
TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina

Curso 2022/2023

“Análisis del macizo facial en el primer trimestre de gestación y detección precoz de anomalías faciales”

Autora:

Alicia Álvarez García

Tutores:

Dr. Walter Plasencia Acevedo

Dra. Nieves Luisa González González

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Hospital Universitario de Canarias

Colaboradores:

Dr. Enrique González Dávila

Dra. Tania de Ganzo Suárez

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	4
3. INTRODUCCIÓN	5
3.1 Diagnóstico Prenatal de defectos congénitos.....	5
3.2 Fisuras faciales.....	7
3.3 Diagnóstico prenatal de las fisuras faciales	10
4. OBJETIVOS.....	13
5. HIPÓTESIS	14
6. MÉTODOS.....	14
6.1 Material y métodos	14
6.2 Criterios de inclusión	15
6.3 Criterios de exclusión	15
6.4 Recogida de datos	15
6.5 Análisis estadístico	16
6.6 Limitaciones del estudio	17
6.7 Aspectos éticos	17
7. RESULTADOS.....	18
7.1 Comparativa en función del resultado del embarazo.....	18
7.2 Comparativa en función de si presenta malformación.....	19
7.3 Grupo que presenta malformaciones faciales	22
8. DISCUSIÓN.....	26
9. CONCLUSIONES	28
10. ¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?.....	29
11. BIBIOGRAFÍA	30
12. FIGURAS	33
13. TABLAS.....	33
14. ANEXO	34

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El labio leporino y la fisura palatina son unas de las malformaciones congénitas más comunes que afectan al área orofacial. Generalmente, el diagnóstico prenatal de esta patología se realiza en el segundo y tercer trimestre de gestación, basado en la visualización de la cara y la cabeza fetal realizando cortes sagitales, coronales y axiales.

OBJETIVOS: Analizar la capacidad ultrasonográfica de la ecografía del primer trimestre de gestación para el análisis de estructuras faciales empleando el mismo protocolo para la visualización por planos y volúmenes del macizo facial.

MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en un grupo de 5038 gestantes a las que, entre el 1 de marzo de 2011 y el 28 de febrero de 2023, un único ecografista les realizó el control ecográfico sistemático del primer trimestre en el Hospital Universitario de Canarias o en el Hospital Universitario Hospiten.

RESULTADOS: La frecuencia de malformaciones fetales diagnosticadas ecográficamente en el grupo de 5038 gestantes fue del 3.6% (181 casos), el 58.6% de ellas (106 casos) se detectaron durante la ecografía del primer trimestre. Se registraron 10 casos de malformaciones orofaciales (labio leporino/fisura palatina), lo que supone un 5.5% del total de malformaciones diagnosticadas. La totalidad de las malformaciones orofaciales registradas se diagnosticaron en la exploración ecográfica del primer trimestre (100%).

CONCLUSIÓN: El examen ecográfico realizado en el primer trimestre de embarazo es una técnica eficaz para diagnosticar las malformaciones orofaciales fetales (labio leporino/fisura palatina), si quien lo realiza es un ecografista experto y se sigue sistemáticamente el protocolo establecido para la visualización anatómica del macizo facial por planos y volúmenes.

Palabras clave: Labio leporino, fisura palatina, fisuras orofaciales, diagnóstico prenatal, ecografía del primer trimestre.

2. ABSTRACT

INTRODUCTION: Cleft lip and palate (CL/P) are among the most common congenital malformations affecting the orofacial area. Typically, the prenatal diagnosis of this condition is made in the second and third trimesters of gestation, based on the visualization of the fetal face and head through sagittal, coronal, and axial scans.

OBJECTIVES: To analyze the ultrasound capacity of the First Trimester ultrasound study for the analysis of facial structures and study its usefulness in the early diagnosis of facial clefts.

METHODS: This is an observational, descriptive, and retrospective study based on a group of 5038 pregnant women who attended First Trimester ultrasound examinations with the same sonographer at the University Hospital of the Canary Islands and the Hospiten University Hospital from March 2011 to February 2023.

RESULTS: The study includes a total of 5038 records. Out of 181 patients (3.6%), some form of malformation was diagnosed, with 58.6% (106) of them described during the First Trimester ultrasound examination. Among the group of malformations, it was observed that 10 fetuses (5.5%) presented facial malformations, all of which were diagnosed in the first trimester.

CONCLUSION: The diagnosis of CL/P can be made from the First Trimester ultrasound examination following an established protocol for the anatomical visualization of the facial structures through planes and volumetric imaging performed by an expert sonographer. With the development of new ultrasound protocols, the early detection rate of orofacial clefts has significantly increased in recent years.

Keywords: Cleft lip, palate, orofacial clefts, prenatal diagnosis, First Trimester ultrasound.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Diagnóstico Prenatal de defectos congénitos

Los defectos congénitos se definen como: “cualquier anomalía del desarrollo morfológico, estructural, molecular o funcional que esté presente al nacer, aunque pueda manifestarse más tarde, pudiendo ser externa o interna, única o múltiple, hereditaria o no, familiar o esporádica” [1]. Las malformaciones congénitas conforman el grupo más importante representando el 60% de los defectos congénitos, cuya prevalencia mundial al nacer es de alrededor del 2-3% [2].

En la mayoría de los casos la etiología es desconocida, aunque se pueden asociar a diversos factores: ambientales (infecciones, tóxicos, fármacos teratógenos, radiación); genéticos; dietéticos (déficit de folato, ...). En consecuencia, el índice de anomalías varía en función del desarrollo socioeconómico de cada país, constituyendo una causa importante de mortalidad infantil, enfermedad crónica y discapacidad en países de ingresos bajos y medios, en los que las gestantes carecen de acceso suficiente a alimentos y pueden tener mayor exposición a factores que aumentan la incidencia de un desarrollo prenatal anormal, en especial el alcohol y las infecciones [3].

La mejora progresiva de las herramientas diagnósticas y terapéuticas en las últimas décadas, han contribuido a una mejor identificación y reducción de la morbimortalidad a largo plazo de estos pacientes, y debido a su creciente expectativa de vida, las malformaciones congénitas representan actualmente un gran problema en los servicios de salud por la cantidad de recursos que se necesitan para la asistencia multidisciplinaria [2].

El Diagnóstico Prenatal engloba todas aquellas acciones diagnósticas encaminadas a descubrir defectos congénitos durante la gestación con la finalidad de diagnosticarlos con la mayor precocidad posible o bien establecer la ausencia de este [1]. Se incluyen en este proceso la estimación de riesgos de anomalías cromosómicas mediante el cribado en gestaciones de bajo riesgo o el asesoramiento genético en gestaciones de alto riesgo y los procedimientos diagnósticos invasivos para poder realizar estudios citogenéticos [4].

El screening combinado ecográfico y bioquímico del primer trimestre es el método de elección en nuestro medio y consiste en la estimación de las probabilidades a partir del riesgo inherente a la edad materna, modificado por la desviación encontrada en los marcadores ecográficos y bioquímicos de primer trimestre. El grupo de riesgo para las malformaciones congénitas lo constituyen el 100% de las mujeres embarazadas, dado el carácter primordialmente esporádico de dichas malformaciones [1,4].

La medición de la translucencia nucal (TN) se ha identificado como un claro marcador de aneuploidías (particularmente de Trisomía 21) durante la ecografía del primer trimestre entre las 11-14 semanas de gestación [5]. Se define como el espacio subcutáneo que existe entre la piel y los tejidos blandos que cubren la nuca del feto. Aunque su aumento suele asociarse con anomalías cromosómicas, se ha demostrado que también es un marcador de malformaciones fetales y síndromes genéticos [6].

Para determinar si la translucencia nucal está aumentada, es necesario tener en cuenta la edad gestacional determinada por la longitud cráneo-caudal (CRL), y el valor de la TN tiene que ser igual o superior al percentil 95. El percentil 99 se encuentra alrededor de 3,5 mm para todas las edades gestacionales [6].

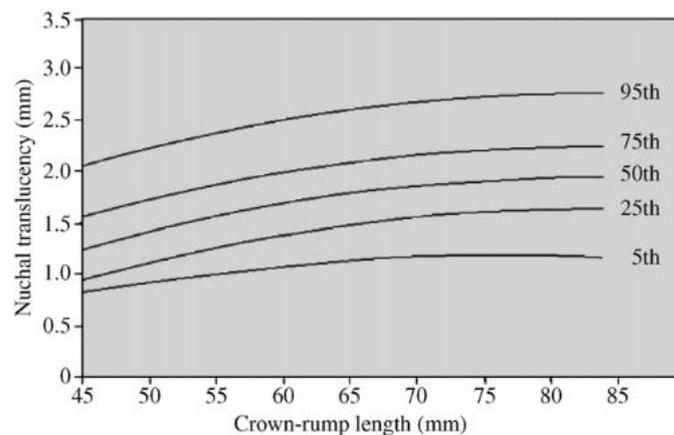


Figura 1. TN (mm) según la edad gestacional medida por el CRL (mm). K.H. Nicolaides, N.J. Sebire and R.L. Snidjers. The 11–14 weeks scan, Parthenon Publishing (1999), pp. 1525-1529. [7]

Tabla 1. Relación entre el grosor de la translucencia nuchal y la prevalencia de defectos cromosómicos, aborto espontáneo o muerte fetal, y anomalías fetales graves. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(4):1005–21 [5].

TN	Defectos cromosómicos	Muerte fetal	Anomalías fetales graves	Vivo y sano
Percentil <95	0,2%	1,3%	1,6%	97%
Percentiles 99-95	3,7%	1,3%	2,5%	93%
3,5-4,4 mm	21,1%	2,7%	10%	70%
4,5-5,4 mm	33,3%	3,4%	18,5%	50%
5,5-6,4 mm	50,5%	10%	24,2%	30%
>6,5 mm	64,5%	19%	46,2%	15%

3.2 Fisuras faciales

El labio leporino y la fisura palatina (LL/FP) son unas de las malformaciones congénitas más comunes que afectan al área orofacial, cuya incidencia mundial es de 1 por cada 700 nacidos vivos (alrededor de 220.000 casos nuevos por año) con una amplia variación según el área geográfica y el grupo étnico [8].

El LL/FP se asocia frecuentemente a otras anomalías del desarrollo y en algunos casos se presentan como parte de un síndrome genético. El LL/FP combinado representa el 45% de todas las hendiduras, mientras que, el LL aislado comprende alrededor del 25%, y el porcentaje restante corresponde a la FP aislada (30%) (Figura 2). Además, las hendiduras unilaterales son más comunes que las hendiduras bilaterales con una proporción de 4:1, y alrededor del 70% de las hendiduras unilaterales ocurren en el lado izquierdo. Se observa con más frecuencia y de forma más grave el LL en niños que niñas, mientras que la FP es más frecuente en niñas, sin embargo, no se conoce todavía qué mecanismos llevan a la determinación del LL/FP en ambos sexos [9].

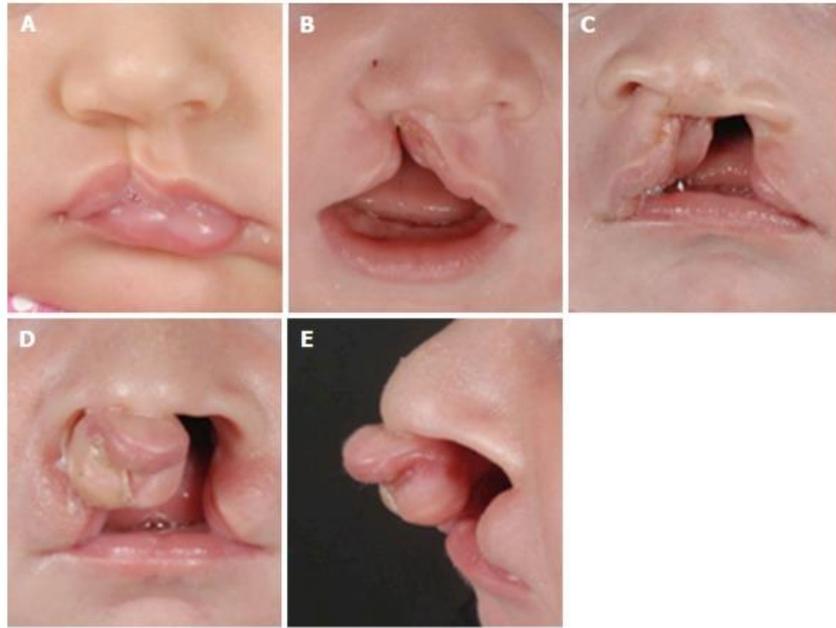


Figura 2 Tipos de LL/FP. A: labio hendido microformado unilateral; B: labio hendido unilateral y alvéolo; C: labio y paladar hendido unilateral; D: labio y paladar hendido bilateral con protrusión del proceso intermaxilar; E: vista lateral de labio y paladar hendido bilateral. (Smarius B, Loozen C, Manten W, Bekker M, Pistorius L, Breugem C. Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology. *World J Methodol.* 2017;7(3):93–100) [10].

Embriológicamente, la morfología básica de la cara se establece entre la 4ª y la 10ª semana después de la concepción. En la 6ª semana, los procesos maxilares crecen hacia adelante y se fusionan con los procesos nasales mediales conduciendo a la formación del labio superior lateral, la mayor parte del maxilar y el paladar secundario (Figura 3). Sin embargo, el desarrollo del paladar no se completa hasta la semana 12 (Figura 3).

La falta de fusión entre cualquiera de las protuberancias faciales da como resultado fisuras faciales, pudiendo ocurrir de forma unilateral o bilateral, y la profundidad de la hendidura puede variar desde el tejido blando del labio hasta la fisura completa del hueso maxilar [11].

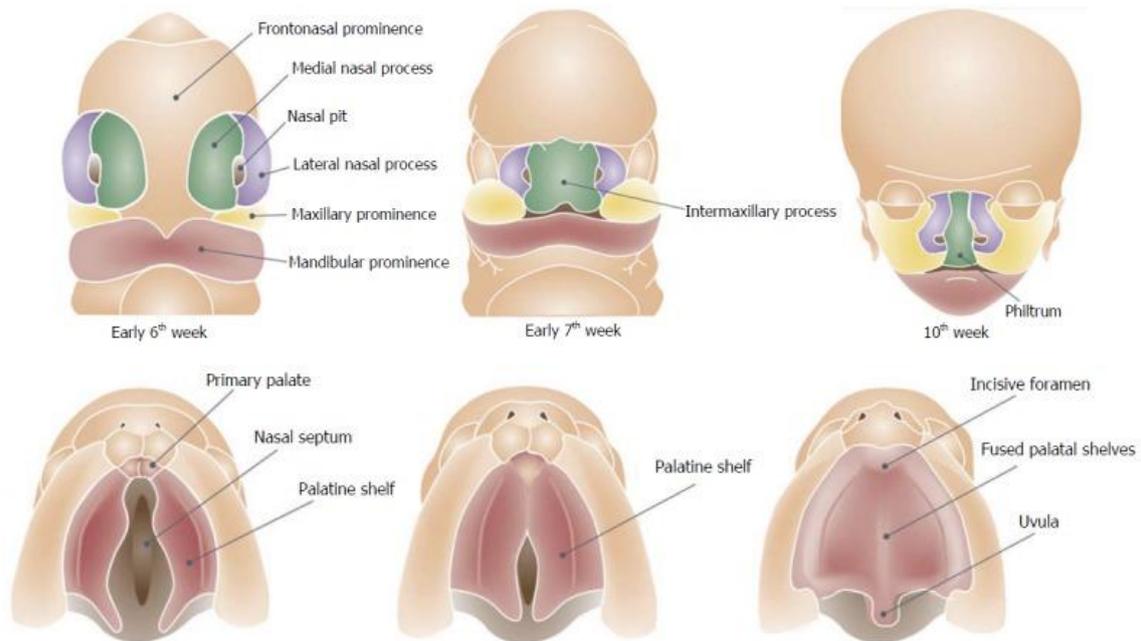


Figura 3. Desarrollo del labio y del paladar (Smarius B, Loozen C, Manten W, Bekker M, Pistorius L, Breugem C. Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology. World J Methodol. 2017;7(3):93–100) [10].

Según la asociación con malformaciones específicas o su presencia como defectos aislados, las fisuras orofaciales se pueden clasificar en sindrómicas, presentes en un 30% de los casos; y no sindrómicas, que representan el 70 % restante [9,12]. El LL/FP sindrómicos son principalmente el resultado de aberraciones cromosómicas o enfermedades monogénicas entre las que podemos encontrar alrededor de 400 síndromes genéticos, destacando: Trisomía 13 y 18 (constituyen el 1-2% de los casos), Triploidía, y otros síndromes genéticos como Goldenhar, Treacher-Collins, Sticklers, Pierre-Robin, DiGeorge, Meckel-Gruber, Nager, Gorlin, Hydrolethalus, orofacial-digital tipo 1 y 2, y Van der Woude [9,13].

La etiología de estas malformaciones involucra múltiples factores; la predisposición genética y la exposición fetal a factores teratógenos durante el segundo y el comienzo del tercer mes son los desencadenantes más comúnmente involucrados [10]. El tabaquismo materno se ha asociado a un incremento del riesgo de incidencia de fisuras orofaciales, no obstante, suele ir acompañado de otros factores como la edad materna, la diabetes, el consumo de alcohol y la obesidad [11,14]. La nutrición durante el embarazo se ha sugerido como otro factor contribuyente en base a diferentes estudios de observación e intervención que utilizan suplementos de folato como medida preventiva,

además de otros nutrientes como el colesterol, el zinc y el uso general de multivitaminas. Asimismo, ciertas exposiciones a teratógenos y toxinas ambientales se han asociado con un mayor riesgo de fisuras como el ácido retinoico, el ácido valproico y la fenitoína [11,15].

Por otro lado, antecedentes familiares de LL/FP, abortos previos, nacimientos múltiples, edad fértil de los padres avanzada o precoz y consanguinidad entre ambos, se han identificado como otros factores de riesgo en el desarrollo de fisuras orofaciales no sindrómicas. La recurrencia de los defectos aislados es de un 5% si hay hermano, padre o madre afectos y de un 10% si hay 2 hermanos afectos [12].

3.3 Diagnóstico prenatal de las fisuras faciales

El Diagnóstico Prenatal de esta patología se lleva a cabo mediante la ecografía abdominal 2D y 3D. En caso de que se obtuviesen imágenes no concluyentes, se puede mejorar realizando el examen vía transvaginal. Generalmente, el diagnóstico prenatal de las hendiduras orofaciales se realiza en el segundo y tercer trimestre de gestación, basado en la visualización de la cara y la cabeza fetal realizando cortes sagitales, coronales y axiales [16,17]. Sin embargo, varios estudios han demostrado que diferentes signos ecográficos pueden detectar las hendiduras orofaciales entre las 11-13+6 semanas de gestación [18, 19]. En un estudio reciente [18] con más de 100.000 gestantes, se realizó el examen ultrasonográfico detallado del primer trimestre.

Tabla 2. Diagnóstico de fisuras faciales en el primer trimestre (Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):468–76) [18].

Defecto	Total, TN>	Diagnóstico	Dx:	Dx:	Postnatal
	(n)	(Dx): Primer	Segundo	Tercer	(n)
	95, (n)	Trimestre	Trimestre,	Trimestre,	
		(n)	(n)	(n)	
		Estructuras	faciales		

LL+FP	52	1 (1.9%)	18 (34.6%)	34(65.4 %)	0 (0%)	0 (0%)
LL aislado	28	1 (3.6%)	0 (0%)	24 (85.7%)	0 (0%)	4 (14.3%)
FP aislada	10	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)

Se obtuvo una tasa de detección del LL/FP combinado del 34,6%, mientras que el 65,4% restante fue diagnosticado en el segundo trimestre. Por otro lado, el 85,7% de los casos de LL aislado fueron detectados en el segundo trimestre, y el porcentaje restante de forma postnatal. El paladar hendido aislado fue diagnosticado en el 100% de los casos después del nacimiento.

Por consiguiente, el cumplimiento de un protocolo ecográfico con visualizaciones anatómicas estándar parece asociarse con una mayor tasa de detección de anomalías estructurales fetales [20]; resultando más sencillo cuando se tratan de hendiduras orofaciales que involucran simultáneamente al labio y al paladar. La dificultad aumenta en los casos de labio leporino aislado y especialmente, en las fisuras palatinas aisladas [19].

La Guía ISUOG [21], contempla que desde la semana 11-13+6 se puede tratar de visualizar las siguientes estructuras faciales: la presencia del hueso nasal y la mandíbula; las órbitas con sus respectivas lentes y la distancia interorbitaria; así como la integridad de la boca y los labios (Figura 4).



Figura 4. Cara fetal: (a) perfil normal que muestra el hueso nasal (NB), el hueso maxilar y la mandíbula de longitud normal; (b) ojos normales con globos y lentes visibles; (c) labios fetales a las 13 semanas con labio superior intacto y línea entre ambos labios (flecha) (Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan) [21].

El perfil fetal debe evaluarse de forma rutinaria en el primer trimestre y habitualmente se visualiza realizando un corte sagital medial del feto, mostrando la frente (F), la nariz (N), los labios (L) y mentón (C) (Figura 5). Asimismo, el perfil no debe ser plano ni mostrar estructuras sobresalientes [22].



Figura 5. Vista sagital medial de la cabeza y el cerebro del feto. Diencéfalo (D); Tronco encefálico (BS); Cuarto ventrículo (4V); Cisterna magna (*); Translucencia nucal (NT). Perfil fetal: la frente (F), nariz (N), labios (L) y mentón (C). (Volpe N, Sen C, Turan S, Sepulveda W, Khalil A, Rolnik DL, et al. First trimester examination of fetal anatomy: clinical practice guideline by the World Association of Perinatal Medicine (WAPM) and the Perinatal Medicine Foundation (PMF), J Perinat Med. 2022;50(7):863–77) [20].

Las órbitas idealmente se pueden valorar desde un plano axial frontal, obtenido por una rotación de 90° de la sonda a partir de la vista de perfil. El paladar óseo se puede observar formando el triángulo retronasal (TRN) (Figura 6 A) [23]. La vista del TRN es una técnica que captura el plano coronal de la cara visualizando simultáneamente el paladar primario y los procesos frontales del maxilar [24], y parece ser de utilidad en la detección de hendiduras que involucran al reborde alveolar debido a la mayor ecogenicidad de esta área en comparación con el labio superior [25]. Otro de los marcadores utilizados para el diagnóstico de fisuras faciales es la presencia de un espacio anecoico en la longitud del hueso maxilar denominado “maxillary gap” que puede ser útil para incrementar la tasa de detección en el primer trimestre [26].

Por otro lado, mediante un barrido axial siguiendo la vista de las órbitas, se observaría también el labio superior (Figura 6 B) [21].

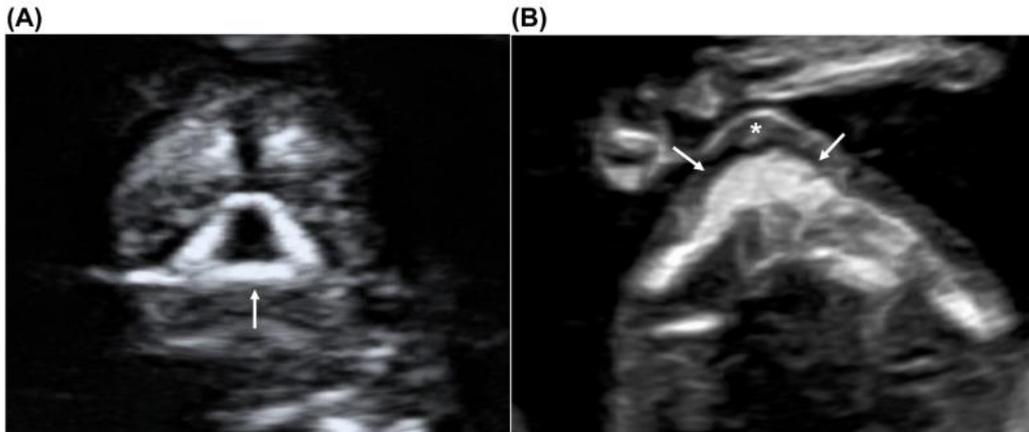


Figura 6. Paladar óseo fetal (flechas) en los planos coronal (A) y axial (B). El paladar óseo representa la base del triángulo retronasal visible en el plano coronal (A, flecha), mientras que la cresta alveolar (flechas) y el labio superior* se visualizan en el plano axial (B) (Salomon LJ, Alfirovic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan) [21].

Los recién nacidos con LL/FP inicialmente enfrentan dificultades con la alimentación, el habla y la audición, por lo que deben someterse generalmente a múltiples cirugías craneofaciales y dentales, así como a terapias del habla y auditivas [15, 23].

Por tanto, tras el diagnóstico, se debe formar un equipo multidisciplinar que proporcione a los futuros padres información detallada sobre el pronóstico y el manejo. Los programas de tratamiento generalmente involucran a especialistas en Obstetricia, Genética, Neonatología, Pediatría, Radiología, Cirugía oral y maxilofacial, Psicología, Asistencia social, Psiquiatría, Odontología, Cirugía plástica, Otorrinolaringología y Logopedia [23].

Diversos estudios sugieren que los niños que nacen con hendiduras orofaciales tienen un mayor riesgo de bajo nivel educativo, además, son frecuentes los trastornos de adaptación social relacionados con la apariencia facial [25, 27]. El pronóstico dependerá tanto de la precisión del Diagnóstico prenatal como la presencia de otras anomalías, los niños con parálisis cerebral secundaria que involucra el velo del paladar son propensos a trastornos de la deglución y del habla. [27].

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio consiste en analizar la capacidad ultrasonográfica de la ecografía del primer trimestre de gestación para el análisis de estructuras faciales empleando el mismo protocolo para la visualización por planos y volumétrico del macizo facial.

4.2 Objetivo secundario

Además, se pretende estudiar su utilidad en el diagnóstico precoz de anomalías estructurales como las fisuras faciales, dado que habitualmente el diagnóstico prenatal de estas malformaciones se realiza en el segundo y tercer trimestre de gestación.

5. HIPÓTESIS

El diagnóstico de LL/FP se puede realizar durante el estudio ecográfico del primer trimestre bajo el cumplimiento de un protocolo ecográfico con visualizaciones anatómicas estándar.

6. MÉTODOS

6.1 Material y métodos

El estudio realizado corresponde a un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo a partir de un grupo de 5038 mujeres gestantes que acudieron desde marzo de 2011 hasta febrero de 2023 al control ecográfico del Primer Trimestre con el mismo ecografista en el Hospital Universitario de Canarias y en el Hospital Universitario Hospiten. Todas las ecografías siguieron el mismo protocolo, y previamente, se obtuvieron los consentimientos informados de las pacientes para la publicación de los casos.

En esta visita, se registraron las características maternas de la historia médica, se realizó la ecografía donde se determinó la edad gestacional a partir de la longitud cráneo-caudal (CRL), se midió la Frecuencia cardiaca fetal (FCF), el Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IPAu), el flujo tricúspideo (TC), y la translucencia nucal (TN), como parte del screening de detección de trisomías 21, 18 y 13. Posteriormente se procedió a la visualización por planos del macizo facial para detectar los posibles defectos.

El protocolo consiste en:

- Corte medio sagital de la cabeza fetal en el que se identifica el hueso nasal y la relación del maxilar con la mandíbula.
- Plano transverso de las órbitas observando los cristalinos.
- Plano sagital y transverso para valorar el labio superior y el paladar.
- Reconstrucción por planos del volumen del cabeza fetal obtenido mediante el corte medio sagital.

Los exámenes de ultrasonido se realizaron con un ecógrafo de alta gama (General Electric Voluson E8 y Toshiba Aplio 500), vía abdominal utilizando un transductor lineal de 3-7,5 MHz y vía transvaginal en caso de que el abordaje por la anterior vía no fuera concluyente, mediante una sonda de 3-9 MHz.

6.2 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión comprendieron todos los embarazos remitidos al Hospital Universitario de Canarias y/o al Hospital Universitario Hospiten para el cribado del Primer Trimestre. Por tanto, se tuvo en cuenta a las pacientes que se encontraban entre las semanas 11-13+6 de edad gestacional, o lo que corresponde a fetos entre 45-84 mm.

6.3 Criterios de exclusión

- Estar fuera de este rango de edad gestacional en el momento del examen ecográfico.
- Las gestaciones múltiples.
- No conformidad con el consentimiento informado.

6.4 Recogida de datos

La recogida de datos se realizó mediante el sistema informático Nexus/Astraia GmbH ® en el Hospital Universitario Hospiten y el programa SAP S/4HANA® para el almacenamiento de datos específicos de Medicina Fetal del Hospital Universitario de Canarias. Se recogieron datos de la historia materna: la edad materna en el momento de la ecografía, talla, peso (para el cálculo del índice de masa corporal), hábitos tóxicos, patología obstétrica previa y antecedentes obstétricos. Se recogieron a su vez, datos de la ecografía del primer trimestre como los marcadores ecográficos de aneuploidías (translucencia nucal, hueso nasal, flujo del ductus venoso y flujo a nivel de la válvula

tricúspide), hallazgos en el estudio ecográfico (anatomía fetal y evaluación placentaria) y los marcadores bioquímicos (proteína plasmática A asociada al embarazo y fracción beta libre de la Gonadotropina coriónica humana) obtenidos mediante un análisis sanguíneo extraído el mismo día que se realizó la ecografía.

Con los datos obtenidos de los marcadores ecográficos y bioquímicos del primer trimestre, a las pacientes se les asesora sobre el riesgo individual estimado de Trisomía 21, Trisomía 18 y Trisomía 13, y sobre otras complicaciones del embarazo como la preeclampsia y la restricción del crecimiento fetal. A aquellas pacientes con alto riesgo de aneuploidías se les ofrece la posibilidad de realizar una prueba diagnóstica mediante biopsia corial o amniocentesis. Se solicita un estudio de cariotipo en dichas muestras y en los casos de malformaciones fetales o incremento de la translucencia nucal por encima del percentil 99, se oferta a su vez ampliar el estudio mediante la técnica de array-CGH (comparative genomic hybridization) también conocidos como arrays de hibridación genómica comparada que permite detectar pérdidas o ganancias de material genético en pequeñas regiones del genoma con un nivel de resolución muy superior al cariotipo y que pueden estar asociadas a diversos síndromes genéticos.

6.5 Análisis estadístico

La información descriptiva de las variables categóricas se presentó utilizando frecuencias y porcentajes, mientras que las variables continuas se expresaron mediante la media y la desviación estándar. Sin embargo, para aquellas variables que no seguían una distribución normal (determinado mediante el test de Kolmogorov-Smirnov), se utilizó la mediana y el rango intercuartílico.

Se realizó la comparación entre las diferentes variables y los grupos definidos por la presencia o ausencia de malformaciones, y si estas malformaciones correspondían a malformaciones faciales. Para las variables categóricas, se utilizó el test de chi-cuadrado (o el test exacto de Fisher en tablas de 2x2), mientras que para las variables continuas que seguían una distribución normal se empleó la prueba t de Student o el análisis de varianza (ANOVA). Para las variables ordinales no paramétricas, se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis.

Para desarrollar modelos predictivos de la presencia de malformaciones utilizando la información del primer trimestre, se aplicó regresión logística utilizando el método de Wald para seleccionar las variables hacia delante. Se presentaron los odds ratio y sus intervalos de confianza al 95% y se construyeron las curvas ROC correspondientes, mostrando el área bajo la curva. El punto de corte óptimo para la probabilidad predictiva se determinó utilizando el índice de Youden, y se informaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Todos los análisis se realizaron utilizando el software SPSS v.25 (IBM SPSS Statistics) y MedCalc v.20.218. Se consideraron los resultados significativos cuando el valor de p-valor es inferior a 0,05.

6.6 Limitaciones del estudio

Como limitaciones encontramos principalmente el número de pacientes recogidos en la base de datos, que puede provocar una baja significación estadística, dada la escasa frecuencia de las fisuras orofaciales.

Otra limitación resulta en que todos los exámenes ecográficos fueron realizados por el mismo ecografista, sin embargo, dado que las ecografías son pruebas operador-dependiente, se va a producir a su vez una estandarización de los datos recogidos. Asimismo, en este caso, el operador que las ha llevado a cabo es un especialista en Obstetricia y Ginecología subespecializado en el Área de Medicina Fetal con amplia experiencia en ecografía lo que suprime las limitaciones sujetas a la experiencia y entrenamiento.

6.7 Aspectos éticos

El estudio cuenta con la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica. El consentimiento informado fue recogido en todas las pacientes previo a la realización de la ecografía, informándoles verbalmente de que la participación en el estudio es totalmente voluntaria, la posibilidad de cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

7. RESULTADOS

La base de datos está constituida por 5038 gestantes que acudieron desde marzo de 2011 hasta febrero de 2023 al control ecográfico del primer trimestre. Un total de 181 casos (3,6%) presentan alguna malformación, siendo 10 casos (0,2%) los diagnosticados de LL y/o FP. Se realizó una visualización general de la muestra en función de las características maternas y las gestaciones que finalizan en RN vivo, aborto, interrupción (ILE) y muerte fetal intrauterina. A continuación, se llevó a cabo una comparativa en función de si los fetos presentaban alguna malformación observando las características maternas. Finalmente, únicamente dentro del grupo de malformaciones y los diagnosticados con LL y /o FP, se diferenciaron las características maternas y los marcadores ecográficos del primer trimestre.

7.1 Comparativa en función del resultado del embarazo

Se registraron los datos de 5038 gestantes. Dentro de la muestra total, 4898 gestaciones finalizan con un RN vivo, con una edad materna media dentro de este grupo de 33,3 años (DS \pm 4,7). Por el contrario, 140 embarazos acaban en abortos, interrupciones o muertes fetales intrauterinas, siendo la edad materna media de 35 años (DS \pm 4,0), significativamente superior al grupo anterior ($p < 0,001$) (Tabla 3).

El 97,3% de los embarazos son concebidos de forma espontánea, mientras que el 2,6% restante, se logra la gestación mediante Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), sin encontrarse diferencias significativas en cuanto a los resultados del embarazo (Tabla 3). Del total de la muestra, 2856 (56,7%) han tenido embarazos previos; dentro de ese grupo, 1732 gestantes que han tenido un solo embarazo previo de los cuales: 1060 (61,2%) fueron RN vivos \geq 37 sem, 47 (2,7%) RN vivos $<$ 37 sem., 347 (20,0%) abortos espontáneos $<$ 15 sem., 26 (1,5%) embarazos ectópicos, 189 (10,9%) ILE y 14 (0,8%) fueron muertes fetales intrauterina.

Tabla 3. Características maternas y del embarazo dependiendo del resultado del embarazo.

Resultado embarazo		p-valor	Total (N = 5038)
RN vivo (N = 4898)	No (éxitus, aborto, ILE) (N = 140)		

Edad materna, años	33,3 ± 4,7	35,0 ± 4,0	<0,001	33,3 ± 4,7
IMC, kg/m ²	25,0 ± 4,6	25,1 ± 4,8	0,760	25,0 ± 4,6
Concepción, n (%)			0,720	
Espontáneo	4769 (97,3)	137 (97,9)		4906 (97,3)
Asistida (FIV, IA)	129 (2,6)	3 (2,1)		132 (2,6)
Embarazos previos, n (%)	2770 (56,6)	86 (61,4)	0,262	2856 (56,7)
Paridad			0,108	
0	2911 (59,4)	76 (54,3)		2987 (59,3)
1	1698 (34,7)	50 (35,7)		1748 (34,7)
2 o más	289 (5,9)	14 (10,0)		303 (6,0)

Los datos representan: media; ± desviación típica; frecuencia (porcentaje).

7.2 Comparativa en función de si presenta malformación

A un total de 181 (3,6%) pacientes se les diagnosticó alguna malformación, de los cuales: 113 (62,4%) fueron RN vivos; 63 (34,8%) fueron interrupciones; 4 (2,2%) fueron abortos espontáneos; y un caso (0,6%) fue una muerte fetal intrauterina (Tabla 4). El 5% de los embarazos se consiguieron mediante TRA. El 58,6% (106) de las malformaciones fueron diagnosticadas en el primer trimestre (Tabla 4).

Tabla 4. Características maternas y del embarazo en función de si presenta malformaciones.

	Malformaciones		p-valor
	No (N = 4857)	Sí (N = 181)	
Edad materna, años	33,3 ± 4,8	34,2 ± 4,3	0,011
IMC, kg/m ²	25,0 ± 4,6	24,7 ± 4,6	0,373
Concepción, n (%)			0,054
Espontáneo	4734 (97,5)	172 (95,0)	
Asistida (FIV, IA)	123 (2,5)	9 (5,0)	
Resultado embarazo			<0,001
Aborto espontáneo	12 (0,2)	4 (2,2)	
Éxito fetal	37 (0,8)	1 (0,6)	
ILE	23 (0,5)	63 (34,8)	

Muerte neonatal	5 (0,1)	-	
Nacido vivo	4780 (98,4)	113 (62,4)	
Diagnóstico malformación 1ºT	4 (0,1)	106 (58,6)	<0,001

La edad gestacional osciló entre las 12+2 -13+4 semanas en el momento de la ecografía. Tanto los marcadores ecográficos y bioquímicos del primer trimestre (CRL, TN, IP DV, hueso nasal ausente, TC anormal, FCF, cordón anormal, *B*-Hcg MoM, PaPPA MoM) como el factor de la edad materna mostraron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el grupo de malformaciones y el grupo de no malformaciones. El marcador más importante fue la presencia de un cordón anormal (2 vasos), estando presente en 64 casos (35,4%) del grupo de malformaciones (Tabla 5).

Tabla 5. Variables ecográficas (1º trimestre) en función de si el paciente presenta malformaciones.

Características	Malformaciones		p-valor
	No (N = 4857)	Sí (N = 181)	
Edad gestacional, sem.	12,8 ± 0,6	12,6 ± 0,7	0,009
CRL, mm	66,1 ± 8,1	62,7 ± 8,6	<0,001
FCF	159,6 ± 6,2	161,6 ± 8,6	<0,001
IP DV	1,0 ± 0,2	1,3 ± 0,3	<0,001
Hueso nasal ausente, n (%)	92 (1,9)	27 (14,9)	<0,001
TC anormal, n (%)	105 (2,2)	36 (19,9)	<0,001
Cordón anormal	-	64 (35,4)	<0,001
<i>B</i> -Hcg MoM*	1,04 (0,70; 1,58)	0,88 (0,58; 1,50)	0,007
PaPPA MoM	1,13 ± 0,65	1,02 ± 0,77	0,040

* MoM: Múltiplos de la mediana. Se muestra la mediana (P₂₅; P₇₅).

Se aplicó un modelo de regresión logística (Tabla 6). para la probabilidad de presentar una malformación, utilizando las variables ecográficas del primer trimestre y la edad materna, mediante el método de selección de variables Wald.

Tabla 6. Análisis multivariable para malformaciones fetales.

	B	s.e.	p-valor	OR	95% C.I. para OR	
					Inferior	Superior
TN	0,429	0,103	<0,001	1,535	1,255	1,878
Frecuencia Cardíaca Fetal	0,042	0,013	0,002	1,042	1,016	1,070
IP DV	3,340	0,350	<0,001	28,205	14,215	55,964
TC = anormal	1,604	0,296	<0,001	4,974	2,783	8,889
Hueso Nasal = ausente	0,724	0,351	0,039	2,062	1,037	4,100
Constante	-14,933	2,167	0,000	0,000		

Se obtiene:

$$\eta(x) = -14,933 + 0,429 x (TN) + 0,042 x (FCF) + 3,340 x (IDPV) + 1,604 x (if TC = anormal) + 0,724 x (Hueso Nasal = ausente)$$

$$\hat{p} = \frac{1}{1 + \exp^{-\eta(x)}}$$

exp: representa la función exponencial [$f(x) = e^x$]

El área bajo la curva (Figura 6) es de 0,766 (IC_{95%} 0,75; 0,78; $p < 0,001$). Según el criterio del Índice de Youden, cuando $\hat{p} > 3,85\%$ el resultado sería positivo con una sensibilidad del 60,4% y una especificidad del 85,0% (Anexo 1.1). El valor predictivo positivo es de un 12,1% (IC_{95%} 10,6; 13,7) y el valor predictivo negativo es del 98,4% (IC_{95%} 98,1; 98,7). Esto nos indica que sería una buena prueba para descartar, es decir, si la prueba da negativa ($\hat{p} < 3,85\%$) existe un 98,4% de probabilidad de que no presentará malformaciones. A continuación, se mostrará un ejemplo con dos pacientes pertenecientes a la base de datos, una de ellas del grupo no malformación y otra del grupo de malformaciones.

Paciente 1 (grupo no malformación): TN (1,5); Frecuencia Cardíaca Fetal (154); IP DV (1,10); TC (normal); Hueso Nasal (presente).

$$\eta(x) = -14,933 + 0,429 x (1,5) + 0,042 x (154) + 3,340 x(1,10) = -4,1475$$

$$\hat{p} = \frac{1}{1 + \exp^{-\eta(x)}} = 1,56\%$$

Conclusión: dado que, $\hat{p} < 3,85\%$, la de probabilidad de que no presentará malformaciones es de un 98,4%.

Paciente 2 (grupo con malformaciones): TN (2,20); Frecuencia Cardiaca Fetal (162); IP DV (0,60); TC (anormal); Hueso Nasal (ausente).

$$\eta(x) = -14,933 + 0,429 x (2,20) + 0,042 x (162) + 3,340 x (0,60) + 1,604 x (1) + 0,724 x (1) = -2,8532$$

$$\hat{p} = \frac{1}{1 + \exp^{-\eta(x)}} = 5,45\%$$

Conclusión: dado que, $\hat{p} > 3,85\%$ tiene la probabilidad de presentar una malformación con una sensibilidad del 60,4% y una especificidad del 85%.

7.3 Grupo que presenta malformaciones faciales

Del total de pacientes con malformaciones, 10 (5,5%) presentan malformaciones faciales, todas ellas se han diagnosticado en el primer trimestre.

Se observa que la estatura de las gestantes con malformaciones faciales es significativamente menor ($p=0,023$) con una media de 160 cm (DS \pm 3,0) (Tabla 7).

Tabla 7. Características maternas y del embarazo de pacientes con malformaciones en función de si presenta malformaciones faciales.

	Malformaciones faciales		p-valor
	No (N = 171)	Sí (N = 10)	
Edad materna, años	34,2 \pm 4,3	34,0 \pm 4,9	0,899
Talla, cm	164,8 \pm 6,4	160,1 \pm 3,0	0,023
IMC, kg/m ²	24,6 \pm 4,4	26,7 \pm 6,5	0,163

Concepción, n (%)			0,408
Espontáneo	163 (95,3)	9 (90,0)	
Asistida (FIV, IA)	8 (4,7)	1 (10,0)	
Embarazos previos, n (%)	73 (42,7)	3 (30,0)	0,523
Diagnóstico malformación 1ºT	96 (56,1)	10 (100,0)	0,006

La distribución de la talla materna es diferente en cada grupo (Figura 8), en el grupo de malformaciones, la mediana se sitúa en 165 cm, ocupando el centro de la caja por lo que la distribución de los datos es simétrica, los percentiles corresponden: P₂₅:160 cm, y el P₇₅:170 cm. En las anomalías faciales, la mediana se encuentra en 160, los percentiles corresponden: P₂₅:158 cm, y el P₇₅:163 cm; llamando la atención la concentración de los datos.

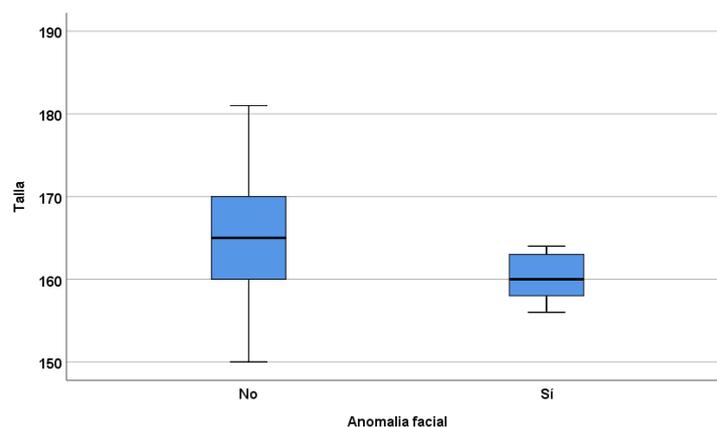


Figura 7. Diagrama de cajas y bigotes de la talla materna.

Los marcadores ecográficos (CRL, TN, IP DV, hueso nasal ausente, TC anormal, FCF) en este caso, no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, excepto el cordón anormal ($p=0,015$), dado que los 64 casos descritos se encuentran en el grupo de malformaciones no faciales. En cuanto a los marcadores bioquímicos, el valor de la PaPPA MoM, se encuentra significativamente descendido ($p=0,043$) en el grupo de anomalías faciales (Tabla 8).

Tabla 8. Variables ecográficas (1º trimestre) de los pacientes con malformaciones en función de si el paciente presenta malformaciones faciales.

Características	Malformaciones faciales		p-valor
	No (N = 171)	Sí (N = 10)	
Edad gestacional, sem.	12,6 ± 0,7	12,8 ± 0,5	0,446
CRL, mm	62,7 ± 8,7	62,5 ± 6,4	0,926
TN, mm	2,5 ± 1,4	3,1 ± 1,9	0,190
FCF	161,3 ± 7,6	159,3 ± 8,6	0,924
IP DV	1,3 ± 0,3	1,1 ± 0,4	0,168
Hueso nasal ausente, n (%)	24 (14,0)	3 (30,0)	0,173
TC anormal, n (%)	32 (18,7)	4 (40,0)	0,113
Cráneo/cerebro anormal	11 (6,4)	1 (10,0)	0,759
Corazón anormal, n (%)			0,899
Cardiopatía congénita	57 (33,3)	3 (30,0)	
Posible cardiopatía congénita	11 (6,4)	1 (10,0)	
Cordón anormal	64 (37,4)	-	0,015
B-Hcg MoM*	0,89 1,50	(0,60; 0,69 (0,42; 1,91)	0,600
PaPPA MoM*	0,86 1,40	(0,54; 0,40 (0,13; 0,94)	0,043

* Muestra mediana (P₂₅; P₇₅)

El valor de la mediana de la PaPPA MoM (Figura 9) en el grupo de malformaciones se sitúa en 0,9; mientras que los percentiles corresponden: P₂₅: 0,54; P₇₅:1,40. En las anomalías faciales, la mediana se encuentra en 0,4; y los percentiles corresponden: P₂₅:0,13; el P₇₅: 0,94; llamando la atención la presencia de valores atípicos en ambos casos (Figura 9).

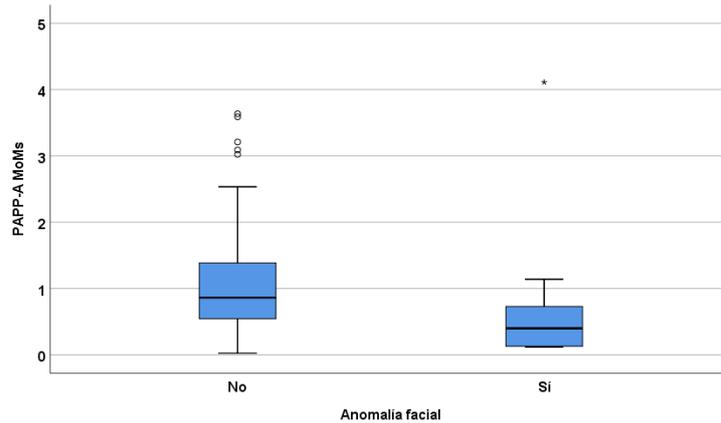


Figura 8. Diagrama de cajas y bigotes de la PaPPA MoM.

La mediana de la TN (Figura 12) del grupo que no presenta malformaciones se encuentra en 1,7 y los percentiles corresponden a P_{25} : 1,5; P_{75} : 2,1; mientras que en el grupo de malformaciones la mediana es 2, y los percentiles son P_{25} : 1,7; P_{75} : 2,5, se observa que ambos grupos presentan valores atípicos o límite. En las anomalías faciales, la mediana se sitúa en 2,3; mientras que los percentiles corresponden: P_{25} : 1,9; P_{75} : 4,8.

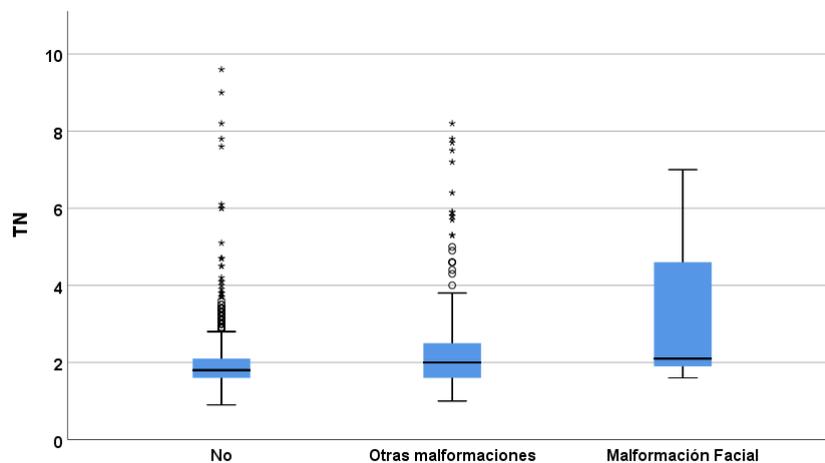


Figura 9. Diagrama de cajas y bigotes de la TN.

De los 10 casos diagnosticados de fisura orofacial, únicamente uno de ellos finalizó la gestación a término, fue un parto eutócico con un recién nacido vivo de 3270 g con un Apgar de 9/9 al minuto de nacimiento; los 9 casos restantes fueron interrupciones. El cariotipo encontrado en estos 10 fetos reflejó (Tabla 9): 6 fetos con cariotipo normal; 3 casos asociados a Trisomía 13; y 1 caso de Triploidia. En cuanto al tipo de fisura facial,

un total de 7 fetos (80%) presentaron LL asociado a FP, y se observaron 2 casos de LL aislado (20%).

Tabla 9. Cariotipo de los pacientes que presentan malformación facial.

Cariotipo	Frecuencia (%)
46XX	4 (40)
46XY	2 (20)
47XX+13	2 (20)
47XY+13	1 (10)
69XXX	1 (10)

8. DISCUSIÓN

La prevalencia mundial de las malformaciones congénitas al nacer es alrededor del 2-3% [2]; mientras que, la incidencia global del labio leporino y la fisura palatina se estima que es de 1/700 nacimientos vivos [8]. En este trabajo, realizado con una base de datos de 5038 gestantes, el porcentaje de malformaciones obtenido fue de 3,6% y la frecuencia estimada de fisuras orofaciales fue de 1/500, de acuerdo con lo que se describe en la literatura.

Las malformaciones congénitas representan actualmente un gran problema en los servicios de salud por la cantidad de recursos que se necesitan para la asistencia multidisciplinaria [2], esto cobra notable importancia en las anomalías faciales, debido a las numerosas cirugías craneofaciales y dentales, terapias del habla, y terapias auditivas a las que se someten [15, 23]. Lo cual genera a su vez un consumo de los recursos sanitarios; en España, una intervención para la reparación de hendiduras labiales y palatinas se estima que produce de media un coste de 6.417,90 € [28].

El Diagnóstico Prenatal emplea el screening combinado ecográfico y bioquímico del primer trimestre con la finalidad de diagnosticar los defectos congénitos con la mayor precocidad posible [1]. En nuestro estudio, los marcadores ecográficos y bioquímicos del primer trimestre como: el CRL, la TN, el índice de pulsatilidad (IP DV), la ausencia del hueso nasal, el flujo tricúspideo anormal, la FCF, la presencia de cordón anormal (dos vasos), la B-Hcg MoM, la PaPPA MoM; y el factor de la edad materna mostraron

diferencias significativas ($p < 0,05$) esperables [29, 30], entre las pacientes que presentaban malformaciones y el grupo que no las presentaba.

El marcador más importante a la hora de comparar ambos grupos fue la presencia de un cordón anormal (dos vasos), presente en el 35,4% de las pacientes con malformaciones. En varios estudios [31, 32], se confirma la implicación del diagnóstico ecográfico del cordón umbilical de dos vasos en la presencia de otras malformaciones asociadas. En uno de ellos [31] se llevó a cabo un análisis retrospectivo, se diagnosticaron 82 fetos con una sola arteria en el cordón umbilical (dos vasos), 10 eran aneuploidías (9 con defectos estructurales visibles y uno con CIR). De los 72 restantes, 27 de ellos tenían defectos estructurales detectados ecográficamente, y entre los 45 fetos cromosómicamente normales sin defectos visibles en la exploración, 31 resultaron tener otras anomalías diagnosticadas posnatalmente.

En un estudio reciente [18] con más de 100.000 gestantes, la incidencia global de anomalías fetales fue de 1,7 %. El 27,6 % de las malformaciones fueron diagnosticadas en la ecografía del primer trimestre, el 53,8% en la ecografía del segundo trimestre y el 18,6% en el tercer trimestre o después del nacimiento. Se diagnosticaron 85 casos de fisuras orofaciales, de los cuales, 52 casos fueron LL y FP; 28 casos LL aislado; y 10 casos de FP aislada, con un porcentaje de detección alrededor del 35% de en la ecografía del Primer trimestre. En este trabajo, se diagnosticaron 181 casos (3,6%) de malformaciones, siendo el 58,6% de ellas diagnosticadas en el primer trimestre. Si nos centramos únicamente en los casos de LL y/o FP, el 100% fueron diagnosticados en la ecografía del primer trimestre. Teniendo en cuenta los resultados, y acorde a lo que revelan algunos estudios [20], el cumplimiento de un protocolo ecográfico con visualizaciones anatómicas estándar se asocia con una mayor detección de anomalías estructurales fetales, por tanto, la tasa de detección precoz ha aumentado considerablemente en los últimos años.

Hasta el momento, no se ha encontrado en la literatura ningún estudio que registre tasas de diagnóstico de fisuras faciales superiores al 50% en la ecografía del primer trimestre. Además, no se ha identificado ningún estudio que proporcione un diagnóstico ecográfico del labio leporino aislado en el primer trimestre. Estos hallazgos subrayan la importancia de seguir un protocolo estandarizado que incluya la evaluación de cortes

anatómicos faciales tanto en ecografía convencional como volumétrica para lograr un diagnóstico precoz, permitir la realización de estudios adicionales para descartar asociaciones con otros síndromes genéticos y llevar a cabo un asesoramiento prenatal más completo.

Respecto a los tipos de fisura orofacial, se considera [8] que el LL/FP combinado representa el 45% de todas las fisuras; mientras que el LL aislado suele oscilar entre el 25%, y la FP aislada sobre el 30%. Además, aunque no se conoce qué mecanismos llevan a la determinación del LL/FP en ambos sexos, se suele observar con más frecuencia el LL en niños que niñas, mientras que la FP es más frecuente en niñas. Por otro lado [9,14], se estima que el 70% de las fisuras faciales no se relacionan con otros síndromes genéticos, mientras que, el 30% restante son sindrómicos (Trisomía 13 y 18; Triploidia, Síndrome de Van der Woude). En los datos obtenidos en el estudio, el 80% presentaron LL/ FP combinado y un 20% fueron LL aislados; dado que solo se obtuvieron 10 fetos con anomalías faciales, se asume que los porcentajes se alejan un poco debido a las limitaciones del estudio. El 60% fetos no presentaron otros síndromes genéticos asociados; mientras que el 40% restante sí (trisomía 13, triploidia), concordando con lo descrito en la literatura. La proporción entre ambos sexos resultó ser superior en el sexo femenino (7:3), aunque estos resultados se pueden deber a la ausencia de los resultados perinatales.

Finalmente, se observa que la altura de las gestantes con malformaciones faciales es significativamente menor ($p=0,023$) con una media de 160 cm ($DS \pm 3,0$) que las del grupo con otros tipos de malformaciones. Sin embargo, no se han encontrado referencias en la literatura, por lo que se tendrá en cuenta para futuras investigaciones.

9. CONCLUSIONES

1. El examen ecográfico realizado en el primer trimestre de embarazo es una técnica eficaz para diagnosticar las malformaciones orofaciales fetales (labio leporino/fisura palatina), si quien lo realiza es un ecografista experto y se sigue sistemáticamente el protocolo establecido para la visualización anatómica del macizo facial por planos y volúmenes.

10.¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

Durante mi Trabajo de Fin de Grado (TFG), he tenido la oportunidad de conocer un poco más acerca del ámbito de la investigación y adquirir conocimientos que han favorecido a mi desarrollo académico y personal. Uno de los aspectos a destacar ha sido profundizar sobre las características de las malformaciones congénitas, centrándome en las fisuras orofaciales, pudiendo conocer su complejidad y el impacto que tienen sobre la vida de las personas afectadas.

A lo largo de mi TFG, he aprendido a apreciar la importancia y la dificultad de los proyectos investigación. He podido realizar una amplia revisión de la literatura científica, analizando estudios previos y descubriendo las últimas investigaciones y avances en el diagnóstico de estas malformaciones. Esta experiencia me ha permitido comprender la importancia de la detección temprana, el enfoque multidisciplinario y la atención individualizada para brindar el mejor cuidado a estos pacientes.

En resumen, ha sido una experiencia que me ha permitido adquirir conocimientos acerca de las anomalías congénitas y la investigación en general. Me ha enseñado a apreciar la importancia de la investigación científica, la colaboración interdisciplinaria y la perseverancia para conseguir los objetivos académicos propuestos.

11. BIBIOGRAFÍA

- [1] Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. *Diagn Prenat.* 2013; 24:57–72. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-diagnostico-prenatal-327-articulo-guia-practica-clinica-diagnostico-prenatal-S2173412712001059>.
- [2] Trastornos congénitos. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/birth-defects>
- [3] Corsello G, Giuffrè M. Congenital malformations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25 Suppl 1:25–9.
- [4] Fundación medicina fetal Barcelona. Cribado prenatal de las anomalías cromosómicas [Internet]. *Medicinafetalbarcelona.org*. Disponible en: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/diagnostico-prenatal.html>
- [5] Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192:1005–21.
- [6] Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SP, Lourdes Brizot M, Nicolaids KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG.* 1995; 102:957–62.
- [7] K.H. Nicolaides, N.J. Sebire and R.L. Snidjers. *The 11–14 weeks scan*, Parthenon Publishing (1999), pp. 1525-1529.
- [8] Stone C. Cleft lip and palate: Etiology, epidemiology, preventive and intervention strategies. *Anat Physiol.* 2013:1–6.
- [9] Vyas T, Gupta P, Kumar S, Gupta R, Gupta T, Singh H. Cleft of lip and palate: A review. *J Family Med Prim Care.* 2020; 9:2621.
- [10] Smarius B, Loozen C, Manten W, Bekker M, Pistorius L, Breugem C. Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology. *World J Methodol.* 2017; 7:93–100.
- [11] Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011; 12:167–78.
- [12] Stuppia L, Capogreco M, Marzo G, La Rovere D, Antonucci I, Gatta V, et al. Genetics of syndromic and nonsyndromic cleft lip and palate. *J Craniofac Surg.* 2011; 22:1722–6.

- [13] Hassan WA, Lees CC. Facial cleft detected: is the palate normal? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014; 28:379–89.
- [14] Fell M, Dack K, Chummun S, Sandy J, Wren Y, Lewis S. Maternal cigarette smoking and cleft lip and palate: A systematic review and meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J.* 2022; 59:1185–200.
- [15] Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate: *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics).* *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013; 163C:246–58.
- [16] Ghi T, Perolo A, Banzi C, Contratti G, Valeri B, Savelli L, et al. Two-dimensional ultrasound is accurate in the diagnosis of fetal craniofacial malformation: 2D and 3D ultrasound of facial malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol [Internet].* 2002; 19:543–51.
- [17] Wilhelm L, Borgers H. The “equals sign”: a novel marker in the diagnosis of fetal isolated cleft palate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36:439–44.
- [18] Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 54:468–76.
- [19] Burnell L, Verchere C, Pugash D, Looock C, Robertson S, Lehman A. Additional post-natal diagnoses following antenatal diagnosis of isolated cleft lip +/- palate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014; 99: F286-90.
- [20] Sepulveda W, Wong AE, Viñals F, Andreeva E, Adzehova N, Martinez-Ten P. Absent mandibular gap in the retrorhinal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39:152–6.
- [21] Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan: ISUOG Guidelines. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41:102–13.
- [22] Volpe N, Sen C, Turan S, Sepulveda W, Khalil A, Rolnik DL, et al. First trimester examination of fetal anatomy: clinical practice guideline by the World Association of Perinatal Medicine (WAPM) and the Perinatal Medicine Foundation (PMF). *J Perinat Med.* 2022; 50:863–77.
- [23] Farladansky-Gershnel S, Gluska H, Halevi N, Kotser N, Sharon-Weiner M, Schreiber H, et al. Cleft lip and/or cleft palate: Prenatal accuracy, postnatal course, and long-term outcomes. *Children (Basel).* 2022; 9:1880.

- [24] Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorghiou AT. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 50:429–41.
- [25] Sepulveda W, Wong AE, Martinez-Ten P, Perez-Pedregosa J. Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 35:7–13.
- [26] Chaoui R, Orosz G, Heling KS, Sarut-Lopez A, Nicolaides KH. Maxillary gap at 11-13 weeks' gestation: marker of cleft lip and palate: Maxillary gap in cleft lip and palate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46:665–9.
- [27] Dardani C, Howe LJ, Mukhopadhyay N, Stergiakouli E, Wren Y, Humphries K, et al. Cleft lip/palate and educational attainment: cause, consequence or correlation? A Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol.* 2020; 49:1282–93.
- [28] Consulta Interactiva del SNS. Gob.es.
<https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/C/rae-cmbd/rae-cmbd/grupos-relacionados-por-el-diagnostico-grd/grd-estadisticos-por-comunidad-autonoma-grupo-de-hospitales-servicios>
- [29] Nemescu D, Bratie A, Mihaila A, Navolan D, Tanase A. First trimester combined screening for fetal aneuploidies enhanced with additional ultrasound markers: an 8-year prospective study. *Ginekol Pol.* 2018; 89:205–10.
- [30] Edwards L, Hui L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018; 23:102–11.
- [31] Catanzarite VA, Hendricks SK, Maida C, Westbrook C, Cousins L, Schrimmer D. Prenatal diagnosis of the two-vessel cord: implications for patient counselling and obstetric management: Prenatal diagnosis of the two-vessel umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 5:98–105.
- [32] Friebe-Hoffmann U, Hiltmann A, Friedl TWP, Lato K, Hammer R, Janni W, et al. Prenatally diagnosed single umbilical artery (SUA) - retrospective analysis of 1169 fetuses. *Ultraschall Med.* 2019; 40:221–9.

12. FIGURAS

Figura 1. TN (mm) según la edad gestacional medida por el CRL (mm). K.H. Nicolaides, N.J. Sebire and R.L. Snidjers. The 11–14 weeks scan, Parthenon Publishing (1999), pp. 1525-1529 [7].

Figura 2. Tipos de LL/FP. Smarius B, Loozen C, Manten W, Bekker M, Pistorius L, Breugem C. Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology. World J Methodol. 2017; 7:93–100 [7].

Figura 3. Desarrollo del labio y del paladar. Smarius B, Loozen C, Manten W, Bekker M, Pistorius L, Breugem C. Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology. World J Methodol. 2017; 7:93–100 [7].

Figura 4. Cara fetal. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan) [16].

Figura 5. Vista sagital medial de la cabeza y el cerebro del feto. Volpe N, Sen C, Turan S, Sepulveda W, Khalil A, Rolnik DL, et al. First trimester examination of fetal anatomy: clinical practice guideline by the World Association of Perinatal Medicine (WAPM) and the Perinatal Medicine Foundation (PMF), J Perinat Med. 2022; 50:863–77 [17].

Figura 6. Paladar óseo fetal. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan [16].

Figura 7. Diagrama talla materna.

Figura 8. Diagrama con valores de la PaPPA MoM.

Figura 9. Diagrama de cajas y bigotes con la TN.

13. TABLAS

Tabla 1. Relación entre el grosor de la translucencia nuchal y la prevalencia de defectos cromosómicos, aborto espontáneo o muerte fetal, y anomalías fetales graves. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. Am J Obstet Gynecol. 2005;192:1005–21 [5].

Tabla 2. Diagnóstico de fisuras faciales en el primer trimestre. Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaidis KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54:468–76 [18].

Tabla 3. Características maternas y del embarazo dependiendo del resultado del embarazo.

Tabla 4. Características maternas y del embarazo en función de si presenta malformaciones.

Tabla 5. Variables ecográficas (1^{er} trimestre) en función de si el paciente presenta malformaciones.

Tabla 6. Análisis multivariable para malformaciones fetales.

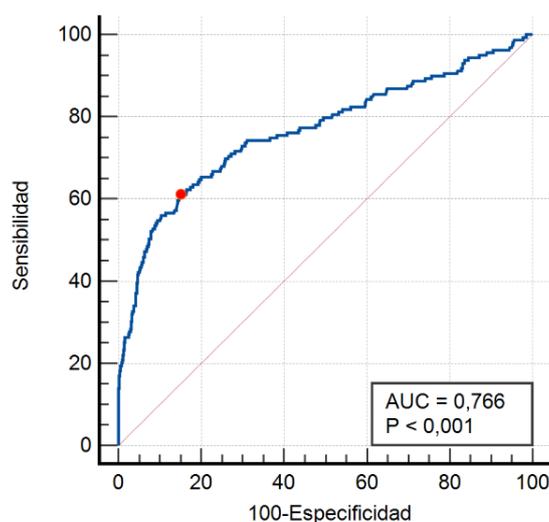
Tabla 7. Características maternas y del embarazo de pacientes con malformaciones en función de si presenta malformaciones faciales.

Tabla 8. Variables ecográficas (1^{er} trimestre) de los pacientes con malformaciones en función de si el paciente presenta malformaciones faciales.

Tabla 9. Cariotipo de los pacientes que presentan malformación facial.

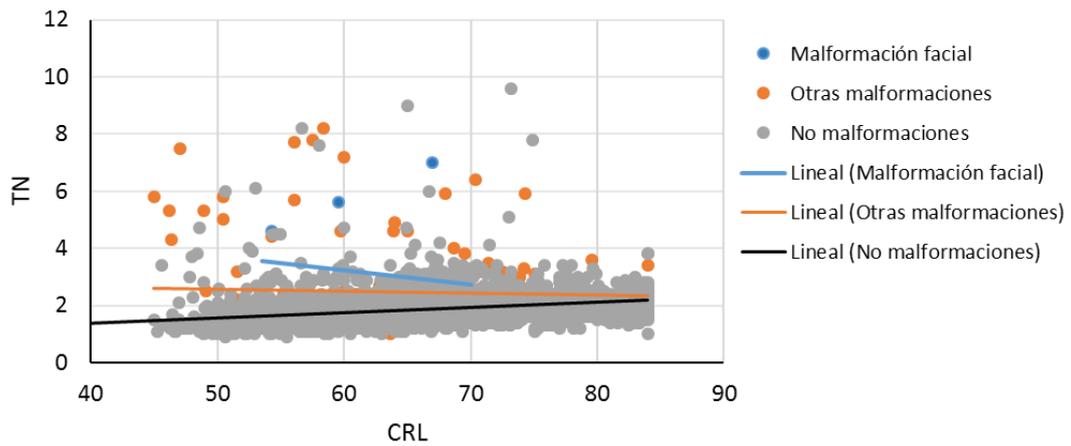
14. ANEXO

Anexo 1.1 Curva sensibilidad-especificidad.



Anexo 1.2 Gráfica de dispersión que correlaciona la medición de la TN con el CRL teniendo en cuenta si los fetos no presentan malformaciones, si presentan

malformaciones faciales u otras malformaciones.



Anexo 1.3 Gráfica de dispersión que correlaciona la medición de la TN con el CRL teniendo en cuenta si los fetos presentan malformaciones faciales u otras malformaciones.

