

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZALEZ
MONTERREY, NUEVO LEON



PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

“Razón hueso nasal/longitud nasal como prueba de tamizaje de trisomía 21”

Propuesta para obtener la Sub-Especialidad de
Medicina Materno Fetal

PRESENTA

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dr. Gabriel Edgar Villagómez Martínez

TESISTA

Dr. Andrés Murillo Mendoza

Monterrey, Nuevo León, Diciembre 2023

Aprobación de la tesis:



Dr. Gabriel Edgar Villagómez Martínez
Director de la tesis



Dr. Juan Antonio Soria Lopez
Jefe del Departamento de Obstetricia



Dr. Lezmes Valdez Chapa
Jefe de Enseñanza del Departamento de Ginecología y Obstetricia



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



Dr. med. Abel Guzmán López
Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia



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

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dr. Gabriel Edgar Villagómez Martínez
Médico Adscrito al Servicio de Obstetricia
Coordinador de Medicina Materno Fetal
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León.
Teléfono: 8116608652
Correo electrónico: gabrielvillagomez@gmail.com

CO-INVESTIGADORES

CO-INVESTIGADOR, TESISISTA

Dr. Andrés Murillo Mendoza
Residente de Primer año de la Sub-Especialidad Medicina Materno Fetal.
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León.
Matricula: 1570896 / Cédula: 10944186
Teléfono: 81 1276 1419
Correo electrónico: murilloandres07@gmail.com

CO-INVESTIGADOR

Dr. Med. Abel Guzmán López
Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia
Subdirector AEMA
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León.
Teléfono: 8180631758
Correo electrónico: abelmed@yahoo.com

ESTUDIANTE DE PREGRADO

Lorena Abigail Ojeda Robledo
Estudiante de pregrado de la Facultad de medicina del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León.
Correo electrónico: lorena.ojeda1d@gmail.com

Agradecimientos

A mi maestro el **Dr. Gabriel Edgar Villagómez Martínez** director de este estudio, maestro y amigo. Pilar fundamental en mi desarrollo de vida y carrera profesional como Medico Materno Fetal.

Al **Dr. Juan Antonio Soria López** jefe del departamento de obstetricia, Por todo su tiempo enseñanza y amistad brindada a lo largo de mi residencia medica

Al **Dr. Lezmes Valdez Chapa**, jefe de enseñanza del Departamento de Ginecología y Obstetricia, por todas sus atenciones y orientación en el desarrollo de esta tesis.

A todos mis compañeros **residentes de ginecologia y obstetricia**, que conformamos este gran equipo de trabajo y amistad, quienes me han acompañado en este largo viaje

DEDICATORIA

A mis padres y hermanos quienes me han acompañado motivado e impulsado en cada momento y decisión de mi vida, enseñándome el lado mas satisfactorio de la vida, que es el hecho de servir a la misma, siendo asi mismo mi fortaleza y motivo para seguir adelante.

A mis maestros por todo el conocimiento, experiencias y tiempo que han compartido en función de mi desarrollo profesional y humanitario.

A Dios, Jesucristo nuestro señor, a quien tengo todo que agradecer por jamas soltarme de su mano.

INDICE

Tabla de contenido

RESUMEN	10
1. MARCO TEÓRICO	12
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
3. OBJETIVOS	15
4. HIPÓTESIS	16
5. MATERIALES Y MÉTODOS	17
6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	17
6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	17
6.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	17
6.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	18
7. SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	18
7.1 TÉCNICA DE MUESTREO	19
8. PROCEDIMIENTOS	20
9. VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO	21
VARIABLE DEPENDIENTE.....	21
VARIABLE INDEPENDIENTE.....	21
DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	21
13. ANALISIS ESTADISTICO	24

14. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	25
12. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	27
12.1 RECURSOS HUMANOS	27
12.2 RECURSOS FÍSICOS Y MATERIALES.....	27
12.3 RECURSOS FINANCIEROS.....	27
12.4 FACTIBILIDAD	27
13. DISCUSIÓN Y RESULTADOS	28
15. CONCLUSIONES	34
16 .BIBLIOGRAFÍA	35
17.ANEXOS	38
CEDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS

NBL: Longitud hueso nasal

DBP: Diametro biparietal

HN: Hueso nasal

PT: Grosor prenasal

LN: Longitud nasal

LHN: Longitud hueso nasal

HHN: Hipoplasia hueso nasal

ROC: análisis de la curva característica operativa del receptor

ABC: Area bajo la curva

RN: Recien nacido

P: Percentiles

MoM: Multiplos de la mediana

INDICE DE TABLAS E IMÁGENES

Tabla 1. Variables	pag 26
Tabla 2. Tabla cruzada de DBP/HN mayor a 11 contra T21	pag 27
Tabla 3. Tabla cruzada de LPN/HN mayor a 0.8 contra T21.....	pag 27
Tabla 4. Tabla cruzada de HN/LN menor o igual a 0.333 contra T21.....	pag 28
Tabla 5. Tabla cruzada de HN/LN menor a 0.41 contra T21.....	pag 28
Tabla 6. Asociación entre edad materna y aneuploidía, marcadores de aneuploidía y 4 índices mencionados.....	pag 29
IMAGEN 1. Técnica de medición razón HN/LN.....	pag 19

RESUMEN

Introducción: Actualmente, los marcadores ultrasonográficos del perfil fetal se consideran los más predictivos para síndrome de Down. Se reporta que el 36% de los fetos con síndrome de Down no tienen hueso nasal y del 50 al 60% tienen hipoplasia nasal. En los últimos años, se han propuesto marcadores combinados para predecir síndrome de Down que parecen ser superiores a marcadores únicos. La relación entre el grosor prenatal (PT) y la longitud del hueso nasal (NBL) se considera que es actualmente la más efectiva para hacer tamizaje de síndrome de Down. Al no existir estudios previos similares en México o escasas publicaciones en población latina estudiamos un ratio de HN/LN descrito apenas en 2019 en el cribado para síndrome de down

Materiales y Métodos: Estudio, longitudinal, ambiespectivo, analítico, tipo prueba diagnóstica en embarazadas del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León durante el periodo 2018-2023.

Se evaluarán 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 al 31 de diciembre de 2021 y se incluirán las pacientes evaluadas en 2022 y 2023 que reúnan criterios de inclusión. Se utilizará la técnica descrita por Persico et al¹² para medir longitud del hueso nasal (HN), la longitud nasal (LN) y cálculo de Razón HN/LN se establecerán según lo descrito por Ekmekci et al²¹.

Resultados: Encontramos 344 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. A continuación se analizaron las tablas cruzadas, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los índices $DBP/HN > 11$, $LPN/HN > 0.8$, $HN/LN \leq 0.333$ y $HN/LN < 0.41$ para la predicción del síndrome de down. En la asociación de HN/LN menor o igual a 0.333 contra T21. Se encontró que los pacientes con índice positivo corresponden a una mayor proporción de los pacientes con T21 que sin (40.0 vs 2.1%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P < .001$). Aquí la sensibilidad y especificidad fueron de 40 y 97% respectivamente.

Conclusiones: En nuestro estudio obtuvimos porcentajes bastante similares a los reportados en 2019, con una sensibilidad de 40%, especificidad de 97%, VPP 22 VPN 99. Por lo que el ratio HN/LN apunta como un futuro indicador en el screening prenatal para síndrome de down.

1. MARCO TEÓRICO

En 1866, Langdon Down describió por primera vez las características faciales típicas asociadas a esta condición: perfil plano, nariz pequeña y piel redundante. Estos rasgos típicos se utilizan actualmente como marcadores ecográficos en el cribado del primer y segundo trimestre, basándose en que los fetos con síndrome de Down se caracterizan por presentar diferentes grados de hipoplasia medifacial y edema cutáneo^{1,2}. El diagnóstico prenatal de síndrome de Down es un problema de salud pública.

Actualmente, los marcadores ultrasonográficos del perfil fetal se consideran los más predictivos para síndrome de Down³. El cribado del síndrome de Down suele realizarse en el primer trimestre del embarazo, durante el cual visualización del hueso nasal es el marcador ecográfico más sensible⁴.

La ausencia del hueso nasal puede determinarse entre las 11 y 14 semanas^{5,6}. Se considera ausencia del hueso nasal cuando este no es visualizado en el plano mediosagital del ultrasonido y se considera hipoplasia, cuando el hueso nasal aparece corto o hipoecoico^{7,8}. Se reporta que el $\approx 36\%$ de los fetos con síndrome de Down no tienen hueso nasal y del 50 al 60% tienen hipoplasia nasal⁹. La longitud del hueso nasal (NBL), el ángulo facial frontomaxilar y el diámetro biparietal (DBP) son marcadores que permiten evaluar hipoplasia medifacial en el segundo trimestre¹⁰⁻¹². Se ha propuesto que la longitud del hueso nasal menor del percentil 10 o menor a 2.5mm o la relación diámetro biparietal/ longitud del hueso nasal >10 predicen síndrome de Down en el segundo trimestre⁹.

En los últimos años, se han propuesto marcadores combinados para predecir síndrome de Down que parecen ser superiores a marcadores únicos. Por ejemplo, en un estudio publicado en el 2002, realizaron mediciones por ultrasonido en fetos con riesgo de aneuploidía y reportaron que la relación entre el diámetro biparietal y la longitud del hueso nasal ≥ 9 detectó al 100% de los fetos con síndrome de Down¹⁰. Y en el 2005 en un estudio que incluyó 31 fetos con síndrome de Down, encontraron que la relación entre el diámetro biparietal y la longitud del hueso nasal era un predictor significativo e independiente para síndrome de Down¹³.

La relación entre el grosor prenatal (PT) y la longitud del hueso nasal (NBL) es también otro marcador sonográfico prometedor para la detección de síndrome de Down. Esta relación se considera que es actualmente la más efectiva para hacer tamizaje de síndrome de Down. Por ejemplo, en un estudio publicado por Vos et al, reportaron que la relación PT-NBL produjo la tasa de detección de trisomía 21 más alta (86.2 %), seguida de la relación del espacio prefrontal (79.7 %), el grosor prenatal (63.4 %) y la longitud del hueso nasal (61.9 %). Reportaron que todos los marcadores fueron anormales en el 33.6%¹⁴.

De igual forma, en un estudio retrospectivo publicado por De Jong-Pleij et al., reportaron que la relación PT-NBL mostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 95% para la detección de síndrome de Down. La relación PT-NBL fue significativamente mayor en fetos con síndrome de Down en comparación con los controles ($p < 0.001$) y todos los fetos tenían este cociente por arriba del percentil 95¹⁵.

También, en un estudio publicado por Tournemire et al, reportaron que la relación PT-NBL predecía mejor síndrome de Down (AUC 0.99, IC 95%, 0.97-1) que el grosor prenatal por sí solo (AUC 0,82; 0,73–0,91) y que la longitud del hueso nasal (AUC 0,91, IC95%, 0.85–0.98). El punto de corte óptimo de la relación PT-NBL fue 0.98, con una sensibilidad del 88,5 % [76,2–100 %] y una especificidad del 100 %¹⁶.

En un estudio evaluaron la utilidad de la relación PT-NBL en comparación con otros marcadores ultrasonográficos en fetos con síndrome de Down. La mediana de la relación PT-NBL fue mayor en los fetos con trisomía 21 que en los fetos sanos (1.06 vs 0.62, $p < 0.001$). La relación PT-NBL > 0.8 fue el marcador sonográfico más frecuente en los fetos con síndrome de Down (89.2%). Por lo que concluyen que esta relación es útil en la evaluación en el segundo trimestre¹⁷.

En un estudio publicado en Tailandia, reportaron que la longitud del hueso nasal, la relación PT-NBL y la relación longitud del hueso nasal/ espesor prenatal todos tenían una sensibilidad del 100% para síndrome de Down y el espesor prenatal tenía una sensibilidad de 91%. Todos estos marcadores tenían un VPN de 100% para el tamizaje de síndrome de Down en el segundo trimestre¹⁸.

En un estudio publicado por Sonek et al, reportaron que la relación del espacio prefrontal era significativamente menor en fetos con trisomía 21 (media: 0.36 vs 1.48, $p < 0.001$). Por lo que concluyeron que esta relación era un marcador específico para detectar trisomía 21 en el segundo trimestre del embarazo¹⁹.

En un estudio evaluaron a población caucásica en riesgo de aneuploidía entre las 14-28 semanas de gestación. Reportaron que la relación longitud nasal- espesor prenatal tuvo una sensibilidad del 97% para detectar síndrome de Down. Esta relación fue aumentando gradualmente de 1.48 a 1.79 entre las 14-28 semanas de gestación. La longitud del hueso nasal y el espesor prenatal por sí solos también correlacionaron con síndrome de Down, pero el cociente obtuvo mejor rendimiento²⁰. En 2019 Emre et al, realizaron un estudio acerca de la relación de longitud de hueso nasal y medición a punta de nariz como predictores de hipoplasia de hueso nasal y trisomía 21. Reportaron un registro de 2363 pacientes encontrándose 59 fetos con trisomía 21, La relación NB/NL fue $\frac{1}{3}$ e inferior en el 35,5 % (21/59) de los fetos con síndrome de Down, mientras que esta relación fue 1,3% (31/2304) en fetos euploides. La diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa de $NB/NL \leq \frac{1}{3}$ fueron 35,5%, 98,6%, 26,4 y 0,6 respectivamente para síndrome de Down, con una tasa de falsos positivos de 1,34%²¹

En México, no hay publicaciones que exploren el rendimiento diagnóstico de los diferentes marcadores sonográficos (longitud del hueso nasal, espesor prenatal, relación longitud hueso nasal-espesor prenatal, etc.) para síndrome de Down.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el desempeño diagnóstico de la Razón hueso nasal/longitud nasal para definir hipoplasia de hueso nasal (HHN) y utilizarse como prueba de tamizaje de trisomía 21 en nuestra población?

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Evaluar el desempeño diagnóstico de la Razón hueso nasal/longitud nasal para definir HHN y utilizarse como prueba de tamizaje de trisomía 21 en nuestra población.

3.2 Objetivos Específicos

Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, así como tasas de falsos positivos y negativos de la Razón hueso nasal/longitud nasal durante segundo trimestre del embarazo para definir HHN para detectar Trisomía 21. Comparar el punto de corte para definir HHN mediante la Razón hueso nasal/longitud nasal después utilizado como prueba de tamizaje de Trisomía 21 descrito por Ekmekci et al¹ con el determinado en nuestra población mediante análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC) y área bajo la curva (ABC).

4. HIPÓTESIS

4.1 Hipótesis

El desempeño diagnóstico de la Razón hueso nasal/longitud nasal para definir HHN es adecuado* para utilizarse como prueba de tamizaje de trisomía 21 en nuestra población.

4.2 Hipótesis Nula

El desempeño diagnóstico de la Razón hueso nasal/longitud nasal para definir HHN es inadecuado para utilizarse como prueba de tamizaje de trisomía 21 en nuestra población.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio, longitudinal, ambiespectivo, analítico, tipo prueba diagnóstica en embarazadas del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León durante el periodo 2018-2023.

Se evaluarán 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 al 31 de diciembre de 2021 y se incluirán las pacientes evaluadas en 2022 y 2023 que reúnan criterios de inclusión. Se utilizará la técnica descrita por Persico et al¹² para medir longitud del hueso nasal (HN), la longitud nasal (LN) y cálculo de Razón HN/LN se establecerán según lo descrito por Ekmekci et al²¹.

6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

6.1 Criterios de inclusión

- Mujeres embarazadas de mayores de 18 años y cualquier 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.
- Evaluación ultrasonográfica que permita evaluación metodológicamente adecuada de las estructuras faciales fetales.
- Expediente clínico que reporte evaluación posnatal.

6.2 Criterios de exclusión

- Técnica de medición de HN, LN inadecuadas.
- Embarazos múltiples.

- Cariotipo anormal diferente a T21, obtenido por amniocentesis o valoración postnatal.
- Evolución postnatal desconocida

6.3 Criterios de eliminación

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

7. SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Mediante muestreo probabilístico, en una población infinita, fue estimada con base en la prevalencia de recién nacidos con trisomía 21 reportada en un estudio nacional (3.73/10,000 RN).³ Considerando el desempeño diagnóstico de la ultrasonografía para detectar trisomía 21 mediante HHN antes de las 24 SDG descrito en 2014.⁴ N de 644 pacientes, con una corrección para estimación de 20% de estudios incompletos, da igual a una N=805 ecografías.

En donde:

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

$$(a + c) = n$$

al considerar $P = \text{Sensibilidad en (I)}$

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

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

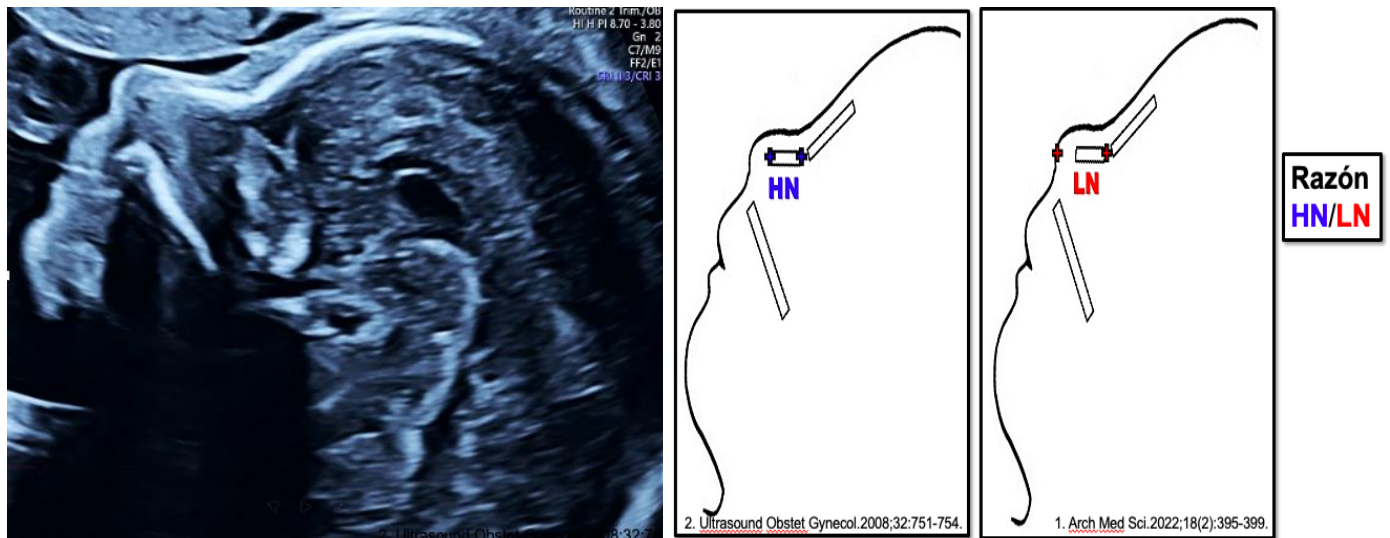
7.1 Técnica de muestreo

Se realizará una selección no aleatoria de los expedientes de embarazadas que cumplan con los criterios de inclusión.

8. PROCEDIMIENTOS

Una vez aprobado el estudio por el Comité de Ética en investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, se revisarán los reportes ecográficos, seleccionando aquellos que cumplan con los criterios de inclusión. Posteriormente, los reportes ecográficos se dividirán por conveniencia en dos grupos; los primeros serán aquellos con registro de trisomía 21 y el segundo conformado por fetos sanos. Se recolectará información referente a: edad materna, edad gestacional, sexo fetal, LHN, LPN, peso fetal, percentil Hadlock, estado del recién nacido y hallazgos adicionales. Se registrarán HN y LN para calcular Razón HN/LN. El punto de corte utilizado para definir HHN será ≤ 0.333 .²¹ El HN y LN de los fetos euploides se obtendrá para determinar percentiles (p) y múltiplos de la mediana (MoM) de la Razón HN/LN y establecer mediante índice de Youden el punto de corte óptimo para nuestra población. Se compararán resultados de fetos euploides con aquellos que tuvieron diagnóstico pre o postnatal de trisomía 21. En los casos con ausencia de HN se considerarán para el análisis estadístico una LHN de 0.5 mm. Finalmente, se elaborará un concentrado en una hoja de cálculo Excel para ser analizados con el software estadístico IBM SPSS® versión 22.

IMAGEN 1



9. VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Variable dependiente

Métodos de definición de HHN durante el segundo trimestre del embarazo. Se obtendrá la razón HN/LN. Los puntos de corte utilizados serán razón obtenida < 0.333 .²¹

Variable Independiente

Trisomía 21.

Definición y operacionalización de variables

Cuadro 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

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
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
Paridad	Número de partos y abortos que ha cursado la paciente.	Número de partos, abortos, ectópicos, otros	Cualitativa	Numerico
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
Longitud de hueso nasal (LHN)	Distancia en milímetros de inicio a fin del HN (31)	LHN reportado en el expediente clínico.	Cuantitativa Continua	Mm
Longitud punta de nariz	Longitud en milímetros de inicio de hueso nasal a punta de nariz	LPN reportado en el expediente clínico	Cuantitativa continua	mm

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
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.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	-

13. ANALISIS ESTADISTICO

Los datos fueron recopilados en un Excel (Microsoft Office Excel, Microsoft) sin datos identificadores y posteriormente pasados a un archivo de SPSS (SPSS statistics, IBM) para su análisis estadístico. Las variables numéricas fueron descritas con medidas de tendencia central y de dispersión (Desviación estandar (SD)) y las categóricas con números absolutos y porcentajes. La asociación entre variables categóricas fue evaluada mediante la prueba de Chi cuadrado. Las variables numéricas fueron analizadas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar si su distribución era paramétrica o no paramétrica. En caso de ser de distribución paramétrica, la relación entre variables numéricas y categóricas fue analizada con la prueba de T de student o de ANOVA para dos o más de dos grupos respectivamente. En caso de distribuciones no paramétricas, la relación entre variables numéricas y categóricas fue analizada con la prueba de UMW o Kruskal wallis en caso de dos o más de dos grupos respectivamente. Se calcularán 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.

14. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación será sometido a evaluación por el Comité de Ética en investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Se tendrá apego a la Ley General de Salud y a las buenas prácticas de investigación en salud de la International Conference on Harmonization (Conferencia Internacional de Armonización). De acuerdo a lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud en México (Secretaría de Salud 2014); En su título segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”. La presente investigación se considera sin riesgo de acuerdo a lo establecido en el capítulo I Disposiciones Comunes, Artículo 17 Párrafo I. Lo anterior secundario a que se obtendrá información a partir de la revisión de expedientes clínicos, y tratarse de un estudio de tipo ambispectivo por lo que, se omitirá la solicitud del consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO VERBAL:

Para los sujetos incluidos en forma prospectiva se aplicará un consentimiento verbal, en el cual se le informará en lenguaje coloquial y entendible a la paciente y familiares, el propósito del estudio, así como el procedimiento, riesgos y beneficios del escrutinio ultrasonográfico, Por ejemplo, “el presente estudio pretende realizar una revisión anatómica del bebe, además de medición de su nariz para estudiar el cálculo de riesgo para alteraciones genéticas (síndrome de down) sin exponerlo a tiempos prolongados al ultrasonido o a prácticas fuera de las provistas como seguras en las normas internacionales, sus datos personales estarán codificados y protegidos en todo momento.

CONFIDENCIALIDAD: Para proteger la privacidad de los participantes, el instrumento de recolección de datos no incluirá información personal.

Este estudio tendrá base en los doce principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial; “Guía de recomendaciones para los médicos biomédica en personas” Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, 39 Finlandia, Junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre de 1983, la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre de 1989, 48ª Asamblea General Somerset

West, Sudáfrica, octubre 1996, 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000, Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002, Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004, 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008, 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

12. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

12.1 Recursos humanos

El investigador principal, otorgará apoyo en el diseño del protocolo, análisis estadístico y escritura del informe final.

El médico residente de Sub-Especialidad en medicina materno fetal, desarrollará de forma asistida el diseño del estudio, se encargará de la recolección de datos.

12.2 Recursos físicos y materiales

Servicios del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León.

Material de papelería.

Computadora.

Cédula de recolección de datos.

12.3 Recursos Financieros

Los recursos del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León son suficientes para realizar la investigación.

12.4 Factibilidad

Este estudio se considera viable por la disponibilidad de recursos humanos, tecnológicos y también la base de datos de las pacientes, registrada por el ultrasonido Voluson del área de Medicina Materno-Fetal, en el cual se llevan a cabo todas las ecografías de segundo trimestre.

13. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Actualmente, los marcadores ultrasonográficos del perfil fetal se consideran los más predictivos para síndrome de Down. En los últimos años, se han propuesto marcadores combinados para predecir síndrome de Down que parecen ser superiores a marcadores únicos. Al no existir estudios previos en población latina se llevó a cabo este estudio utilizando el Ratio de HN/LN para evaluar la eficacia en la predicción de síndrome de down.

Encontramos 344 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y ninguno con de exclusión fueron incluidos en el presente estudio. La descripción en extenso de las variables recaudadas se muestra en la Tabla 1. La edad materna media fue de 27.83 años SD 6.58 años. 29 pacientes (8.4%) fueron menores a 19 años y 62 (18.0%) fueron mayores o igual a 35 años de edad. Las mediciones de la media del DBP, hueso nasal, longitud prenatal, pliegue nucal y sus índices se muestran asimismo en la Tabla 1. El género fetal fue por igual 172 en masculino y femenino. La presencia de trisomía 21 fue detectada en 5 pacientes (1.4%). Otros marcadores de aneuploidia fueron intestino hiperecogénico en 4 pacientes (1.2%) y foco cardiaco hiperecogénico en 12 pacientes (3.5%). Finalmente, la presencia de otros biomarcadores, desde ASDA hasta ausencia del hueso nasal se muestran en la fila final de la Tabla 1.

A continuación se analizaron las tablas cruzadas, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los índices $DBP/HN > 11$, $LPN/HN > 0.8$, $HN/LN \leq 0.333$ y $HN/LN < 0.41$ para la predicción del síndrome de down. Para esto se utilizaron los casos confirmados de síndrome de down como gold standard y los índices previamente mencionados como prueba. Las tablas cruzadas y resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de dichos índices se detallan en las tablas 2-5. En la tabla 2 podemos observar que los pacientes con DBP/HN mayor a 11 positivos representaron una mayor proporción de los pacientes con T21 que de los que no tenían T21 (20 vs 1.8%), sin embargo esta diferencia no fue

significativa al usarla corrección de continuidad ($p = .204$). La sensibilidad de esta prueba fue baja (20%), pero su especificidad alta (98%). La tabla 3 detalla el cruce de LPN/HN mayor a 0.8 contra T21. De manera similar al índice previo, los pacientes con índice positivo corresponden a una mayor proporción de los pacientes con T21 que sin (60.0 vs 0.9%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P < .001$). En este índice la sensibilidad y especificidad fueron de 60 y 99% respectivamente. En la tabla 4 se reporta la asociación de HN/LN menor o igual a 0.333 contra T21. Se encontró que los pacientes con índice positivo corresponden a una mayor proporción de los pacientes con T21 que sin (40.0 vs 2.1%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P < .001$). Aquí la sensibilidad y especificidad fueron de 40 y 97% respectivamente. Finalmente, la tabla 5 muestra el cruce de HN/LN menor a 0.41 contra T21. Los pacientes con índice positivo corresponden a una mayor proporción de los pacientes con T21 que sin (60.0 vs 3.8%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P < .001$). Aquí la sensibilidad y especificidad fueron 60 y 96% respectivamente.

Además, se analizó la relación entre edad materna como variable numérica y marcadores de aneuploidía y los índices previamente mencionados. Esto se muestra en la Tabla 6. La única relación con significancia estadística se encontró entre edad materna numérica y fémur menor a percentila 2.5, donde las pacientes con dicho marcador tuvieron una mayor edad media que las que no (34.40 vs 27.74 años, $p = 0.030$). Además, se analizó la asociación entre la edad materna dividida como mayor y menor a 19 años y mayor y menor a 35 años y los marcadores de aneuploidía. Con respecto a las pacientes menores a 19 años, no hubo una asociación estadísticamente significativa con ningún marcador de trisomía. Con respecto a las pacientes mayores o iguales a 35 años, no hubo una asociación estadísticamente significativa con ningún marcador de trisomía.

Finalmente, se analizó la asociación entre la presencia de los 4 índices previamente mencionados y otros marcadores de aneuploidía. Con respecto al índice DBP/HN mayor a 11, hubo una asociación estadísticamente significativa con: otros marcadores de aneuploidía, humero menor a p 2.5, fémur menor a p 2.5, HN menor a 2.5 mm, hn menor a 2.5 p, ausencia de HN. Con respecto al índice LPN/HN mayor a 0.8, hubo una asociación estadísticamente significativa con: otros marcadores de aneuploidía, humero

menor a p 2.5, HN menor a 2.5 mm, HN menor a 2.5 p y ausencia de HN. Con respecto al índice HN/LN menor o igual a 0.3333, hubo una asociación estadísticamente significativa con: otros marcadores de aneuploidia, humero menor a p 2.5, fémur menor a p 2.5, HN menor a 2.5 mm, HN menor a p 2.5, ausencia de HN. Finalmente, con respecto al índice HN/LN menor a 0.41, hubo una asociación estadísticamente significativa con: otros marcadores de aneuploidía, humero menor a 2.5 p, fémur menor a 2.5 p, HN menor a 2.5 mm, HN menor a 2.5p, ausencia de HN.

TABLA 1

Variable	Resultado	
Edad materna		
1) Media*	1) 27.83	6.58
2) Menor a 19 años/	2) 29	8.4
3) Mayor o igual a 35 años/	3) 62	18.0
Nuliparidad/	118	34.2
Edad gestacional en SDG*	23.362	.9688
Mediciones		
1) DBP*	1) 58.3903	26.97853
2) Hueso Nasal*	2) 7.662	1.2308
3) DBP/HN*	3) 7.89	4.887
4) Longitud prenatal*	4) 4.15	.67
5) LPN/HN*	5) .5573	.148
6) Longitud nasal*	6) 13.55	.93
7) HN/LN*	7) .566	.0969
8) Pliegue nucal*	8) 4.30	1.07
Género fetal/		
1) masculino	1) 172	49.9
2) femenino	2) 172	49.9
PFE		
1) PFE (Hadlock 4) g*	1) 626.24	113.21
2) PFE (Kg)*	2) .62	.113
3) Percentil PFE (Hadlock 4)*	3) 49.39	22.68
Percentilas/		
1) Menor a 10	1) 17	4.9
2) Mayor a 90	2) 11	3.2
Resultado perinatal/		
1) T21	1) 3	.9
2) DNA fetal T21	2) 2	.6
3) DNA fetal normal	3) 2	.6
4) ninguna prueba	4) 338	98.0
Presencia de trisomía 21/	1) 5	1.4

Otros marcadores de aneuploidía/			
1) Intestino hiperecogenico	1)	4	1.2
2) Foco cardiaco hiperecogenico	2)	12	3.5
3) No	3)	329	95.4
Otros biomarcadores/			
1) ASDA	1)	3	.9
2) Ventriculomegalia	2)	1	.3
3) Pliegue nucal	3)	15	4.3
4) Hidronefrosis leve bilateral	4)	11	3.2
5) Húmero p 2.5	5)	5	1.4
6) Fémur p 2.5	6)	5	1.4
7) HN 2.5mm	7)	4	1.2
8) HN p 2.5	8)	6	1.7
9) DBP/HN 11	9)	7	2.0
10) LPN/HN 0.8	10)	6	1.7
11) HN/LN menor 0.333	11)	9	2.6
12) HN/LN 0.41	12)	16	4.6
13) Ausencia de HN	13)	3	.9

Tabla 2. Tabla cruzada de DBP/HN mayor a 11 contra T21.

Tabla cruzada

		T21		Total	
		si	no		
DBP/HN > 11	si	Recuento	1	6	7
		% dentro de T21	20.0%	1.8%	2.0%
	no	Recuento	4	333	337
		% dentro de T21	80.0%	98.2%	98.0%
Total		Recuento	5	339	344
		% dentro de T21	100.0%	100.0%	100.0%
		P= .004			
		Corrección de			
		continuidad			
		p= .204			
S	0.20				
E	0.98	OR: 13.875			
VPP	0.14	(IC95% 1.343-			
VPN	0.98	143.364)			

Tabla 3. Tabla cruzada de LPN/HN mayor a 0.8 contra T21.

Tabla cruzada

		T21		Total	
		si	no		
LPN/HN > 0.8	si	Recuento	3	3	6
		% dentro de T21	60.0%	0.9%	1.7%
	no	Recuento	2	336	338
		% dentro de T21	40.0%	99.1%	98.3%
Total		Recuento	5	339	344
		% dentro de T21	100.0%	100.0%	100.0%
S	0.60	P<.001 correccion de continuidad p P<.001			
E	0.99				
VPP	0.50				
VPN	0.99				
		OR: 168.000 IC95% (20.171- 1399.214)			

Tabla 4. Tabla cruzada de HN/LN menor o igual a 0.333 contra T21.

Tabla cruzada

		T21		Total	
		si	no		
HN/LN ≤ 0.333	si	Recuento	2	7	9
		% dentro de T21	40.0%	2.1%	2.6%
	no	Recuento	3	332	335
		% dentro de T21	60.0%	97.9%	97.4%
Total		Recuento	5	339	344
		% dentro de T21	100.0%	100.0%	100.0%
S	0.40	P<.001 correccion de continuidad p P<.001			
E	0.97				
VPP	0.22				
VPN	0.99				
		OR: 31.619 IC95% (4.546-219.914)			

Tabla 5. Tabla cruzada de HN/LN menor a 0.41 contra T21.

Tabla cruzada

			T21		Total
			si	no	
HN/LN < 0.41	si	Recuento	3	13	16
		% dentro de T21	60.0%	3.8%	4.7%
	no	Recuento	2	326	328
		% dentro de T21	40.0%	96.2%	95.3%
Total		Recuento	5	339	344
		% dentro de T21	100.0%	100.0%	100.0%
S	0.60	P<.001 correccion de continuidad p P<.001			
E	0.96				
VPP	0.18				
VPN	0.99				
		OR: 37.615 IC95%			
		(5.779-244.817)			

Tabla 6. Asociación entre edad materna y aneuploidía, marcadores de aneuploidía y 4 índices mencionados.

Variable/Resultado	Edad materna media en presencia de aneuploidia o marcador	Edad materna media en ausencia de aneuploidia o marcador	Valor de p
T21	31.00	27.75	.270
Otros marcadores de aneuploidia	31.25 Y 28.17	27.78	.578
ASDA	27.00	27.84	.778
Ventriculomegalia	23.00	27.85	.533
Pliegue nucal 6 mm	27.80	27.83	.955
Hidronefrosis leve bilateral	27.00	27.86	.693
Humero percentila 2.5	31.00	27.79	.336
Fémur percentila 2.5	34.40	27.74	.030
Hn 2.5 mm	30.00	27.81	.430
HN P 2.5	28.17	27.83	.836
DBP/HN 11	27.43	27.84	.905
LPN/HN 0.8	28.67	27.82	.733
HN/LN .33	26.56	27.87	.552
HN/LN 0.41	25.75	27.93	.185
AUSENCIA DE HN	29.33	27.82	.629

15. CONCLUSIONES

Al no existir en México publicaciones que exploren el rendimiento diagnóstico de los diferentes marcadores sonográficos (longitud del hueso nasal, espesor prenatal, relación longitud hueso nasal-espesor prenatal, etc.) para síndrome de Down, vimos un área de oportunidad para tratar de adaptar y analizar la eficacia en la predicción de síndrome de Down usando el ratio HN/LN descrito en 2019 por Emre et al. Ellos Reportaron un registro de 2363 pacientes, reportaron 59 fetos con trisomía 21, La relación NB/NL fue 1/3 e inferior en el 35,5 % (21/59) de los fetos con síndrome de Down, mientras que esta relación fue 1,3% (31/2304) en fetos euploides. La diferencia fue estadísticamente significativa. Sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa de $NB/NL \leq 1/3$ fueron 35,5%, 98,6%, 26,4 y 0,6 respectivamente para síndrome de Down, con una tasa de falsos positivos de 1,34%. En nuestro estudio obtuvimos porcentajes bastante similares a los reportados, con una sensibilidad de 40%, especificidad de 97%, VPP 22 VPN 99. Por lo que el ratio HN/LN apunta como un futuro indicador en el screening prenatal para síndrome de Down.

16 .BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Dagklis, T., Borenstein, M., Peralta, C. F. A., Faro, C., Nicolaides, K. H. (2006). Three-dimensional evaluation of mid-facial hypoplasia in fetuses with trisomy 21 at 11+ 0 to 13+ 6 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 28(3), 261-265.
- 2.- Serville F, Battin J, Leng JJ, Vergnaud A, Guilleux MH. (1986) Neck edema. An echographic sign of trisomy 21 in pregnancy. *Arch Fr Pediatr*; 43: 487– 488.
- 3.- Agathokleous, M., Chaveeva, P., Poon, L. C. Y., Kosinski, P., Nicolaides, K. H. (2013). Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 41(3), 247-261.
- 4.- Cicero, S., Curcio, P., Papageorghiou, A., Sonek, J., Nicolaides, K. (2001). Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *The lancet*, 358(9294), 1665-1667.
- 5.- Cicero, S., Avgidou, K., Rembouskos, G., Kagan, K. O., Nicolaides, K. H. (2006). Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *American journal of obstetrics and gynecology*, 195(1), 109-114.
- 6.- Kagan, K. O., Cicero, S., Staboulidou, I., Wright, D., Nicolaides, K. H. (2009). Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 33(3), 259-264
- 7.- Odibo, A. O., Sehdev, H. M., Dunn, L., McDonald, R., Macones, G. A. (2004). The association between fetal nasal bone hypoplasia and aneuploidy. *Obstetrics & gynecology*, 104(6), 1229-1233.
- 8.- Odibo, A. O., Sehdev, H. M., Stamilio, D. M., Cahill, A., Dunn, L., Macones, G. A. (2007). Defining nasal bone hypoplasia in second-trimester Down syndrome screening:

does the use of multiples of the median improve screening efficacy? American journal of obstetrics and gynecology, 197(4), 361-e1.

9.- Moreno-Cid, M., Rubio-Lorente, A., Rodriguez, M. J., Bueno-Pacheco, G., Tenias, J. M., Román-Ortiz, C., et al. (2014). Systematic review and meta-analysis of performance of second-trimester nasal bone assessment in detection of fetuses with Down syndrome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 43(3), 247-253.

10.- Bromley, B., Lieberman, E., Shipp, T. D., Benacerraf, B. R. (2002). Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *Journal of ultrasound in medicine*, 21(12), 1387-1394.

11.- Vos FI, E. A. P. de Jong-Pleij, L.S.M. Ribbert, E. Tromp, C.M. Bilardo. 3D ultrasound imaging and measurement of nasal bone length, prenasal thickness and fronto-maxillary facial angle in normal second and third trimester fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 636- 641

12.- Persico N, Borenstein M, Molina F, Azumendi G, Nicolaidis KH. Prenasal thickness in trisomy-21 fetuses at 16–24 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 751– 754.)

13.- Tran, L. T., Carr, D. B., Mitsumori, L. M., Uhrich, S. B., Shields, L. E. (2005). Second-trimester biparietal diameter/nasal bone length ratio is an independent predictor of trisomy 21. *Journal of ultrasound in medicine*, 24(6), 805-810.

14.- Vos, F. I., de Jong-Pleij, E., Bilardo, C. M. (2010). OP09. 10: 3D ultrasound imaging and reproducibility of nasal bone length, prenasal thickness and fronto-maxillary facial angle in normal second and third trimester fetuses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 36(1), 79-79.

- 15.- De Jong-Pleij, E. A. P., Vos, F. I., Ribbert, L. S. M., Pistorius, L. R., Tromp, E., Bilardo, C. M. (2012). Prenasal thickness-to-nasal bone length ratio: a strong and simple second- and third-trimester marker for trisomy 21. *Ultrasound in Obstetrics & gynecology*, 39(2), 185-190.
- 16.- Tournemire, A., Groussolles, M., Ehlinger, V., Lusque, A., Morin, M., Benevent, J. B., et al. (2015). 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*, 191, 28-32.
- 17.- Hagen, A., Albig, M., Keller, T., Stumm, M., Entezami, M. (2015). Suspicious prenasal skin thickness-to-nasal bone length ratio: prevalence and correlation with other markers in second and third trimester fetuses with Down syndrome. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 36(05), 501-506.
- 18.- Pranpanus, S., Keatkongkaew, K., Suksai, M. (2022). Utility of fetal facial markers on a second trimester genetic sonogram in screening for Down syndrome in a high-risk Thai population. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1), 1-9.
- 19.- Sonek, J., Molina, F., Hiett, A. K., Glover, M., McKenna, D., Nicolaides, K. H. (2012). Prefrontal space ratio: comparison between trisomy 21 and euploid fetuses in the second trimester. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 40(3), 293-296.
- 20.- Szabó, A., Szili, K., Szabó, J. T., Sikovanyecz, J., Isaszegi, D., Horváth, E., et al. (2014). Nasal bone length: prenasal thickness ratio: a strong 2D ultrasound marker for Down syndrome. *Prenatal Diagnosis*, 34(12), 1139-1145.
- 21.- Emre, Ekmecki., Emine Demirel., Sefa Kelekci. (2019). Nasal Bone to nasal tip length ratio for describing nasal bone hypoplasia and predicting trisomy 21, 18(2), 395-399.

17.ANEXOS

Cedula de recolección de datos

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

Monterrey, Nuevo León

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

“Razón hueso nasal/longitud nasal como prueba de tamizaje de trisomía 21”

Folio: _____ Año de expediente: _____

Edad materna (años): _____ Edad gestacional (semanas): _____

Sexo: (mujer) (hombre)

Longitud de hueso nasal (LHN) (mm): _____

Longitud nasal (LN) (mm): _____

HN/LHN: _____

Peso fetal (g): _____

Percentil Hadlock: _____

Estado del recién nacido: (sano) (T21) (otro)

Hallazgos adicionales: _____