

11242



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

RESULTADO PRELIMINAR DE LAS MEDICIONES DEL HUESO NASAL FETAL COMO DETERMINANTE PARA EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE TRISOMIA 21 EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO OD

TESIS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE RADIOLOGIA E IMAGEN

P R E S E N T A

DR. OSCAR ALEJANDRO CONTRERAS LIZARDO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

0351575

TUTOR: DRA. MAGDALENA RAMIREZ ARELLANO
ASESOR: DR. HUGO EDUARDO PELAEZ GONZALEZ



MEXICO, D. F.

AGOSTO 2005



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MEXICO D.F.

AGOSTO 2005

**MEDICION DEL HUESO NASAL COMO DETERMINANTE  
PARA EL DIAGNOSTICO DE TRISOMIA 21 EN PACIENTES  
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO OD**

Análisis de la longitud del hueso nasal y la relación con la edad materna  
en la frecuencia de presentación de trisomía 21.



---

Dr. Juan González de la Cruz  
JEFE DEL SERVICIO DE RADIOLOGIA E IMAGEN



---

Dra. Martha Guevara Rascado  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE RADIOLOGIA E IMAGEN



---

Dra. Guadalupe Guerrero Avendaño  
PROFESORA ADJUNTA AL CURSO UNIVERSTARIO DE RADIOLOGIA E IMAGEN



---

Dra. Magdalena Romáez Arellano  
TUTOR DE TESIS



MEXICO D.F.

AGOSTO 2005

**MEDICION DEL HUESO NASAL COMO DETERMINANTE  
PARA EL DIAGNOSTICO DE TRISOMIA 21 EN PACIENTES  
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

Análisis de la longitud del hueso nasal y la relación con la edad materna  
en la frecuencia de presentación de trisomía 21.

---

Dr. Juan González de la Cruz  
JEFE DEL SERVICIO DE RADIOLOGIA E IMAGEN

---

Dra. Martha Guevara Rascado  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE RADIOLOGIA E IMAGEN

---

Dra. Guadalupe Guerrero Avendaño  
PROFESORA ADJUNTA AL CURSO UNIVERSTARIO DE RADIOLOGIA E IMAGEN

---

Dra. Magdalena Ramírez Arellano  
TUTOR DE TESIS

México D.F. Agosto 2005

**I N D I C E**

Objetivos	5
Justificación	6
Introducción	7
Marco teórico	8
Metodología	27
Recolección de datos	28
Conteo	
Tipo de variables	
Escala	
Material	29
Recursos humanos	
Presentación de datos	
Síntesis	
Análisis	
Resultados	31
Total de casos evaluados	
Frecuencia de edad de presentación	
Discusión	35-36
Observaciones anexas	37
Conclusión	38
Bibliografía	39-40

**Objetivos:**

1. Presentar los resultados preliminares acerca de los valores normales de la longitud del hueso nasal en pacientes del Hospital General de México.
2. Déterminación de las diferencias cuantitativas entre los casos positivos para trisomía 21 y los casos negativos.
3. Evaluar la disposición de los datos obtenidos dentro de la curva de percentiles.
4. Enfatizar que el diagnóstico de las alteraciones fetales y más aún en estadios tempranos, es realizado, siempre en mejor medida, por el médico radiólogo, que tenga conocimientos y experiencia en estos casos.

## JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.

No contamos con información necesaria referente a la longitud del hueso nasal, en los fetos de madres mexicanas que solicitan el servicio en el Hospital General de México O.D. las cuales en su mayoría provienen de un medio socio económico medio-bajo y bajo, constituyendo una muestra representativa de la población mexicana ( zona centro).

Contribuir con información cuantitativa válida que represente a la población mexicana que acude al **Hospital General de México O.D.**

Se desea que este trabajo sea continuado por otras generaciones para obtener datos confiables y apegados al tipo de población de nuestro entorno, para que el médico Radiólogo que se enfrenta al problema de emitir un diagnóstico, sea lo más certero posible, ya que a partir de esto se decide muchas veces el rumbo del embarazo.

## INTRODUCCION.

Toda mujer que se embaraza presenta un riesgo de complicación durante el embarazo, las alteraciones estructurales y las cromosómicas son parte de este riesgo.

La mayoría se presentan durante ese embarazo y se denominan de *novo* y son asociadas a una no disyunción durante la meiosis ovular<sup>(1,2)</sup>.

La literatura internacional revela que la edad materna es el factor predisponente más importante, ya que se ha observado que a mayor edad el riesgo de alteraciones cromosómicas aumenta. En nuestro medio se ha referido la presentación de alteraciones de este tipo en edades más tempranas. Después de los 35 años el riesgo de alteraciones cromosómicas es de 1 en 200 y a los 38 años 1 en 100<sup>(3)</sup>.

La tasa de embarazo en relación a la edad materna se han modificado durante los últimos años y el número de embarazos en mujeres de más de 30 años aumenta cada día. En la década de los setenta, 5% de mujeres embarazadas tenían más de 35 años, con un riesgo de 1 en 200 a la semana 20 de gestación, en ese entonces se optó por ofrecer diagnóstico invasivo (*amniocentesis*) a todas ellas. Sin embargo, bajo esta política sólo se identificó a 30% del total de fetos con trisomía 21, con un riesgo de aborto pos procedimiento del 1%, *de tal forma que por cada feto con trisomía 21 dos fetos se perdían*. En la actualidad con los diagnósticos invasivos aplicados a mujeres de 35 años, se ha observado una sensibilidad del 45%, pero la tasa de aborto posprocedimiento y de frecuencia de trisomía 21 se mantienen fijas, de tal forma que la relación no cambia, las políticas de

selección de la población basadas únicamente en la edad materna **no son aplicables en la actualidad.**

La *edad materna* y la *edad gestacional* representan el riesgo de base de cada mujer embarazada, los diferentes métodos de tamizaje pueden utilizarse para modificar dicho riesgo (4).

Tales métodos de tamizaje son la translucencia nucal, medición del hueso nasal, determinaciones de marcadores bioquímicos como son la fracción beta de gonodotropina coriónica humana ( $\beta$ -GCh) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) así como la biopsia de vellosidades coriales.

En la trisomía 21 la  $\beta$ -GCh se encuentra elevada y PAPP-A se encuentra disminuida, en las trisomías 13 y 18 ambas se encuentran disminuidas.

Utilizando únicamente PAPP-A la sensibilidad es del 40% con 5% de falsos positivos, agregando  $\beta$ -GCh aumenta hasta el 60%.

Al combinar marcadores independientes (tamizaje bioquímico y translucencia nucal) se alcanza una sensibilidad del 80-85% con 5% de procedimientos invasivos realizados.

Al agregar la medición del hueso nasal la sensibilidad aumenta hasta 90% y el número de procedimientos invasivos realizados disminuye hasta 2-3% (5,6).

Informes recientes señalan que la ausencia del hueso nasal en conjunto con la translucencia nucal a las 11-14 semanas mejora la sensibilidad en la selección de casos con cromosomopatía hasta en 92% con 5% de falsos positivos o sensibilidad del 86% con 1% de falsos positivos (7). Este nuevo marcador se encuentra aun en proceso de validación y su impacto debe ser evaluado en una población mayor.

## MARCO TEORICO

### E M B R I O L O G I A D E L A N A R I Z

Las características principales de la cara se desarrollan en las semanas 4 a 8 de gestación, mediante crecimiento, migración y fusión de un número de prominencias que bordean al estomodeo, una invaginación en forma de herradura del ectodermo que marca la localización de la boca.

A la **4ª semanas de gestación**, el estomodeo está bordeado en la parte superior por la *prominencia frontal medial*, a los lados por las *prominencias maxilares* y en la parte inferior por las *prominencias mandibulares*.

La prominencia frontal se compone de ectodermo superficial y una capa fina de mesénquima sobre el prosencéfalo en desarrollo. Este mesénquima deriva en mayor parte de las crestas neurales y no del mesodermo mismo.

Las prominencias maxilares y mandibulares proceden de primer arco branquial.

Cerca de los márgenes laterales de la prominencia frontal se ubican a cada lado un pliegue epitelial denominados *plácodas nasales* (**FIG 1 B-C**).

A la **5ª semanas de gestación**, han aparecido elevaciones en forma de herradura alrededor de las plácodas nasales, de modo que parecen enterradas debajo de la superficie. Estos recesos se conocen como *fosas nasales*. Las ramas mediales de la herradura se designan como *procesos nasomediales*, mientras que las ramas laterales se denominan *procesos nasolaterales*. Los arcos mandibulares aumentan de tamaño y se funden durante la semana 5, formando el labio inferior y las estructuras subyacentes (**FIG. 2 A-B-C**).

Durante la **6ª semana** los procesos nasomediales aumentan de tamaño y se separan entre sí por el marcado agrandamiento de los dos procesos maxilares situados en posición lateral, estos se funden con la prominencia frontal medial para formar la *prominencia frontonasal*. A partir de esta prominencia se formaran los **huesos nasales**, los huesos frontales, la cápsula nasal cartilaginosa, el tercio central del

labio superior, e tercio superior del reborde alveolar superior, incluyendo los incisivos y el paladar primario (**FIG 2 A-B-C**).

En la 7ª semana los procesos nasolaterales se funden con los maxilares para completar el ala nasal de cada lado. Mientras tanto los procesos nasolaterales permanecen abiertos (**FIG 3 A-B-C**).

En la 8ª semana, el labio superior está formado por la fusión de cada proceso nasomedial con el proceso maxilar ipsilateral, seguida por la fusión de los dos procesos nasomediales en la línea media. Esta fusión completa la formación de la columela y el philtrum. La unión de los procesos maxilares y mandibulares forma las mejillas y las comisuras de la boca. Durante esta época reproduce también el descenso de la nariz y la migración medial de las órbitas por encima de la misma.

Las fosas nasales se hacen progresivamente más profundas mediante un engrosamiento similar del tejido superficial adyacente.

El ectodermo sobreyacente a las fosas nasales se funde con el ectodermo situado por encima del estomodeo para formar la membrana buconasal, la desaparición eventual de esta membrana establece la comunicación entre la nariz y la parte superior de la cavidad estomodea.

Las aberturas externas de las fosas nasales se conocen como *orificios externos* y las nuevas aberturas más dorsales en la cavidad se denominan *orificios posteriores* o *coanas primitivas*. Las parejas de orificios nasales y coanas primitivas son separadas progresivamente por el tabique nasal en desarrollo.

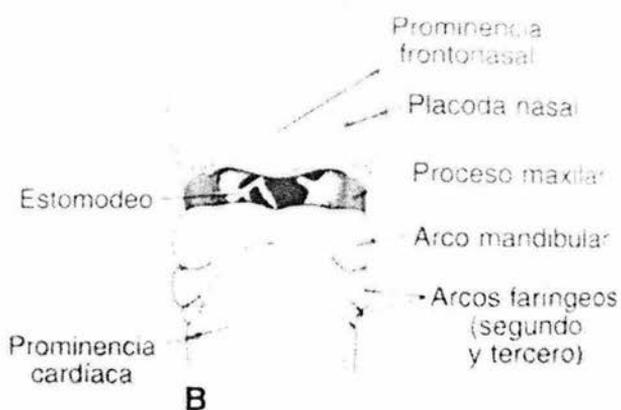
Hacia la mitad del segundo mes de gestación, el paladar secundario subdivide la porción más rostral de la cámara estomodea originada en las cavidades nasal y oral separadas.

Los anaqueles palatinos alargan las cavidades nasales, de forma que las nuevas aperturas posteriores –*coanas secundarias*– se localizan en la unión de la cavidad nasal y la nasofaringe.

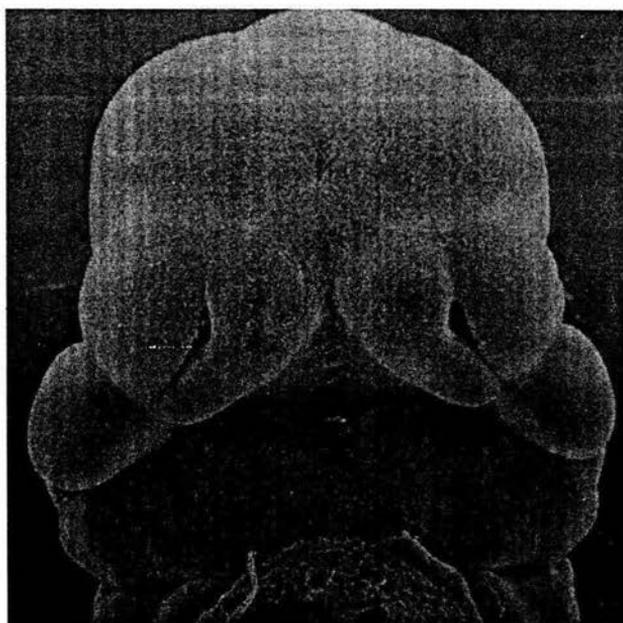
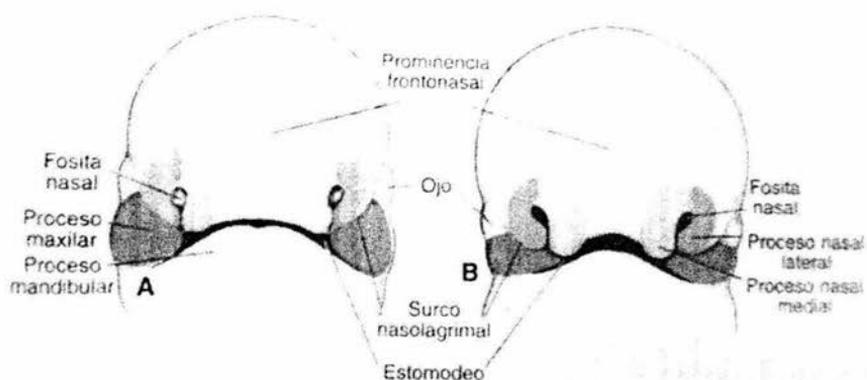
Hacia la 9ª semana se fusionan los procesos palatinos de las tumefacciones maxilares con el tabique nasal a lo largo de su superficie ventral. Así pues, las cámaras nasales izquierda y derecha se separan aproximadamente en la misma época en

la que se produce la separación entre las cámaras nasales y la cavidad oral. En la parte posterior o dorsal, los anaqueles palatinos no se funden con el tabique nasal, si no que forman el paladar blando.

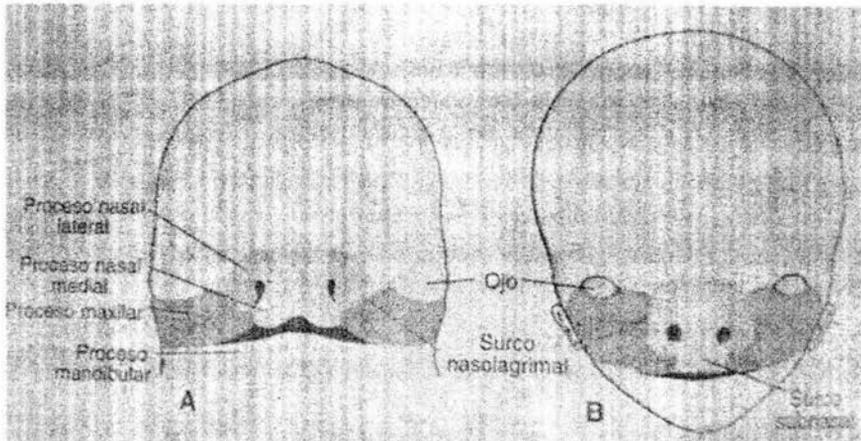
El desarrollo de la cavidad nasal se completa a los 2 meses de vida fetal (8).



**FIGURA 1. B.** VISTA FRONTAL DE UN EMBRION DE 4 SEMANAS Y MEDIA QUE MUESTRA LOS PROCESOS MANDIBULAR Y MAXILAR. SE OBSERVAN LAS PLACODAS NASALES A CADA LADO DE LA PROMINENCIA FRONTONASAL. **C.** MICROFOTOGRAFIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO DE UN EMBRION EN PERIODO SIMILAR AL DE **B.**



**FIGURA 2.** ASPECTO DE LA CARA VISTA DE FRENTE **A.** EMBRION DE **5 SEMANAS** **B.** EMBRION DE **6 SEMANAS**. LOS PROCESOS NASALES SE SEPARAN GRADUALMENTE DEL PROCESO MAXILAR POR MEDIO DE SURCOS PROFUNDOS. **C.** MICROFOTOGRAFIA ELECTRONICA DE BARRIDO DE UN EMBRION DE RATON EN PERIODO SIMILAR AL DE **B.**



**FIGURA 3.** VISTAS FRONTALES DE LA CARA **A.** EMBRION DE 7 SEMANAS. LOS PROCESOS MAXILARES SE HAN FUSIONADO CON LOS PROCESOS NAALES MEDIALES. **B.** EMBRION DE 10 SEMANAS. **C.** MICROFOTOGRAFIA ELECTRONICA DE BARRIDO DE UNN EMBRION HUMANO EN PERIODO SIMILAR AL DE **A.**

## MEIOSIS

La meiosis es la división celular que se produce en la célula germinal para generar los gametos femeninos y masculinos, ovocitos y espermatozoides, respectivamente. Durante la meiosis se efectúan dos divisiones celulares sucesivas, la meiosis I y la meiosis II que reducen el número de cromosomas a un número haploide de 23 (**FIGURA 4**). Igual que en la mitosis, las células germinales femeninas y masculinas (ovocitos y espermatozoides primarios) replican su DNA al comienzo de la primera división meiótica, de forma tal que cada uno de los 46 cromosomas se duplica y queda constituido por dos cromátidas hermanas. Pero, a diferencia de lo que sucede en la mitosis, los cromosomas homólogos se aparean alineados entre sí mediante un proceso denominado sinopsis. El apareamiento es exacto y punto a punto, excepto para la combinación de los cromosomas X-Y. A continuación, los homólogos apareados se separan y queda uno para cada una de las células hijas. Poco tiempo después la meiosis II separa las cromátidas hermanas. Finalmente, cada gameto contiene 23 cromosomas.

Los denominados entrecruzamientos (*cross-overs*) son fenómenos críticos que se producen durante la meiosis I y consisten en el intercambio de segmentos de cromátidas entre cromosomas homólogos apareados (**FIGURA 4**). Los segmentos de cromátidas se rompen y son intercambiados cuando los cromosomas homólogos se separan. Durante la separación de los cromosomas homólogos, los sitios de intercambio permanecen transitoriamente unidos y la estructura cromosómica tiene en estas circunstancias un aspecto similar a la letra X y se denomina quiasma (**FIGURA 4**). En cada meiosis I se producen 30 a 40 entrecruzamientos (1 o 2 por cromosoma), que son más frecuentes entre los genes localizados distantes entre sí en un cromosoma.

Como resultado de las divisiones meióticas, a) la variabilidad genética se incrementa a raíz del entrecruzamiento, que genera una redistribución del material genético, y a causa de la distribución al azar de cromosomas homólogos en las células hijas, y b) cada célula germinal contiene un número

haploide de cromosomas, de modo tal que la fecundación restaura el número diploide de 46 cromosomas.

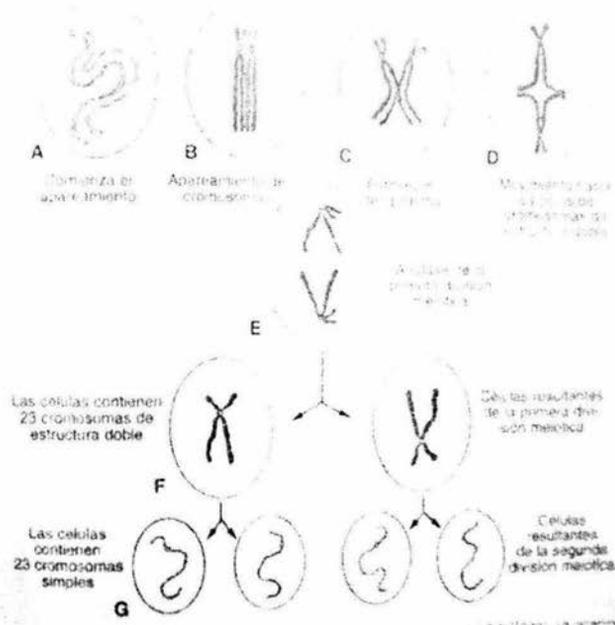
También durante la meiosis un ovocito un ovocito primario da origen a 4 células hijas, cada una con 22 cromosomas más un cromosoma X (fig.). Sin embargo, solo una de estas células llegará a convertirse en un gameto maduro, el ovocito; las otras tres, los cuerpos polares, reciben poco citoplasma y degeneran durante su posterior desarrollo. De forma similar, un espermatozoido primario da origen a 4 células hijas, dos con 22 cromosomas más un cromosoma X y dos con 22 cromosomas más un cromosoma Y (**FIGURA 5**). Pero a diferencia de la formación del ovocito, las 4 células se transformarán en gametos maduros.

La célula somática humana normal contiene 46 cromosomas y el gameto normal 23. Las células somáticas normales son diploides ( $2n$ ), mientras que los gametos normales son haploide ( $n$ ). Las anomalías en el número de cromosomas de pueden originarse durante las divisiones meióticas o mitóticas. En la meiosis, dos miembros de un par de cromosomas homólogos normalmente se separan durante la primera división meiótica, de modo que cada célula hija recibe un número par (**FIGURA 6**). Sin embargo en ocasiones la separación no ocurre (**no disyunción**) y los miembros de un par se mueve hacia una célula (**FIGURA 6**). A causa de la falta de disyunción de los cromosomas, una célula recibe 24 cromosomas y la otra 22, en lugar de recibir ambas los 23 cromosomas normales. Cuando, al producirse la fecundación, un gameto que posee 23 cromosomas se combina con un gameto que posee 23 o 24 cromosomas, resulta un individuo con 47 cromosomas (**trisomía**) o con 45 cromosomas (**monosomía**). La falta de **disyunción**, que tiene lugar ya sea durante la primera o segunda división meiótica de las células germinales, puede afectar cualquier cromosoma autonómico o sexual. La incidencia de anomalías cromosómicas en la mujer, incluida la disyunción, aumenta con la edad sobre todo a partir de los 35 años.

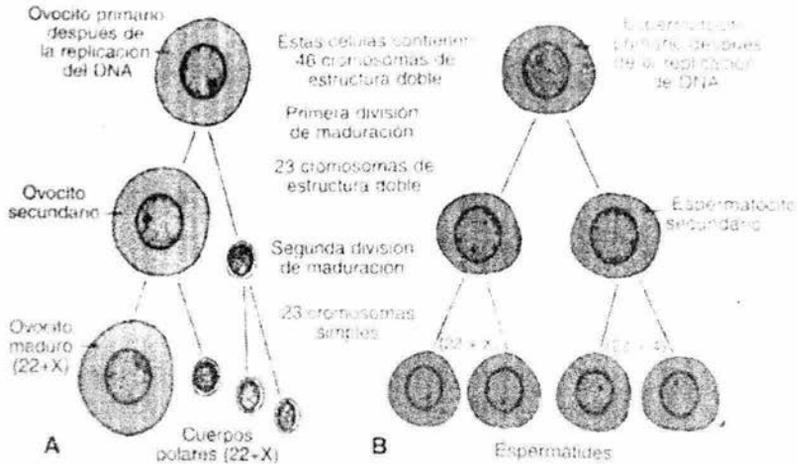
En ocasiones la no disyunción se produce durante la mitosis (**no disyunción meiótica**) en una célula embrionaria durante las primeras divisiones celulares. En tal caso, el resultado es el **mosaicismo**, en el cual algunas células tienen un número anormal de cromosomas y otras son normales.

A veces se producen roturas de cromosomas y partes de un cromosoma se unen a otro. Estas **translocaciones** pueden ser balanceadas, caso en el cual la rotura y reunión se producen entre dos cromosomas, pero no hay pérdida del material genético esencial y los individuos son normales; o pueden ser no balanceadas, y en este caso se pierde parte de un cromosoma con producción de un fenotipo alterado.

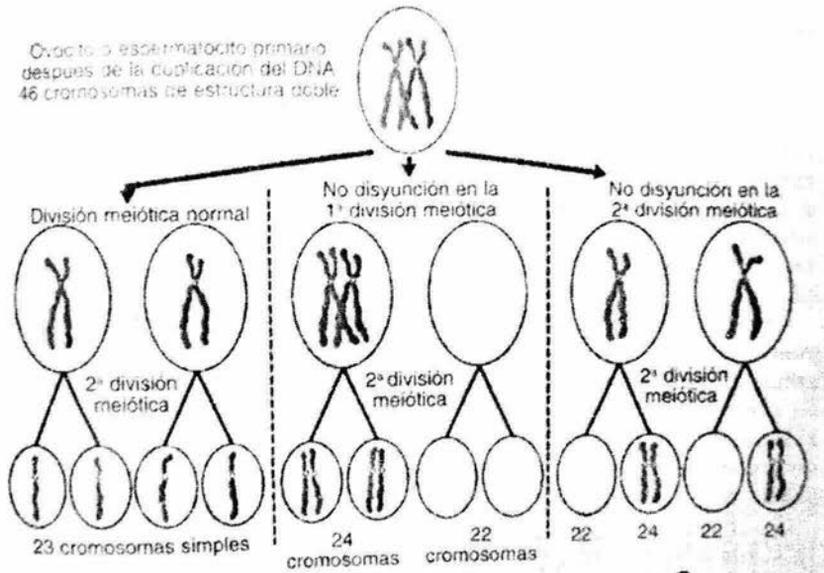
Por ejemplo, las translocaciones no balanceadas entre los brazos largos del cromosoma 14 y 21 durante la primera o segunda división meiótica producen gametos con una copia extra del cromosoma 21, una de las causas del síndrome de Down, (**FIGURA 7**) (12).



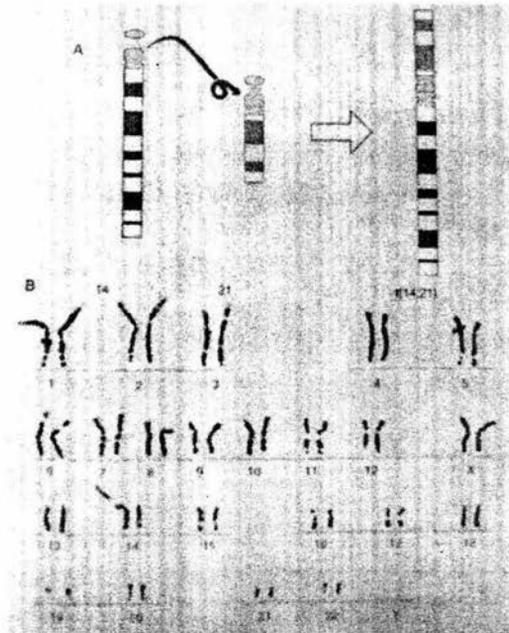
**FIGURA 4.** PRIMERA Y SEGUNDA DIVISION MEIOTICA. **A.** LOS CROMOSOMAS HOMÓLOGOS SE ACERCAN MUTUAMENTE. **B.** LOS CROMOSOMAS HOMOLOGOS SE APAREAN Y CADA MIEMBRO DEL PAR ESTA FORMADO POR DOS CROMATIDAS. **C.** LOS CROMOSOMAS HOMOLOGOS INTIMAMENTE APAREADOS INTERCAMBIAN FRAGMENTOS DE CROMATIDAS. **D.** LOS CROMOSOMAS DE ESTRUCTURA DOBLE SE APARTAN. **E.** ANAFASE DE LA PRIMERA DIVISION MEIOTICA. **F Y G.** DURANTE LA SEGUNDA DIVISION MITOTICA LOS CROMOSOMAS DE ESTRUCTURA DOBLE SE ESCINDEN A LA ALTURA DEL CENTROMERO. AL TERMINAR LA DIVISION, ENCADA UNA DE LAS CUATRO CELULAS HIJAS LOS CROMOSOMAS SON DIFERENTES ENTRE SI.



**FIGURA 5.** FENOMENOS QUE OCURREN DURANTE LA PRIMERA Y SEGUNDA DIVISION DE LA MADURACION. **A.** LA CELULA GERMINAL FEMENINA PRIMITIVA (OVOCITO PRIMARIO) SOLO PRODUCE UN GAMETO MADURO, EL OVOCITO MADURO. **B.** LA CELULA GERMINAL MASCULINA PRIMITIVA (ESPERMATOCITO PRIMARIO) PRODUCE CUATRO ESPERMATIDES, CADA UNA DE LAS CUALES SE CONVIERTE EN ESPERMATOZOIDE.



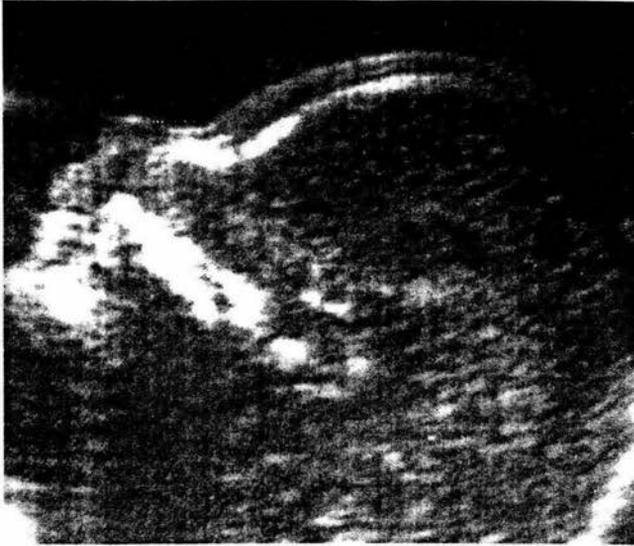
**FIGURA 6.** **A.** DIVISIONES NORMALES DE MADURACION. **B.** NO DISYUNCION EN LA PRIMERA DIVISION MEIOTICA. **C.** NO DISYUNCION EN LA SEGUNDA DIVISION MEIOTICA.



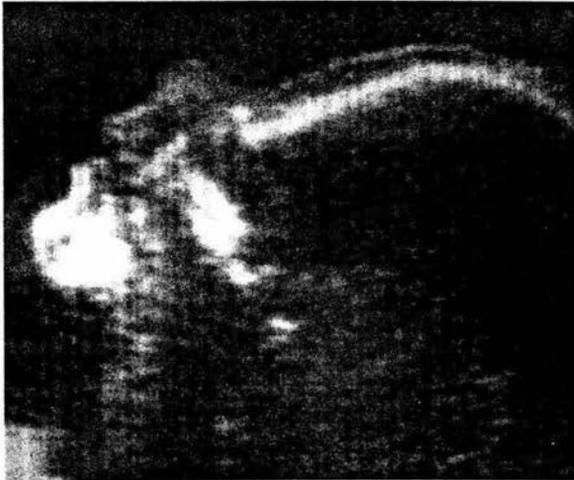
**FIGURA 7. A.** TRANSLOCACION DE LOS BRAZOS LARGOS DEL CROMOSOMA 14 Y 21 EN EL CENTROMERO. **B.** CARIOTIPO DE LA TRANSLOCACION DEL CROMOSOMA 21 EN EL 14, QUE PROVOCA EL SINDROME DE DOWN.



**FIGURA 8.** PACIENTES CON SINDROME DE DOWN.



**FIGURA 9.** FETO DE 20 SEMANAS DEMOSTRANDO HUESOS NASALES NORMALES.



**FIGURA 10.** FETO DE 20 SEMANAS DEMOSTRANDO HIPOLASIA DE LOS HUESOS NASALES.

S I N D R O M E  
D E  
D O W N

Otras anomalías cromosómicas, menos frecuentes, son las trisomías autonómicas (47, + 13; 47, +48) y las ligadas a los cromosomas sexuales (47, XXX; 47, XYY). Los fenotipos de la trisomía 13 como 18 son más severos que los de la trisomía 21, muriendo la mayoría intraútero o bien en la primera infancia debido a la gravedad de las malformaciones. Por otro lado las anomalías ligadas a los cromosomas sexuales pueden pasar inadvertidas e un primer momento, ya que raramente se asocian a anomalías fenotípicas. Otras trisomías son más difíciles de observar, generalmente por su letalidad, que provocan pérdidas en estadios muy tempranos del embarazo (9). El síndrome de Down es la cromosomopatía y la causa genética de retraso mental más común. Su frecuencia es de 1 en 600-750 nacimientos. El 95% es causado por una disyunción no meiótica, del resto de los casos, el 4% son causados por translocación robertsoniana y el 1-2% presentan mixoploidías o mosaicismo. La etiología de la no disyunción cromosómica no esta aún esclarecida, pero un hecho notable, conocido desde hace tiempo es la asociación del síndrome de Down con el aumento de la edad materna, cuando la edad materna se encuentra por debajo de los 20 años el rango es de 1 en 1550, si se encuentra entre 30 y 35 años de edad, el riesgo es del 1 por 1000, por encima de los 40 años el riesgo aumenta 2%. Otro factor de riesgo incluye la historia familiar de anomalías citogenéticas o determinaciones bajas de  $\alpha$ -fetoproteína.

El cuadro clínico esta constituido por braquicefalia, hipertelorismo, epicanto interno, fisuras palpebrales, **puente nasal deprimido**, orejas pequeñas de implantación baja, micrognatia, paladar ojival, macroglosia, por lo cual la lengua esta permanentemente protuida, cuello corto, implantación baja del cabello, más de la mitad de los pacientes presentan cardiopatía congénita siendo la más frecuente el defecto septal interventricular, hipotonía de la pared abdominal y frecuente la hernia umbilical, los miembros torácicos y pélvicos son cortos, la mayor parte de los pacientes presentan la línea o pliegue simiano en las palmas donde

además puede observarse la localización alta del trirradio axial. El ángulo *atd* esta notablemente aumentado. Existe hipoplasia de la falange media del 5.º dedo, lo cual ocasiona clinodactilia, puede haber predominancia de asas o ganchos cubitales en los dermatoglifos, a menudo existe un gancho o asa radial en el 4.º dedo. En los pies se observa el primer espacio interdigital aumentado, arco tibial en el área halucal y pliegue plantar entre el 1.º y 2.º ortejos. Puede encontrarse criptorquidia y fallas del desarrollo sexual. Existe notable hipotonía desde el nacimiento siendo frecuente la ausencia del reflejo de Moro, el paciente presenta desarrollo psicomotor muy lento y el coeficiente intelectual se encuentra a niveles de retardo mental acentuado.

La mayoría de los pacientes fallecen antes de los 3 o 4 años.

El síndrome de Down puede ser diagnosticado *in utero* con una variedad de pruebas actualmente existente en la mayoría de los centros hospitalarios, la amniocentesis y la biopsia de vellosidades coriales son los únicos métodos definitivos, que implican riesgo con potencial daño al feto, 1 en 300 y 1 en 150 respectivamente.

En el primer trimestre se pueden y deben realizar otros tipos de pruebas como son la medición de la translucencia nucal, medición del hueso nasal, determinación sérica de PAPP-A y  $\beta$ -GCh, con rango de detección de hasta 82.2% en algunas publicaciones. Durante el segundo trimestre el análisis bioquímico se basara en determinaciones de alfa-fetoproteína,  $\beta$ -GCh, estriol e inhibina A.

En caso de síndrome de Down la AFP y el estriol se encuentran disminuidos y la  $\beta$ -GCh e inhibina A e encuentran incrementadas, que combinadas con la edad presentan una sensibilidad del 90.5% con falsos positivo de 27.1%.

Al mismo tiempo se realizara examen ecográfico, en busca de anomalías estructurales, que en combinación con lo anterior la sensibilidad aumenta a 95.2% con 45.3% de falsos positivos.

En otras publicaciones al combinar la edad materna, el cuádruple marcador y el USG presentan sensibilidad del 97.6% con 22% de falsos positivos (10-11).

Existen algunos marcadores ecográficos considerados como factores de riesgo para síndrome de Down (10-11).

## ANATOMIA DE LA NARIZ

La parte externa de la nariz tiene en conjunto una forma piramidal. La porción superior o craneal que se une a la frente se llama raíz. El margen libre inferior o caudal se conoce como ápex o punta. El margen superior en la línea media, que está soportado por los **huesos nasales**, se llama puente, y la parte más caudal de la línea media, un reborde ligeramente curvo, se conoce como dorso. Los márgenes nasales laterales o lados tienen caras inferiores redondeadas y expandidas, denominadas alas, que se unen con el labio superior en el surco nasolabial. La parte caudal del tabique nasal medio, junto con las alas nasales, forman los límites de los orificios nasales, que son aberturas externas de la nariz por las que se entra a la fosa nasal o bóveda nasal. La parte inferior del tabique nasal que bordea los orificios y se funde con el surco nasolabial se denomina columela.

Los **dos huesos nasales** suelen ser más estrechos y gruesos en los márgenes nasales, y más anchos y finos en las partes caudales. Las superficies articulares mediales son más anchas en las partes laterales. Las caras posteriores de los **huesos nasales** se proyectan en la línea media hacia atrás y hacia abajo para formar una pequeña cresta que contribuye al tabique nasal. Esta cresta se articula con la apófisis nasal del hueso frontal, la placa perpendicular del etmoides y el cartílago septal de la nariz. En raras ocasiones los **huesos nasales** pueden fundirse en la línea media o faltar y estar sustituidos por una apófisis frontal alargada del maxilar superior. También es infrecuente que los **huesos nasales** sean múltiples (**FIGURA 11**).

En el cráneo desecado, la abertura ósea de la nariz se conoce como abertura piriforme. Los cartílagos nasales laterales se insertan en los bordes superiores de ese orificio. Existen cinco cartílagos nasales principales que forman el soporte fundamental de las regiones laterales e inferior de la nariz. Hay dos cartílagos nasales laterales o superiores, dos cartílagos nasales alares mayores o inferiores y un cartílago medio septal o cuadrangular.

Los cartílagos nasales laterales y septales se suelen fundir en uno sólo, el cartílago nasoseptal.

También existe un número variable de cartílagos menores, incluyendo 2 o 3 cartílagos alares menores y uno o más cartílagos accesorios. Los cartílagos alares están formados por tejido cartilaginoso elástico, mientras que los restantes cartílagos nasales lo están por tejido cartilaginoso hialino (8).

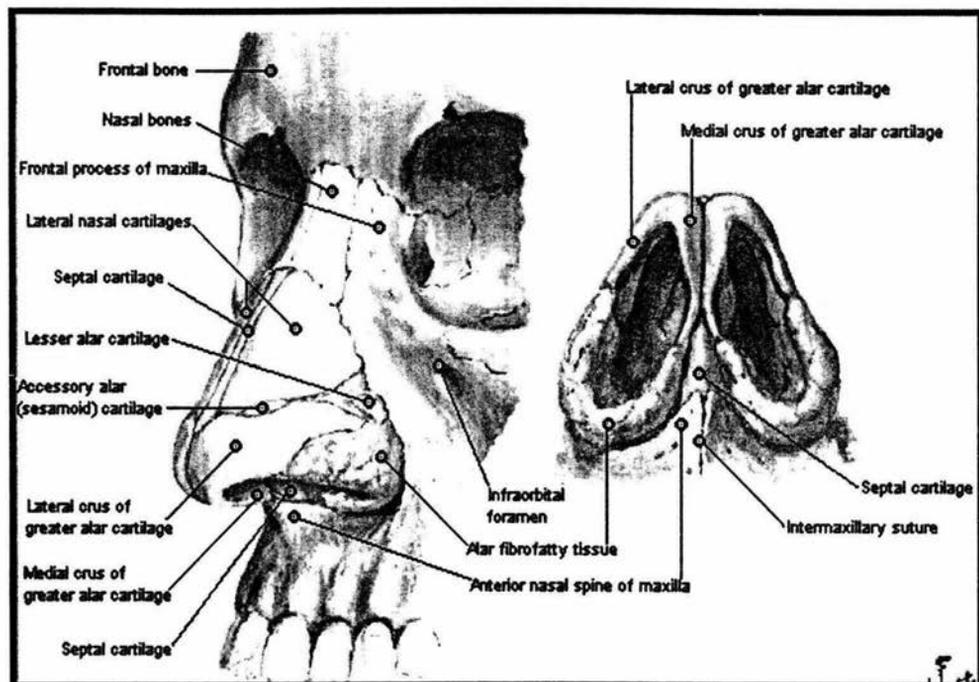


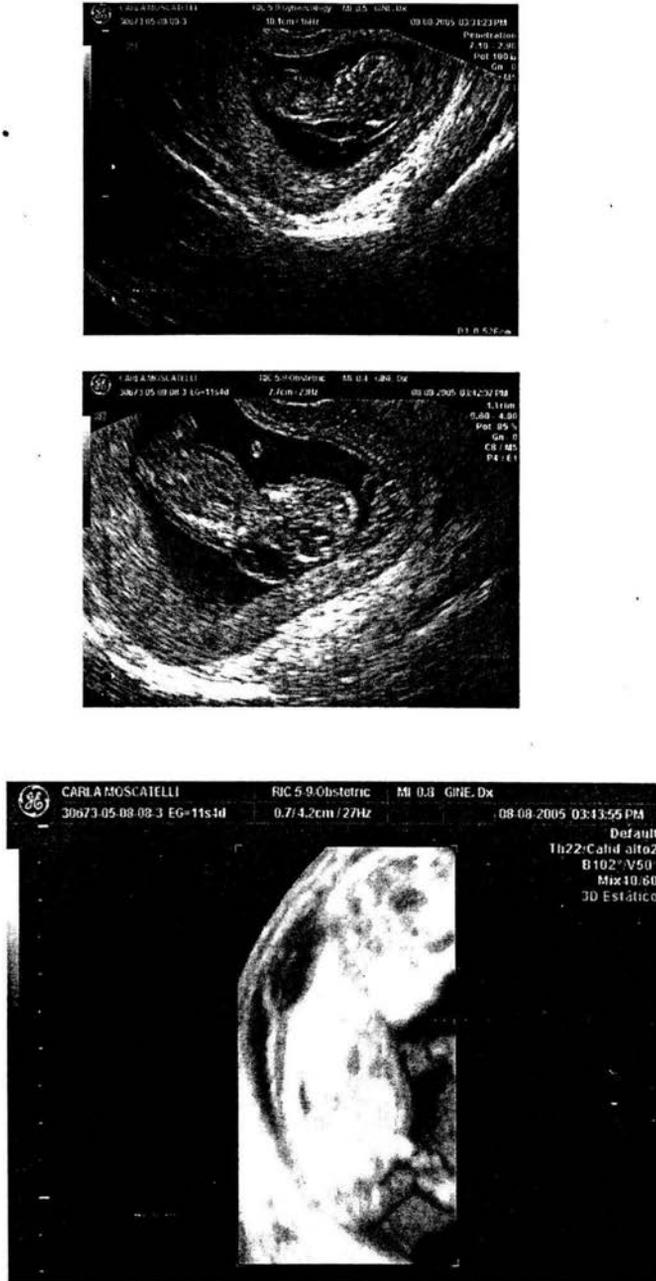
FIGURA 11. ESQUEMA ANATOMICO DE LA NARIZ Y CARTILAGOS NASALES

## HALLAZGOS PATOLOGICOS Y ECOGRAFICOS MÁS FRECUENTES EN LA TRISOMIA 21

	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Higroma quístico</li> <li>*Engrosamiento nucal</li> <li>*Hydrops no inmune</li> <li>*Hidrotórax</li> </ul>
MALFORMACIONES CRANEO FACIALES	<ul style="list-style-type: none"> <li>Braquicefalia</li> <li>Epicantos</li> <li>Nariz Chata</li> <li>*Pabellones auriculares pequeños y de inserción baja</li> <li>Cuello ancho.</li> <li>*Protrusión de la lengua.</li> </ul>
ANOMALIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Ventriculomegalia leve</li> </ul>
MALFORMACIONES CARDIOVASCULARES	<ul style="list-style-type: none"> <li>¥ DSAV</li> <li>¥ DSV</li> <li>¥ DSA</li> <li>¥ DAP</li> </ul>
ANOMALIAS GASTROINTESTINALES	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Atresia duodenal</li> <li>*Atresia esofágica</li> <li>*Atresia anorrectal</li> <li>*Onfalocele</li> <li>*Asas intestinales ecogénicas</li> </ul>
MALFORMACIONES GENITOURINARIAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Criptorquidia</li> <li>*Hidronefrosis leve</li> </ul>
MALFORMACIONES MUSCULOESQUELETICAS.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aplanamiento de los ánulos acetabulares.</li> <li>*Ensanchamiento de los huesos iliacos</li> <li>Manos cortas y anchas</li> <li>*Clinodactilia</li> <li>*Extremidades superiores e inferiores cortas.</li> <li>*Amplia separación entre el 1º y 2º dedos del pie.</li> </ul>

\* DETECTABLE EN ECOGRAFIA PRENATAL

¥ DSA defecto septal atrio ventricular, DSV defecto del sépto ventricular, DSA defecto del septo auricular, DAP Ductus arterioso persistente.



**FIGURA 12. A. Y B. LAS IMÁGENES MUESTRAN PRODUCTOS DE 11 SDG CON TRANSLUCENCIA NUCAL ENGROSADA, EL DIAGNÓSTICO FINAL REVELA TRISOMÍA 21. C. IMAGEN 3D TRASLUCENCIA NUCAL.**

## **HIPOTESIS.**

**H<sub>0</sub>** No existe relación entre la longitud del hueso nasal y la trisomía 21.

**H<sub>1</sub>** Existe relación entre la longitud del hueso nasal y la trisomía 21.

Dado lo anterior es posible que exista relación entre huesos nasales hipoplásicos y el puente nasal deprimido que se presenta en los casos de trisomía 21.

Se esperaría que los casos sin trisomía 21, el hueso nasal sea claramente definido y se puedan establecer curvas de normalidad para la población que representa el Hospital General de México O.D. y con la propuesta de obtener muestras mayores que representen las diferentes zonas u orígenes étnicos del país.

## METODOLOGIA.

- Tipo de estudio.
- Criterios de inclusión y exclusión.
- Recolección de datos.
- Tipos de variables.
- Conteo.
- Escalas de medición.
- Presentación de datos. Gráficos y tablas.
- Observaciones.
- Análisis.

### TIPO DE ESTUDIO.

Se trata de un estudio de cohorte típico en donde se evaluaron en forma prospectiva al grupo de mujeres embarazadas que asistieron al **Departamento de Ultrasonido de Ginecología y Obstetricia en el Hospital General de México OD** desde el mes de Octubre del 2003 al mes de Agosto del 2005.

Se obtuvo en todas ellas mediciones del hueso nasal y la edad gestacional correspondiente y en los casos evaluados se tomó especial interés la edad materna.

### **Criterios de Inclusión.**

Todas las pacientes embarazadas, de cualquier edad que acudieron a diagnóstico ultrasonográfico prenatal.

### **Criterios de Exclusión.**

Aquellos casos en donde la paciente abandonó el hospital, desconociendo el diagnóstico postnatal.

Se excluyeron casos donde existiera patología del embarazo que pudiera representar un sesgo en las mediciones.

Se excluyen casos de malformaciones mayores que pudieran asociarse a cromosomopatías diferentes a la 21, lo cual podría ser el objetivo de otro estudio de investigación y establecer la falta del hueso nasal asociado a otras patologías.

### **TECNICA DE MEDICION.**

Se ubica el polo cefálico del feto buscando una vista lateral en donde se pueda hacer un corte longitudinal, parasagital y ligeramente oblicuo que se oriente en la dirección de cualquiera de los huesos nasales.

### **RECOLECCION DE DATOS y CONTEO.**

La determinación de la longitud del hueso nasal se obtuvo al mismo tiempo en que la paciente se le practicaba el estudio ecográfico prenatal, previa cita o como paciente de urgencias, aun sin expediente o ingreso al hospital, así como las semanas de gestación correspondiente a cada estudio.

Posteriormente con el listado de cada paciente y conociendo previamente la fecha aproximada del término del embarazo (EDD), se solicitó ante el **Departamento de Archivo Clínico de la Unidad 112 Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México**, todos y cada uno de los 154 expedientes que componen este estudio. Para con ello conocer la evolución de cada embarazo, saber si el parto o cesárea fue realizado en el **Hospital General de México**

**OD**, características del producto al nacer y el diagnóstico postnatal del pediatra o neonatólogo en turno para cada uno de todos los nacimientos. Tomando especial interés en aquellas mujeres en edad materna con riesgo o con antecedente de Trisomía 21.

#### VARIABLES.

1. Edad materna, variable discreta
2. Longitud del hueso nasal, variable continua e independiente.
3. Semanas de Gestación, variable discreta.
4. Antecedente de producto con trisomía 21.
5. Positividad para Down, variable dependiente.

#### ESCALAS DE MEDICION.

1. La edad materna se obtuvo en años cumplidos y los intervalos se establecieron en números enteros.

#### INTERVALOS.

- Menores de 14, de 15 a 19, de 20 a 24, de 25 a 29, de 30 a 34 y 35 o más.
2. La longitud de hueso nasal se obtuvo en milímetros utilizando el sistema métrico decimal.

#### MATERIALES.

Ultrasonido THOSHIBA TOSBEE.

Ultrasonido THOSHIBA CAPASSE.

Cámara multiformato para el equipo CAPASSE.

Cámara de papel térmico SONY para el equipo TOSBEE.

Papel térmico SONY UPP-110 (110x20 mm.).

Película radiográfica 10x8" para ultrasonido (cámara multiformato).

Gel ULTRAPHONIC hipoalergénico.

Batas para pacientes y sábanas para camillas.

Cámara fotográfica digital SONY.

Equipo personal de cómputo para elaborar la tesis.

## RECURSOS HUMANOS.

**Médicos Radiólogos de base y adscritos** al ultrasonido de Ginecología y Obstetricia.

**Residentes** de la especialidad de Radiología e Imagen que en su momento se encontraban rotando en el departamento de Ultrasonido de Ginecología y Obstetricia.

**Médicos del servicio de Ginecología y Obstetricia** así como del servicio de **Pediatría** que permitieron observar a los productos o recién nacidos según el caso.

**Personal administrativo** relacionado con el trámite de cada una de las pacientes, así como los que en forma voluntaria permitieron en calidad de préstamo, cada uno de los expedientes , para recabar la información necesaria para competir este trabajo.

## REQUERIMIENTOS PARA LA EVALUACION DE LOS ESTUDIOS.

Todos los pacientes acudieron a los estudio sin ninguna preparación especial, más sin embargo se les aconsejaba no acudir en ayuno y con estudios previos.

Si los hallazgos ultrasonográficos lo ameritaban se les pedía beber líquidos, para obtener llenado vesical.

## RESULTADOS.

Se evaluaron 174 pacientes, se excluyeron 32 pacientes.

Los casos positivos para Trisomía 21 fueron 4.

Se comparó el valor de la longitud del hueso nasal positivo con el grupo de edad al que corresponden y se menciona su relación en la siguiente tabla.

Para conocer la significancia estadística que permitiera la eliminación nula ( $H_0$ ) se realizó el análisis estadístico con la prueba de **U-de Mann Whitney**.

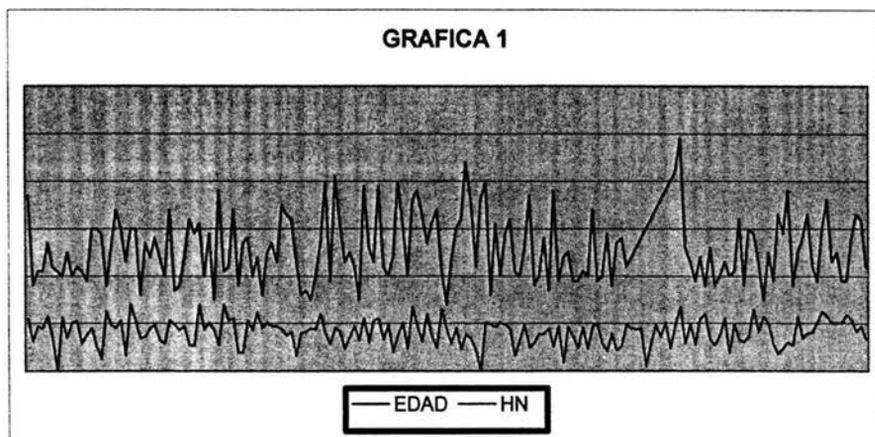
La selección de esta prueba estadística fue establecida al obtener un sesgo y curtosis diferentes (*GRUPO NORMAL*,  $S = -10645721$ ,  $C = -0.51035763$ , *GRUPO ANORMAL*  $S = -1.1469784$ ,  $C = -2.0763043$ ) al de la curva normal y así poder respaldar las diferencias entre el grupo con T21 contra el grupo normal encontrados. (**S= SESGO, C= CURTOSIS**).

Con lo anterior se **aceptó** que si hay diferencia estadísticamente significativamente entre la longitud del hueso nasal de los casos de trisomía 21 contra los del grupo normal, siendo menor el promedio para el grupo afectado. Las características de los dos grupos se exponen en la tabla 1.

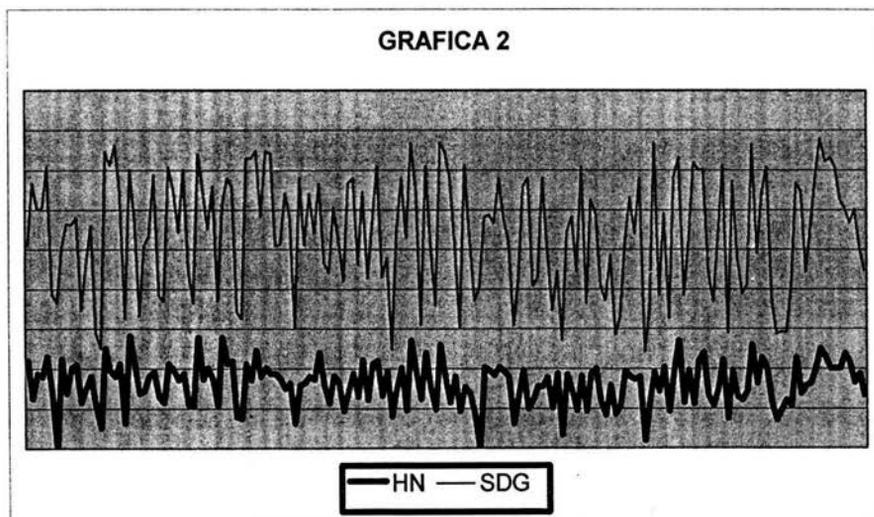
La dispersión de los casos se muestra en la **grafica 2 y 3**.

A la semana 12.4 no se encontró ningún caso dentro del grupo normal que tuviera un hueso nasal menor a 1.7 mm. A las 16 semanas no se encontró ningún caso dentro del grupo normal que midiera menos de 3.2 mm. y del grupo patológico todos los casos se encontraron por debajo de 1.1 mm.

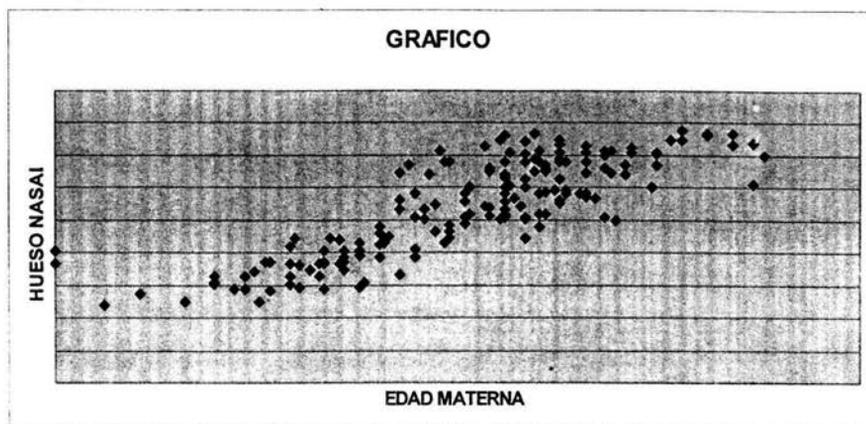
## TABLAS Y GRAFICAS.



**GRAFICA 1.** SE OBSERVA LA RELACIÓN ESTRECHA ENTRE LA EDAD MATERNA Y LA LONGITUD DEL HUESO NASAL. (HN: HUESO NASAL, EDAD: EDAD MATERNA). LOS DATOS FUERA DE LA GRAFICA DE HN, REPRESENTAN LOS CASOS DE DOWN.



**GRAFICO 2.** LA GRAFICA EXPONE LA DISTRIBUCION DE LOS DATOS DE HN CONTRA SDG. EXISTEN 4 DATOS FUERA DE LA GRAFICA QUE REPRESENTAN LOS CASOS DE SOWN.



**GRAFICO 3.** GRAFICA DE DISTRIBUCION DE PUNTOS.

**TABLA 1.**

EDAD MATERNA	HN	SDG	VALOR NORMAL DE REFERENCIA PARA LAS SDG.
21	0	18.3	5 a 6 mm.
37	0	34	11 a 12 mm.
36	0	20.2	6 a 7 mm.
30	1	12.1	8 a 9 mm.

**TABLA 1.** CASOS DOWN

**TABLA 2.**

	EDAD MAT.	HN	SDG
<b>MODA</b>	20	9	34
<b>MEDIANA</b>	25	8.7	28
<b>MEDIA</b>	26.1098266	8.1300578	27.0947977
<b>SD</b>	7.1255001	2.76956434	7.32060858
<b>VARIANZA</b>	50.7727517	7.67048662	0.25142857

**TABLA 1.** DATOS GLOBALES DE LOS 174 CASOS ESTUDIADOS.

TABLA 3.

EDAD MATERNA	HN	SDG	VALOR NORMAL DE REFERENCIA PARA LAS SDG.
21	0	18.3	5 a 6 mm.
37	0	34	11 a 12 mm.
36	0	20.2	6 a 7 mm.
30	1	12.1	8 a 9 mm.

TABLA 2. NUMERO DE CASOS DE TRISOMIA 21 POR GRUPO ETARIO.

TABLA 4.

GRUPO ETARIO	14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-40	+40
NUMERO CASOS	1	31	52	34	31	20	4
RANGO HN (mm)	8.9	4-12.4	1.7-13.9	2.6-13	3.6-14.1	4.7-3.5	7.7-13.5
INCIDENCIA DE DOWN	0	0	1	0	1	2	0

## DISCUSION.

- 1) Lo anteriormente expuesto refleja en forma tajante, que la detección oportuna de los factores de riesgo para trisomía 21 en el primer y segundo trimestre, son vitales para varios aspectos, desde el manejo del embarazo, ahora ya de alto riesgo, el tratamiento médico y/o quirúrgico oportuno y eficaz, así como la expectativa de vida para el recién nacido, si olvidar el impacto socio económico que esto implica.
- 2) Se resalta que el diagnóstico ecográfico para cualquier tipo de estudio, desde el más simple hasta el más complejo, sin dejar de tomar en cuenta alteraciones funcionales o cromosómicas, o de cualquier otro tipo, siempre descansara en la experiencia de manos adiestradas y el conocimiento embriomorfofuncional adquirido con el paso de los años sin olvidar conocimiento de la patología.
- 3) Como se mencionó previamente la determinación de **la longitud del hueso nasal es una variable aún en estudio**, que necesita la valoración de poblaciones más grandes, ya que en otras publicaciones y en esta se ha observado que en conjunto con los otros factores independientes elevan la sensibilidad y especificidad. Se continuara con la recolección de casos para aumentar la muestra.
- 4) La idea central a futuro es tener un parámetro viable para la población mexicana que ayude a tener información significativa del riesgo de que un producto sea portador de una trisomía 21, en especial para aquellos casos en donde por ignorancia de la paciente o del medio medico que la atiende se haya omitido la medición oportuna a las 11 semanas de la translucencia nucal.

- 5) Estos problemas de etiología multifactorial causaron retraso en la atención especializada del embarazo, debido a esto no fueron evaluadas a la semana 11 de gestación, para así determinar la translucencia nucal y medición del **hueso nasal**, sin olvidar los marcadores bioquímicos, perdiendo la oportunidad de un diagnóstico precoz y oportuno, esto hace referencia a que la medición del hueso nasal en cualquier parte del embarazo permitiría determinar cierto grado de sospecha.
- 6) De los casos positivos solo 1 se interrumpió. De los restantes sobresale el caso diagnosticado a la semana 34 en donde definitivamente solo resulto ser informativo, ya que no se logro modificar el curso del embarazo.
- 7) Proponemos la medición del hueso nasal a la semana 16 junto a los marcadores bioquímicos.
- 8) Se requieren mayores cantidades de casos, para elaborar tablas de percentil es para la población mexicana.
- 9) Proponemos estudios posteriores en los casos positivos de trisomía 21 para establecer si pudiera existir diferencia entre el hueso nasal del grupo de baja penetrancia (mosaico) de aquellos con alta penetración de este síndrome.

## OBSERVACIONES ANEXAS AL TRABAJO DE INVESTIGACION.

Al estudiarse los datos obtenidos se observa que 4 pacientes de los 173 incluidos (2.31%), obtuvieron diagnóstico postnatal (en este Hospital) de trisomía 21. De estos 4 casos, 1 (25%) tenían antecedente previo de recién nacido con síndrome de Down, 1 (25%) se diagnóstico con probable trisomía 21 por ecografía en el servicio de USG de Ginecología y Obstetricia y 3 de ellas tenían más de 37 años. Todas ellas presentaron la longitud del hueso nasal fetal por debajo del promedio en comparación con el obtenido para el resto de las determinaciones, tomando en cuenta cada edad gestacional en particular.

Las pacientes con edad materna como factor de riesgo principal para trisomía 21, **no habían recibido** atención médica profesional desde el inicio de su embarazo, por diferentes causas (falta de tiempo, problemas económicos para pagar el monto del estudio, negativa al ser evaluadas y exploradas por personal médico masculino, negativa sin causa aparente, etc....). Esto obligo a que las pacientes tuvieran que recurrir a instancias particulares, lugares donde la calidad y desempeño de los profesionales en la salud se desconoce, estos lugares ofrecían "paquetes en donde se incluía la consulta médica, estudios de laboratorio y gabinete (USG) a precios módicos.

Posteriormente las pacientes asistían a centros de concentración hospitalaria, debido a los malos tratos, consulta deficiente, la resolución del embarazo o por que así lo indicaba su médico tratante.

Con lo anterior descrito solo 39/173 (22.54%) han recibido atención médica y/o quirúrgica para la resolución del embarazo en este Hospital, 43/173 (24.85%) de las pacientes esta en espera de la resolución de su embarazo y el resto que representa una incidencia de 82/173 (47.39%) fueron atendidas en otros lugares, de estas el 63.41% (52 pacientes) regresaron nuevamente al Hospital General de México O.D. para recibir consulta médica en estadio de puerperio inmediato y el resto 30/82 (36.58%) en estadio de puerperio tardío.

## **CONCLUSION.**

La longitud del hueso nasal es un criterio morfométrico fiable para determinar riesgo de trisomía 21, lo ideal es su uso racional y en asociación con otros marcadores.

Es muy útil para aquellos casos en que se omitió la medición trans nucal a la semana 11 o 12.

Considerando que el triple o cuádruple marcador se realiza a la semana 16, se debe realizar un ultrasonido dirigido a la búsqueda de este dato.

Nuestro resultado preliminar contribuye objetivamente a reforzar las hipótesis de que si hay diferencias de longitud del hueso nasal en los fetos con trisomía 21.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**BIBLIOGRAFÍA.**

1. Bonthron D, Fitz Patrick D, Porteous M, Trainer A. *Chromosome Abnormalities in: Clinical Genetics. A case-based approach.* 1<sup>st</sup> Ed. London WB Saunders 1998 pp 22-26.
2. Hernández A. E.; García C. R. *Diagnóstico prenatal en el primer trimestre.* Ginecol Obstet Mex. 2002; 70: 607-612.
3. Szabo J, Gellen J, Szemere G. *First-trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 an under 35 years of age.* Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5: 161-3
4. Nicolaides KH. *Screening for fetal chromosomal abnormalities: need to changes the rules.* Ultrasound Obstet Gynecol 1994; 4: 353-4.
5. Brambati B, Tului L, Bonnacchi I, Schrimarker K, Susuki Y. *Serum PAPP-A and free beta-hGC are first trimester screening markers for Down syndrome.* Prenat Diagn 1994; 14:1043-7.
6. Howard C. *Biochemical screening for Down syndrome.* Eur J Gynecol Reprod Biol 2000; 92: 97-101
7. Cicero S, Curcio P, Nicolaides KH. *Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study.* Lancet 2001; 358: 1665-7
8. Peter M Som et al.: *Radiología de cabeza y cuello.* Mosby. 1993. pp 1-6, 52-54
9. Rumack C .M. *Diagnóstico por ecografía.* 2 Ed. Vol. 2 pp 1178-1180.
10. Healthier Lanphere CCIV. *Radiology Clerkshp-* January 2003.
11. Palacios T.J., Games T.J. *Introducción a la Pediatría,* sexta Ed, 1998, pp 64-638.
12. T.W. Sadler. *Embriología médica.* Ed panamericana pp 6-13, 410-412.
13. Requena J.F. *Valor de la translucencia nucal (TN) en el diagnóstico precoz de las cromosomopatía fetales.* Neont. Buenos Aires. 200; 1:1-6.
14. Boschert S. *Short fetal nasal bone tied to 35% rise down risk First Trimester.* Ob/Gyn News, Feb 1, 2003.

15. S. Cicero, J.D. Sonek, .H. Nicolaides. *Nasal bone hipoplasia in trysomy 21 at 15-22 weeks*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:15-18.
16. Minder s., Gloning K.P. *Fetal nasal bone in trisomy 21*. *Ultrasound in Obstretics and Gynecology* 2003; 22:16.
17. Rembouskos G., Cicero S., Nicolaides K.H. *Assesmente of the fetal nasal bone at 11-14 weeks of gestation by thee-dimensional ultrasound*. *Ultrasound in Obstretics and Gynecology* 2004; 23,3: 23.
18. Wesley L., Gregory R. *Nasal bone evaluation in fetus with Down syndrome during the second and third trimesters of pregnancy*. *Journal of ultrasound Med* 22:55-60.
19. Salynn B. *Fetal nasal bone predicts Down syndrome*. *Web MD Health* 2002:1