occipital hasta fuera de la piel fetal. Si se oblicua demasiado el corte incluyéndose una zona occipital mas baja, la medida puede estar falsamente aumentada.³

Aunque los cortes transversales se usan

normalmente para valorar el aumento nuchal durante el segundo trimestre, está claro que las exploraciones sagitales también pueden mostrar el aumento del espesor nuchal cuando se usa para medir la translucencia nuchal en el primer trimestre.⁵

En un comentario editorial del equipo de Nicolaidis (2003)⁶ se recogía la experiencia de dos series norteamericanas, el pliegue nuchal aumentado se encontraba en un 34% de los fetos afectados y en un 0.6% de los euploides.³

EL PLEGUE NUCAL COMO MARCADOR DE SEGUNDO TRIMESTRE

Algunos marcadores ecográficos en el segundo trimestre son más frecuentes en fetos afectos de trisomía 21, tales como el acortamiento de los huesos largos (fémur y húmero), intestino hiperecogénico, hipoplasia del hueso nasal y el grosor del pliegue nuchal.⁷

Entre los marcadores antes mencionados, el pliegue nucal es el más sensible y específico para trisomía 21 en el segundo trimestre de gestación, con una sensibilidad de hasta 75% (media de 34%) y tasa media de falsos positivos de 0,5% (variando de 0 a 3%). (1) Otros estudios han descrito rangos de sensibilidad de 4-36% para síndrome de Down, así mismo LR de 4, dichos rangos son importantes durante una valoración genética, debido a los riesgos ajustados podrían ayudar a evitar procedimientos invasivos en ciertos casos.⁷

El pliegue nucal se observa en un corte axial de la cabeza fetal, visualizando cerebelo, cisterna magna, tálamos y cavum del septum pellucidum, con magnificación de la imagen de manera que la cabeza fetal ocupa la totalidad de la pantalla, y medición de la distancia desde borde externo del hueso occipital hasta borde externo de la piel expresándolo en milímetros.¹⁰

EL USO DE ULTRASONIDO TRIDIMENSIONAL EN LA MEDICIÓN DEL PLIEGUE NUCAL

Los estudios realizados hasta el momento sólo han evaluado el grosor del pliegue nucal por ecografía bidimensional (2D). Dichos estudios de imágenes volumétricas en 2D realizadas con ultrasonido, han sido basados en la medición manual del contorno al menos en un plano.¹³

La ecografía se introdujo en la práctica obstétrica en la década de los 90, y un nuevo software llamado de imagen ampliada en tres dimensiones (3DXI-Medison, Seúl, Corea) se puso en marcha recientemente. Contiene el programa vista multicorte, lo que permite una visualización simultánea de secuencias paralelas de un plano de referencia, de manera que las imágenes mostradas en la pantalla son sucesivos cortes de volumen 3D. El plan de referencia, el número de cortes que se muestran en la pantalla, la orientación, rotación y ampliación de la imagen, además de la profundidad y el grosor del corte se definen de acuerdo a la región de interés.¹

El análisis de la morfología y biometría fetal por ultrasonido es ampliamente utilizada y es la piedra angular para la evaluación del bienestar del feto. El uso de ultrasonido tridimensional, es preferido sobre otras modalidades de estudios de imagen, tales como resonancia magnética y tomografía computarizada. La radiación ionizante producida por la tomografía no es segura para el feto y la resonancia magnética usualmente produce ocasiona ansiedad a los padres. La resonancia magnética es indicada solo si el ultrasonido no es concluyente, los ultrasonidos en 3D tienen muchas ventajas como la seguridad, bajo costo, no es invasivo y la portabilidad sobre otras técnicas de imagen.¹³

Gutierrez y col.¹³ evaluaron la simetría y volumen del cerebelo, realizando una medición del volumen del cerebro fetal en 3D, en dicho estudio, los autores compararon el volumen cerebelar obtenido por una técnica multiplanar contra los valores calculados por un análisis computarizado virtual. El volumen cerebelar obtenido por dicho análisis computarizado virtual, tiene alta correlación con la edad gestacional y podría tener significancia estadística entre los diferentes grupos étnicos. La técnica de evaluación multiplanar del volumen cerebelar, además puede diferenciar entre fetos con restricción de crecimiento y fetos con adecuada edad gestacional. Las técnicas descritas previamente por ultrasonido 2D son útiles para la evaluación de estructuras fetales, sin embargo requieren de la ejecución manual por un operador experimentado, la cual es considerada una desventaja respecto a las técnicas de segmentación automática debido a la baja reproducibilidad y concordancia que se obtienen con las técnicas de segmentación manual.¹³

Investigaciones previas, han mostrado la importancia del análisis morfológico, basado en ultrasonido 2D para evaluar la condición fetal durante el embarazo, sin embargo algunas medidas requieren de operadores expertos, la falta de experiencia del personal, resulta en una alta proporción de medidas incorrectas que pueden provocar diagnósticos incorrectos. En el caso del pliegue nuchal el cual, como se ha descrito, es un importante marcador de anomalías cromosómicas durante el segundo trimestre de embarazo, un error en la medición puede llevar a la ejecución de procedimientos invasivos innecesarios.

La anotación manual del espesor del pliegue nuchal en el ultrasonido de 18-22 semanas, es una tarea demandante que debe ser realizada por un experto. Con el propósito de apoyar a los expertos en la evaluación del espesor del pliegue nuchal, se han propuesto métodos automáticos para la segmentación de la superficie del pliegue nuchal en volúmenes de ultrasonido, utilizando un modelo de armónicos esféricos.

Los métodos que actualmente se han propuesto, tiene el potencial para asistir de manera efectiva a los expertos en el cálculo de riesgo para cromosomopatías en especial para trisomía 21, con la premisa de disminuir la necesidad de ser operador-dependiente, El algoritmo precedente de imágenes cerebelares, fue probado en 20 diferentes volúmenes de ultrasonido, obteniendo una diferencia promedio de 0.27 mm con respecto a la medición de expertos humanos. Esta es una de las primeras veces que se reporta un método para la medición automática de imágenes fetales cerebrales en 3D ¹⁴. Dichos algoritmos y métodos propuestos, van en incremento en los últimos años, con la finalidad de ofertar mayores y mejores métodos de diagnóstico, sobre todo, que sean accesibles en todos los niveles de atención.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Convencionalmente, para la medición del pliegue nucal se utiliza el ultrasonido 2D, existen estándares internacionales para realizar estas mediciones, sin embargo, la ejecución e interpretación de dichos estudios dependen en gran medida de la habilidad y experiencia del operador. Una de las desventajas de las mediciones convencionales, son la necesidad de una amplia curva de aprendizaje para su correcta ejecución y la necesidad de contar con médicos altamente capacitados para dicha interpretación; estas consideraciones, limitan la prueba para considerar su uso como método de tamizaje a toda paciente embarazada.

Considerando el impacto de cromosomopatías en nuestro medio, es importante contar con métodos de tamizaje que puedan identificar prenatalmente las mismas, así mismo, contar con médicos especialistas entrenados en Medicina Fetal, que identifiquen los marcadores descritos para dichas aneuploidias, sin embargo; teniendo en cuenta que no en todos los sectores y niveles de atención médica se cuenta con dicho personal, una de las repercusiones derivadas de lo mismo, es una alta proporción de mediciones incorrectas que provoquen diagnósticos erróneos; o la ejecución innecesaria de estudios invasivos que podrían conducir a complicaciones inherentes a los mismos y en el otro extremo, llegar a la omisión en el diagnóstico de cromosomopatías, principalmente.

Una prueba de detección, debe aplicarse a toda gestante; sabiendo que la obtención del pliegue nucal depende de un operador experimentado; este hecho, limita el que sea de fácil acceso a gran parte de la población. Dichos aspectos, considerados en la ejecución de un ultrasonido 2D como prueba de detección para cromosomopatías y en específico para identificar un pliegue nucal anormal, limitan la accesibilidad de la prueba a toda la población general.

JUSTIFICACION

El contar con más opciones en cuanto a métodos y programas para la medición automática del pliegue nugal, podría contribuir a disminuir el porcentaje de error en cuanto a estimaciones ultrasonográficas que son operador dependiente. Se propuso la validación de un software, que realizara la obtención de la medición del pliegue nugal en forma automática. La validación del método propuesto, consideramos que podría beneficiar a aquellas instituciones o centros que no cuenten con médicos subespecialistas para realizar la medición del pliegue nugal de forma manual; bajo la idea de que el método propuesto, sea una nueva opción como prueba de tamizaje, accesible a toda la población en general.

Una de las premisas en las que esta basado el software, es que al realizar la medición del pliegue nugal en forma automatizada, pueda disminuirse la dependencia del operador. El modelo ofrece un algoritmo que tiene como ventaja, la utilización de menor tiempo en la adquisición de la imagen, en la medición y en una menor curva de aprendizaje para la obtención de la misma, al compararla con la medición convencional 2D.

Otro de los objetivos del software, es tener una alternativa para la medición del pliegue nugal, casi tan buena y reproducible como la medición manual, llevando a cabo la ejecución del modelo que sea capaz de medir el pliegue nugal sin la necesidad de un médico altamente capacitado. Como previamente se menciona, al probar y validar el modelo, podríamos aumentar la cobertura en la ejecución de métodos de tamizaje de cromosomopatías.

OBJETIVO GENERAL

- Validar la medición del pliegue nucal realizado con un algoritmo de medición automática.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el grado de concordancia interobservador de la medición del pliegue nucal en 3D con respecto a la obtención del algoritmo de medición automática.

MATERIAL Y METODOS

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO:

TIPO DE DISEÑO: Transversal

-Por la participación del investigador: Analítico

-Por la temporalidad del estudio: Transversal

-Por la lectura de los datos: Prolectivo

-Por el análisis de datos: Analítico

MUESTREO: No probabilístico de casos consecutivos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: 32 pacientes

LUGAR DONDE SE REALIZARA EL ESTUDIO:

Instituto Nacional de Perinatología /Departamento de Medicina Materno Fetal/

Unidad de Investigación de Medicina Materno Fetal (UNIMEF)

DURACIÓN DEL ESTUDIO: Junio 2016 - Marzo 2017

UNIVERSO DE ESTUDIO:

Pacientes con embarazo único, entre las 18-22 semanas, que acudan al

Departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes con embarazo único entre las 18 a 22 semanas de gestación, que acudan a realización de ultrasonido estructural de II nivel en INPer.
2. Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado para la realización del estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

1. Fetos con anomalías estructurales
2. Pacientes que por mala ventana sónica no pudiera realizarse la medición o captación del volumen (posición fetal, grosor de pared, cicatrices en pared)

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad materna	Edad cronológica en años cumplidos por la madre al momento del estudio.	Edad cronológica en años cumplidos por la madre al momento del estudio.	Cuantitativa discreta	15-25 años 26-30 años 31-40 años >40 años
Número de Gestas	Número de veces que se ha embarazado la paciente.	Número de veces que se ha embarazado la paciente incluyendo la actual.	Cuantitativa discreta	1 2 3 4 5 >6
Antecedentes patológicos maternos	Patologías que padece la madre antes del embarazo actual.	Patologías que padece la madre antes del embarazo actual.	Cualitativa Nominal	Diagnóstico
Edad gestacional por amenorrea al momento de la medición	Semanas de gestación desde la fecha de última menstruación hasta la fecha de la medición.	Semanas de gestación desde la fecha de última menstruación hasta la fecha de la medición.	Cuantitativa Continua	Número de semanas y días.
Edad gestacional por USG 1er trimestre al	Semanas de gestación por ultrasonido de	Semanas de gestación por ultrasonido de primer	Cuantitativa continua	Numero de semanas y días

momento de la medición	primer trimestre, hasta la fecha de medición	trimestre, hasta la fecha de medición		
Longitud de pliegue nuchal	Es la medición que se realiza en un corte axial medio de la cabeza fetal, El pliegue nuchal es medido mediante la colocación de los callipers de afuera del hueso occipital hasta afuera del borde de la piel, en el rango de edad gestacional entre las 15 a las 20 SDG,	Medición del pliegue nuchal desde afuera del hueso occipital hasta afuera del borde de la piel, en el rango de edad gestacional entre las 18 a las 22 SDG,	Cuantitativa Continúa	milímetros
Índice de masa corporal	Índice sobre la relación entre el peso y talla, utilizado para clasificar el peso insuficiente, excesivo y obesidad en adultos	Medida que asocia el peso de una persona con su talla o estatura	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • <18.5 (peso bajo) • 18.5-24.9 (peso adecuado) • 25.0-29.9 (sobrepeso) • 30.0-39.9 (obesidad) • >40 (Obesidad extrema)

ADQUISICIÓN DEL VOLUMEN 3D DEL CEREBRO FETAL

1. TÉCNICA PARA LA MEDICIÓN DEL VOLUMEN DEL PLIEGUE NUCAL:

Se utilizó la para captación del volumen un equipo de alta resolución *General Electric Voluson 730 Expert*, GE Medical System Europe-78, Buc, france, equipado con un transductor volumétrico y los pasos a seguir por cualquier operador son los siguientes:

- Colocar a la paciente en posición de decúbito dorsal
- Seleccionar transductor volumétrico
- Seleccionar en la pantalla táctil del equipo de ultrasonido la configuración 2 trimestre (menú inicial)
- Realizar el estudio con el feto en reposo
- Realizar corte axial bajo a nivel de cráneo visualizando estructuras de la posa posterior (Donde se visualicen cuernos anteriores, cavum del septum pellucidum, tálamos, cerebelo y cisterna magna)
- Ajustar hasta la profundidad óptima. Seleccionar la herramienta “Zoom” de ventana y colocarla sobre la totalidad del cráneo fetal.
- Graduar el nivel de zoom manualmente hasta que la imagen del cráneo logre una ocupación de al menos el 80% de la pantalla.
- Realizar cuando sea necesario una angulación de 10° a 20° aproximadamente, logrando que la fosa posterior del cráneo sea proximal al transductor (Para evitar que el proceso petroso del hueso temporal proyecte sombra acústica impidiendo la adecuada visualización del contorno del pliegue nucal).
- Ajustar la calidad de la imagen deseada:
- Ajustar escala de grises
- Ajustar altura del foco (se utilizara un solo foco)
- Ajustar la frecuencia de armónicos
- Ajustar el grado de Speckle Reduction Imaging (SRI)
- Seleccionar la herramienta US 3D/4D, con la siguiente configuración:
- Modo de adquisición: 3D estático
- Modo de visualización: Reconstrucción.
- Ajustar la caja de volumen al cráneo.
- Ajustar el ángulo de barrido en 85°
- Ajustar la calidad máxima para la adquisición de volumen
- Realizar la adquisición del volumen
- Guardar volumen original y cartesiano.

2. VALIDACIÓN DE LA MEDICIÓN DE PLIEGUE NUCAL

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, en el departamento de Medicina Materno Fetal, durante el periodo comprendido de Junio de 2016 a Marzo 2017.

Las evaluaciones ultrasonográficas en 3D, se realizaron por 1 experto, al cual se capacitó sobre la hoja informativa de los settings propuestos para la obtención de la imagen en 2D y la captura del volumen del pliegue nucal, el experto, tomaba la imagen en 2D en un corte axial y en forma manual se hacía la medición del pliegue nucal.

Para la construcción del modelo de distribución automático del pliegue nucal, se usaron diferentes volúmenes tomados de distintas pacientes entre las 18 a 22 semanas de gestación, corroboradas por ultrasonido del primer trimestre y que cumplieran con los criterios de inclusión propuestos previamente. A las pacientes se les invitó a que participaran en el estudio, previa firma del consentimiento informado. La evaluación volumétrica del pliegue nucal se realizó en un grupo de 32 fetos saludables usando un equipo de ultrasonido voluson E8 (General Electric Health Care, Milwaukee, WI, USA) con transductor de 4-8 MHZ y se tomaron los volúmenes del pliegue nucal, lo cuales fueron obtenidos y medidos de forma manual con calipers, por un operador experto y se almacenaron en dispositivos digitales para su posterior análisis.

Una vez obtenidos los 32 pliegues nucales por el experto y almacenados en plano de volumen cartesiano, se proporcionaron en un dispositivo al experto en el modelo de medición automática, el cual estuvo cegado a cualquier medición manual estimada previamente, estas mediciones se introdujeron al software y en forma automática se hacía la medición de cada pliegue nucal y posteriormente se arrojaron los datos de cada pliegue introducido al programa, para finalmente proceder a la realización del análisis estadístico.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Posterior a la concentración del contenido de las hojas de recolección en Excel Office, se realizó el análisis de las mediciones obtenidas utilizando el programa estadístico SPSS versión 23. Se realizó además análisis demográfico y de las variables descritas.

Se realizaron medidas de tendencia central (media). Se utilizaron medidas de dispersión como desviación estándar y gráficos de dispersión.

Así mismo para las variables cuantitativas se llevó a cabo el cálculo del coeficiente de correlación intraclase para evaluar la concordancia interobservador.

Valoración de la Concordancia según los valores del Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI)

VALOR DEL CCI	FUERZA DE CONCORDANCIA
>0.90	MUY BUENA
0.71-0.90	BUENA
0.51-0.70	MODERADA
0.31-0.50	MEDIOCRE
<0.30	MALA O NULA

RESULTADOS

Durante el periodo de Junio de 2016 a Marzo de 2017, se realizó la medición del pliegue nucal de 32 pacientes con embarazo entre las 18-22 SDG, que acudieron a ultrasonido estructural y que cumplieron con los criterios de inclusion establecidos para el estudio, de las cuales, de estos almacenados, se obtuvieron los siguientes resultados.

TABLA 1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.

VARIABLE	VALOR
Edad materna	33(14-45)
Edad gestacional por ultrasonido	20 (18-22)
Número de gestas	2 (1-6)
Índice de masa corporal	31.25 (18.5->30 kg/m2)
Antecedentes patológicos maternos	
Sanas	9
Pérdida gestacional recurrente	3
Hipertensión arterial crónica	2
Trombocitopenia gestacional	1
Edad materna de riesgo	8
Enfermedad tiroidea	2
Asma leve intermitente	1
Miomatosis uterina	2
Antecedente de infertilidad	1
Cardiopatía	1
Otras	2

De las 32 pacientes que aceptaron ser parte del estudio, los pliegues nucales fueron captados, medidos y almacenados por 1 observador experto, previa capacitación en la obtención del mismo, cumpliendo con el *Check list* y aplicación de los *settings* propuestos para su captura y almacenamiento.

De los 32 pliegues nucales disponibles en el equipo de ultrasonido, se calculó coeficiente de correlación intraclase para valorar la consistencia interobservador de 2 mediciones: Las realizadas por el experto durante la captura y almacenamiento de las imágenes vs las obtenidas por el modelo automatizado propuesto. Para fines de la validación del modelo y para descripción de los resultados, se agruparon por edades gestacionales, de las 18 a las 22 semanas y se calculó coeficiente de correlación intraclase por edad gestacional.

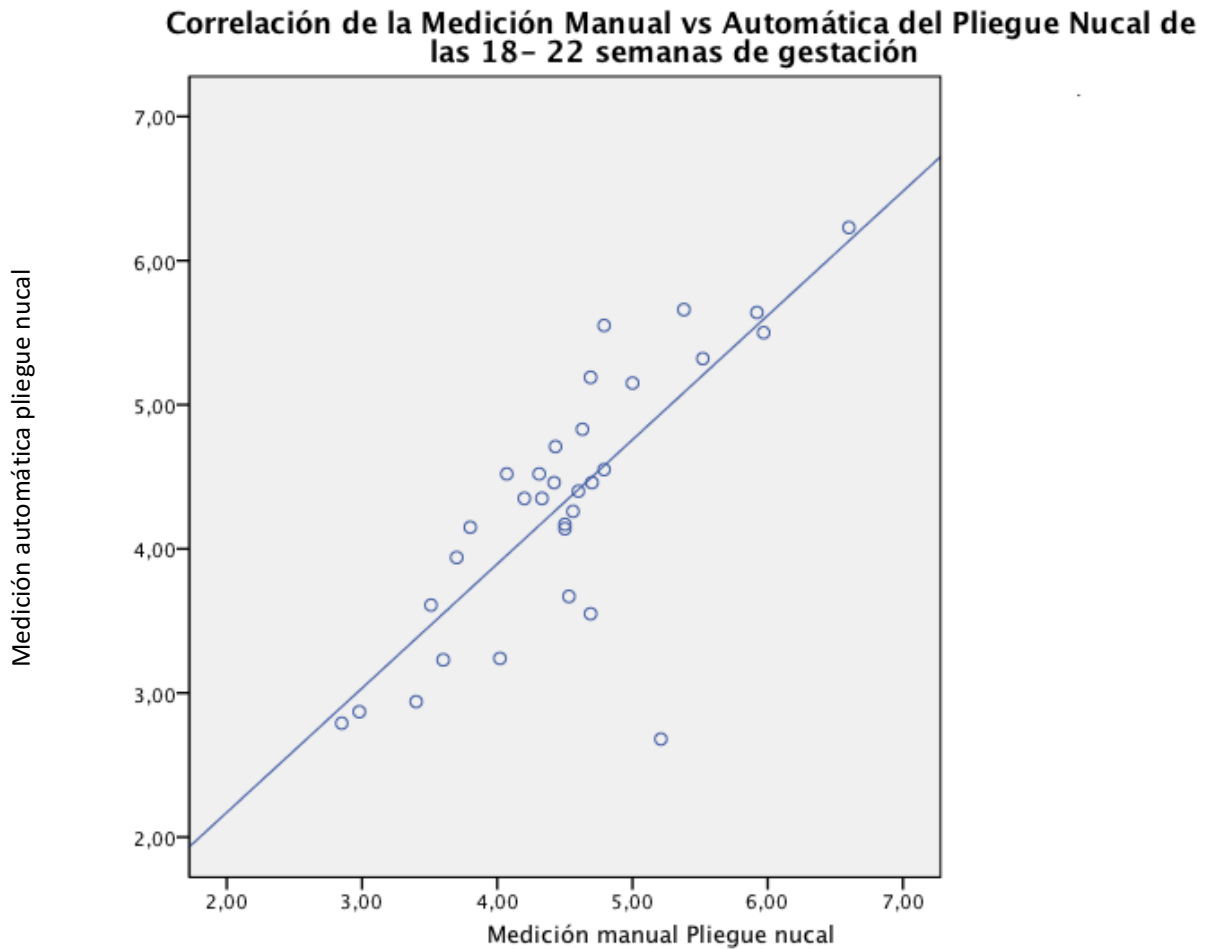
En la **TABLA 2**, se describe una concordancia por arriba de 0.71 en todos los pliegues captados y medidos entre las 18 y las 22 semanas de gestación, lo cual corresponde con una fuerza de asociación buena, 32 pliegues nucales fueron analizados, a continuación se muestra el grado de concordancia obtenida, así mismo la media, valores mínimos y máximos obtenidos de todas las mediciones estudiadas.

COEFICIENTE DE CORRELACION INTRACLASE PARA CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR DEL PLIEGUE NUCAL 3D VS AUTOMÁTICO DE LAS 18-22 SEMANAS DE GESTACIÓN

	CCI	MEDIA	MINIMO	MAXIMO	DESVIACION ESTANDAR
18-22	0.86	4.41	4.32	4.50	0.92

Con base en las mediciones obtenidas, se obtuvo una mínima dispersión dada por la desviación estándar para los 2 métodos de medición, con concordancias interobservador buenas, se realizó gráfico de dispersión a fin de evaluar la correlación de ambos métodos. Se continuó con la agrupación y descripción del estudio en promedio de las edades gestacionales 18 a 22 semanas. Aunque con

variaciones mínimas, se observan correlaciones positivas, prácticamente en la mayoría, con una correlación por arriba de 0.71. A continuación se muestra el gráfico de dispersion mencionado.



Con respecto a la gráfica previa, la concordancia interobservador encontrada ante el método manual (3d) y automatizado, de acuerdo al coeficiente de correlación intraclase, fue de 0.86 en todos los pliegues nucales de las semanas de gestación incluidas (18-22 SDG).

DISCUSIÓN

En los años recientes, han cobrado importancia el uso de métodos automatizados y semiautomatizados para la segmentación de estructuras fetales. Siendo hasta el momento, pocos los estudios sobre el uso de programas y modelos para estandarización, reproducibilidad y validación. En este contexto, la validación de la medición automática del pliegue nucal, es precisamente, una propuesta a estos métodos de tamizaje.

Una de las fortalezas de nuestro estudio, es que para la obtención del pliegue nucal y para la ejecución con el modelo automático, no se requiere una amplia curva de aprendizaje. Si lo comparamos con los estudios publicados por Nicolaidis et. al, ¹⁵ donde una de las desventajas de los mismos es la necesidad de contar con operadores expertos, que cuenten con el entrenamiento, evaluación y capacitación necesarias para su correcta ejecución, en nuestro estudio, esta limitante no fue necesaria para llevarse a cabo.

Una condición destacable en nuestro modelo y que ofrece una mayor ventaja frente a algunos métodos de tamizaje, es que no parece necesitarse un mayor entrenamiento y capacitación en su ejecución, ya que el operador solo debe tomar un volumen de cráneo, que es posible realizarlo llevando indicaciones muy sencillas.

En nuestro estudio, se evaluó la concordancia interobservador para la evaluación de la medición manual del pliegue nucal y la medición automática del mismo. Los resultados observados, mostraron que la concordancia interobservador obtenida con el algoritmo de medición automática, es equiparable con la medición manual, teniendo niveles de concordancia buena comparando ambos métodos en prácticamente todas las edades gestacionales en las que se utilizó el modelo. Una de las fortalezas de nuestro estudio, es que pudo probarse en fetos de distintas edades gestacionales, entre las 18-22 semanas de gestación, encontrando una buena fuerza de concordancia ya antes descrita. Sin embargo,

coincidimos en que sería preferente probarlo en fetos de edades extremas a fin de conocer que tan bien puede ajustarse la plantilla obtenida del entrenamiento del software con muestras mas difíciles de obtenerse; desde el punto de vista clínico, es decir, utilizarse en pacientes delgadas, obesas, pliegues nucales mayores de 6 mm o en menores edades gestacionales. Esta última aseveración, hace importante la necesidad de continuar con estudios futuros que validen la medición en fetos con anomalías estructurales y/o con las características antes mencionadas.

Si bien, es cierto que se requieren mas mediciones en distintas edades gestacionales y en mayor número de fetos, con nuestro trabajo, encontramos fuerzas de concordancia buenas entre las diferentes edades gestacionales y en el número de fetos en los que fue probado el modelo, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en las concordancias intraclase. Dichos resultados observados en los coeficientes de correlación, hacen que la obtención de la medición del pliegue nual con el algoritmo probado, pueda llegar a convertirse en una propuesta más a los métodos de diagnóstico y tamizaje de aneuploidias que actualmente existen, con una fiabilidad satisfactoria, equiparable con la medición estandarizada en 2D en forma convencional, durante la realización de un ultrasonido de segundo trimestre.

CONCLUSIONES

En el presente estudio, se describió un nuevo método para la medición automatizada del pliegue nuchal usando volúmenes captados previamente con ultrasonido 3D, el cual pretende reducir la dependencia del operador para la medición convencional del pliegue nuchal.

Los resultados obtenidos con nuestro estudio, muestran una buena fuerza de concordancia, equiparable con la medición 2D, misma que actualmente está validada y se utiliza en todos los centros de diagnóstico fetal. Con base en la concordancia obtenida, consideramos que el software, puede ser útil y considerarse en un futuro como prueba de tamizaje, no pretendiendo sustituir al experto; pero si colaborando al hacer una prueba mas accesible donde no se cuente con un experto.

Uno de los objetivos de nuestro software y del estudio, es el continuar aplicando este modelo en mas pacientes de distintas edades gestacionales, no descartamos que podría considerarse en un futuro próximo, ofrecer esta prueba como una propuesta más a los métodos diagnósticos existentes de evaluación fetal, con porcentajes de concordancia equiparables a lo ya establecido con ultrasonido 2D, con las ventajas ya propuestas previamente, siendo la mas importante, el no requerir necesariamente de un Médico Materno Fetal para poder emitir un reporte de medición anormal del pliegue nuchal. Con base en dichas mediciones, se podrán establecer algoritmos de manejo y seguimiento dependiendo de los resultados obtenidos.

Después de observar los resultados de la aplicación del algoritmo descrito en nuestro trabajo, concluimos que hasta el momento, tiene una ejecución y concordancia aceptables en el análisis de las imágenes del pliegue nuchal. No obstante, se requieren más estudios que continúen la aplicación de dichos modelos, analizando y poder establecer valores de referencia en 3D por edad gestacional.

Uno de los enfoques del modelo y del estudio, es considerar que podría ser la pauta para la validación y estandarización de nuevos algoritmos de segmentación de otras estructuras en el feto, en la búsqueda nuevos métodos de diagnóstico y tamizaje de cromosomopatías. Esto abre una puerta o ventana de oportunidad para hacer otras mediciones y segmentaciones en el diagnóstico fetal.

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio se encuentra adherido a los principios de la Declaración de Helsinki y se realizará bajo las normas que dicta: el Reglamento de La Ley General de Salud, en Materia de Investigación para la Salud en México, en su **Título Segundo que versa sobre los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. Capítulo I. Artículo 17 Fracción II.20**

ARTICULO 17. Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, nuestra investigación se encuentra en la siguiente categoría:

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

Sin embargo las mediciones se realizarán bajo el apego estricto a los principios de **ALARA s low as reasonable achievable** en la cual el índice térmico y mecánico se mantendrá por debajo de 1, medida que no ha demostrado en segundo trimestre algún daño para la madre o el feto.

Se realizó **hoja de consentimiento informado** para las pacientes que posterior a la explicación del protocolo de investigación y objetivos del estudio, desean participar en el mismo. (ANEXO 2)

BIBLIOGRÁFIA

1. Singh C, Biswas A. Impact of gestational age on nuchal fold thickness in the second trimester. *J Ultrasound Med.* 2014;33(4):687-690. doi:10.7863/ultra.33.4.687.
2. Benacerraf, BA Gellman, R Frigoletto F. Sonographic identification of second trimester fetuses with Down's syndrome. *N Engl J Med.* 1987;317:1371-1376.
3. Grangé, G. Althus.,M. Fresson, J. Semi-automated adjusted measurement of nuchal tran, 37slucency: feasibility and reproducibility. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37: 335-340.
4. Wapner, R. Nuchal fold and nasal bone: How should we use them in Down syndrome screening?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology;* September 2008. .
5. Rao, R. Lawrence, D. Ultrasound screening: Status of markers and efficacy of screening for structural abnormalities. *Seminars in Perinatology:* 2016, 40. 67-78..
6. Agathokleous, M. Chaveeva, P. Poon L. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41, 247-261.
7. Odibo AO, Sehdev HM, Gerkowicz S, Stamilio DM, Macones GA. Comparison of the efficiency of second-trimester nasal bone hypoplasia and increased nuchal fold in Down syndrome screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):1-5. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.078.

8. Grandgean, H Sarramon M. Sonographic measurement of nuchal skin - fold thickness for detection for Down Syndrome in the second trimester fetus: a multicenter prospective study. *Obs Gynecol.* 1995;85:103-106.
9. Borrell, A. Costa DMJ. Early midtrimester fetal nuchal thickness: effectiveness as a marker of Down Syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(45-49).
10. De M, Gestacion L, Translucencia C, Aumentada N. GUIA CLINICA: manejo de la translucencia nuchal aumentada en primer trimestre con cariotipo normal PROTOCOLO MEDICINA FETAL Y PERINATAL SERVICIO DE MEDICINA MATERNO-FETAL – ICGON – HOSPITAL CLÍNIC BARCELONA GUIA CLINICA. 2012:1-6.
11. Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E, Clur SA, Van Zalen MM, Bijlsma EK. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: Time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(1):11-18. doi:10.1002/uog.4044.
12. Bromley B, Shipp TD, Lyons J, Groszmann Y, Navathe RS, Benacerraf BR. What is the importance of second-trimester «soft markers» for trisomy 21 after an 11- to 14-week aneuploidy screening scan? *J Ultrasound Med.* 2014;33(10):1747-1752. doi:10.7863/ultra.33.10.1747.
13. Abele, H. Hoopmann, M. Wright,D. Intra-and interoperator reliability of manual and semi-automated measurement of fetal nuchal translucency by sonographers with different levels of experience. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36: 417-422.
14. Velásquez, G. Arámbula, F. Guzmán, M. Camargo, L. Borboa H. Automatic measurement of the nuchal fold thickness in three-dimensional ultrasound images. *Revista mexicana de ingeniería biomédica. Univ Nac Autónoma México.* 2015;36(2):121-129.

15. Yang, X, Nicolaides, K. Learning curve in measurement of fetal frontomaxillary facial angle at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 350-534.

16. Wee, L. Chai, H. Comparative studies of two dimensional and three dimensional ultrasonic nuchal translucency in trisomy assessments. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences.* (2012) 84 (4): 1157-1168.

ANEXOS

ANEXO N° 1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Jun 2016	Jul 2016	Ago 2016	Sep 2016	Oct 2016	Ene 2017	Marzo 2017
Diseño de Protocolo							
Presentación de protocolo							
Medición de pliegue 3D							
Análisis de datos							
Presentación de resultados							

ANEXO No. 2: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“VALIDACIÓN DE LA MEDICIÓN AUTOMATIZADA DEL PLIEGUE NUCAL”

1).-Datos generales

Nombre de paciente:

Registro:

Edad:

Estado civil:

Talla :

Fecha de nacimiento:

Peso:

IMC:

Edad gestacional por ultrasonido:

Diagnostico materno:

Diagnostico fetal:

Edad gestacional por amenorrea:

2) Antecedentes patológicos maternos: _____

Cuenta con alguna patologia? Sí No

Especificar cual: _____

3).- Medición de pliegue nucal

Fecha de medición de pliegue nucal: _____

Cubículo donde se realiza _____

Edad gestacional: _____

Situación fetal _____

Presentación fetal _____

Ventana sónica _____

Tiempo de ejecución _____

Medida de pliegue en 3D: _____

Observaciones:

ANEXO N° 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

TEXTO DECLARATORIO CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimada señora:

Queremos informarle que en el Servicio de Medicina Materno Fetal de este Instituto se está llevando a cabo el estudio denominado

“VALIDACIÓN DE LA MEDICIÓN AUTOMATIZADA DEL PLIEGUE NUCAL”

El objetivo de este estudio es: Determinar la correlación entre la medición automática y manual del pliegue nucal.

El estudio básicamente consiste en lo siguiente:

1. El día que acude a su cita para ultrasonido estructural se le solicitara su permiso para realizar una medición única del pliegue nucal fetal por medio de ultrasonido 2D y 3 D.

Su participación en este estudio nos ayudará a mejorar la técnica de la medición del pliegue nucal manual y validar esta medición de forma automatizada, lo cual permitirá posteriormente difundir la técnica en 3D para la medición automatizada que provee mayor información, más fidedigna y reproducible que en 2D.

Nos permitimos invitarla a usted a participar en este estudio, aclarándole que no le generará ningún costo, y que en caso de que no acepta te participar, **no tendrá ninguna repercusión** en la atención de usted o de su hijo(a) en el Instituto.

La información que se obtenga del estudio será estrictamente confidencial y será utilizada sólo para fines de la investigación.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo: _____
(Nombre de la participante)

Declaro libremente que estoy de acuerdo en participar (en que participe mi representado cuyo nombre aparece abajo) en esta investigación cuyo objetivo se especifica en este documento.

Se me ha informado que el participar en este estudio no repercutirá en el costo de la atención médica que se me deba brindar y que toda la información que se otorgue sobre mi (su) identidad y participación será confidencial, excepto cuando yo lo autorice.

Para los fines que se estime conveniente, firmo la presente junto al investigador que me informó y dos testigos, conservando una copia de a) Consentimiento informado y b) Información proporcionada para obtener mi autorización.

México D.F. a ____ de _____ de ____.

NOMBRE PARTICIPANTE: _____ FIRMA PARTICIPANTE: _____

TESTIGO: _____

TESTIGO: _____

