

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**HIPOPLASIA DE HUESO NASAL DURANTE EL SEGUNDO TRIMESTRE:
COMPARACIÓN DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA PREDECIR
TRISOMÍA 21**

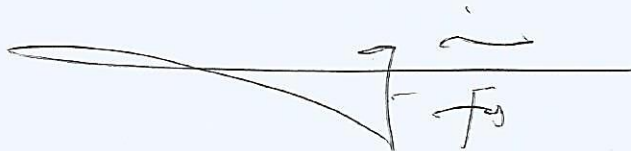
Por: Dra. Damaris Celina Padilla Ortíz

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL**

FEBRERO 2023

**“HIPOPLASIA DE HUESO NASAL DURANTE EL SEGUNDO TRIMESTRE:
COMPARACIÓN DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA PREDECIR
TRISOMÍA 21”**

Aprobación de tesis:



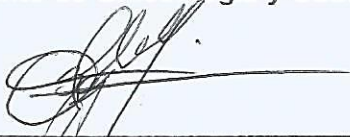
Dr. Med. Flavio Hernández Castro
Director de la tesis



Dra. Clara del Carmen Flores Acosta
Co-Investigador
Profesor del Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. Med. Abel Guzmán López
Jefe de Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. Oscar R. Treviño Montemayor
Coordinador de Investigación
Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme culminar mi subespecialidad.

A la Universidad Autónoma de Nuevo León y al Hospital Universitario por brindarme la oportunidad de realizar mi subespecialidad.

Al Dr. Flavio Hernández Castro, por su dedicación y paciencia como mi asesor en el desarrollo de ésta investigación, y por todos los conocimientos compartidos e inculcados.

A mis asesores, maestros, y colaboradores quienes han sido un pilar indispensable en mi formación.

A mis padres Amado Roberto Padilla y Celia Ortiz Soriano, y hermanas, quienes son ejemplo, estímulo e inspiración para finalizar este proyecto, todo lo que soy se lo debo a ellos.

A Daniel Gómez, por acompañarme en éstos retos.

A mis amigos, mis colegas, mis hermanos escogidos por el apoyo incondicional para sobrellevar las dificultades, cumplir los deberes y amenizar éste camino académico lejos de casa.

ÍNDICE GENERAL

Capítulo I	
RESUMEN	1
Capítulo II	
INTRODUCCIÓN	3
Capítulo III	
HIPÓTESIS	13
Capítulo IV	
OBJETIVOS	14
Capítulo V	
MATERIALES Y MÉTODOS	15
Capítulo VI	
RESULTADOS	21
Capítulo VII	
DISCUSIÓN	25
Capítulo VIII	
CONCLUSIONES	27
Capítulo IX	
ANEXOS	28
Capítulo X	
BIBLIOGRAFÍA	30
Capítulo XI	
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Definición y operacionalización de variables.....	18
Tabla 2	Promedio de DBP, HN, DBP/HN, LPN y LPN/HN.....	21
Tabla 3	Promedio de edad materna, edad gestacional, DBP, HN, DBP/HN, LPN, LPN/HN, PN, peso fetal y percentil Hadlock respecto a presencia de T21.....	23
Tabla 4	Área Bajo la Curva (ABC) de HN, DBP/HN y LPN/HN.....	24

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Número de pacientes respecto al grupo etario.....	21
Figura 2	Número de pacientes respecto al nivel de riesgo para T21.....	22
Figura 3	Curva ROC de HN, DBP/HN y LPN/HN.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS

Diámetro biparietal.....	DBP
Grosor de pliegue nucal.....	GPN
Hipoplasia de Hueso Nasal.....	HHN
Longitud de hueso nasal.....	LHN
Longitud prenatal.....	LPN
Norma Oficial Mexicana.....	NOM
Organización de las Naciones Unidas.....	ONU
Statistical Package for Social Sciences.....	SPSS
Trisomía 21.....	T21

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción: La trisomía 21 (T21) es una alteración genética asociada a complicaciones y con el deterioro cognitivo del feto y el recién nacido. La incidencia en México se estima en 11.37:10,000. La hipoplasia del hueso nasal (HHN) durante el segundo trimestre del embarazo se ha utilizado como predictor de T21, sin embargo, son escasos los estudios en México.

Objetivo: Evaluar el desempeño diagnóstico de las diferentes definiciones ultrasonográficas de HHN durante segundo trimestre del embarazo para detectar T21 en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León durante el periodo 2018-2020.

Pacientes y métodos: Estudio, longitudinal, retrospectivo, analítico, y de prueba diagnóstica en embarazadas. Se evaluaron los registros ultrasonográficos consecutivos de mujeres que acudieron para valoración de la anatomía fetal, obteniendo la longitud del hueso nasal y longitud prenasal, así como el diámetro biparietal. Se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos, tasas de falsos positivos y negativos, así como Likelihood ratios positivos y negativos para cada definición de HN, diagnosticando T21. El desempeño predictivo fue evaluado mediante análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC) y área bajo la curva (ABC) contrastando mediante prueba de DeLong ($p < 0.05$).

Resultados: El total de pacientes evaluadas fueron 1075. La edad materna fue de 29.22 ± 5.86 años y la edad gestacional de 23.35 ± 1.39 semanas. El sexo del producto que predominó fue el femenino ($n=553$; 51.5%). El peso fetal registrado fue de 625.19 ± 211.5 g. El DBP fue de 57.13 ± 4.88 mm, HN de 6.86 ± 1.12 mm, DBP/HN de 8.53 ± 1.65 , LPN 4.02 ± 0.84 mm y LPN/HN de 0.60 ± 0.19 . La LPN/HN registró mejor desempeño predictivo (ABC=0.818) que DBP/HN (ABC=0.802) y HN (ABC=0.147)

Conclusiones: Las diferentes definiciones ultrasonográficas de HN en segundo trimestre del embarazo para detectar T21 tienen desempeños diagnósticos distintos. Siendo LPN/HN quien mostró un desempeño predictivo.

Palabras Clave: alteraciones genéticas, salud materno-fetal, síndrome de Down.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Salud materno-infantil

La mejora en la salud materna y la disminución de la mortalidad infantil son dos de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) adoptados y comprometidos por México y la comunidad internacional. De esta forma, la salud materno-infantil es un reto para los gobiernos e instituciones de salud pública, al ser, directamente, los responsables de ofrecer un adecuado control prenatal y perinatal, de manera oportuna, periódica, integral, de calidad y garantizando su accesibilidad (1).

En México, durante el año 2019 se registraron 2.1 millones de nacimientos y en el estado de Nuevo León, 72 mil; con una tasa de nacimientos de 61 por cada mil mujeres, y 60.8 respectivamente (2). Esta cifra de embarazos condiciona directamente a la salud materno-infantil y por consiguiente, el uso de recursos humanos, económicos y financieros por parte de las instituciones de salud. Es por ello, que el gobierno mexicano, a través de la “Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y de la persona recién nacida” tiene como finalidad establecer los criterios mínimos para la atención médica a la mujer durante el embarazo, parto y puerperio normal y a la persona recién nacida (3). Asimismo, la “Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2013, para la prevención y control de los defectos al nacimiento” establece los criterios y las especificaciones para la prevención, diagnóstico, tratamiento y control de los defectos al nacimiento (4).

Cromosomopatías

El cromosoma está constituido por una molécula de Ácido Desoxirribonucleico, el cual se encarga de mantener su estructura e integridad con la ayuda de otras moléculas, teniendo la función de transmitir información genética a la descendencia de forma aleatoria (5). En este sentido, las cromosomopatías se definen como alteraciones que resultan en la modificación del material hereditario, siendo la causa de anomalías congénitas entre 0.7 y 1.5% de los recién nacidos vivos. Su incidencia varía respecto a

la ubicación geográfica, el tipo de estudio y el método de recolección de la muestra. Las más comunes, se relacionan a un número anormal de cromosomas, seguidas de las anomalías estructurales (5, 6). Las anormalidades numéricas de los cromosomas que presentan una cantidad múltiplo de 23 se conocen como euploidías. Por otra parte, aquellas que solo tienen un cromosoma de más, por ejemplo, la T21; o de menos, como la monosomía del X, son llamadas aneuploidías (6, 7).

En el caso de anomalías estructurales, estas se refieren a reordenamientos, es decir, rupturas y/o uniones cromosómicas, ya sea en un mismo cromosoma o entre dos o más. Pudiendo ser complementos balanceados, los cuales se caracterizan por no existir deleciones o duplicaciones del material hereditario. Por lo contrario, en los desbalanceados sí existen deleciones o duplicaciones, siendo la causa de malformaciones congénitas, desarrollo sexual alterado y discapacidad intelectual (6, 7).

En el caso de las alteraciones estructurales balanceadas presentes en algún portador, es frecuente que no existan repercusiones en su salud, sin embargo, la posibilidad de transmisión a su descendencia de un complemento cromosómico desbalanceado es alta, dando origen a pérdidas gestacionales, infertilidad e incluso productos nacidos vivos con múltiples anomalías morfológicas. La prueba diagnóstica indicada es el cariotipo, el cual permite analizar los cromosomas en metafase (7).

Trisomía 21

La T21 se origina por la presencia de un cromosoma extra o de un segmento específico del cromosoma 21. Siendo, la causa más frecuente de retraso mental de origen genético, con una incidencia estimada a nivel mundial entre 1: 1,000-1: 1,100 nacimientos (8). En México, durante el periodo 2004-2008 fue de 11.37: 10,000 nacimientos (9).

La T21, es la forma más frecuente de retraso mental de origen cromosómico, y con características fenotípicas definidas, como retraso en el crecimiento intrauterino, hipotonía, retraso del desarrollo y déficit intelectual, microbraquicefalia, fisuras palpebrales dirigidas en sentido superior, epicanto, hipoplasia medio facial, boca y nariz pequeñas, pabellones auriculares de longitud disminuida, piel redundante en la nuca,

braquidactilia, incremento en el espacio entre primero y segundo dedos de los pies; entre otras (10).

Las personas con T21, tienen mayor riesgo de presentar infecciones de vías respiratorias, hipoacusia conductiva y neurosensorial, cataratas y otras complicaciones oculares, alteraciones dentales, inestabilidad atlantoaxial, hipotiroidismo congénito (1:100), hipotiroidismo subclínico (1:3), diabetes mellitus (10%), obesidad (50%) y alteraciones hematológicas (10, 11).

Etiología

En la mayoría (95%) de las personas con Síndrome Down, este se ha producido por una trisomía del cromosoma 21, principalmente a la no disyunción meiótica en el óvulo; cerca de 4% se debe a una translocación robertsoniana entre este cromosoma y otro acrocéntrico, habitualmente es el 14 o el 22. Sin embargo, también se presenta una translocación entre dos cromosomas 21. Solo 1% de los casos registra un mosaico, con cariotipo normal y T21. Por lo que, realizar el cariotipo es obligado, con la finalidad de brindar atención y seguimiento genético adecuado (12).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo actualmente comprobados para la T21 son (13):

Edad mayor a 35 años, debido a que los óvulos tienen mayor riesgo de división cromosómica inadecuada. Sin embargo, la mayoría de los niños con esta cromosomopatía nacen de mujeres menores de 35 años, a raíz de que este grupo registra mayores embarazos. Actualmente, cerca de 20% de los embarazos son en mujeres con edades que oscilan los 34 años.

Ambos sexos pueden ser portadores de la translocación genética para T21.

Diagnóstico prenatal de cromosomopatías

El diagnóstico prenatal temprano de una cromosomopatía habitualmente es realizado por medio de técnicas invasivas, como lo es, la biopsia de vellosidades coriales y la

amniocentesis, las cuales incrementan el riesgo de pérdida de la gestación al realizarse, tanto en el primero como en el segundo trimestre (14).

En el caso de la amniocentesis temprana, se considera una alternativa no segura, comparada sí se realiza en el segundo trimestre de gestación. Sin embargo, al comparar esta última con la biopsia de vellosidades coriales transcervical, la probabilidad de pérdida de la gestación y aborto espontáneo es mayor (14, 15).

Actualmente, se ha comprobado que la amniocentesis en el segundo trimestre de gestación es más segura que la biopsia de vellosidades coriales por vía transcervical y la amniocentesis temprana. Es por ello que, al requerir un diagnóstico temprano de cromosomopatías, la biopsia de vellosidades coriales transabdominal es preferible a la transcervical o amniocentesis temprana. En la amniocentesis no se recomienda realizarla antes de las 14 semanas de edad gestacional; y en el caso de la biopsia de vellosidades coriales transabdominal antes de las 11 semanas (14, 15).

Las principales indicaciones para realizar un procedimiento invasivo para diagnóstico prenatal de cromosomopatías son (14, 15):

Edad mayor de 38 años.

Padre portador de reordenamiento cromosómico balanceado.

Hijo previo con síndrome de Down u otras anomalías cromosómicas.

Aborto espontáneo aneuploide en gestación previa.

Antecedentes familiares de malformaciones congénitas y otras alteraciones de etiología cromosómica.

Diagnóstico del sexo fetal en mujeres portadoras de enfermedades ligadas al sexo.

Hallazgos ultrasonográficos de malformaciones fetales asociadas con anomalías cromosómicas.

Marcadores bioquímicos en suero materno.

Predictores de trisomía 21

Desde finales del siglo XX se ha intensificado el estudio de métodos para la identificación cromosomopatías y en particular las trisomías 21, 18 y 13. De esta forma, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos de Norteamérica recomiendan que toda embarazada mayor a 35 años o más, debería realizarse un tamizaje para la identificación temprana (16).

Además de la biopsia de vellosidades coriales y la amniocentesis, existen otras pruebas, como la determinación de la fracción libre de la β hCG y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A, por sus siglas en inglés). Los niveles de la β hCG tienden a estar elevados, y la segunda deprimida. El promedio de hCG en la T21 ha sido estimado en 1.9 MoM, y de la PAPP-A en 0.44 MoM. Al utilizar ambos métodos se alcanza una sensibilidad de 62% para T21, incrementándose a 75%-80% en mujeres de 35 o más años de edad (17, 18).

De igual forma, los estudios ultrasonográficos han sido una herramienta clave y fundamental para la predicción y detección de cromosomopatías, con una sensibilidad, la cual aumenta conforme a la edad gestacional. Los avances tecnológicos en los equipos han permitido identificar con mayor claridad anomalías desde el primer trimestre, evitando con ello, el uso de pruebas invasivas como la biopsia de vellosidades coriales y la amniocentesis (18).

Varias imágenes ecosonográficas han sido utilizadas con la finalidad de incrementar las posibilidades de predecir la T21, como la translucencia nucal, longitud de hueso nasal (LHN), velocidad del flujo sanguíneo del ductus venoso, ángulo facial fronto-maxilar, la longitud corona-rabadilla, la frecuencia cardíaca fetal y la observación de regurgitación tricuspídea (18).

Actualmente, se han incrementado las investigaciones para la detección y predicción de la T21 con el uso de la ultrasonografía durante el primer y segundo trimestre del embarazo. En el caso de la translucencia nucal y LHN han tenido aceptación en la práctica clínica, realizándose en el segundo trimestre del embarazo (18, 19).

La translucencia nucal es la imagen ecográfica del cúmulo subcutáneo de líquido detrás del cuello fetal, en el primer trimestre de gestación. La incidencia de anomalías cromosómicas está relacionada con un grosor mayor a 2.5 mm o por encima del percentil 95 para la longitud corona-nalga. Es recomendable el examen de HHN entre las 11 y 13+6 semanas de gestación y/o con longitud cráneo-rabadilla de 45 a 84 mm. El cribado mediante esta evaluación puede identificar a 75% de los fetos con T21. En los fetos cromosómicamente normales, la incidencia de ausencia del HN es menor a 1% en la población caucásica y alrededor de 10% en los afrocaribeños. El HN está ausente en 60-70% de los fetos con T21 (18, 19).

Métodos de definición de hipoplasia de HN durante el segundo trimestre del embarazo

Entre los marcadores ecográficos asociados a cromosomopatías del segundo trimestre del embarazo, como la T21, se encuentra la hipoplasia nasal, aumento del grosor del pliegue nucal, cardiopatías, atresia duodenal e intestino hiperecogénico, pielectasia leve, acortamiento del fémur y húmero, clinodactilia, e hipoplasia de la falange media del quinto dedo. Por lo que, se muestran resultados encontrados en diferentes investigaciones (20).

Huang et al. (2021) indican que existe una correlación directa entre la hipoplasia del HN fetal y la anomalía cromosómica. En su estudio incluyeron 32 casos con hipoplasia ósea nasal fetal sin otras anomalías ecográficas detectables y 52 casos con anomalías ecográficas adicionales. Comparando la prevalencia de anomalías genómicas entre ambos grupos. Encontraron que el cariotipo detectó 21 casos de anomalías cromosómicas en los 84 sujetos bajo estudio, incluida la T21 y la trisomía 18. No detectaron diferencias significativas en la prevalencia de anomalías genómicas en fetos con HHN sola y en combinación con otras anomalías ecográficas. Con esto concluyeron que el diagnóstico temprano de la T21 proporciona datos valiosos para la evaluación precisa del pronóstico fetal y la decisión de la continuación del embarazo durante el asesoramiento clínico prenatal (21).

Gu et al. (2019) compararon la frecuencia de diagnósticos genéticos anormales en fetos con HN hipoplásico, detectado por ecografía (ausente o con una longitud de percentil <2.5) entre las semanas 16 y 37 de gestación durante un período de 10 años, encontrando asociación con T21 y dismorfismo facial. Recomendando que aunado a los estudios ultrasonográficos, se deben de realizar pruebas invasivas para confirmación (22).

Tournemire et al. (2015) evaluaron el valor de la relación entre el LPN y la LHN para detectar T21 después del primer trimestre. Para ello, dispusieron imágenes de ultrasonido para 26 fetos con T21 y los compararon con 91 fetos normales, obteniendo una sensibilidad de 88.5% y una especificidad de 100%, concluyendo que la relación de LPN y la LHN es un marcador confiable para predecir T21 en el segundo y tercer trimestre, significativamente más efectivo que cualquiera de los dos indicadores por sí solos (23).

Shanks y Odibo (2010) señalan que el diagnóstico definitivo de anomalías cromosómicas fetales solo se logra mediante pruebas que toman muestras de tejido fetal, sin embargo, estos representan riesgos como hemorragia, rotura de membranas e incluso pérdida del embarazo, enfatizando que todo método de detección debe contar con alta especificidad y sensibilidad. Los marcadores ultrasonográficos mejoran la tasa de detección. Dado que la HHN es rasgo característico de la T21, se ha utilizado para mejorar su detección (24).

El estudio realizado por Tran et al. (2005) tuvo el propósito de evaluar la asociación entre el DBP/LHN con T21. Para ello, identificaron 31 casos con esta alteración genética, los cuales contaban con imágenes ecográficas completas que incluían el HN y se emparejaron con 136 fetos euploides según la edad materna, la indicación de derivación y la edad gestacional, encontrando que el promedio de LHN fue menor (2.3 ± 1.7 mm versus 3.9 ± 1.2 mm; $p < 0.001$) y la relación DBP/ LHN fue mayor (17.7 [rango, 6.2-11.4] versus 11.7 [rango, 5.8-8.0]; $p < 0.001$) en los fetos con T21, con ello concluyeron que la relación DBP/LHN fetal en el segundo trimestre es un predictor significativo de T21, enfatizando que, una evaluación oportuna puede mejorar el diagnóstico de T21 cuando se conjugan con las prácticas de detección prenatales (25).

Justificación

La literatura científica especializada respecto a la sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos de definición de hipoplasia de hueso nasal durante el segundo trimestre del embarazo para detectar trisomía 21 es insuficiente y con resultados variables. Sin embargo, el incremento de embarazos, aunado a la incidencia de esta alteración genética, muestra la importancia de continuar con investigaciones relacionadas, con la finalidad de aportar elementos concluyentes para el diagnóstico y manejo oportuno en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, de la ciudad de Monterrey, Nuevo León.

Magnitud: La incidencia de la trisomía 21 a nivel mundial se ha estimado entre 1:1,000-1:1,100 nacimientos (8), y en el caso de México de 11.37:10,000 nacimientos (9). La trisomía 21 se asocia a complicaciones cardíacas, hematológicas, inmunitarias, al deterioro cognitivo del feto y el recién nacido, incrementando la morbilidad y mortalidad.

Pertinencia: Al realizar el presente estudio, se generará información con base científica para el diagnóstico oportuno de la trisomía 21, mejorando los protocolos de manejo del binomio madre-feto, con probabilidad de replicarlos en diferentes instituciones del país.

Trascendencia: La tasa de nacimientos en México durante 2019 fue de 61 por cada mil mujeres, y en Nuevo León de 60.8 (2), reflejando el aumentado de la incidencia de alteraciones genéticas afectando directamente a la salud materno-infantil, al incrementar la posibilidad de trisomía 21 y sus complicaciones, reflejándose en uso de recursos humanos, económicos y financieros por parte de las instituciones de salud, por lo tanto, es una necesidad realizar estudios para el diagnóstico y manejo oportuno de este padecimiento.

Factibilidad: Es factible realizar el presente estudio, ya que se cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para su desarrollo, así como con los reportes ecográficos necesarios para la recolección de datos, la capacidad y experiencia del grupo de trabajo.

Vulnerabilidad: La falta de conocimiento respecto a los diferentes métodos de definición de hipoplasia de hueso nasal durante el segundo trimestre del embarazo para detectar trisomía 21 puede reflejar una inadecuada interpretación de los resultados.

Planteamiento del problema

La Organización de las Naciones Unidas (ONU) estima una incidencia de la trisomía 21 a nivel mundial entre 1:1,000-1:1,100 nacimientos (8). En el caso de Estados Unidos de América, es de 1:691 nacimientos, con alrededor de 400 mil personas registradas con esta alteración genética en todo el país (26); en España de 5.51:10,000 nacimientos, con cerca de 35 mil personas (27). En México, durante el periodo 2004-2008 fue de 11.37:10,000 nacimientos, sin establecerse una cifra oficial exacta de personas con trisomía 21, sin embargo, se estimó entre 150 mil y 165 mil personas (9). En el estado de Nuevo León, se contabilizaron alrededor de 7 mil personas.

La trisomía 21 se asocia a complicaciones para el feto y el recién nacido, dentro de las principales, se encuentran: deterioro cognitivo, cardiopatías, problemas visuales y auditivos, alteraciones gastrointestinales, trastornos inmunitarios y hematológicos, los cuales representan un elevado costo social, y económico para las instituciones de salud (28, 29). En México, durante el año 2019 se registraron 2.1 millones de nacimientos y en el estado de Nuevo León, 72 mil, lo que muestra la relevancia de contar con métodos eficientes y económicamente viables para la predicción de la trisomía 21 (2).

Con base en lo anterior, es notoria la necesidad de generar alternativas de diagnóstico oportunas de la trisomía 21, así como el establecimiento de protocolos de manejo adecuados del binomio madre-feto. En este sentido, es importante realizar investigaciones con fundamento científico sobre la sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos de definición de hipoplasia de hueso nasal durante el segundo trimestre del embarazo para detectar trisomía 21 por medio de estudios ultrasonográficos, debido a que se consideran recursos de fácil acceso.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la definición ultrasonográfica de hipoplasia de hueso nasal (HHN) en segundo trimestre del embarazo que permite mayor detección de trisomía 21 en nuestra población?

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis

Las diferentes definiciones ultrasonográficas de HHN en segundo trimestre del embarazo para detectar Trisomía 21 tienen desempeños diagnósticos diferentes al aplicarse en nuestra población.

Hipótesis Nula

Las diferentes definiciones ultrasonográficas de HHN en segundo trimestre del embarazo para detectar Trisomía 21 tienen desempeños diagnósticos iguales al aplicarse en nuestra población.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar el desempeño diagnóstico de las diferentes definiciones ultrasonográficas de HNN durante segundo trimestre del embarazo para detectar T21.

Objetivos Específicos

- I. Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, así como tasas de falsos positivos y negativos de las diferentes definiciones ultrasonográficas de HNN durante segundo trimestre del embarazo para detectar T21.
- II. Comparar la capacidad para detectar T21 de las diferentes definiciones ultrasonográficas de HNN durante segundo trimestre del embarazo mediante análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC) y área bajo la curva (ABC).

CAPÍTULO V

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio, longitudinal, retrospectivo, analítico, tipo, prueba diagnóstica en embarazadas del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León durante el periodo 2018-2021.

Se evaluaron los registros ultrasonográficos consecutivos de mujeres que acudieron al servicio de Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” para valoración de la anatomía fetal entre 1º de enero de 2018 y 31 de diciembre de 2020.

Únicamente se utilizó la técnica descrita por Vos et al. (2015) para medir LHN y LPN (30). El DBP fue medido con la técnica descrita por Hadlock et al. (1984) (31).

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Mujeres embarazadas de cualquier edad y paridad.
- Amenorrea confiable o ultrasonido de primer trimestre para establecer edad gestacional.
- Edad gestacional al momento de la ecografía 18-24.6 semanas.
- Estudios ultrasonográficos almacenados digitalmente con imágenes que cumplan adecuadamente la metodología de medición descrita o permitan revaloración.
- Expediente clínico que reporte evaluación posnatal.

Criterios de exclusión

- Técnica de medición de HN o DBP inadecuadas.
- Embarazos múltiples.
- Cariotipo anormal diferente a T21, obtenido por amniocentesis o valoración postnatal.
- Evolución postnatal desconocida

Criterios de eliminación

- Datos incompletos en expediente clínico.
- Imágenes de mala calidad que no permitan revaloración.

Selección y tamaño de la muestra

Mediante muestreo probabilístico, en una población infinita, según Feinstein (1977) (32), se estimó con base en la prevalencia de recién nacidos con T21 reportada en un estudio nacional (3.73/10,000 RN) (9). Considerando el desempeño diagnóstico de la ultrasonografía para detectar T21 mediante HHN antes de las 24 SDG descrito en 2014 (33). En donde:

$$(I) \quad n = Z^2 * P (1- P) / \Delta^2 \quad (I)$$

$$(a + c) = n$$

a= verdadero positivo

c= falso negativo

al considerar P = Sensibilidad en (I)

$$N = (a + c) / \text{Prevalencia}$$

- Z=1.96
- Sensibilidad esperada (P)=0.52
- Especificidad esperada=0.95
- Prevalencia esperada=0.0373
- Precisión deseada (Δ)=0.2
- Nivel de confianza=95%

Siendo:

$$n = 1.96^2 0.52 (0.48) / 0.2^2$$

$$= 23.97$$

$$N = 23.97 / 0.0373 = 644 \text{ evaluaciones}$$

Corrección para estimación de 40% de estudios incompletos:

N= 1075

Técnica de muestreo

Se realizó una selección no aleatoria de los expedientes de embarazadas por cada grupo de estudio (casos y controles) que cumplieron los criterios de inclusión.

Procedimientos

Una vez aprobado el estudio por el Comité de Ética en Investigación en Salud, se revisaron los reportes ecográficos, seleccionando aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión. Posteriormente, los reportes ecográficos se dividieron por conveniencia en dos grupos; los primeros fueron aquellos con registro de trisomía 21 y el segundo conformado por fetos sanos. Se recolectó información referente a: edad materna, edad gestacional, sexo fetal, DBP, LHN, LPN, grosor de pliegue nucal (GPN), peso fetal, percentil Hadlock (34), estado del recién nacido y hallazgos adicionales. La LHN de los fetos euploides permitió determinar percentiles (p) y múltiplos de la mediana (MoM). Se compararán LPN/LHN y DBP/LHN. Los puntos de corte utilizados fueron $LHN < 2.5\text{mm}$, $< p2.5$ y < 0.8 MoM, para LPN/LHN y DBP/LHN, > 0.8 y > 11 , respectivamente (35). En los casos con ausencia de HN se consideraron para el análisis estadístico una LHN de 0.5 mm. Finalmente, se elaboró un concentrado en una hoja de cálculo Excel para ser analizados con el software estadístico IBM SPSS® versión 22.

VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Variable dependiente

Métodos de definición de HHN durante el segundo trimestre del embarazo. Se compararán LPN/LHN y DBP/LHN. Los puntos de corte utilizados serán $LHN < 2.5\text{ mm}$, $< p2.5$ y < 0.8 MoM, para LPN/LHN y DBP/LHN, > 0.8 y > 11 , respectivamente.

Variable Independiente

Trisomía 21.

Definición y operacionalización de variables

Tabla 1. Definición conceptual y operacional de variables en estudio.

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
Año de expediente	Periodo de tiempo en que se realiza el seguimiento de la embarazada.	Año en el que se realiza valoración reportado en el expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Año
Edad materna	Tiempo que ha vivido la madre contando desde su nacimiento.	Años cumplidos de la madre reportados en el expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Años
Edad gestacional	Edad del feto o embrión, en número de semanas que existen desde el primer día de la última menstruación.	Semanas de gestación al momento de realizar el USG y reportada en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Semanas
Sexo fetal	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Género del recién nacido reportado en el expediente clínico.	Cualitativa dicotómica	1. femenino 2. masculino
Diámetro biparietal (DBP)	Distancia en milímetros entre ambos huesos parietales de la cabeza fetal (32).	DBP reportado en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	mm
Longitud de hueso nasal (LHN)	Distancia en milímetros de inicio a fin del HN (31)	LHN reportado en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	mm
DBP/LHN	Resultado de dividir el DBP entre LHN (30)	Coficiente DBP/LHN.	Cuantitativa Continua	-
Longitud prenatal (LPN)	Distancia prenatal en milímetros. <u>Defina (31)</u>	Longitud prenatal reportada en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	mm
LPN/LHN	Resultado de dividir la LPN entre LHN. <u>Defina (35)</u>	Coficiente LPN/LHN.	Cuantitativa continua	-
Grosor de pliegue nucal (GPN)	Medida del pliegue nucal en mm <u>(24)</u>	Grosor de pliegue nucal reportado en el expediente	Cuantitativa continua	mm

		clínico.		
Peso fetal	Peso del feto expresado en gramos mediante técnica de Hadlock (34)	Peso fetal registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	g
Percentil Hadlock	Determinación del percentil del peso fetal para la edad gestacional (34)	Percentil Hadlock registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	-
Estado del recién nacido	Condición identificada al momento del nacimiento.	Estado del recién nacido reportado en el expediente clínico.	Cualitativa ordinal	1. sano 2. T21 3. T18 4. Otro
Hallazgos adicionales	Anormalidad de algún tipo hallada de forma fortuita durante un procedimiento que no se encuentra relacionado con el objetivo del estudio asociado al diagnóstico presuntivo del paciente.	Hallazgos adicionales reportados en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	-

Análisis estadístico

La distribución de las variables cuantitativas fue establecida mediante prueba de Kolmogorov-Smirnov. Aquellas con distribución paramétrica serán expresadas como media (intervalo de confianza del 95%) y comparadas con prueba t de Student. Las no paramétricas se describieron como mediana (intervalo intercuartil) y contrastarán con prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas fueron comparadas con pruebas χ^2 de Pearson o exacta de Fisher.

La LHN y LPN de los fetos euploides se obtuvieron para determinar percentiles (p) y múltiplos de la mediana (MoM). Se registraron LPN y DPB para calcular LPN/LHN y DBP/LHN. Los puntos de corte utilizados para definir hipoplasia de hueso nasal (HHN) fueron para LHN: < 2.5 mm, < p 2.5 y < 0.8 MoM, para LPN/LHN: > 0.8 y para DBP/LHN > 11 (35).

En casos con ausencia de HN se consideró para análisis estadístico una LHN de 0.5 mm.

Se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, tasas de falsos positivos y negativos, así como Likelihood ratios positivos y negativos para cada definición de HHN para diagnosticar T21. El desempeño predictivo de T21 cada método fue evaluado mediante análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC) y área bajo la curva (ABC) para posteriormente ser comparados mediante prueba de DeLong (35).

Todas Las pruebas estadísticas se considerarán significativas con valores de $p < 0.05$.

Los datos fueron analizados mediante los paquetes estadísticos IBM SPSS® versión 22 para Windows y MedCalc Statistical Software versión 19.1.5 (MedCalc Software bv, Ostend, Bélgica; <https://www.medcalc.org>; 2020).

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

El total de pacientes evaluadas fueron 1075. La edad materna fue de 29.22 ± 5.86 años. El grupo etario de 30-39 años fue el más representativo ($n=500$; 46.6%), seguido por el de 20-29 ($n=462$; 43%) (Figura 1).

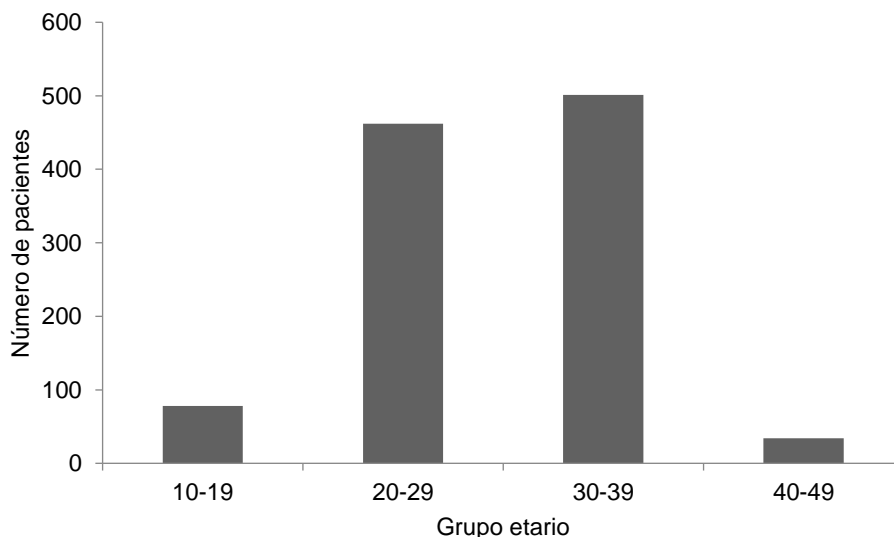


Figura 1. Número de pacientes respecto al grupo etario.

La edad gestacional fue de 23.35 ± 1.39 semanas. El sexo del producto que predominó fue el femenino ($n=553$; 51.5%). El peso fetal registrado fue de 625.19 ± 211.5 g. El DBP fue de 57.13 ± 4.88 mm, HN de 6.86 ± 1.12 mm, DBP/HN de 8.53 ± 1.65 , LPN 4.02 ± 0.84 mm y LPN/HN de 0.60 ± 0.19 (Tabla 2). El percentil de Hadlock fue válido únicamente en 367 fetos, registrando una media de 39.58 ± 23.70 .

Tabla 2. Promedio de DBP, HN, DBP/HN, LPN y LPN/HN

Indicador	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
DBP	57.13	4.88	31.30	72.80
HN	6.86	1.12	1.80	11.60
DBP/HN	8.53	1.65	4.54	31.11
LPN	4.02	0.84	1.40	9.90
LPN/HN	0.60	0.19	0.24	3.39

El HN menor a 2.5 mm se registró únicamente en dos (0.2%) pacientes. La determinación del riesgo para T21 se realizó en 1012 (94.1%), de los cuales 20 (1.9%) fueron riesgo alto, 54 (5%) medio y 938 (87.3%) bajo (Figura 2).

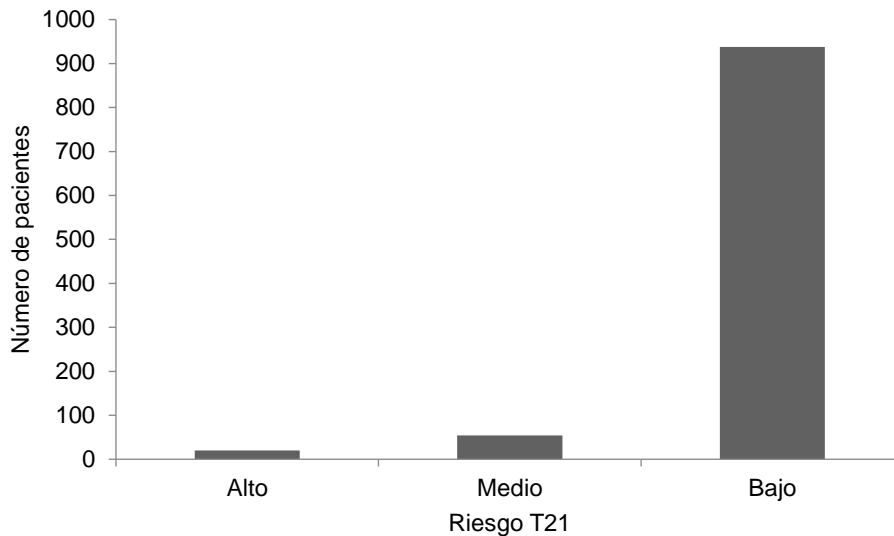


Figura 2. Número de pacientes respecto al nivel de riesgo para T21.

La mayoría de productos fueron sanos ($n=1007$; 93.7%), diez (0.9%) presentó T21, uno (0.1%) T18 y 57 (5.3%) diversos tipos de padecimientos (agenesia parcial del cuerpo calloso, problemas vasculares, etc.). Se presentaron diferencias significativas respecto a la presencia de T21 en edad materna ($p=0.041$; T21 33 ± 5.35 años vs Sano 29.18 ± 5.86 años), HN ($p=0.000$; T21 5 ± 1.69 mm vs Sano 6.88 ± 1.10 mm), DBP/HN ($p=0.000$; T21 13.43 ± 8.05 vs Sano 8.49 ± 1.41), LPN ($p=0.000$; T21 5.05 ± 1.74 mm vs Sano 4.02 ± 0.84 mm), LPN/HN ($p=0.000$; T21 1.31 ± 1.09 vs Sano 0.59 ± 0.15), PN ($p=0.000$; T21 6.23 ± 0.94 mm vs Sano 4.86 ± 0.86) y percentil Hadlock ($p=0.037$; T21 11.10 ± 6.85 vs Sano 39.81 ± 23.66) (Tabla 3). La asociación de la T21 con la clasificación de su riesgo fue significativa ($p=0.000$).

Tabla 3. Promedio de edad materna, edad gestacional, DBP, HN, DBP/HN, LPN, LPN/HN, PN, peso fetal y percentil Hadlock respecto a presencia de T21.

Variables	n		Media		Desviación estándar		IC 95%				Valor p
							Límite inferior		Límite superior		
	T21	Control	T21	Control	T21	Control	T21	Control	T21	Control	
Edad materna	10	1065	33	29.18	5.35	5.86	29.17	28.83	36.83	29.54	0.041
Edad gestacional	10	1064	23.05	23.35	1	1.39	22.34	23.27	23.76	23.43	0.495
DBP	10	1065	55.42	57.14	2.92	4.9	53.33	56.85	57.5	57.44	0.266
HN	10	1063	5	6.88	1.69	1.1	3.79	6.81	6.21	6.95	0.000
DBP/HN	10	1063	13.43	8.49	8.05	1.41	7.68	8.41	19.19	8.58	0.000
LPN	10	1056	5.05	4.02	1.74	0.84	3.8	3.96	6.3	4.07	0.000
LPN/HN	10	1056	1.31	0.59	1.09	0.15	0.53	0.59	2.1	0.6	0.000
PN	10	1063	6.23	4.86	0.94	0.86	5.56	4.81	6.9	4.91	0.000
Peso fetal	10	1064	625.4	625.18	257.43	211.18	441.25	612.48	809.55	637.89	0.997
Percentil Hadlock	3	364	11.1	39.81	6.85	23.66	-5.92	37.38	28.12	42.25	0.037

La LPN/HN registró mejor desempeño predictivo (ABC=0.818) que DBP/HN (ABC=0.802) y HN (ABC=0.147) (Figura 3) (Tabla 4).

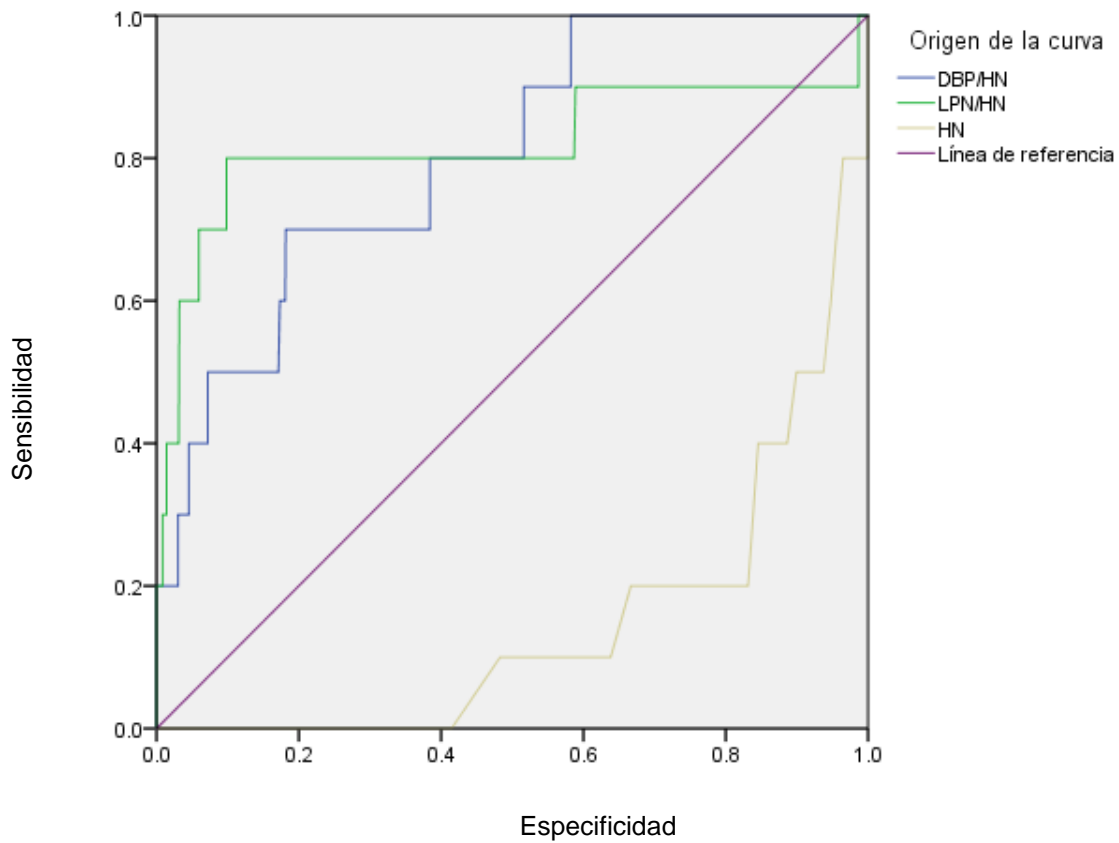


Figura 3. Curva ROC de HN, DBP/HN y LPN/HN.

Tabla 4. Área Bajo la Curva (ABC) de HN, DBP/HN y LPN/HN.

Indicadores	Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
DBP/HN	0.802	0.066	0.001	0.672	0.931
LPN/HN	0.818	0.100	0.001	0.622	1.000
HN	0.147	0.053	0.000	0.043	0.252

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados muestran que las diferentes definiciones ultrasonográficas de HN en segundo trimestre del embarazo para detectar Trisomía 21 tienen desempeños diagnósticos distintos al aplicarse en nuestra población. La relación LPN/HN mostró mejor desempeño predictivo, seguido por DBP/HN. De esta manera, el presente estudio logró la totalidad de objetivos, consolidando fundamentos sobre el uso de marcadores pronósticos de la T21.

Los valores en edad materna y gestacional, así como el sexo fetal, fueron similares a los reportados por Huang et al. (2021) quienes realizaron una investigación referente a la hipoplasia del HN. Asimismo, Gu et al. (2019) reporta una tendencia parecida en estas variables al realizar un estudio con la finalidad de la frecuencia de diagnósticos genéticos anormales en fetos con HN hipoplásico.

Las mediciones de DBP, LHN, LPN y GPN registrados en el presente estudio se encontraron dentro del rango reportado por Tournemire et al. (2015) y Shanks y Odibo (2010), quienes efectuaron investigaciones relacionadas al diagnóstico de anomalías cromosómicas, enfatizando que el uso de marcadores ultrasonográficos es un método eficaz para su detección. En este sentido, Tran et al. (2005) enfatizan la sensibilidad de DBP/HN y LPN/HN para la detección de T21. Señalando que la relación DBP/HN fetal en el segundo trimestre es un predictor significativo, permitiendo una evaluación oportuna puede mejorar su diagnóstico en conjunto con otras prácticas de detección prenatales.

Respecto al estudio de sensibilidad y especificidad encontrada en los diferentes marcadores ultrasonográficos para detección de T21 Tournemire et al. (2015) señalan que la relación entre el LPN y la LHN después del primer trimestre es un método eficaz. Al realizar una investigación comparativa entre fetos T21 y normales, obteniendo una sensibilidad de 88.5% y una especificidad de 100%, concluyendo que esta relación es un marcador confiable en el segundo y tercer trimestre, significativamente más efectivo que cualquiera de los dos indicadores por sí solos.

Los valores encontrados en peso fetal, percentil Hadlock, estado de recién nacido y hallazgos adicionales fueron similares a lo reportado por Huang et al. (2021), Gu et al. (2019), Tournemire et al. (2015), Shanks y Odibo (2010) y Tran et al. (2005) quienes efectuaron estudios relacionados a T21. Enfatizando que la evaluación biométrica fetal es fundamental para la detección oportuna en anomalías del crecimiento y desarrollo.

La salud materno-fetal es una prioridad en los diferentes organismos nacionales e internacionales, por lo cual se han implementado diversos programas, estrategias y acciones para procurar su buen estado. La detección oportuna de alteraciones cromosómicas como la T21 ha tomado mayor relevancia debido a su prevalencia y consecuencias adversas como actitud negativa de los padres, disfuncionalidad familiar y aislamiento social.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

Los resultados encontrados muestran que las diferentes definiciones ultrasonográficas de HN en segundo trimestre del embarazo para detectar T21 tienen desempeños diagnósticos distintos. Siendo LPN/HN quien mostró un desempeño predictivo superior a los otros marcadores relacionados HN.

A través de los hallazgos en esta investigación, se recomienda la realización de estudios afines sobre el uso de marcadores pronósticos de T21. Permitiendo de esta forma, generar alternativas de manejo terapéutico y/o mejora en los protocolos establecidos.

CAPÍTULO IX

ANEXOS



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. med. FLAVIO HERNÁNDEZ CASTRO

Investigador Principal

Departamento de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

Presente.-

Estimado Dr. Hernández:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI21-00314** con fecha del **23 de septiembre del 2021**, recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso I, 102, 109 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con los aspectos éticos necesarios para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Titulado "Hipoplasia de hueso nasal durante el segundo trimestre: Comparación de métodos diagnósticos para predecir trisomía 21"

De igual forma el siguiente documento:

- Protocolo de tesis escrito en extenso, versión 3.0 de fecha Noviembre 2021

Por lo tanto usted ha sido **autorizado** para realizar dicho estudio en el **Departamento de Ginecología y Obstetricia** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **GI21-00025**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **22 de noviembre del 2022**.

Participando además la Dra. Damaris Celina Padilla Ortiz como **tesista**, la Dra. Clara del Carmen Flores Acosta, Dra. Sci. Geraldina Guerrero González, Dr. Juan Antonio Soria López, Dr. med. Abel Guzmán López, y la Est. Martha Margarita Martínez Mabncera como Co-Investigadores.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el bienestar y seguridad de los sujetos en investigación.

El proyecto aprobado será revisado:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. González s/n. Col. Miras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 818329 4650, Ext. 2670 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanel.com



Subsección 18.22.7



2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte bienestar y los derechos de los sujetos de investigación o en la conducción del estudio.
3. Cualquier evento o nueva información que pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorias por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
5. Toda revisión será sujeta a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la NOM-D12-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
 Monterrey, Nuevo León, a 22 de noviembre del 2022



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
 COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. med. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL
 Presidente del Comité de Ética en Investigación

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. González s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L., México
 Teléfono: (81) 8291 4060, Ext. 2870 a 2874 | Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



SEPOT/001/2017

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Salud de la madre, el recién nacido, del niño y del adolescente. [Consultado: 17 de abril 2021]. [\[Link\]](#)
2. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Características de los nacimientos registrados en México durante 2019. [Citado: 14 de abril 2021]. [\[Link\]](#)
3. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016. Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida. [Consultado: 17 de abril 2021]. [\[Link\]](#)
4. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2013. Prevención y control de los defectos al nacimiento. [Consultado: 18 de abril 2021]. [\[Link\]](#)
5. Klášterská I, Natarajan AT, Ramel C. An interpretation of the origin of subchromatid aberrations and chromosome stickiness as a category of chromatid aberrations. *Hereditas*. 1976; 83(2):153-162.
6. Natarajan AT. Chromosome aberrations: past, present and future. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2002; 504(1-2):3-16.
7. Kirsch-Volders M, Vanhauwaert A, De Boeck M, et al. Importance of detecting numerical versus structural chromosome aberrations. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2002; 504(1-2):137-148.
8. Organización de las Naciones Unidas (ONU). Día Mundial del Síndrome de Down 21 de marzo. [Citado: 9 de abril 2021]. [\[Link\]](#)
9. Sierra MDC, Navarrete E, Canún S, et al. Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2014; 71(5):292-297.

10. Van Opstal D, Van Maarle MC, Lichtenbelt K, et al. Origin and clinical relevance of chromosomal aberrations other than the common trisomies detected by genome-wide NIPS: results of the TRIDENT study. *Genetics in Medicine*. 2018; 20(5): 480-485.
11. Hayes SA, Kutty S, Thomas J, et al. Cardiovascular and general health status of adults with Trisomy 21. *International journal of cardiology*. 2017; 241:173-176.
12. Hultén MA, Iwarsson E, Jonasson J. Commentary:" The Etiology of Down Syndrome". *Journal of Human and Clinical Genetics*. 2019; 1(1):4-5.
13. Sekelska M, Izsakova A, Kubosova K, et al. Result of Prospective Validation of the Trisomy Test® for the Detection of Chromosomal Trisomies. *Diagnostics*. 2019; 9(4):138.
14. Maxwell S, O'Leary P, Dickinson JE, et al. Diagnostic performance and costs of contingent screening models for trisomy 21 incorporating non-invasive prenatal testing. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017; 57(4):432-439.
15. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, et al. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2019; 54(4): 442-451.
16. Zheng Y, Wan S, Dang Y, et al. Non-invasive prenatal testing for detection of trisomy 13, 18, 21 and sex chromosome aneuploidies in 8594 cases. *Ginekologia polska*. 2019; 90(5):270-273.
17. Jin J, Yang J, Chen Y, et al. Systematic review and meta-analysis of non-invasive prenatal DNA testing for trisomy 21: implications for implementation in China. *Prenatal diagnosis*. 2017; 37(9):864-873.
18. Ziolkowska K, Dydowicz P, Sobkowski M, et al. The clinical usefulness of biochemical (free β -hCg, PaPP-a) and ultrasound (nuchal translucency) parameters in prenatal screening of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy. *Ginekologia polska*. 2019; 90(3):161-166.

19. Wagner P, Sonek J, Klein J, et al. First-trimester ultrasound screening for trisomy 21 based on maternal age, fetal nuchal translucency, and different methods of ductus venosus assessment. *Prenatal diagnosis*. 2019; 37(7):680-685.
20. Driscoll DA, Simpson JL, Holzgreve W, et al. Genetic screening and prenatal genetic diagnosis. *Gabbe's Obstetrics Essentials: Normal & Problem Pregnancies*. 2017; 59.
21. Huang H, Cai M, Ma W, et al. Chromosomal Microarray Analysis for the Prenatal Diagnosis in Fetuses with Nasal Bone Hypoplasia: A Retrospective Cohort Study. *Risk Management and Healthcare Policy*. 2021; 14:1533.
22. Gu YZ, Nisbet DL, Reidy KL, et al. Hypoplastic nasal bone: A potential marker for facial dysmorphism associated with pathogenic copy number variants on microarray. *Prenatal diagnosis*. 2019; 39(2):116-123.
23. Tournemire A, Groussolles M, Ehlinger V, et al. Prenasal thickness to nasal bone length ratio: effectiveness as a second or third trimester marker for Down syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2015; 191:28-32.
24. Shanks A, Odibo A. (2010). Nasal bone in prenatal trisomy 21 screening. *Obstetrical & gynecological survey*. 65(1):46-52.
25. Tran LT, Carr DB, Mitsumori LM, et al. Second-trimester biparietal diameter/nasal bone length ratio is an independent predictor of trisomy 21. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2005; 24(6):805-810.
26. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. ¿Cuántas personas tienen el síndrome de Down o corren riesgo de tenerlo? [Citado: 9 de abril 2021]. [[Link](#)]
27. Fundación Iberoamericana Down21. Datos estadísticos en el síndrome de Down. [Citado: 9 de abril 2021]. [[Link](#)]

28. Cottrell J, Zahr SK, Propst EJ, et al. Morbidity and mortality from adenotonsillectomy in children with trisomy 21. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2020; 138:110377.
29. Sullivan KD, Evans D, Pandey A, et al. Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Scientific reports*. 2017; 7(1):1-11.
30. Vos FI, De Jong-Pleij EAP, Bakker M, et al. Nasal bone length, prenasal thickness, prenasal thickness-to-nasal bone length ratio and prefrontal space ratio in second-and third-trimester fetuses with Down syndrome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015; 45(2):211-216.
31. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, et al. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology*. 1984; 152(2):497-501.
32. Feinstein AR. Clinical biostatistics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1977; 22(4), 485-498
33. Moreno CM, Rubio LA, Rodriguez MJ, et al. Systematic review and meta analysis of performance of second?trimester nasal bone assessment in detection of fetuses with Down syndrome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014; 43(3):247-253.
34. Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, et al. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. *The Lancet*. 2011; 377(9780):1855-1861.
35. Pappasozomenou P, Athanasiadis AP, Zafrakas M, et al. Screening performance of different methods defining fetal nasal bone hypoplasia as a single and combined marker for the detection of trisomy 21 in the second trimester. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016; 29(20):3368-3373.

CAPÍTULO XI
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Damaris Celina Padilla Ortiz

Candidata para el grado de subespecialista en Medicina Materno Fetal

Tesis:

HIPOPLASIA DE HUESO NASAL DURANTE EL SEGUNDO TRIMESTRE:
COMPARACIÓN DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA PREDECIR
TRISOMÍA 21

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía

Datos personales: hija de

Amado Roberto Padilla Núñez y Celia Ortiz Soriano

Educación: Egresada de Universidad Autónoma de Honduras

Educación: Egresada de Universidad autónoma de Honduras Valle de Sula

Abstract

Introduction: Trisomy 21 (T21) is a genetic disorder associated with complications and cognitive impairment in the fetus and newborn. The incidence in Mexico is estimated at 11.37:10,000. Nasal bone hypoplasia (HHN) during the second trimester of pregnancy has been used as a predictor of T21, however, there are few studies in Mexico.

Objective: To evaluate the diagnostic performance of the different ultrasonographic definitions of HHN during the second trimester of pregnancy to detect T21 at the Dr. José Eleuterio González University Hospital, Monterrey, Nuevo León during the period 2018-2020.

Material and methods: Longitudinal, retrospective, analytical study, and diagnostic test in pregnant women. Consecutive ultrasonographic records of women who attended for assessment of fetal anatomy were evaluated, obtaining the length of the nasal bone and prenasal length, as well as the biparietal diameter. Sensitivity, specificity, predictive values, false positive and negative rates, as well as positive and negative Likelihood ratios were calculated for each definition of HN, diagnosing T21. The predictive performance was evaluated by analysis of the receiver operating characteristic curve (ROC) and area under the curve (AUC) contrasting by DeLong's test ($p < 0.05$).

Results: The total number of patients evaluated was 1075. The maternal age was 29.22 ± 5.86 years and the gestational age was 23.35 ± 1.39 weeks. The sex of the product that predominated was female ($n=553$; 51.5%). The registered fetal weight was 625.19 ± 211.5 g. The DBP was 57.13 ± 4.88 mm, HN 6.86 ± 1.12 mm, DBP/HN 8.53 ± 1.65 , LPN 4.02 ± 0.84 mm and LPN/HN 0.60 ± 0.19 . The LPN/HN registered better predictive performance (ABC=0.818) than DBP/HN (ABC=0.802) and HN (ABC=0.147)

Conclusions: The different ultrasonographic definitions of HN in the second trimester of pregnancy to detect T21 have different diagnostic performances. Being LPN/HN who showed a predictive performance. Keywords: genetic alterations, maternal-fetal health, Down syndrome.

Keywords: genetic alterations, maternal-fetal health, Down syndrome.