

TAMIZAJE PRENATAL PARA MICROCEFALIA: UNA ACTUALIZACIÓN DESPUÉS DE TRES DÉCADAS

Gelber SE, Grünebaum A y Chervenak FA.
J.Perinat.Med.2017; 45(2): 167-170.

Traducción y comentario: Mónica Ingilde¹

RESUMEN:

En relación a la reciente aparición del virus Zika, ha habido un renovado interés en la microcefalia fetal y neonatal. En 1984, Chervenak y col. Propusieron un criterio para el diagnóstico ultrasonográfico prenatal de microcefalia, como 3 desvíos estándar por debajo de la media. A pesar de los avances en la medicina, estos criterios no han sido reevaluados en 30 años.

OBJETIVO: Examinar cómo el criterio original de Chervenak y col. de 1984 para el diagnóstico de microcefalia se aplica a una población común utilizando equipos y técnicas modernas de ultrasonido

Diseño de estudio: En una revisión retrospectiva de una base de datos de 27.697 exámenes ecográficos entre las 18 y 40 semanas de gestación fueron calculados la media y los desvíos estándar para cada semana de gestación desde las 18 a las 40 semanas de gestación y se compararon con los datos de 1984.

RESULTADOS: No hay diferencia estadísticamente significativa en la media de la circunferencia cefálica (CC) entre las dos poblaciones estudiadas. Como el conjunto de datos actuales es mayor, los desvíos estándar (DE) difieren.

CONCLUSIONES: Los criterios ultrasonográficos de 1984 para el diagnóstico de microcefalia siguen siendo válidos. Hoy los médicos tienen dos alternativas: usar el corte de 3 DE recomendado por Chervenak y col. y respaldado por la Sociedad para la Medicina Materno Fetal (SMFM) o desarrollar una nueva base de datos para la población propia que tenga validación estadística.

PALABRAS CLAVE: Microcefalia; diagnóstico prenatal; ultrasonido; virus Zika.

¹ Médica ginecóloga. Presidenta de la Asociación de Profesionales. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

Contacto: monicaingilde@yahoo.com.ar

INTRODUCCIÓN

La recientemente reconocida asociación entre virus Zika y microcefalia ha llevado a un interés creciente en interpretar la confiabilidad de los valores normales de biometría fetal de una población estudiada, incluyendo la circunferencia cefálica (CC).¹⁻³

La microcefalia es una condición en la cual la CC fetal o del niño es menor a la esperada para su edad o género⁴. Sin embargo, hay una diferencia entre una cabeza que mide menos que el punto de corte y desórdenes clínicos relevantes. No hay un criterio diagnóstico consensuado para la microcefalia entre las diversas organizaciones profesionales. En general, el uso de este término implica un proceso de etiología conocida o desconocida y se intenta no incluir a individuos sanos para quienes una CC pequeña representa una variación normal. Por ejemplo, las guías para examinar niños con posible infección de virus Zika de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) definen microcefalia como una CC menor al 3er percentilo, pero habilita esta definición: “para hacer diagnóstico de microcefalia, la CC debe ser desproporcionadamente pequeña en comparación con el largo del infante y no explicable por otras etiologías (por ejemplo otros desordenes congénitos). Si una CC es igual o mayor al 3er percentilo pero notablemente desproporcionada con respecto al largo del niño... debería considerarse la evaluación adicional para infección por el virus Zika.⁵”.

Este enfoque es avalado por datos epidemiológicos. Aunque 3% de los fetos tienen una CC por debajo del 3er percentilo, la incidencia actual de microcefalia reportada es entre 0,5 y 20 / 10.000 nacidos vivos en EEUU, con variaciones regionales y étnicas significativas⁶.

El screening (tamizaje) prenatal para microcefalia ha sido especialmente problemático. Generalmente la microcefalia no se reconoce hasta el 3er trimestre, y para una paciente asintomática no hay indicación para realizar una ecografía en ese momento de la gestación. Además, el ultrasonido tiene un pobre valor predictivo positivo (VPP) para microcefalia confirmada post natalmente^{7,8}. No obstante, la detección prenatal de microcefalia puede tener una sustancial relevancia clínica. Muchas infecciones o condiciones genéticas pueden presentar microcefalia fetal^{9,10}. Aunque no existen tratamientos intraútero para estos desórdenes, una sospecha precoz tiene implicancias importantes para consejería, planificación del nacimiento y tratamiento post natal.

Los trabajos que definieron los nomogramas de CC se publicaron en los años 80 y se basaron en 695 exámenes sobre 45 pacientes con algunas edades gestacionales representadas con menos de 5 estudios^{7,11}. Estas fueron mediciones realizadas por

un solo ecografista (Jeanty) a lo largo del embarazo de un grupo homogéneo de trabajadoras de la salud de una institución ¹¹. Un estudio prospectivo de seguimiento validó el criterio para el diagnóstico ecográfico prenatal de microcefalia como aquel por debajo de 3 DE de la media ¹² (Tabla 1)

Este criterio fue recientemente utilizado en el informe de la Sociedad para la Medicina Materno Fetal (SMFM) para el diagnóstico de microcefalia ¹³.

Tabla 1. Media de CC como función de edad gestacional reportado por Chervenak y col. [7]

Edad gestacional semanas	n	Media (mm)	CC - 3 DE	- 4 DE	- 5 DE
20	28	175	131	116	101
21	33	187	143	128	113
22	31	198	154	140	125
23	28	210	166	151	136
24	23	221	177	162	147
25	32	232	188	173	158
26	24	242	198	183	169
27	28	252	208	194	179
28	28	262	218	203	189
29	27	271	227	213	198
30	27	281	236	222	207
31	23	289	245	230	216
32	23	297	253	239	224
33	17	305	261	246	232
34	23	312	268	253	239
35	19	319	275	260	245
36	18	325	281	266	251
37	16	330	286	272	257
38	11	335	291	276	262
39	5	339	295	282	266
40	2	343	299	284	270

El objetivo de este estudio es examinar cómo se adaptan las tablas originales para el diagnóstico prenatal de microcefalia fetal a una población actual utilizando el equipamiento y las técnicas modernas de ultrasonido.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio fue aprobado por la Comisión Institucional de Revisión del Centro Médico Weill Cornell (WCMC). La población de este estudio incluyó todas las ecografías obstétricas de fetos vivos realizadas en la Unidad de Ultrasonido en Obstetricia (WCMC) desde el 1-1-2005 hasta el 31-12-2015. Se incluyeron todos los estudios ecográficos realizados entre las 18 y las 40 semanas de edad gestacional, en las cuales se medía CC y estaba documentada la edad gestacional. La CC era medida por ecografistas certificados utilizando la elipse sobre la tabla externa de la cabeza fetal ¹⁴.

Los datos fueron extraídos de una base de datos computarizados (AS-OBGYN, Englewood Cliffs, Nj, USA). Se calcularon la media y los desvíos estándar (DE) para cada semana de gestación desde las 18 a las 40 semanas de gestación y se compararon con el trabajo original de Chervenak y col. (FAC). Las medias entre los dos conjuntos de datos se compararon usando el t-test y las variaciones se compararon usando el test de Hartley (Open Epi ¹⁵).

RESULTADOS

Nuestra muestra de estudio incluyó un total de 27.679 mediciones prenatales de CC entre las 18 y 40 semanas de edad gestacional durante un período de 11 años, desde el 1 de enero de 2005 hasta el 31 de diciembre de 2015. El número de exámenes para cada semana de edad gestacional varió entre un mínimo de 135 (40 semanas) a un máximo de 6436 (20 semanas).

La media y los desvío estándar (DE) de las CC para cada semana de edad gestacional de los datos de WCMC se muestran en la tabla 2. La media de la CC aumentó desde 154 mm a las 18 semanas a un máximo de 340 mm a las 40 semanas con un DE específico semanal en un rango comprendido entre 7,2 y 11,6 mm.

Tabla 2. Media de CC como función de edad gestacional en la población del estudio

Edad gestacional semanas	n	Media CC (mm)	DS	- 3 DS	- 4 DS	- 5 DS
18	1127	154	7,9	131	123	115
19	4433	167	7,3	145	138	131
20	6436	176	7,2	154	147	140
21	1659	186	7,6	163	156	148
22	516	198	8	174	166	158
23	350	211	9,3	183	174	164
24	517	223	9,4	195	185	176
25	371	233	10,2	202	192	182
26	436	244	9,9	214	205	195
27	658	256	10,8	224	213	202
28	1081	265	9,4	237	228	218
29	689	274	11,1	241	230	219
30	696	283	10,9	251	240	229
31	908	291	10,9	258	247	236
32	1213	298	10,8	266	255	244
33	931	305	11,3	271	259	248
34	893	311	11	278	267	256
35	1380	317	10,7	285	274	264
36	1618	323	10,7	291	280	269
37	808	327	11	294	283	272
38	529	330	11,6	295	284	272
39	299	336	11,2	302	291	280
40	135	340	10,9	307	296	285

En la tabla 3 se muestra la comparación entre medias, DE, y los datos de 3, 4, y 5 DE por debajo de la media entre los valores del FAC y de WCMC. No hay diferencia significativa en las medias de CC entre los datos de FAC y WCMC. Sin embargo, el punto de corte de menos de 3 DE en los datos de 1984 de Chervenak y col. son uniformemente menores que los que están por debajo de 3 DE en los datos de Weill Cornell y estaban más cercanos al corte de 4 DE del grupo de WCMC (figura 1). Entre la semana 20 y 32 de edad gestacional hubo una diferencia estadísticamente significativa en la variación entre los 2 grupos de datos.

En el grupo WCMC, 9 fetos tenían criterio de microcefalia según FAC (CC menores a 3 DE por debajo de la media de FAC para la edad gestacional). Usando los puntos de corte de WCMC, 62 fetos del mismo grupo se hubieran identificado como microcéfalos usando 3 DE por debajo de la media, con 11 fetos por debajo de 4 DE de la media de WCMC.

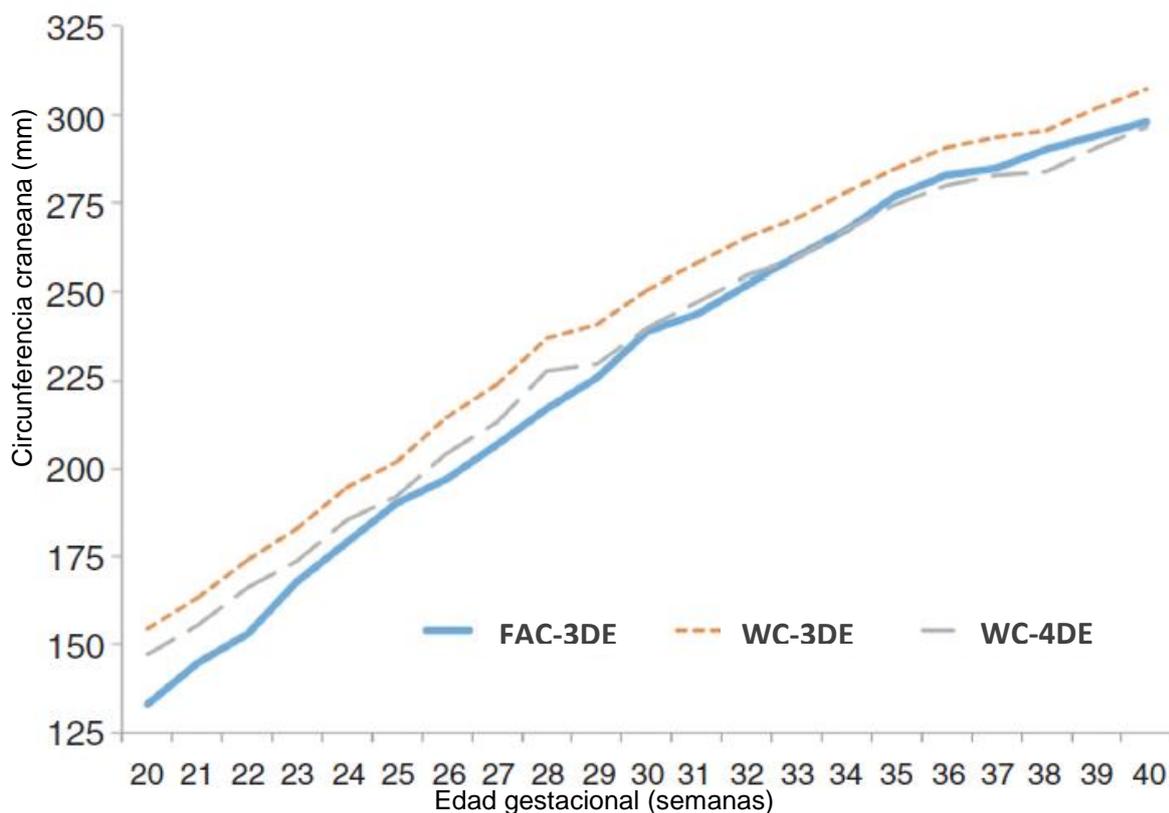


Figura 1. Puntos de corte para microcefalia basados en diferentes criterios: los datos originales (FAC -3 DE); los datos nuevos (WC) -3 DE y los datos nuevos (WC) -4DE. Nótese que en muchas edades gestacionales, los datos originales están más cerca del punto de corte de -4DE del nuevo estudio.

Tabla 3. Diferencias entre CC reportadas por FAC (1984) y el corriente estudio

Semanas	Media FAC	Media WCMC	dif FAC / WCMC	FAC - 3 DS	WCMC - 3 DS	WCMC - 4 DS	dif FAC - 3 DS / WCMC - 3 DS	dif FAC - 3 DS / WCMC - 4 DS
20	175	176	-1	131	154	147	-23	-16
21	187	186	1	143	163	156	-20	-13
22	198	198	0	154	174	166	-20	-12
23	210	211	-1	166	183	174	-17	-7
24	221	223	-2	177	195	185	-18	-8
25	232	233	-1	188	202	192	-14	-4
26	242	244	-2	198	214	205	-16	-6
27	252	256	-4	208	224	213	-16	-5
28	262	265	-3	218	237	228	-19	-10
29	271	274	-3	227	241	230	-14	-3
30	281	283	-2	236	251	240	-15	-4
31	289	291	-2	245	258	247	-13	-2
32	297	298	-1	253	266	255	-13	-2
33	305	305	0	261	271	259	-10	2
34	312	311	1	268	278	267	-10	1
35	319	317	2	275	285	274	-10	1
36	325	323	2	281	291	280	-10	1
37	330	327	3	286	294	283	-8	3
38	335	330	5	291	295	284	-4	7
39	339	336	3	295	302	291	-7	4
40	343	340	3	299	307	296	-8	3

DISCUSIÓN

A pesar de la diferencia de tiempo entre las poblaciones, equipamiento y técnicas de medición entre los datos de FAC y WCMC, las medias para CC en cada edad gestacional entre las dos poblaciones son virtualmente idénticas. Además, la referencia para el diagnóstico de microcefalia utilizando los parámetros de CC fetal establecidos por Chervenak y col. en 1984 se confirma con los datos de WCMC. Notablemente las medias de CC de las poblaciones de FAC y WCMC son similares a los estándar de referencia recientemente publicados por el NICHD ¹⁶.

La tecnología del ultrasonido, incluyendo calidad de imagen y la capacidad de análisis, ha mejorado en las tres últimas décadas. En el grupo de datos FAC, la CC se calculó midiendo 2 diámetros y calculando la elipse; mientras que con la tecnología actual, las medidas de CC se realizan colocando directamente la elipse. Además, las medidas realizadas por Jeanty y col. fueron realizadas rápidamente como medida de seguridad por la reiterada exposición al ultrasonido. Como consta en el trabajo, “la precisión puede haberse resentido a expensas del volumen de las muestras”¹¹.

El DE en los datos de WCMC es uniformemente menor que los DE del grupo FAC, en concordancia con el mayor tamaño de la muestra. Por lo tanto, los 3 DE por debajo de la media definida por Chervenak y col. es uniformemente menor para cada semana de edad gestacional que los 3 DE por debajo de la media de los datos de WCMC; mientras que los 4 DE por debajo de la media que usa el criterio de WCMC, está más cerca de los 3 DE por debajo de la media definidos por Chervenak y col. como punto de corte para microcefalia.

Usando los puntos de corte de 3 DE por debajo de la media de WCMC, pudimos identificar 62 pacientes con posible microcefalia en nuestra población, comparado con 9 fetos potencialmente microcéfalos usando los puntos de corte de 3 DE por debajo de la media de Chervenak y col.: siete veces aumentado. Usando el punto de corte de 4 DE por debajo de la media de WCMC, 11 fetos fueron potenciales microcefalias.

La fortaleza de este estudio radica en el gran número de exámenes. Además, han sido incluidos datos de CC en edades gestacionales no evaluadas por el estudio FAC (18 y 19 semanas de edad gestacional). Otra fortaleza es la mejor calidad del equipamiento de ultrasonido y la medición directa de CC mediante la elipse, comparada con los cálculos matemáticos de la publicación original. Las limitaciones potenciales incluyen la sobrerrepresentación de pacientes con indicaciones precisas (por ejemplo: desórdenes placentarios, cérvix corto, diabetes) en el grupo de datos de WCMC, ya que estas indicaciones no se espera que estén asociadas con alteraciones de la CC fetal. Más aún, si los extremos están sobrerrepresentados en nuestra población,

esperaríamos un incremento en los DE, y se observa un descenso. Los DE que nosotros reportamos son significativamente menores que los del estudio de referencia, reflejando tanto el tamaño mayor de nuestra población y las mejoras en la tecnología del ultrasonido y las técnicas de medición empleadas.

En conclusión, nuestro estudio demuestra que las medias de CC fetal para cada edad gestacional propuestas por Chervenak y col. en 1984 han sido validadas con las técnicas nuevas y el equipamiento moderno. Los médicos hoy tienen 2 alternativas, ya sea usar el corte de 3 DE que recomienda la FAC y refrenda la SMFM o desarrollar un nuevo conjunto de mediciones para una determinada población con validación estadística. Advertimos que pueden ocurrir diagnósticos erróneos de microcefalia fetal si se generan nuevos criterios de corte usando diferentes valores de 3 DE por debajo de la media, asumiendo que es el 3 DE y no un número de corte lo que define “anormalidad”. Creemos que es razonable continuar usando 3 DE por debajo de la media reportado por Chervenak y col. quedando pendientes futuros trabajos de investigación clínica.

COMENTARIO FINAL

En la actualidad, es de suma importancia validar las tablas que se utilizan para realizar diagnóstico prenatal ya que deben ser adecuadas para la población sobre la que se las aplica; de ese modo, se evitan diagnósticos erróneos que inducen conductas obstétricas que pueden incrementar la morbilidad neonatal.

REFERENCIAS

1. Fauci AS, Morens DM. Zika virus in the Americas – yet another arbovirus threat. *N Engl J Med*. 2016; 374: 601-4.
2. Schuler – Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al; Brazilian Medical Genetics Society- Zika Embryopathy Task Force. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65:59-62.
3. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg ? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47:6-7.
4. Woods CG, Parker A. Investigating microcephaly. *Arch Dis Child*. 2013;98:707-13.
5. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, et al. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:63-7.
6. National Birth Defects Prevention Network. Major birth defects data from population- based birth defects surveillance programs in the United States, 2006-2010, Birth Defects Research. *Clinical and Molecular Teratology*. 2013;97:S1-S172.
7. Chervenak FA, Jeanty P, Cantraine F, Chitkara U, Venus I, Berkowitz RL, et al. The diagnosis of fetal microcephaly. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;149:512-7.
8. Leibovitz Z, Daniel- Spiegel E, Malinger G, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, et al. Prediction of microcephaly at birth using three reference range for fetal head circumference: can we improve prenatal diagnosis? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47:586-92.
9. Woods CG. Human microcephaly. *Curr Opin Neurobiol*. 2004;14:112-7.
10. Thornton GK, Woods CG,. Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? *Trends Genet*. 2009;25:501-10.
11. Jeanty P, Coussaert E, Hobbins JC, Tack B, Bracken M, Cantraine F. A longitudinal study of fetal head biometry. *Am J Perinatol*. 1984;1:118-28.
12. Chervenak FA, Rosemberg J, Brightman RC, Chitkara U, Jeanty P. A prospective study of the accuracy of ultrasound in predicting fetal microcephaly. *Obstet Gynecol*. 1987;69:908-10.
13. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Ultrasound screening for fetal microcephaly following Zika virus exposure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:B2-4.

14. Smulian JC, Ranzini AC, AnanthCV, RosembergJC, Vintzileos AM. Comparison of three sonographic circumference measurement techniques to predict birth weight. *Obstet Gynecol.* 1999;93(5 Pt 1):692-6.
15. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: open source epidemiologic statistics for public health [Internet]. Available from: <http://www.OpenEpi.com>, updated 2015/05/04. Accessed: 2016 Mar 2.
16. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, Sciscione A, Wing DA, Grobman WA, et al. Racial/ ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:449.e1-449.e41.