



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

**Concordancia diagnóstica entre translucencia nucal aumentada e
hipoplasia del hueso nasal en fetos con cromosomopatías.
Hospital Regional de Ica, 2018-2019.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
Médico Cirujano**

AUTOR:

Tipiani Mallma, Miguel Angel (ORCID: 0000-0002-0892-4035)

ASESOR:

Mgtr. Rodríguez Díaz, David René (ORCID: 0000-0002-9203-3576)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Salud Perinatal e Infantil

TRUJILLO – PERÚ

2020

Dedicatoria

A Dios por permitirme estudiar la carrera de mis sueños.

A mis padres Miguel Rogelio Tipiani Villavicencio y Jenny Mallma Perez, quienes me guiaron, aconsejaron y apoyaron para poder completar esta carrera.

A mi asesor por su tiempo, enseñanzas y paciencia para concluir este trabajo de investigación.

Miguel Tipiani

Agradecimientos

A Dios y la virgen, por esa fuerza espiritual para poder alcanzar todos mis propósitos.

A la Universidad Privada Cesar Vallejo, por permitirme presentar este proyecto.

Al Hospital Regional de Ica, y al equipo de estadística central, por brindarme el apoyo y facilidades para obtener la información estadística.

Índice de contenidos

| | |
|---|-----|
| Dedicatoria | II |
| Agradecimientos..... | III |
| Índice de contenidos | IV |
| Índice de tablas | V |
| Resumen..... | VI |
| Abstract..... | VII |
| I. INTRODUCCIÓN..... | 8 |
| II. MARCO TEÓRICO | 11 |
| III. METODOLOGÍA..... | 22 |
| 3.1. Tipo y diseño de investigación | 22 |
| 3.2. Variables y operacionalización..... | 22 |
| 3.3. Población, muestra y muestreo..... | 22 |
| 3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos..... | 24 |
| 3.5. Procedimientos | 25 |
| 3.6. Métodos de análisis de datos..... | 25 |
| 3.7. Aspectos éticos | 26 |
| IV. RESULTADOS..... | 27 |
| V. DISCUSIÓN..... | 30 |
| VI. CONCLUSIONES | 34 |
| VII. RECOMENDACIONES | 35 |
| REFERENCIAS | 36 |
| ANEXOS | 42 |

Índice de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1: Porcentaje diagnóstico de fetos con cromosomopatías a través de la translucencia nucal aumentada. Hospital Regional de Ica, 2018-2019 | 27 |
| Tabla 2: Porcentaje diagnóstico de fetos con cromosomopatías a través de la hipoplasia del hueso nasal. Hospital Regional de Ica, 2018-2019 | 28 |
| Tabla 3: Nivel de concordancia diagnóstica entre la translucencia nucal aumentada e hipoplasia del hueso nasal en fetos con cromosomopatías. Hospital Regional de Ica, 2018-2019 | 29 |

Resumen

El presente trabajo de investigación tuvo por objetivo determinar el nivel de concordancia diagnóstica entre la translucencia nucal aumentada e hipoplasia del hueso nasal en fetos con cromosomopatías en el Hospital Regional de Ica, durante el periodo 2018-2019. Fue un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo y de concordancia diagnóstica. Se revisaron 46 historias clínicas de gestantes que se realizaron una ecografía genética vía transvaginal con determinación de cariotipo fetal alterado. La información se obtuvo mediante una ficha de recolección de datos, la información fue procesada a través de estadística descriptiva y analítica, utilizando el índice de Kappa para hallar el nivel de concordancia entre los diagnósticos en estudio. Se obtuvo que el diagnóstico de cromosomopatías a través de la translucencia nucal aumentada fue de 70% y mediante la hipoplasia del hueso nasal fue de 56,5%, de coincidencia diagnóstica respecto al resultado obtenido por determinación del cariotipo fetal. Asimismo, las coincidencias de ambos diagnósticos afirmativos para cromosomopatías fueron de 54,3%, mientras que el 28,3% coincidieron en descartarlo, confirmando que el nivel de concordancia entre ambos diagnósticos fue considerable ($Kappa=0,633$) y significativa ($p=0,000$). Se concluyó que existe un nivel de concordancia considerable entre la translucencia nucal aumentada e hipoplasia del hueso nasal para el diagnóstico de fetos con cromosomopatías.

Palabras claves: concordancia diagnóstica, translucencia nucal, hipoplasia del hueso nasal, cromosomopatías.

Abstract

The objective of this research work was to determine the level of diagnostic concordance between increased nuchal translucency and hypoplasia of the nasal bone in fetuses with chromosomal diseases at the Regional Hospital of Ica, during the period 2018-2019. It was an observational, descriptive, cross-sectional, retrospective study and of diagnostic agreement. 46 clinical histories of pregnant women were reviewed and a transvaginal genetic ultrasound was performed with determination of the altered fetal karyotype. The information was obtained through a data collection sheet, the information was processed through descriptive and analytical statistics, using the Kappa index to find the level of concordance between the diagnoses under study. It was obtained that the diagnosis of chromosomopathies through the increased nuchal translucency was 70% and through the hypoplasia of the nasal bone it was 56.5%, with a diagnostic coincidence with respect to the result obtained by determining the fetal karyotype. Likewise, the coincidences of both affirmative diagnoses for chromosomal diseases were 54.3%, while 28.3% agreed to rule it out, confirming that the level of concordance between both diagnoses was considerable (Kappa = 0.633) and significant ($p = 0.000$). It was concluded that there is a considerable level of concordance between increased nuchal translucency and hypoplasia of the nasal bone for the diagnosis of fetuses with chromosomal diseases.

Keywords: diagnostic concordance, nuchal translucency, nasal bone hypoplasia, chromosomopathies.

I. INTRODUCCIÓN

El ultrasonido diagnóstico, o más conocido como ecografía, ha evolucionado de forma veloz, logrando gran aceptación entre la población por su inocuidad y bajo costo, además de poder realizarse múltiples estudios en el mismo paciente. Este sistema diagnóstico permite detallar estructuras anatómicas del tejido embrionario y fetal, con una precisión adecuada, por lo que se ha vuelto en una de las herramientas más usadas para el diagnóstico de anomalías fetales, detectando las anomalías congénitas antes del nacimiento (1).

Varios autores indican que muchas de las alteraciones congénitas son detectadas en el rango de 11 a 14 semanas de gestación (2). La translucencia nuchal es uno de estos marcadores, así como la hipoplasia del hueso nasal e inversión del ductus venoso. También podemos encontrar otros marcadores genéticos generales, que son utilizados aunque no tan frecuentemente en la práctica diaria (3).

Las anomalías cromosómicas en la actualidad pertenecen a un grupo de problemas emergentes de salud pública a nivel mundial y en nuestro medio. Se estima que 276 mil recién nacidos fallecen a nivel mundial alrededor de las primeras 4 semanas de nacido, debido a anomalías cromosómicas (4), convirtiéndose en una de las 10 primeras causas de mortalidad infantil, ocupando el segundo lugar de mortalidad en menores de 1 año, en países latinoamericanos. Su incidencia a nivel mundial se describe de entre 25-62 / 1000 nacidos (5).

Basándose en la evidencia de la Organización Mundial de Salud (OMS), una anomalía congénita se define como cualquier alteración estructural, funcional o molecular que ocurran durante el proceso de vida intrauterina y que puedan ser detectados durante o posterior al embarazo y sean observables en el recién nacido ya sea de forma externa o interna (4).

El 50% de las alteraciones cromosómicas presenta una etiología desconocida, sin embargo, existen factores de riesgo; uno de los que presentan cifras más alarmantes es el factor sociodemográfico, según la OMS, hasta un 94% de las alteraciones cromosómicas se presentaron en países subdesarrollados (6). Las

anomalías cromosómicas pueden ocasionar limitaciones y deficiencias crónicas en el día a día de estos pacientes, sus familiares, comunidad y organizaciones de salud, dentro de estas se tiene al Síndrome de Down, como una de las cromosomopatías más frecuentes y severas (4).

Las cromosomopatías han ocupado un lugar importante en la epidemiología de los hospitales, pues generan una importante morbilidad y mortalidad en los neonatos, afectando la salud del mismo, de la familia y la sociedad, al generar gastos en el tratamiento, rehabilitación y ausencias en el trabajo por parte de los padres, pudiendo ser prevenidas e incluso diagnosticadas durante el embarazo. Por ende la detección temprana de los factores de riesgo representa un rol importante para evitar el desarrollo de las alteraciones cromosómicas (7). Para ello se han ideado estrategias de cribado prenatal como el tamizaje ecográfico, de los cuales la translucencia nucal e hipoplasia del hueso nasal han demostrado ser métodos más fiables y fáciles de realizar con respecto a otras técnicas diagnósticas (8).

Así que, a partir de este contexto, el presente estudio plantea el siguiente problema de investigación: ¿Cuál es el nivel de concordancia diagnóstica entre la translucencia nucal aumentada e hipoplasia del hueso nasal en fetos con cromosomopatías en el Hospital Regional de Ica, durante el periodo 2018-2019?, y de forma específica: ¿Cuál es el porcentaje diagnóstico de fetos con cromosomopatías a través de la translucencia nucal aumentada?, ¿Cuál es el porcentaje diagnóstico de fetos con cromosomopatías a través de la hipoplasia del hueso nasal?

Actualmente, una de las causas más importantes de muerte perinatal, son las anomalías cromosómicas, constituyendo un problema de salud pública importante en nuestra nación, para el cual se han ideado programas para la prevención y diagnóstico precoz de estas cromosomopatías, sin embargo, se observa un avance lento de las metas, lo que sugiere la búsqueda de estrategias más accesibles, económicas y efectivas.

A nivel local, no se cuenta con estudios relevantes al tema de estudio, Con este trabajo de investigación se quiere dar a conocer la importancia del diagnóstico

prenatal de cromosomopatías a través de los marcadores ecográficos del primer trimestre y valorar la concordancia entre ellas, para poder crear así estrategias de vigilancia y detección que procuren disminuir la mortalidad debida a cromosomopatías y las complicaciones derivadas de ellas, en y para la población de Ica (9).

Por lo expuesto, el estudio planteó como objetivo general determinar el nivel de concordancia diagnóstica entre la translucencia nucal aumentada e hipoplasia del hueso nasal en fetos con cromosomopatías en el Hospital Regional de Ica, durante el periodo 2018-2019. Dentro de los objetivos específicos, se buscara (O.E.1) identificar el porcentaje diagnóstico de fetos con cromosomopatías a través de la translucencia nucal aumentada; (O.E.2) determinar el porcentaje diagnóstico de fetos con cromosomopatías a través de la hipoplasia de hueso nasal.

Como hipótesis alterna (H_a) se propuso que existe buen nivel de concordancia diagnóstica entre la translucencia nucal aumentada e hipoplasia del hueso nasal en fetos con cromosomopatías en el Hospital Regional de Ica, durante el periodo 2018-2019; y como hipótesis nula (H_0) que no existe buen nivel de concordancia diagnóstica entre la translucencia nucal aumentada e hipoplasia del hueso nasal en fetos con cromosomopatías en el Hospital Regional de Ica, durante el periodo 2018-2019.

II. MARCO TEÓRICO

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el término “anomalías congénitas” se consideran a las alteraciones moleculares, estructurales y funcionales encontradas al momento de nacer, se pueden dividir en malformación, disrupción, deformación y displasia (10). Las malformaciones congénitas en su mayoría presentan una causalidad multifactorial como herencia familiar, factores socio-ambientales y nutricionales (11).

Los defectos cromosómicos, son en su mayoría producto de una inestabilidad cromosómica de base, que se caracterizan por repetitivas pérdidas y aumentos de material genético durante la mitosis. Las anomalías cromosómicas y las alteraciones estructurales en la vida intrauterina, se presentan de manera frecuente, sobre todo en las pacientes perimenopausicas. Las alteraciones cromosómicas son causa importante de mortalidad en etapas tempranas de la vida intraútero y en el período perinatal, siendo la primera causa de muerte perinatal en países desarrollados, presentándose con mayor incidencia en los países subdesarrollados. En Cuba, constituye la segunda causa de muerte en el primer año de vida, por tanto, es importante realizar un diagnóstico prenatal certero y precoz (12).

Las alteraciones estructurales como los reordenamientos intracromosómicos e intercromosómicos presentan mayor frecuencia y recurrencia, además de aumentar la posibilidad de infertilidad en el producto, en comparación con las alteraciones cromosómicas numéricas. Por lo que es recomendable llevar a cabo un estudio de cariotipificación del ADN de los progenitores que tuvieron una pérdida fetal precoz (13).

Las anomalías cromosómicas numéricas forman parte de la mayoría de enfermedades congénitas diagnosticadas durante el screening prenatal, estando presente hasta en un 25% de óvulos y un 10% en los espermatozoides. Es cierto que el cariotipo, tomado por una biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis precoz es la prueba de oro para detectar estas anomalías, hay otros procedimientos confiables, menos invasivos, con gran sensibilidad para el diagnóstico de estas patologías, una de ellas la ultrasonografía precoz (14).

Como clasificación clásica de las anomalías cromosómicas numéricas tenemos a las poliploidías que constituyen la segunda causa más frecuentes de las anomalías numéricas (15), se refieren a la adquisición de cromosomas extras en una célula diploide, esto se explica por la ausencia de disyunción o división de los cromosomas durante los procesos de división celular, dentro de estas poliploidías tenemos que las triploidías forman parte de la mayoría de este grupo, seguidos de la diploidías (16) y aneuploidías que se define como cromosomopatías caracterizadas por alteración en su estructura genética ya sea por aumento o déficit de material genético, alterando el número de cromosomas normales, produciendo así patologías como el Síndrome de Down (17).

Dentro de las anomalías cromosómicas con mayor frecuencia a nivel mundial tenemos a las trisomías. En un estudio multicéntrico se encontró que las trisomías autosómicas estuvieron presentes en el 58,4% de todas las anomalías cromosómicas detectadas a través del cariotipo fetal, demostrando su gran prevalencia. Las trisomías se producen por errores en la disyunción de los cromosomas cuando se desarrolla la meiosis (en la división reductora), debido a alteraciones en la creación del quiasma intracromosómico (18).

Se ha observado que los errores cromosómicos, se presentan con mayor frecuencia en madres añosas. Explicándose por que los sistemas de división celular son más propensos a cometer fallos. Aunque esta afirmación no está del todo esclarecida, porque no se ha evidenciado una diferencia significativa en los quiasmas de los fetos con síndrome de Down y los fetos con cariotipo fetal normal (19).

El síndrome de Down o trisomía 21 (T21) es la trisomía más frecuente, en segundo lugar tenemos al síndrome de Edwards o trisomía 18 (T18) y al síndrome de Patau o trisomía 13 (T13). La trisomía 18 y 13 solo se observan en abortos, por lo cual el tamizaje genético se centra en el diagnóstico precoz de la trisomía 21, que es la primera causa de alteraciones cardíacas como la persistencia del canal atriventricular y retardo cognitivo en diferentes grados (18).

La gran parte de trisomías dobles se pierden en el primer trimestre de gestación, evidenciándose como coágulos de sangre y sacos vacíos, estas son raras y

pueden presentarse junto con las trisomías 13 y 18, aumentando su incidencia en gestantes añosas, antecedentes familiares, alteraciones cromosómicas de los progenitores y factores socio-ambientales que incrementan los fallos durante la división mitótica (20).

Síndrome de Klinefelter (47, XXY) tiene una incidencia de 1/1.000 varones nacidos vivos, infrecuente comparados con sus semejantes y la tendencia a ser más altos que la media con brazos y piernas desproporcionalmente estirados es la característica primordial. Además, testículos pequeños, ginecomastia y su vello corporal escaso tras la pubertad, así como hipotrofia de la masa muscular (16).

Trisomía X el cariotipo (47, XXX) presente en sexo femenino con una incidencia de 1/1.000 nacidas vivas. No trae consecuencias graves, la patología es de curso benigno. Debutan con irregularidades menstruales, esterilidad o retraso mental leve. Trisomía Y llamado síndrome 47, XYY, dado en 1/1.000 varones nacidos vivos. Llegan a ser más altos que la media con un leve retraso mental. Produce pocos problemas físicos (21).

La ausencia de un cromosoma sexual X (generalmente el cromosoma X del padre), evidenciado en el síndrome de Turner se presentan en el 15% de cromosomopatías a nivel mundial, cifra que se encuentra infradiagnóstica, debido a la falta de recursos humanos y técnicos adecuados para su diagnóstico en los países subdesarrollados (16).

Para el diagnóstico precoz de las anomalías cromosómicas se han ideado estrategias de vigilancia como el control prenatal, que se refiere a todas las técnicas y métodos utilizados y realizados por el personal de salud a la gestante para reconocer de manera precoz patologías que puedan alterar el desarrollo del feto y poner en riesgo la gestación. Estas pruebas que se utilizan para la detección de malformaciones congénitas pueden ser invasivas y no invasivas y ayudan a evaluar el riesgo de ciertas afecciones entre ellas como el síndrome de Down y Síndrome de Turner (22).

La consejería pregestacional, junto con el tamizaje prenatal, tienen la finalidad de orientar a la paciente acerca de los potenciales riesgos de llevar un embarazo con

anomalías cromosómicas, teniendo en cuenta los factores de riesgos familiares y personales de ambos progenitores (la madre en especial); asimismo, identificar de manera oportuna y precoz ese embarazo de riesgo. Esta orientación debe ser ofrecida a la futura madre de manera oportuna y cuando sea solicitada, sobre todo si tiene antecedentes de riesgo, enfermedades genéticas y enfermedades crónicas. Cuando la gestación está en proceso, se debe ofrecer el tamizaje genético prenatal para detectar de manera eficiente y precoz las principales aneuploidías. El tamizaje prenatal puede realizarse de manera no invasiva a través de técnicas económicas y efectivas como la ecografía genética en gestantes con alto riesgo de presentar un feto con cromosomopatías, evitando así la exposición a técnicas más peligrosas e invasivas (23).

El tamizaje pregestacional se solicitarán a los embarazos con factores de riesgos, tanto personales como familiares, bajo consentimiento informado, informándole acerca del procedimiento de la técnica, su inocuidad, efectividad, así como el riesgo de morbilidad y mortalidad del producto. El estudio no se recomienda en pacientes que por creencias religiosas no irrumpirían el embarazo, a pesar de tener conocimiento de alguna alteración en el feto (8).

El tamizaje prenatal consta de 2 métodos, el primero es el diagnóstico ecográfico de cromosomopatías realizado a las 11 a 13 semanas de edad gestacional (SEG), el segundo es la evaluación de marcadores bioquímicos, en la sangre de la gestante también entre las 11 a 13 SEG. Este tamizaje prenatal se asegura fortaleciendo al primer nivel de atención, ya que el personal de salud de esos establecimientos, son el primer contacto con la gestante (24).

En Francia, Holanda, e Italia, se describe en investigaciones fuerte asociación entre estos marcadores y la presencia de malformaciones congénitas (25), esto se contrasta con la realidad que observamos en países sudamericanos, que no cuentan con la logística y políticas de salud adecuados para la implementación de programas de tamizaje para el diagnóstico precoz de enfermedades genéticas, generando barreras para el acceso a estos programas (9).

El ultrasonido tomado en el primer trimestre sirve como tamizaje prenatal y cuenta con diversos marcadores ecográficos que nos orientan al diagnóstico precoz de

malformaciones congénitas, estos marcadores se aplican en el primer trimestre de embarazo, de preferencia entre las 11 a 13 semanas de gestación (26). Los marcadores ecográficos del primer trimestre tienen una gran correlación diagnóstica con el hallazgo de malformaciones precoces, entre las que tienen gran sensibilidad y especificidad tenemos a la transluminiscencia de la nuca, hipoplasia del hueso nasal, presencia de quistes del plexo coroideo e inversión del ductus venoso, que son eficaces para la detección precoz de malformaciones congénitas (26).

La transluminiscencia nual (TN) es el marcador ecográfico más frecuentemente realizado en el tamizaje prenatal ecográfico, seguido de la ausencia/hipoplasia del hueso nasal, ángulo frontomaxilar y reversión del ductus venoso. La transluminiscencia nual (TN), fue mencionado en un inicio por Kypros Nicolaides en 1990. Estableciendo así la medición de la misma, junto con la hipoplasia de hueso nasal, como pruebas de screening para detectar aneuploidías en el primer trimestre de embarazo (14).

La medición transluminiscencia nual (TN) junto con la determinación de marcadores bioquímicos del primer trimestre entre las 11 a 13 semanas de edad gestacional pueden encontrar hasta un 97% de casos con síndrome de Down, en comparación al 77% que alcanza solamente la medición ecográfica de la TN. Asimismo, si se añaden otros marcadores ecográficos como la ausencia/hipoplasia del hueso nasal, ángulo frontomaxilar, se aumenta su tasa de detección y minimiza la presencia de falsos positivos. A pesar de la disociación bioquímica-ecográfica que hay en la mayoría de los casos. La presencia de transluminiscencia nual en los fetos puede explicarse fisiopatológicamente debido a la presencia excesiva de líquido acumulado en la nuca, a través de la ultrasonografía se observa como una imagen hipoecoica/aneicoica en comparación con los demás tejidos. La translucencia nual aumentada se demuestra mediante el hallazgo de un pliegue nual mayor al percentil 50% o mayor a 3mm de manera general, para lo cual es necesario medir adicionalmente la longitud craneocaudal (24).

Medir la translucidez nucal en el primer trimestre de gestación constituye uno de los marcadores ecográficos más precisos para la detección de anomalías congénitas, rápida y de manera no invasiva, un estudio realizado por Galan M., en el Instituto de genética de Suecia, demostró que de 1500 gestantes a las cuales se le realizó la ecografía genética entre las 11 a 14 semanas de gestación, más del 70 % de fetos con trisomía 21 presentaron previamente un aumento anormal de la translucidez nucal (11). La translucidez nucal pierde sensibilidad al realizarse en el segundo y tercer trimestre, por lo cual se utilizan otros marcadores ecográficos como las alteraciones en la longitud de fémur, intestino hiperecogénico, amplitud del ángulo iliaco y los quistes coroideos (28).

La ausencia de hueso nasal es una alteración ecográfica que tiene fuerte asociación diagnóstica de cromosopatías como el síndrome de Down, un estudio multicéntrico demostró que el 99% de fetos con un hueso nasal normal no presentaron alteraciones cromosómicas a comparación de un 25% de fetos con trisomía 21 (9). Cicero y colaboradores realizaron un tamizaje ecográfico observando la ausencia de hueso nasal en gestantes entre 20 a 40 años, durante la semana 11 y 14, por presentar una translucidez nucal aumentada, los autores demostraron que el hueso nasal estaba ausente en más del 70% de fetos con trisomía 21. Investigaciones en el Reino Unido, indicaron que la ausencia del hueso nasal vista por ultrasonido entre las 11 y 14, se asoció en más de un 60% con la presencia de síndrome de Down (29).

Asimismo la medición del ángulo frontomaxilar es también un marcador ultrasonográfico válido para la detección de aneuploidías, en el cual se mide el ángulo formado por la intersección de dos líneas, la línea que recorre el límite cefálico del paladar y la línea que recorre la frente del feto estudiado (30). Evidenciándose de forma más frecuente en el síndrome de Down, síndrome de Klinefelter y síndrome de Patau. Así también la inversión del flujo del ducto venoso se ha observado con mayor prevalencia en estas cromosopatías (31). Los quistes del plexo coroideo son hallazgos ecográficos que se realizan en el segundo trimestre de gestación, tienen gran capacidad diagnóstica de cromosopatías como la trisomía 21 y la monosomía sexual "X", presentando una sensibilidad de 61% en las mejores condiciones (32).

El tamizaje bioquímico del 1er trimestre de embarazo, se inicia con la recolección de sangre de la gestante, previa orientación y anuencia informada, posteriormente se analizan los marcadores bioquímicos, dentro de ellos tenemos principalmente al fragmento B de la hormona gonadotropina coriónica (B-hCG), seguido del prótido A del plasma materno en el embarazo (PAPP-A). Hay varios factores que podrían alterar el resultado de estas pruebas no invasivas como los factores biológicos (peso, talla, edad, raza, enfermedades crónicas, embarazo múltiple) y sociales (tabaquismo, alcoholismo, desnutrición). El ciclo menstrual también puede interferir con la interpretación de estos marcadores. En aneuploidías como el síndrome de Down se han observado niveles más elevados de B-hCG, en contraste con otras cromosomopatías como el síndrome de Patau y síndrome de Klinefelter (32).

Asimismo, el tamizaje bioquímico del 2do trimestre de embarazo, incluye otros marcadores bioquímicos como la medición de la alfa fetoproteína, útil en la práctica clínica llegando a obtener un nivel diagnóstico de 63%, y una tasa baja de falsos positivos. Si se añade la medición del estradiol libre, el nivel diagnóstico puede aumentar hasta un 71%, y si a todo lo anterior se añade el análisis de inhibina A en plasma materno puede incrementarse hasta un 75% (24).

La indicación de un tamizaje genético invasivo está justificada en aquellos embarazos con factores de riesgos elevados para aneuploidías fetales, dentro de estas técnicas invasivas tenemos a la biopsia de vellosidades coriales y la amniocentesis precoz, ambas útiles para estatuir el cariotipo en el feto, la afinidad por la técnica elegida se efectuará teniendo en cuenta la edad gestacional y el conocimiento de los potenciales riesgos (abortos, infecciones, muerte materna, hemorragias) que trae la realización de estas técnicas (23).

La cariotipificación del material genético del feto puede llevarse a cabo a través de la biopsia de vellosidades coriales, es un procedimiento invasivo que consiste en ingresar a la cavidad uterina por vía transabdominal o transcervical con la finalidad de obtener muestras de vellosidades coriales. Las muestras obtenidas se analizan para precisar el cariotipo en el feto entre las 9 a 12 semanas de edad

gestacional. Existen riesgos inherentes a la aplicación de la técnica como los abortos que pueden estar presentes hasta en 1% (33).

Así también existen otras técnicas para precisar el cariotipo fetal, como la amniocentesis precoz efectuada preferentemente entre las 15 a 18 semanas de edad gestacional, esta técnica se lleva a cabo empleando una aguja desde la pared abdominal hacia la cavidad uterina para obtener líquido amniótico. Obtenido la muestra se procede a cultivarla aproximadamente por 10 días, para luego proceder a su cariotipificación. Los riesgos son similares a los presentados en la biopsia corial, aumentando su incidencia inversamente proporcional a la edad gestacional que se realice (33).

El tamizaje genético actualmente cuenta con otras técnicas novedosas y menos invasivas como la determinación del DNA fetal en el plasma de la gestante, técnica que cada vez está ganando más acogida por este grupo poblacional, esta se basa en la extracción de sangre periférica en la gestante para la posterior determinación del cariotipo del sujeto en estudio. Se lleva a cabo entre las 10 a 20 semanas de edad gestacional, con la entrega de la cariotipificación fetal en 7 días (32). A pesar de su inocuidad y facilidad para la toma del examen, esta técnica tiene ciertas limitaciones ya que toda prueba alterada necesitará obligatoriamente de la confirmación mediante biopsia corial o amniocentesis precoz, por lo que se recomienda su evaluación de forma combinada (34).

En el extranjero se han publicado diversos artículos con el objetivo de determinar métodos diagnósticos eficaces para las anomalías cromosómicas, entre estos tenemos los aportes de Abib L, et al. (Brasil, 2018) publicaron un estudio transversal, prospectivo, analítico de casos y controles. Con el Objetivo de determinar el rendimiento diagnóstico de la prueba combinada (bioquímica y ecográfica) en el primer trimestre para compararla con el tamizaje ecográfico de manera aislada. Se seleccionaron a 3,639 pacientes sometidos a pruebas de detección de aneuploidías desde febrero de 2009 hasta septiembre de 2015. Obteniendo como resultado que la prueba combinada del primer trimestre alcanzó valores superiores al tamizaje ecográfico aislado con una sensibilidad del 71,4%(60%) con un porcentaje de falsos positivos de 7,4%(15%), una

especificidad del 92,6% (80%), un valor predictivo positivo (PPV) del 66,91%(30%) y un valor predictivo negativo (VPN) del 99,76%(92%), se demostró así que la prueba combinada para la detección de aneuploidías mostró una tasa de detección superior a las pruebas bioquímicas y ecográficas de manera aislada (35).

Por su parte, Silva M, et al. (Venezuela, 2017) realizaron un estudio transversal, retrospectivo, analítico de casos y controles. Tuvo como objetivo conocer las malformaciones congénitas con mayor prevalencia diagnosticadas a través del ultrasonido prenatal en el Centro Nacional de Genética Médica de Venezuela (CNGMV). Se seleccionaron 6856 ecografías prenatales, de las cuales se encontraron 313 fetos con malformaciones congénitas. Entre las malformaciones congénitas más frecuentes estuvieron los defectos en el cierre del tubo neural (19%), alteraciones en el sistema nervioso (18,5%) y malformaciones renales (14,1%), se demostró así que la ecografía como tamizaje prenatal es un buen método diagnóstico de malformaciones congénitas, como los defectos en el cierre del tubo neural y sistema nervioso central (9).

Asimismo, De Armas J, et al. (Cuba, 2017) realizaron una investigación transversal y retrospectiva. Teniendo como Objetivo Identificar los motivos por los que no se realizó el ultrasonido del primer trimestre. La población estuvo formada por 843 gestantes y la muestra por 67, en un policlínico de la ciudad de Matanzas que no se hicieron el estudio de ultrasonido en el primer trimestre durante el 2013 al 2016. Se obtuvo que el 90,9 % de la muestra de gestantes se hicieron la ecografía durante el primer trimestre. Una de las causas que ocasiono la ausencia del examen ecográfico fue el reclutamiento tardío. Se observó también que de las adolescentes el 18% no se realizó este estudio así como el 6% de mujeres mayores de 35 años. Con todo lo presentado se demostró que se debe enfatizar en la captación precoz de mujeres en edad fértil, sobre todo a las gestantes para la realización de la ecografía genética por su importancia diagnóstica para las malformaciones congénitas (36).

Por su parte Paguaga Y., (Nicaragua, 2017) publicaron un estudio transversal y retrospectivo. Que tiene como objetivo entender los aspectos epidemiológicos y

clínicos de las malformaciones congénitas en pacientes que fueron hospitalizados en el “Hospital Bertha Calderón Roque”. Se escogieron 668 pacientes que presentaron malformaciones congénitas, inscritos durante el 2014 al 2017. El 50% de pacientes que presentaron alguna malformación murieron. Las alteraciones fetales más frecuentes fueron defectos del cierre del tubo neural, anomalías cerebrales y cromosomopatías, de las cuales la gran mayoría fue diagnosticada en el rango de 22 y 36 semanas de vida intrauterina (37).

Asimismo, González L, et al. (Cuba, 2015) realizaron un estudio transversal, retrospectivo, tipo casos y controles. Con el objetivo de comprobar que la presencia de la translucidez nucal aumentada está asociada a aneuploidías. El estudio tuvo una población de 29 334 gestantes, captadas entre septiembre del 2010 a diciembre del 2014. Se obtuvo que 70 fetos presentaron translucidez nucal aumentada, 7 de ellos fueron confirmados a través de un programa prenatal y que su prevalencia aumentaba con la edad materna. La translucidez nucal aumentada presentó una especificidad de 99.8%, sensibilidad 14.6%, VPP de 18.4% y VPN de 99.9%. Se demostró así que la translucidez nucal aumentada permite la detección indirecta de ciertas aneuploidías a través de la ecografía (28).

En el ámbito nacional Diez G, et al. (Lima, 2019) publicaron un estudio retrospectivo, observacional. Tuvo como objetivo determinar el valor pronóstico de la transluminiscencia nucal $\geq 5,5$ mm en 10340 fetos con 11 a 13 semanas de edad gestacional. Se obtuvo que de los 29 fetos reportados que presentaron transluminiscencia nucal $\geq 5,5$ mm, a 18 se determinó el cariotipo fetal, 17 de ellos presentaron alteraciones cromosómicas, y de los 11 que no se realizaron cariotipo fetal, 1 nació sano y 10 fallecieron durante la gestación, demostrando así que la presencia transluminiscencia nucal $\geq 5,5$ mm está asociada a un peor pronóstico fetal (38).

Por su parte Huamán M, et al. (Lima, 2018) realizaron un estudio retrospectivo y observacional. Tuvo como objetivo determinar la correlación entre la presencia del higroma quístico y cromosomopatías confirmadas con el cariotipo fetal. La población estuvo conformada por fetos diagnosticados con higroma quístico durante las 11 a 13 semanas de edad gestacional, en el Instituto Latinoamericano

de Salud Reproductiva (ILSAR) Lima – Perú, entre agosto del 2007 a mayo del 2018. Se obtuvo que de los 108 fetos que presentaron higroma quístico, 55 (53%) presento alteraciones cromosómicas como: Trisomía 21 (50,9%), Trisomía 18 (20%), Síndrome Turner (20%), Trisomía 13 (7,3%), mosaicismo (1,8%) detectadas a través del cariotipo fetal, demostrando así que la presencia de higroma quístico diagnosticado entre las 11 a 13 semanas de edad gestacional es un marcador con alto valor predictivo para la detección de cromosomopatías (39).

Asimismo, Diez G, et al. (Lima, 2018) realizaron una investigación prospectiva de tipo intervencionista. Tuvo como objetivo comprobar la eficacia del tamizaje prenatal combinado propuesto por Kagan. La población fue conformada por gestantes con embarazo único que acudieron al centro de medicina fetal entre las 11 y 13 semanas de edad gestacional. Se obtuvo que de los 2578 fetos que se aplicó el test de Kagan (que combina el tamizaje ecográfico de translucencia nuchal con el ductus venoso) 83 fueron calificados ecográficamente como de alto riesgo, encontrándose entre ellos todas las cromosomopatías: 6 trisomías 21, demostrando que el tamizaje ecográfico combinado tiene un alto valor diagnóstico para cromosomopatías (40).

Por su parte Huamán M, et al. (Lima, 2016) publicaron un estudio clínico, descriptivo y longitudinal. Tuvo como objetivo diagnosticar precozmente las cromosomopatías a través de la biopsia de vellosidades coriales (BVC) y la amniocentesis precoz (AMP), para obtener así el cariotipo con riesgo de cromosomopatías detectadas mediante marcadores ecográficos y bioquímicos de primer trimestre. La población de estudio fueron 400 fetos entre el primer trimestre de gestación y que fueron identificados con alto riesgo de cromosomopatías. Se encontró que de los fetos con riesgo elevado para cromosomopatías, el 35% presento un cariotipo anormal, de estos las trisomías cromosómicas más frecuentes fueron la 21 y 18, seguidas de la monosomía del cromosoma X. Se obtuvo también que los marcadores ecográficos más frecuentes fueron el higroma quístico y translucencia nuchal, siendo este último el que mayor valor predictivo positivo presento (41).

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación

El tipo de investigación es de enfoque cuantitativo, descriptivo, de corte transversal, de tiempo retrospectivo y de concordancia diagnóstica. Cuantitativo porque los datos fueron expresados en tablas y gráficos. Descriptivo porque investigó y describió las variables del estudio tal y como se observan en la realidad. Corte transversal, porque se realizó en un periodo de tiempo determinado. Retrospectivo porque se utilizaron datos provenientes de historias clínicas previamente solicitadas a la institución en mención, haciendo un conteo a registros pasados para la investigación propuesta. De concordancia diagnóstica porque evaluó el grado de coincidencia, entre 2 técnicas diagnósticas sobre el mismo fenómeno observado.

3.2. Variables y operacionalización

3.2.1. Variables

Variable 1: Diagnóstico de fetos con cromosomopatías a través de la translucencia nucal aumentada.

Variable 2: Diagnóstico de fetos con cromosomopatías a través de la hipoplasia del hueso nasal.

Variables 3: Nivel de concordancia diagnóstica.

3.2.2. Operacionalización de variables (Ver anexo 02)

3.3. Población, muestra y muestreo

La población estuvo constituida por las historias clínicas de las gestantes atendidas en el servicio de Gineco-obstetricia del hospital regional de Ica, durante el periodo 2018-2019.

Criterios de inclusión

- Gestantes entre 20 a 45 años.
- Gestantes que se realizaron ecografía genética vía transvaginal, evaluando la presencia o no de translucencia nucal aumentada e hipoplasia de hueso nasal.
- Gestantes entre las 11 a 14 semanas de edad gestacional.
- Gestantes que presentaron fetos con cromosomopatía, confirmada a través de la determinación del cariotipo fetal.
- Historias clínicas con datos completos.

Criterios de exclusión

- Gestantes menores de 20 o mayores de 45 años.
- Gestantes que se realizaron ecografía convencional (abdominal y/o transvaginal) que no fueron atendidas por el servicio de Gineco-obstetricia.
- Pacientes en las cuales se realizaron ultrasonografías o ecografías transvaginales por otras patologías (quiste hemorrágico, ovario poliquístico).
- Pacientes con dolor agudo en anexos.
- Gestantes con menos de 11 o más de 14 semanas de edad gestacional.
- Gestantes que presentaron fetos sin cromosomopatías.
- Historias clínicas con datos incompletos.

Tamaño de la muestra

Para el análisis de la muestra se tuvo como referencia el estudio de Delgadillo AC (42). La muestra hallada según la fórmula fue la muestra mínima y sirvió como referencia para la selección de los casos.

Unidad de análisis: Todas las historias clínicas de gestantes entre 20 a 45 años que se realizaron ecografía genética vía transvaginal entre las 11 a 14 semanas de edad gestacional y presentaron fetos con cromosomopatía, confirmada a través de la determinación del cariotipo fetal en el servicio de ginecoobstetricia del Hospital Regional de Ica, durante el periodo 2018-2019, cuya cifra asciende a 76 casos según el servicio de gineco-obstetricia de este nosocomio.

Marco muestral: Servicio de Gineco-obstetricia del Hospital Regional de Ica.

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N-1)) + k^2 * p * q}$$

N: 76.

k: Nivel de confianza de 95%.

e: Error muestral del 5%.

p: 0,08.

q: 0,92

n: Muestra

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,08 \times 0,92 \times 76}{0,05^2 \times (76-1) + 1,96^2 \times 0,08 \times 0,92}$$

$$n = 46$$

Tipo de muestreo: La obtención de la muestra fue de manera aleatoria simple.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La técnica utilizada fue el análisis documental, los datos se obtuvieron de las historias clínicas de pacientes atendidas en el servicio de Gineco-obstetricia del Hospital Regional de Ica, durante el periodo 2018-2019, mediante una ficha de recolección de datos validada en español, elaborada por Delgadillo AC, (42). El instrumento consta de una primera parte que incluye datos generales de la gestante (edad y número de hijos) y una segunda parte donde se consignan los hallazgos ecográficos y de amniocentesis (tipo de marcador ecográfico encontrado, ultrasonografía positiva, resultados de amniocentesis).

3.5. Procedimientos

La recolección de datos necesarios para el estudio, se procedió de la siguiente manera:

1. Se dirigió un formulario único de trámites (FUT) con documentación necesaria a la dirección de estadística e investigación del Hospital Regional de Ica, solicitando autorización para la ejecución del proyecto de investigación.
2. Aprobada la solicitud, se visitó el departamento de estadística e investigación, para la recolección de datos.
3. Se hallaron 76 casos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, de los cuales se eligieron 46 como muestra, de manera aleatoria.
4. Elegidas las historias clínicas, se procedió a registrar la información en la ficha de recolección de datos para su posterior análisis.
5. Finalmente, la información recopilada se ordenó y colocó en tablas de contingencia, para su posterior análisis mediante estadística descriptiva e inferencial.

3.6. Métodos de análisis de datos

La información obtenida por las fichas de recolección de datos fue ingresada a una hoja de cálculo en MS – Excel 2013, para ser procesada aplicando el análisis descriptivo e inferencial. El análisis descriptivo se realizó a través de la elaboración de tablas tetracóricas, conteniendo los valores absolutos y porcentuales de los datos de interés para la obtención de las medidas de dispersión y tendencia central. Para el análisis inferencial se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25, se empleó el índice de Kappa de Cohen para determinar el nivel de concordancia entre las variables de estudio, definiéndose este como una medida estadística que ajusta el resultado del azar en la proporción de la concordancia observada.

La medida estadística “índice de kappa” presenta valores entre -1 y +1, de los cuales un valor cercano a +1 indica mayor concordancia interobservador. Por el contrario un valor de $k=0$ indica una concordancia observada netamente debida al azar. La interpretación del índice de Kappa se valoró a través de la escala

cualitativa mencionada por Landis y Koch (43): Pobre (<0,01), leve (0,01-0,2), aceptable (0,21-0,4), moderada (0,41-0,6), considerable (0,61-0,8) y casi perfecta (0,81-1).

3.7. Aspectos éticos

Las acciones que se realizaron para obtener información de las historias clínicas estuvieron dentro del marco ético profesional, señalados en el documento “Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos” del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) – 1991, y la declaración de Helsinki (44). Además se garantizó la confidencialidad de los datos, considerando la Ley N° 29733 “Ley de Protección de Datos Personales”, por lo que no se requirió el consentimiento informado de los pacientes en estudio. Garantizando que el manejo de la información será utilizado para fines académicos y desarrollo de la investigación. La investigación obtuvo la autorización y apoyo del departamento de estadística e investigación del Hospital Regional de Ica, cumpliendo con las normas internas de la institución.

IV. RESULTADOS

Tabla 1: Porcentaje diagnóstico de fetos con cromosomopatías a través de la translucencia nuchal aumentada. Hospital Regional de Ica, 2018-2019.

| Diagnóstico de fetos con cromosomopatías a través de la translucencia nuchal aumentada | n | % |
|---|----------|----------|
| Si | 32 | 70 |
| No | 14 | 30 |
| Total | 46 | 100 |

Fuente: Historias clínicas Hospital Regional de Ica, 2018-2019.

Tabla 2: Porcentaje diagnóstico de fetos con cromosomopatías a través de la hipoplasia del hueso nasal. Hospital Regional de Ica, 2018-2019.

| Porcentaje diagnóstico de fetos con cromosomopatías a través de la hipoplasia del hueso nasal | n | % |
|--|----------|----------|
| Si | 26 | 56,5 |
| No | 20 | 43,5 |
| Total | 46 | 100,0 |

Fuente: Historias clínicas Hospital Regional de Ica, 2018-2019.

Tabla 3: Nivel de concordancia diagnóstica entre la translucencia nucal aumentada e hipoplasia del hueso nasal en fetos con cromosopatías. Hospital Regional de Ica, 2018-2019.

| Fetos con cromosopatías | | | | | Total | |
|---|--|-------------|-----------|-------------|-----------|--------------|
| Diagnóstico a través de la hipoplasia del hueso nasal | Diagnóstico a través de la translucencia nucal aumentada | | | | | |
| | Si | | No | | | |
| | N° | % | N° | % | N° | % |
| Si | 25 | 54,3 | 1 | 2,2 | 26 | 56,5 |
| No | 7 | 15,2 | 13 | 28,3 | 20 | 43,5 |
| Total | 32 | 69,5 | 14 | 30,5 | 46 | 100,0 |

| Medida de acuerdo | Valor | Error estándar asintótico | T aproximada | Significancia aproximada |
|-------------------|-------|---------------------------|--------------|--------------------------|
| Kappa | 0,633 | 0,113 | 4,469 | 0,000 |

Fuente: Historias clínicas Hospital Regional de Ica, 2018-2019.

V. DISCUSIÓN

La ultrasonografía realizada como tamizaje prenatal durante el primer trimestre de gestación es un método diagnóstico que se aplica en diversos hospitales a nivel mundial por ser un método no invasivo, económico y de fácil acceso a la población en general. Los marcadores ecográficos predictores de cromosomopatías son un tema en constante estudio y desarrollo que cada vez se utilizan más en el ámbito del tamizaje prenatal, entre ellos tenemos principalmente al aumento de la translucencia nucal e hipoplasia del hueso nasal (8). Estos marcadores se analizaron en el presente trabajo de investigación, que tuvo como objetivo general determinar el nivel de concordancia diagnóstica entre la translucencia nucal aumentada e hipoplasia del hueso nasal en fetos con cromosomopatías en el Hospital Regional de Ica, durante el periodo 2018-2019.

El proceso diagnóstico de cromosomopatías en el primer trimestre del embarazo consta de dos fases: una primera donde se evalúan los marcadores ecográficos y bioquímicos para el diagnóstico presuntivo, y una segunda para determinar el diagnóstico definitivo mediante la determinación del cariotipo fetal a través de métodos invasivos como la amniocentesis precoz o biopsia de vellosidades coriales. El presente estudio priorizó el análisis de la translucencia nucal aumentada e hipoplasia de hueso nasal como marcadores ecográficos predictores de cromosomopatías, que fueron confirmadas mediante la determinación del cariotipo fetal (16).

La medición de la translucencia nucal, acompañada de una buena anamnesis para determinar los factores de riesgo y la toma de marcadores bioquímicos en el primer trimestre (Beta-hCG y PAAP-A), puede detectar aproximadamente el 90% de los fetos con Trisomía 21 y otras anomalías cromosómicas mayores. La sensibilidad para la detección de Trisomía 21 utilizando este marcador de forma aislada, puede alcanzar el 60-70% con una tasa muy baja de falsos positivos (38).

Además, una translucencia nucal aumentada puede aportar más información que la relacionada con el cariotipo. Numerosos estudios indican la utilidad de este marcador no sólo para el diagnóstico de cromosomopatías, sino también de malformaciones estructurales, secuencias, displasias, y interrupciones. La

determinación de la TN aporta información pronóstica de carácter general a la gestación, de manera que el grosor se asocia, de manera directamente proporcional, con un pronóstico fetal desfavorable (24).

El término translucencia nucal aumentada, se refiere a la presencia de un pliegue nucal $>3\text{mm}$ y se emplea independientemente de la colección de fluido (septada o no), confinada al cuello o envolviendo al feto por completo. En un trabajo retrospectivo con 223 fetos de 11-13 semanas con translucencia nucal aumentada, se observó una incidencia de aneuploidías del 55% en aquellos con translucencia nucal aumentada (33). Asimismo, Gutiérrez M. (Colombia, 2020) comunicó que la prevalencia de malformaciones cardíacas se incrementa exponencialmente con el grosor de la translucencia nucal (31).

Esta asociación se evidencio en la tabla 1, donde el porcentaje diagnóstico de fetos con cromosomopatías a través de la translucencia nucal aumentada fue del 70%. Estos resultados guardan similitud con lo mencionado por Abib L, et al. (Brasil, 2018) quienes observaron que la translucencia nucal estuvo presente en más del 65% de los casos que participaron en el tamizaje ecográfico (35).

Por su parte, González L, et al. (Cuba, 2015) realizaron un estudio transversal, con el objetivo de comprobar la asociación entre la translucencia nucal aumentada y euploidias, evidenciándose que la translucencia nucal estuvo presente en el 55% de los fetos con aneuploidías (28). Así también, Huamán M, et al. (Lima, 2016) analizaron 400 fetos durante el primer trimestre de embarazo, observándose que los marcadores ecográficos alterados más frecuentes fueron la translucencia nucal (35,8%), hipoplasia de hueso nasal (23%), ductus venoso con onda de velocidad de flujo anormal (8,5%), demostrando así que los marcadores ecográficos como la translucencia nucal y ausencia de hueso nasal tienen gran valor diagnóstico para detectar cromosomopatías (41).

Con respecto al hueso nasal se encontró que inicia su osificación después de la semana 11 de vida intrauterina. Por ultrasonido debe ser analizado entre las 11-14 SEG, mediante un corte medio sagital del feto que incluya solamente la cabeza, la porción superior del tórax y el eje longitudinal del hueso nasal,

perpendicularmente al transductor ultrasónico, con ángulo de inclinación de 90°, su estimación por ecografía debe ser realizada por expertos (41).

En la población de bajo riesgo la presencia o ausencia de hueso nasal es una herramienta insensible de cribado de aneuploidías fetales; pero puede ser de mucha ayuda en la población de alto riesgo, como se evidenció en el presente estudio. El examen del hueso nasal, si se realiza correctamente puede evidenciar ausencia o hipoplasia de estos, lo que ocurre en los fetos cromosómicamente normales en 1% en la población caucásica y alrededor de 10% en los afrocaribeños. El hueso nasal está ausente en 60 a 70% de los fetos con trisomía 21, en alrededor de 50% de los fetos con trisomía 18 y en 30% de los fetos con trisomía 13 (40).

Esta relación se observó en la tabla 2, donde el porcentaje diagnóstico de fetos con cromosomopatías a través de la hipoplasia del hueso nasal fue del 56,5%. Estos resultados guardan parcial similitud con lo mencionado por Huamán M, et al. (Lima, 2016) quienes encontraron que la hipoplasia del hueso nasal fue el segundo marcador ecográfico más frecuente de los casos que presentaron anomalías cromosómicas (41).

A pesar que los estudios nos demuestran la utilidad de la translucencia nucal aumentada e hipoplasia de hueso nasal para el diagnóstico de cromosomopatías, existen algunas limitaciones en ambas pruebas que no las hacen absolutamente precisas, en la práctica asistencial en lo posible se usan ambas pruebas, sin embargo la concordancia entre ellas fortalece el diagnóstico definitivo. En la tabla 3 se determinó que las coincidencias de ambos diagnósticos afirmativos en los fetos con cromosomopatías fue del 54,3% mientras que el 28,3 % coincidieron en descartarlo; pudiéndose afirmar que el nivel de concordancia entre ambos diagnósticos fue considerable ($K=0,633$) y significativo ($p=0,000$).

Esta aseveración se refuerza con el estudio de González L, et al. (Cuba, 2015) donde se comprobó que la ecografía genética alterada es un importante predictor para descartar la presencia de cromosomopatías, al presentar una especificidad y valor predictivo negativo de 99,8% y 99,9% respectivamente (28). Estos resultados guardan similitud con en el trabajo de Abib L, et al. (Brasil, 2018)

donde se analizaron a 2748 gestantes, que fueron evaluadas con marcadores ecográficos como la translucencia nucal, ausencia de hueso nasal e inversión del ductus venoso durante el primer trimestre, observando que tienen un VPP de 30%, un VPN de 92%, así como una sensibilidad y especificidad de 60% y 80% respectivamente (35). Así también, Delgadillo A., (Lima, 2015), analizó a 113 gestantes obteniendo una sensibilidad de 80% y una especificidad de 100%, además de un VPP y VPN de 96% y 100% respectivamente, datos que presentan pequeñas variaciones, dependientes de la capacidad para clasificar y diferenciar anomalías en la ecografía genética por parte del que realiza el examen. Es importante por ello que esta prueba se realice por personal experimentado y capacitado en la misma (42).

Asimismo, este estudio se limita por el tamaño reducido de la muestra en comparación a otros estudios, las ecografías fueron realizadas por varios médicos existiendo así la posibilidad de error como resultado de la variación interobservador, además debido a que se realizó en un solo hospital, los resultados no pueden representar completamente al diagnóstico ecográfico en todo el Perú, la determinación y eliminación de todas estas deficiencias pueden contribuir para disminuir la tasa de errores en próximos estudios referentes a este tema.

Por último, el presente estudio demostró un nivel de concordancia diagnóstica considerable entre la translucencia nucal aumentada e hipoplasia del hueso nasal en fetos con cromosomopatías en el Hospital Regional de Ica, durante el periodo 2018-2019, reconociendo así la utilidad de los marcadores ecográficos como técnicas fiables para la detección precoz de cromosomopatías como la trisomía 21.

VI. CONCLUSIONES

1. El diagnóstico de fetos con cromosopatías a través de la translucencia nucal aumentada en el Hospital Regional de Ica durante el año 2018-2019, fue del 70%.
2. El diagnóstico de fetos con cromosopatías a través de la hipoplasia del hueso nasal en el Hospital Regional de Ica durante el año 2018-2019, fue del 56,5%.
3. El nivel de concordancia diagnóstica entre la translucencia nucal aumentada e hipoplasia del hueso nasal en fetos con cromosopatías en el Hospital Regional de Ica durante el año 2018-2019, fue considerable y significativo.

VII. RECOMENDACIONES

1. Se debe implementar la realización de la ecografía genética teniendo en cuenta los principales marcadores ecográficos como la translucencia nucal y ausencia de hueso nasal en los principales centros de salud, para así poder predecir y diagnosticar de forma oportuna y precoz las cromosomopatías.
2. La ecografía genética debe ser realizada por personal calificado y entrenado en la técnica, para disminuir el error interobservador.
3. Profundizar los resultados obtenidos con investigaciones prospectivas, de seguimiento o de proyección, incluyendo otros métodos diagnósticos no invasivos como los marcadores bioquímicos.

REFERENCIAS

1. Chambe L. Frecuencia y morbi-mortalidad de malformaciones congénitas en recién nacidos vivos en el servicio de neonatología del Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2000 – 2014 [Tesis]. Tacna: Universidad Jorge Basadre Grohmann; 2015.
2. Calderón AB, Rojas MS, Dehesa E. Prevalencia de malformaciones congénitas detectadas al nacimiento en un hospital de segundo nivel en Sinaloa. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2017 [citado 28 de octubre de 2020]; 38(6): 363. Disponible en: <https://n9.cl/bdf8>
3. Vargas P, Mergudich T, Martinovic C, Córdova V, Valdés R, Luna D, et al. Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas: resultado de la experiencia CIMAF - Hospital Dr. Sótero Del Río. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2020 [citado 30 de octubre de 2020]; 85(4): 358-65. Disponible en: <https://n9.cl/r4fqm>
4. World Health Organization. WHO-MCEE methods and data sources for child causes of death 2000-2017 [Internet]. 2017 [citado 27 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://n9.cl/0hfd>
5. Matovelle C, Matovelle P, Martínez FC, Córdova F. Estudio descriptivo: Frecuencia de malformaciones congénitas en pacientes pediátricos del hospital “José Carrasco Arteaga”. *Rev Med HJCA* [Internet]. 2015 [citado 30 de octubre de 2020]; 7(3): 249-53. Disponible en: <https://n9.cl/632hv>
6. Wittekindt B, Schloesser R, Doberschuetz N, Salzmann E, Grossmann J, Misselwitz B, et al. Epidemiology and outcome of major congenital malformations in a large german county. *Eur J Pediatr Surg* [Internet]. 2019 [citado 30 de octubre de 2020]; 29(03): 282-9. Disponible en: <https://n9.cl/0ukp>
7. Ospina JJ, Castro MI, Hoyos LK, Montoya JJ, Porras GL. Factores asociados a malformaciones congénitas: En un centro de tercer nivel región centro occidental - Colombia (ECLAMC). *Rev Med Risaralda* [Internet]. 2018

- [citado 30 de octubre de 2020]; 24(1): 15. Disponible en: <https://n9.cl/u4obt>
8. Rao R, Platt LD. Ultrasound screening: Status of markers and efficacy of screening for structural abnormalities. *Semin Perinatol* [Internet]. 2016 [citado 30 de octubre de 2020]; 40(1): 67-78. Disponible en: <https://n9.cl/5t95>
 9. Silva M, Iglesias M, Moreno L, Llambía L. Detección de defectos congénitos por ultrasonido durante el diagnóstico prenatal. *Revgencom* [Internet]. 2018 [citado 30 de octubre de 2020]; 12(3): 1-4. Disponible en: <https://n9.cl/pgmuo>
 10. Karim J, Roberts N, Salomon L, Papageorgiou A. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 [citado 30 de octubre de 2020]; 50(4): 429-41. Disponible en: <https://n9.cl/b7ra>
 11. Kagan K, Sroka F, Sonek J, Abele H, Lüthgens K, Schmid M, et al. First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 [citado 30 de octubre de 2020]; 51(4): 437-44. Disponible en: <https://n9.cl/e31wb>
 12. Orive N, Reyes E. Impacto del diagnóstico prenatal en la incidencia al nacer de defectos congénitos. *Rev electron Zoilo* [Internet]. 2016 [citado 30 de octubre de 2020]; 41(5): 1-3. Disponible en: <https://n9.cl/cyz6x>
 13. Jacobs M, Cooper SA, McGowan R, Nelson SM, Pell JP. Pregnancy outcome following prenatal diagnosis of chromosomal anomaly: A record linkage study of 26,261 pregnancies. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado 30 de octubre de 2020]; 11(12): e0166909. Disponible en: <https://n9.cl/8wlg>
 14. Varela S, Perez K, Pimentel H, Cruz M, Fernandez M. Marcadores ultrasonográficos como signos predictivos de cromosomopatías en el período fetal precoz. *Rev electron Zoilo* [Internet]. 2016 [citado 30 de octubre de 2020]; 41(5): 1-8. Disponible en: <https://n9.cl/zipdk>

15. Mathur SB, Mukherjee SB. Congenital malformations to birth defects: The Indian scenario. *Indian Pediatr* [Internet]. 2017 [citado 30 de octubre de 2020]; 54(7): 587-8. Disponible en: <https://n9.cl/y85t0>
16. Pardo R, Zavala M, Sanz P, Daher V, Tobella L, Salazar S, et al. Trisomía 9, trisomía 13 y trisomía 18: Resultados del análisis citogenético prenatal, Hospital Clínico Universidad de Chile, años 2000-2017. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2020 [citado 30 de octubre de 2020]; 85(4): 335-42. Disponible en: <https://n9.cl/pgsn>
17. Committee on Practice Bulletins Obstetrics. Practice bulletin No. 163. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 [citado 30 de octubre de 2020]; 127(5): e123-37. Disponible en: <https://n9.cl/ynwy>
18. Wang Y, Cao L, Liang D, Meng L, Wu Y, Qiao F, et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with congenital heart disease: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 [citado 30 de octubre de 2020]; 218(2): 244.e1-244.e17. Disponible en: <https://n9.cl/2r3a>
19. Concepción M, Cortegana J, Zavaleta F, Ocampo C, Estrada L. Factores maternos asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos de un Hospital de Trujillo, Perú. *Rev Cuerpo Med HNAAA*. 2016; 9(2): 99-104. doi: 10.35434/rcmhnaaa.2016.92.128.
20. Dumitru I, Daniela O, Galeva S, Pop L. Non invasive prenatal testing beyond trisomies. *J Med Life* [Internet]. 2019 [citado 30 de octubre de 2020]; 12(3): 221-4. Disponible en: <https://n9.cl/n84w>
21. Lytzen R, Vejlstrop N, Bjerre J, Petersen OB, Leenskjold S, Dodd JK, et al. Mortality and morbidity of major congenital heart disease related to general prenatal screening for malformations. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019 [citado 30 de octubre de 2020]; 290(1): 93-9. Disponible en: <https://n9.cl/tqkz>
22. Edwards L, Hui L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2018 [citado 30 de octubre de 2020]; 23(2): 102-11. Disponible en: <https://n9.cl/76f68>

23. Visconti D, Neri C, De Santis M, Sabusco G, Gratta M, Campagna G, et al. Recurrent miscarriage and fetal congenital malformations: Is there a neglected causal association? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2020 [citado 30 de octubre de 2020]; 248(1): 233-7. Disponible en: <https://n9.cl/3f8ba>
24. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [citado 30 de octubre de 2020]; 3(3): 22-5. Disponible en: <https://n9.cl/cnzld>
25. Ríos OA. El fémur corto no es un buen marcador de síndrome de Down en fetos peruanos. *Rev Peru Investig Matern Perinat* [Internet]. 2017 [citado 30 de octubre de 2020]; 6(1): 59-65. Disponible en: <https://n9.cl/0506>
26. Van MC, Smithies M, Nevo O, Oullet A. Clinical practice guideline on the use of first trimester ultrasound. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2019 [citado 30 de octubre de 2020]; 41(3): 388-95. Disponible en: <https://n9.cl/9qvxw>
27. Vázquez YE, Carrillo LM, Lemus MT. Síndrome de Down y su pesquisa durante el primer trimestre de la gestación. *Rev Cuba Obs Ginecol* [Internet]. 2019 [citado 30 de octubre de 2020]; 45(4): 440. Disponible en: <https://n9.cl/g1iepw>
28. González L, Rodríguez L, García N. Efectividad de la translucencia nucal aumentada en la detección de embarazos con riesgo de cromosopatías. *Medisur* [Internet]. 2014 [citado 30 de octubre de 2020]; 12(1): 63-76. Disponible en: <https://n9.cl/biqj2n>
29. Gazzola LL, Leite HV, Gonçalves GM. Communicating bad news about congenital malformations: bioethical and legal reflections. *Rev Bioética* [Internet]. 2020 [citado 30 de octubre de 2020]; 28(1): 38-46. Disponible en: <https://n9.cl/5n19>
30. Buchelli E. Facing life with a craniofacial congenital malformation. *Index*

enferm. 2017; 26(1): 82-6.

31. Gutiérrez M, Hernández M. Comportamiento de los marcadores bioquímicos y ecográficos implementados en el tamizaje de cromosomopatías durante el primer trimestre de embarazo, en una muestra de mujeres en Bogotá entre el 2014-2018 [Tesis]. Bogotá: Universidad el Bosque; 2020.
32. Rojas B, González I, Tapia A, Lalana M, Guardia L, Arribas T, et al. Incorporación del estudio de ADN fetal en sangre materna al cribado de cromosomopatías. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2015 [citado 30 de octubre de 2020]; 80(3): 236-41. Disponible en: <https://n9.cl/y0g5>
33. García S, Arenas J, Otero MT, Rodríguez B, Llana ÁP. Early fetal ultrasound screening for major congenital heart defects without doppler. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2019 [citado 30 de octubre de 2020]; 233(2): 93-7. Disponible en: <https://n9.cl/sua7j>
34. Palomaki GE, Kloza EM, O'Brien BM, Eklund EE, Lambert GM. The clinical utility of DNA-based screening for fetal aneuploidy by primary obstetrical care providers in the general pregnancy population. Genet Med [Internet]. 2017 [citado 30 de octubre de 2020]; 19(7): 778-86. Disponible en: <https://n9.cl/ycxi>
35. Abib L, Sá R, Peixoto F. First-trimester combined screening test for aneuploidies in Brazilian unselected pregnancies: Diagnostic performance of fetal medicine foundation algorithm. Rev Bras Ginecol e Obs / RBGO Gynecol Obstet [Internet]. 2018 [citado 30 de octubre de 2020]; 40(7): 384-9. Disponible en: <https://n9.cl/1zwk>
36. De Armas J, Horta A, Luna E. Ultrasonido del primer trimestre en gestantes: Causas de su no realización en el Policlínico Contreras, municipio Matanzas. Revgencom [Internet]. 2017 [citado 30 de octubre de 2020]; 12(4): 123-8. Disponible en: <https://n9.cl/c6ue>
37. Paguaga Y. Estudio clínico epidemiológico de malformaciones fetales detectadas por ecografía de pacientes que ingresaron al Hospital Bertha Calderón Roque, Abril 2014 a Enero de 2017 [Tesis]. Managua: Universidad

- Nacional Autónoma de Nicaragua; 2017.
38. Díez G, Bazán M. Pronóstico de la translucencia nucal fetal $\geq 5,5$ mm en Lima, Perú. Rev Peru Ginecol y Obstet [Internet]. 2019 [citado 30 de octubre de 2020]; 65(4): 455-9. Disponible en: <https://n9.cl/fg6b5>
 39. Huamán M, Sosa A, Huamán M, Díaz A. Higroma quístico retronucal como marcador de anomalías cromosómicas en el primer trimestre de la gestación. Rev Peru Ginecol y Obstet [Internet]. 2018 [citado 30 de octubre de 2020]; 64(3): 331-5. Disponible en: <https://n9.cl/o4bq>
 40. Díez G, Bazán MG. Tamizaje prenatal de trisomía 21 en el Perú por medio del test combinado ampliado contingente en el primer trimestre. Rev Peru Ginecol y Obstet [Internet]. 2018 [citado 30 de octubre de 2020]; 64(4): 563-7. Disponible en: <https://n9.cl/675p>
 41. Huamán M, Quiroga MI, Brad S, Huamán MJ. Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas: Biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis para cariotipo fetal. Rev Peru Ginecol y Obstet [Internet]. 2016 [citado 30 de octubre de 2020]; 62(3): 269-77. Disponible en: <https://n9.cl/lbm9>
 42. Delgadillo A. Valor predictivo del diagnóstico ultrasonográfico en la detección de anomalías congénitas más frecuentes en gestantes de 11 a 14 semanas atendidas en la unidad básica de atención primaria de salud - Barranco durante el periodo Enero – Marzo del año 2013 [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015.
 43. Sánchez M, Arias S, Thuissard I. Intervalos de confianza para el coeficiente kappa. Enferm Intensiva [Internet]. 2016 [citado 30 de octubre de 2020]; 27(3): 133. Disponible en: <https://n9.cl/5fpyd>
 44. Manzini JL. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Acta Bioeth [Internet]. 2000 [citado 30 de octubre de 2020]; 6(2): 321-34. Disponible en: <https://n9.cl/4eoz>

ANEXOS

Anexo N°1

Ficha de recolección de datos: Elaborada de acuerdo a la investigación realizada por “Alan Christopher Delgadillo Penadillo” (42).

“Concordancia diagnóstica entre translucencia nucal aumentada e hipoplasia del hueso nasal en fetos con cromosomopatías. Hospital Regional de Ica, 2018-2019”.

Fecha: ___/___/___

1. Edad de la paciente :

20 – 29 30 – 39 40 – 45

2. Nº de hijos:

1 2 3 a más

3. Marcador ecográfico encontrado:

Translucencia nucal Hueso Nasal

4. Ultrasonografía:

Resultado positivo Resultado negativo

5. Resultado de Amniocentesis (Prueba de oro):

Verdadero Positivo Verdaderos Negativos

Falsos Positivos Falsos Negativos

Anexo N°2: Operacionalización de variable

| Variables | Definición conceptual | Definición operacional | Indicadores | Naturaleza de variable | Tipo de escala |
|---|--|--|---|-------------------------------|-----------------------|
| Nivel de concordancia diagnóstica | Es el grado de similitud en que 2 o más observadores, instrumentos, técnicas y métodos están relacionados sobre el mismo evento observado. | Se valoró mediante el índice de Kappa, teniendo en cuenta los siguientes niveles de concordancia según Landis y Koch (43): Pobre (<0,01), leve (0,01-0,2), aceptable (0,21-0,4), moderada (0,41-0,6), considerable (0,61-0,8) y casi perfecta (0,81-1) | <ul style="list-style-type: none"> • Pobre. • Leve. • Aceptable. • Moderada. • Considerable. • Casi perfecta. | Cualitativa | Ordinal |
| Diagnóstico de fetos con cromosomopatías a través de la translucencia nucal aumentada. | Marcador ecográfico de predictor de cromosomopatía definido como la presencia de pliegue nucal mayor a 3mm. | Se consideró la presencia o no de translucencia nucal aumentada, medido entre las 11 a 14 semanas de edad gestacional. | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No | Cualitativa | Nominal |
| Diagnóstico de fetos con cromosomopatías a través de la hipoplasia del hueso nasal. | Marcador ecográfico de predictor de cromosomopatía definido como un hueso nasal igual o menor a 2,5mm. | Se consideró la presencia o no de alteración en el hueso nasal, medido entre las 11 a 14 semanas de edad gestacional. | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No | Cualitativa | Nominal |