

Valor del hueso nasal hipoplásico entre las semanas 11 y 14 de gestación para la detección de aneuploidía fetal en una población mexicana

Alfredo Javier Cervantes-Ricaud¹ y Héctor Oviedo-Cruz^{2,3*}

¹Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Español, Sociedad de Beneficencia Española; ²Departamento de Diagnóstico y Terapia Fetal, Centro Médico para Atención Fetal Especializada; ³Departamento de Educación e Investigación, Laboratorio, Centro Médico para Atención Fetal Especializada. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: La evaluación estandarizada del hueso nasal (HN) hipoplásico por ultrasonografía entre las semanas 11 y 14 de gestación tiene valor en la detección de aneuploidías fetales. **Objetivo:** Analizar el desempeño de la evaluación del HN hipoplásico para la detección precoz de aneuploidías fetales en una población mexicana. **Material y métodos:** Estudio de casos y controles anidados en una cohorte de embarazadas mexicanas. Los criterios de inclusión fueron feto vivo con longitud corona-cauda (LCC) de 45 a 84 mm y resultado de cariotipo perinatal o del fenotipo al nacer. Se estandarizó la evaluación ultrasonográfica. Se realizó análisis descriptivo, regresión logística múltiple, teorema de Bayes y de desempeño. **Resultados:** Se estudiaron 65 casos y 1187 controles con edad materna de 17 a 53 años. La frecuencia de HN hipoplásico fue de 1.6 % (IC 95 % = 0.9-2.3) en fetos euploides versus 44.6 % (IC 95 % = 32.5-56.7) con aneuploidías ($p < 0.001$, χ^2). La sensibilidad para trisomía 21 fue de 58.3 % (valor predictivo positivo de 52.5 % y negativo de 98.7 %). La probabilidad de HN hipoplásico estuvo condicionada por aneuploidía, LCC y translucencia nucal. El estadístico C del modelo bayesiano fue de 0.904 (IC 95 % = 0.842-0.965). **Conclusiones:** Un modelo mexicano del HN tuvo valor agregado en la detección precoz de aneuploidías fetales.

PALABRAS CLAVE: Aneuploidía. Diagnóstico por imagen. Diagnóstico prenatal. Edad materna. Hueso nasal. México. Primer trimestre del embarazo.

Value of hypoplastic nasal bone at 11-14 weeks' gestation for the detection of fetal aneuploidy in a Mexican population

Abstract

Background: The standardized assessment of the hypoplastic nasal bone (NB) by ultrasonography between 11-14 weeks' gestation has value in the detection of fetal aneuploidies. The frequency of hypoplastic NB varies between populations and is unknown in Mexico. **Objective:** To analyze the performance of hypoplastic NB for the early detection of fetal aneuploidies in a Mexican population. **Material and methods:** A nested case-control study in a cohort of Mexican pregnant women. The inclusion criteria were live fetus with crown-rump length (CRL) 45-84 mm and the result of perinatal karyotype or phenotype at birth. Ultrasonographic assessment of the NB was standardized. The statistical analyses were univariable, multiple logistic regression, Bayes' theorem and performance. **Results:** A total of 65 cases and 1187 controls were studied, with maternal age of 17-53 years. The frequency of hypoplastic NB was 1.6% (95% CI = 0.9-2.3) in euploid fetuses versus 44.6% (95% CI = 32.5-56.7) with aneuploidies ($p < 0.001$, χ^2). Sensitivity for trisomy 21 was 58.3% (PPV 52.5%, NPV 98.7%). The probability of the

*Correspondencia:

Héctor Oviedo-Cruz

E-mail: hectoroc@cemafe.org.mx

0016-3813© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 07-10-2024

Fecha de aceptación: 06-11-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000330

Gac Med Mex. 2024;160:654-661

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

hypoplastic NB was conditioned by aneuploidy (type), CRL, and nuchal translucency. The C-statistic of the Bayesian model was 0.904 (95% CI = 0.842-0.965). Conclusions: A Mexican model of the NB had added value in the early detection of fetal aneuploidies.

KEYWORDS: Aneuploidy. Diagnostic imaging. Prenatal diagnosis. Maternal age. Nasal bone. Mexico. First trimester pregnancy.

Introducción

En 1866, John Langdon Down notó que las características comunes de los pacientes con trisomía 21 eran la hiperelasticidad de la piel, lo que da la apariencia de ser demasiado grande para el cuerpo, y la cara plana con una nariz pequeña.¹ Ahora sabemos que el exceso de piel de los individuos con trisomía 21 se puede visualizar mediante ultrasonografía como un aumento de la translucencia nucal en el tercer mes de vida intrauterina,² y se ha convertido en un método eficaz de detección temprana de la trisomía 21,³ primordialmente como prueba rutinaria de tamiz en combinación con el análisis bioquímico de marcadores específicos en suero materno.⁴ La nariz pequeña descrita por John Langdon Down también puede observarse en el tercer mes de la gestación a manera de hueso nasal hipoplásico.⁵ El principal valor clínico del hueso nasal hipoplásico en la detección temprana de trisomía 21 fue mejorar las tasas de detección y reducir las de falsos positivos en la translucencia nucal sola,⁶ o en combinación con marcadores bioquímicos maternos.⁷

Los hitos ecográficos para la valoración estandarizada del hueso nasal fetal por análisis ultrasonográfico son el hueso nasal, la piel suprayacente y la punta cartilaginosa de la nariz.⁵ Entre las semanas 11 y 14 de gestación, el hueso nasal se observa hipoplásico en 2.6 % de los fetos euploides versus 59.8 % con trisomía 21, en 52.8 % con trisomía 18, en 45.0 % con trisomía 13 y la frecuencia en fetos con síndrome de Turner fue similar a la de fetos euploides.⁸ Estas probabilidades están condicionadas por la etnia materna, el hábito materno de fumar, la edad de gestación, los valores de la translucencia nucal con la bioquímica en suero materno.⁸ Sin embargo, estas observaciones provenientes de población británica no pudieron reproducirse satisfactoriamente en población chilena⁹ ni en otras,¹⁰⁻¹² aunque se emplearon los hitos estándar.⁵

Así, la frecuencia del hueso nasal hipoplásico no solo difiere entre etnias dentro de un grupo poblacional⁸, sino entre poblaciones de diferentes regiones geográficas.⁸⁻¹³ Específicamente, en población mexicana se ha mencionado la presencia del marcador en

el estudio de las semanas 11 a 14 de gestación, pero no se ha aclarado su valor en el tamiz precoz de aneuploidías en ninguna región de México.¹⁴

El objetivo de este estudio fue estudiar la frecuencia del hueso nasal hipoplásico por ultrasonografía estandarizada entre las semanas 11 y 14 de gestación y analizar su desempeño para la detección de aneuploidías fetales en una población mexicana.

Material y métodos

Estudio de casos y controles anidados en una cohorte de embarazadas que acudieron para realizarse estudios prenatales en un centro especializado de la Ciudad de México. El reclutamiento se llevó a cabo de enero de 2012 a diciembre de 2019. Se obtuvo la aprobación de los comités científico y de bioética de la sede, conforme a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones médicas en seres humanos. Todos los sujetos proporcionaron su consentimiento para participar en la cohorte de origen.

Los criterios de inclusión fueron feto de embarazo único o múltiple con vitalidad y longitud corona-cauda entre 45 y 84 mm (semanas 11⁺¹ a 14⁺¹ de gestación^{15,16}), con datos completos para el estudio y registro del cariotipo fetal al nacimiento o aborto, o el fenotipo del recién nacido. Los criterios de no inclusión fueron fetos o embriones sin vitalidad y sacos vacíos. Los criterios de exclusión fueron abortos sin cariotipo. Estos criterios fueron estandarizados con la Fundación de Medicina Fetal de Londres.⁶ El muestreo fue consecutivo y el diseño, transversal.

Se aplicó el “Método estandarizado para la valoración del hueso nasal por ultrasonografía en el primer trimestre” (Material Suplementario) para clasificar el hueso nasal según metodología estándar,^{5,6,14,17} respetando el principio ALARA (“tan bajo como sea razonablemente posible”).¹⁸

El hueso nasal hipoplásico se definió operativamente (criterios de la Fundación de Medicina Fetal de Londres⁶) como marcador ecográfico presente o prueba positiva si el hueso nasal no fue visible o su ecogenicidad fue igual o menor que la de la piel suprayacente (Figura

Suplementaria 3); por el contrario, se clasificó marcador ecográfico ausente o prueba negativa si fue más económico que la piel (Figura Suplementaria 1).

Los casos fueron los fetos con cariotipo anormal (aneuploidía). Los controles euploides se definieron por cariotipo o fenotipo normales (en el recién nacido vivo), por factibilidad y ética de acuerdo con los estándares internacionales para estudios similares.^{6,8,19}

Las características maternas y de la gestación se operacionalizaron de manera estandarizada.^{6,14} La bioquímica incluyó la fracción beta libre de gonadotrofina coriónica humana ($f\beta$ -hCG) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), cuyas concentraciones en suero materno (UI/L) se estandarizaron a múltiplos de la mediana corregidos para la población diana.²⁰

Las características clínicas se obtuvieron por cuestionario autoadministrado y se verificaron por interrogatorio médico. La edad de la gestación se estableció por ultrasonografía.^{15,16} La evaluación del hueso nasal fue realizada por observadores estandarizados, cegados al cariotipo; la competencia de los operadores fue asegurada por certificación y auditoría de la Fundación de Medicina Fetal de Londres (<https://fetalmedicine.org/fmf-certification-2/nasal-bone>). Los cariotipos prenatales por amniocentesis o biopsia corial realizados en la sede se obtuvieron directamente del laboratorio asociado de genética; la decisión de realizar biopsia corial transabdominal o amniocentesis fue de acuerdo con la edad de gestación y las condiciones técnicas individuales, previa valoración por el médico especialista responsable y bajo consentimiento informado. Los cariotipos de aborto y al nacimiento se obtuvieron de los respectivos laboratorios. El resultado del embarazo se registró del acta de nacimiento, defunción, alumbramiento, del expediente clínico o por anamnesis de la madre al regresar al centro por nuevo embarazo. La cohorte de origen está en seguimiento.

El análisis estadístico incluyó:

- Análisis univariante descriptivo y del desempeño del hueso nasal hipoplásico para aneuploidía fetal.
- Análisis multivariante de regresión logística múltiple para modelar la probabilidad condicional de hueso nasal hipoplásico dada la aneuploidía fetal, las características maternas y de la gestación.
- Validación interna para la detección de trisomía 21 por:
 - Criterio tradicional de edad materna de 35 años o más.²¹
 - Riesgo clínico basal por edad materna y gestacional al momento de la prueba²² e hijo previo afectado.²³

- Riesgo ajustado (teorema de Bayes) por hueso nasal hipoplásico (modelo de regresión logística múltiple).

Se probaron los supuestos de normalidad, linealidad y homocedasticidad para decidir aplicar estadísticos paramétricos, no paramétricos o transformar las variables para análisis.

El tamaño mínimo de muestra se calculó con base en el reporte chileno,⁹ asumiendo similitud poblacional y por menor efecto del marcador comparado con población británica.⁸ Por el método de Wang H y Chow S-C,²⁴ se calculó un mínimo de 15 sujetos con aneuploidía y al menos el mismo número de controles. El nivel de significación establecido fue $\alpha = 0.05$ para las pruebas estadísticas del valor p.

La base de datos se generó a partir de los programas Astraia® (Alemania) y Excel® (Estados Unidos.). El análisis estadístico se realizó en los programas Excel® (Estados Unidos) y Matlab® (Estados Unidos). La base de datos y los scripts son propiedad del centro sede del estudio y están disponibles previa petición.

Resultados

Se incluyeron 65 casos con aneuploidías y 1187 controles euploides. El rango de edad materna fue de 17 a 53 años, con una media de 33 años (rango intercuartílico [RIC] = 30-36); 35 % de las embarazadas (436/1251) tenía 35 años o más (Figura 1). En la Tabla 1 se presentan las características de la muestra poblacional por grupo de análisis. Los niveles de $f\beta$ -hCG tuvieron una distribución diferente por tipo de aneuploidía: valores altos para la trisomía 21, bajos para las trisomías 13 y 18, e indiferentes para las otras aneuploidías, en contraste con PAPP-A baja para todas ellas (Figura 2).

La frecuencia de hueso nasal hipoplásico fue de 1.6 % (IC 95 % = 0.9-2.3) en fetos euploides versus 44.6 % (IC 95 % = 32.5-56.7) en fetos con aneuploidías ($p < 0.001$, χ^2). La distribución del hueso nasal fue diferente por tipo de aneuploidía (Tabla 2).

La Tabla 3 presenta el desempeño univariado del hueso nasal hipoplásico para la detección de aneuploidías y de trisomía 21.

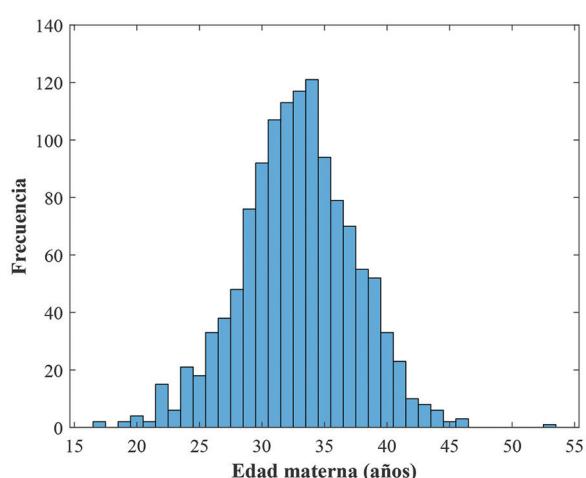
El análisis de regresión logística fue escalonado y el modelo final se detalla en la Tabla 4; los coeficientes intermedios no se indican.

Del análisis de validez interna para la detección de trisomía 21 (Figura 3) resultó que la edad materna avanzada tuvo una tasa de detección de 50 %, con 33 % de falsos positivos; en seguida, el área bajo la curva (AUC) por riesgo basal fue de 0.834 (IC 95 % = 0.773-0.896).

Tabla 1. Características de la muestra poblacional por grupo de análisis

| Variable | Casos (aneuploidías) (n = 65) | | Controles (euploides) (n = 1186) | | p |
|-------------------------------|----------------------------------|---------------|-------------------------------------|---------------|----------|
| | Mediana (RIC) | Mediana (RIC) | Mediana (RIC) | Mediana (RIC) | |
| | n | % | n | % | |
| Edad materna (años) | 38 (35-39) | | 33 (30-36) | | < 0.001* |
| Translucencia nucal (mm) | 3.2 (2.5-6.1) | | 1.70 (1.5-2.0) | | < 0.001* |
| | | | | | |
| Hijo previo afectado | 1 | 1.5 | 14 | 1.2 | 0.796 |
| Grupo étnico | | | | | 0.841 |
| Caucásico/hispano | 54 | 83.1 | 997 | 84.1 | |
| Otro/mixto | 8 | 12.3 | 152 | 12.8 | |
| Este asiático | 3 | 4.6 | 30 | 2.5 | |
| Surasiático | 0 | 0.0 | 4 | 0.3 | |
| Afrocaribeño | 0 | 0.0 | 3 | 0.3 | |
| Concepción | | | | | 0.181 |
| Espontánea | 63 | 96.9 | 1068 | 90.1 | |
| Inductores de la ovulación | 1 | 1.5 | 41 | 3.5 | |
| Fertilización <i>in vitro</i> | 1 | 1.5 | 77 | 6.5 | |
| Donación o congelación | 0 | 0 | 38 | | |
| Hábito de fumar | | | | | 0.106 |
| No fuma | 62 | 95.4 | 1025 | 86.4 | |
| Dejó de fumar | 3 | 4.6 | 142 | 12.0 | |
| Fuma | 0 | 0.0 | 19 | 1.6 | |
| Hueso nasal hipoplásico | 29 | 44.6 | 19 | 1.6 | < 0.001* |
| | Media ± DE | | Media ± DE | | |
| Longitud corona-cauda (mm) | 61.4 ± 8.7 | | 64.3 ± 9.1 | | 0.011* |
| f-β-hCG (log10MoM) | -0.06 ± 0.53 | | -0.03 ± 0.29 | | 0.654 |
| PAPP-A (log10MoM) | -0.38 ± 0.31 | | -0.01 ± 0.22 | | < 0.001* |

Las comparaciones entre grupos fueron por χ^2 para variables categóricas y prueba t o prueba U de Mann-Whitney para variables continuas. *Estadísticamente significativo. RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar. f-β-hCG: fracción beta libre de gonadotrofina coriónica humana; log10MoM: logaritmo base 10 de los múltiplos de la mediana; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo.

**Figura 1.** Histograma de frecuencias de la edad materna de la muestra poblacional total (n = 1251).

Finalmente, la aplicación bayesiana del modelo local del hueso nasal hipoplásico resultó en un AUC = 0.904 (IC 95 % = 0.842-0.965). A tasa fija de 3 % de falsos positivos (Figura 3, círculos), las tasas de detección fueron de 31 % para riesgo basal y de 56 % para riesgo ajustado por hueso nasal hipoplásico. Al punto de corte fijo a 1 en 100 (Figura 3, cruces), la tasa de detección subió de 44 a 64 % y la tasa de falsos positivos disminuyó de 8 a 5 % del riesgo basal preprueba al riesgo bayesiano posprueba por hueso nasal hipoplásico.

Discusión

La aportación prima de este estudio fue reportar la frecuencia de hueso nasal hipoplásico entre las semanas

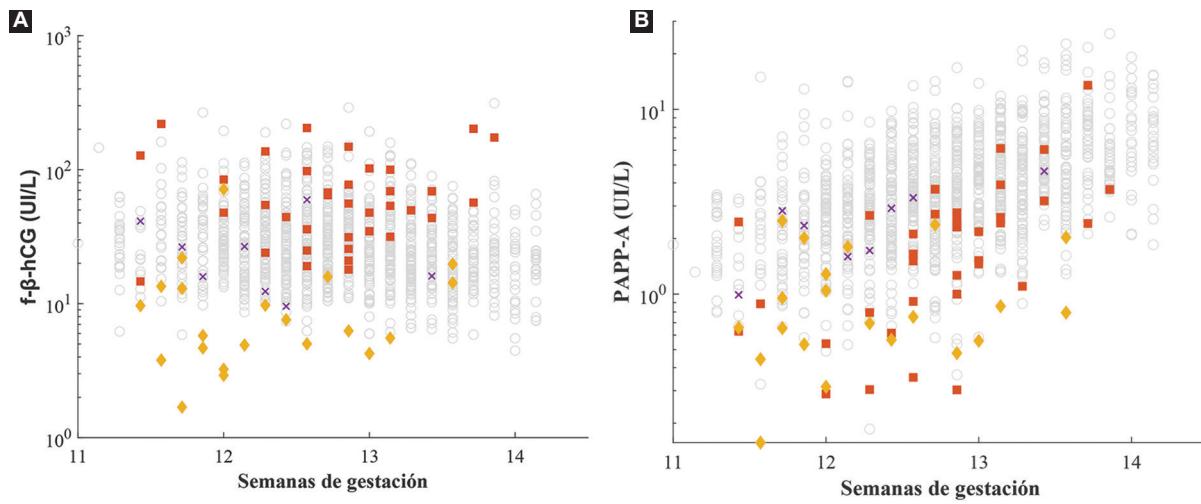


Figura 2. Distribución de la bioquímica en suero materno ($n = 1251$) según aneuploidía ausente (euploides, círculos grises), trisomía 21 (cuadros naranjas), trisomías 13 y 18 (rombos amarillos) y otras aneuploidías (cruces púrpuras). (A): $f\text{-}\beta\text{-hCG}$, fracción beta libre de gonadotrofina coriónica humana. (B): PAPP-A, proteína plasmática A asociada al embarazo. La escala es semilogarítmica.

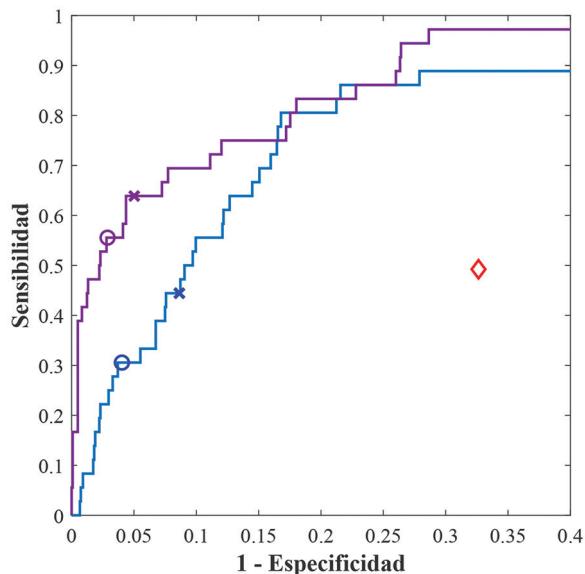


Figura 3. Curvas de la característica operativa del receptor para pruebas discriminantes de trisomía 21: edad materna de 35 años o más²¹ (rombo rojo), riesgo clínico basal por edad materna y gestacional al momento de la prueba²² e hijo previo afectado²³ (línea azul), y teorema de Bayes al aplicar el modelo de regresión logística múltiple para hueso nasal hipoplásico en la población local (línea violeta, véase Tabla 4). Puntos señalados a tasa fija de 3 % de falsos positivos (círculos) y al punto de corte fijo de riesgo 1 en 100 (cruces).

11 y 14 de gestación en fetos euploides de población mexicana, significativamente mayor que en población chilena⁹ y menor que en población británica.⁸

La frecuencia de este marcador por tipo de aneuploidía en los casos resultó muy similar a lo reportado

Tabla 2. Distribución del hueso nasal hipoplásico por tipo de aneuploidía ($n = 65$)

| Aneuploidía | n | Hueso nasal hipoplásico* | |
|--------------------|----|--------------------------|------|
| | | n | % |
| Trisomía 21 | 36 | 21 | 58 |
| Trisomía 18 | 18 | 6 | 33 |
| Síndrome de Turner | 4 | 0 | 0 |
| Trisomía 13 | 3 | 0 | 0 |
| Otras† | 4 | 2 | 50 |
| Total | 65 | 29 | 44.6 |

Síndrome de Turner: incluye mosaico ($n = 1$); trisomía 13: incluye por translocación ($n = 2$); trisomía 18: incluye por translocación ($n = 1$); trisomía 21: incluye por translocación ($n = 2$).

*Delección, $n = 2$; Klinefelter, $n = 1$; 46, XY, add (8)(p23), $n = 1$. * $p = 0.05 \chi^2$.

en otras series:^{8,9} aproximadamente de 50 % en todas las aneuploidías y cerca de 60 % en trisomía 21. Estas distribuciones pueden explicarse por mecanismos fisiopatológicos distintos entre aneuploidías: se ha propuesto explicar los numerosos fenotipos de la trisomía 21,¹ incluyendo el escaso desarrollo del cartílago nasal,⁵ por la apoptosis celular que hipotéticamente resulta de la interacción entre diversos genes triplicados Hsa21 y otros del cromosoma 21.²⁵ En tanto, en la trisomía 18, la hipoplasia del hueso nasal podría ser hipotéticamente parte de un cortejo fenotípico asociado a una restricción genética del crecimiento intrauterino.²⁶

Tabla 3. Desempeño del hueso nasal hipoplásico para la detección de aneuploidías, específicamente de trisomía 21 en una población mexicana

| | Aneuploidías | | | |
|-------------------------|--------------|---------------|------------------|-------------------------|
| | Casos (n) | Controles (n) | Valor predictivo | Razón de probabilidad |
| Hueso nasal hipoplásico | | | | |
| Presente | 29 | 19 | Positivo: 60.4% | Positiva: 27.8 |
| Ausente | 36 | 1167 | Negativo: 97.0% | Negativa: 0.6 |
| | Sensibilidad | Especificidad | | |
| | 44.6% | 98.4% | | |
| | Trisomía 21 | | | |
| | Casos (n) | Controles (n) | Valor predictivo | Razones de probabilidad |
| Hueso nasal hipoplásico | | | | |
| Presente | 21 | 19 | Positivo: 52.5% | Positiva: 36.4 |
| Ausente | 15 | 1167 | Negativo: 98.7% | Negativa: 0.4 |
| | Sensibilidad | Especificidad | | |
| | 58.3% | 98.4% | | |

Tabla 4. Modelo de regresión logística para la probabilidad condicional de hueso nasal hipoplásico a las semanas 11 y 14 de gestación en una población mexicana (n = 1251)

| Variable | Coeficiente | IC 95% | Estadístico t | p |
|----------------------|-------------|--------|---------------|---------|
| Intersección | -4.832 | -5.520 | -4.144 | < 0.001 |
| LCC: TN* | 0.006 | 0.002 | 0.009 | 0.003 |
| Trisomía 21/euploide | 3.880 | 3.003 | 4.757 | < 0.001 |
| Trisomía 18/euploide | 2.816 | 1.597 | 4.035 | < 0.001 |
| Otras/euploide | 3.419 | 1.348 | 5.491 | 0.001 |

*Interacción entre la longitud corona-cauda (LCC) y la translucencia nucal (TN), cada una en mm. Las variables no significativas excluidas del modelo fueron etnia del este asiático y etnia otra/mixta; la bioquímica en suero materno perdió significación en comparación con otras variables (los coeficientes intermedios no se presentan). Las variables que no pudieron incluirse en el análisis por número insuficiente fueron trisomía 13, síndrome de Turner, hábito materno de fumar, etnias afrocaribeña y surasiática. IC 95% = intervalo de confianza de 95%.

También se observó la distribución esperada de aneuploidías:^{8,9} la mitad de los casos se trató de trisomía 21; del resto, la mayoría fue trisomía 18, seguida de aneuploidías diversas. Estos datos coinciden con la observación de que la proporción de aneuploidías por edad de gestación depende de la viabilidad entre ellas,²² independientemente de la población.

La diferencia significativa para edad materna entre casos y controles se puede explicar por el predominio de las trisomías respecto a otras aneuploidías, ya que las primeras se asocian a la edad materna, mientras que otras no, como el síndrome de Turner.²² Sin embargo, con base en el análisis de la validez interna, se puede concluir que si bien la edad materna se asocia a aneuploidías fetales específicas, no es factor

determinante sino informativo durante el asesoramiento genético en el ámbito perinatal.²⁷ Con la aplicación bayesiana del modelo obtenido, la detección de los casos es mejor a expensas de un menor número de procedimientos invasivos. En todo caso, durante el asesoramiento genético en el ámbito perinatal, se debe informar sobre los alcances, limitantes, riesgos y beneficios de las diferentes estrategias para el tamiz y el diagnóstico prenatal de aneuploidías.²⁷

Al antecedente de hijo previo afectado de aneuploidía se le atribuye un riesgo de recurrencia debido a que menos de 5 % de las parejas con este antecedente tiene mosaicismo parental gonadal o un defecto genético que interfiere con el proceso normal de la disyunción meiótica.²³ En esta serie, el antecedente

no fue significativamente diferente entre casos y controles, posiblemente por el tamaño de muestra; sin embargo, se incluyó en el riesgo basal y tuvo significación discriminativa para trisomía 21.

La diferencia significativa para la longitud corona-cauda entre los casos y controles puede explicarse por el efecto propio de las aneuploidías: principalmente la trisomía 18, excepto la trisomía 21, se asocia a crecimiento fetal restringido en el primer trimestre de la gestación, evidenciado por una longitud corona-cauda menor.^{28,29}

El comportamiento de la translucencia nucal y de la bioquímica en suero materno tuvo la distribución esperada en los casos con aneuploidía por mayores grosores en la translucencia nucal y niveles más bajos de PAPP-A; también era esperado que los niveles de f-β-hCG mostraran un comportamiento diferencial según el tipo de aneuploidía y por ello se le atribuye un valor discriminativo.³⁰ Ampliar lo anterior escapa al alcance del estudio.

Del análisis de regresión logística, la longitud corona-cauda y la translucencia nucal tuvieron efecto significativo en la probabilidad condicional de un hueso nasal hipoplásico, similar a lo observado en población británica.⁸ Esta probabilidad estuvo inversamente relacionada con la longitud corona-cauda y directamente relacionada con la translucencia nucal en ambas poblaciones. A menor tamaño fetal, mayor probabilidad de encontrar un hueso nasal hipoplásico; pero independientemente de la trisomía 18, sugiere un efecto meramente biométrico. También se puede afirmar que a mayor grosor de la translucencia nucal, mayor la probabilidad de hueso nasal hipoplásico, independientemente del cariotipo fetal. No existe explicación satisfactoria para esta asociación; una hipótesis es que la cantidad del líquido en la translucencia nucal tiene efecto sobre los fenómenos acústicos del ultrasonido diagnóstico. Una diferencia notable entre el modelo británico y el mexicano fue que la translucencia nucal en el primero fue un factor condicionante mayor que la longitud corona-cauda, mientras que en nuestro análisis el efecto fue por interacción. Dado que ambas observaciones fueron significativas, pero con diferencias poblacionales, se justifica estudiar más este fenómeno. Otra diferencia importante con la población británica fue que la bioquímica en suero materno no mantuvo significación en el modelo final del hueso nasal hipoplásico; no existe plausibilidad biológica y no se ha sustentado teóricamente semejante asociación.⁸ Nuestra conclusión es que el hueso nasal hipoplásico y la bioquímica

en suero materno son marcadores independientes de aneuploidía.

La presencia de aneuploidía fue el principal condicionante probabilístico para un hueso nasal hipoplásico por análisis multivariante; la trisomía 21 resultó ser la más asociada. Estos hallazgos son congruentes con lo ya descrito⁸ y con la fisiopatología propuesta para el síndrome de Down.²⁵ La aportación de nuestro estudio fue un modelo propio de la población local, diferente del modelo británico;⁸ de este se desconoce su validez en población mexicana, pero es razonable formular la hipótesis de que su desempeño es inferior.

El desempeño de la medición del hueso nasal hipoplásico entre las semanas 11 y 14 de gestación resultó útil en la detección de aneuploidías fetales en esta población mexicana, principalmente de trisomía 21. Del análisis de la validez interna para la detección de trisomía 21, se concluye que la aplicación secuencial de marcadores reduce significativamente la tasa de falsos positivos, con el beneficio de reducir la ansiedad materna y la necesidad de pruebas invasivas. Se justifica ampliar este análisis respecto a otros marcadores³⁰⁻³³ en otras regiones del país y considerando la inclusión racional de las pruebas de ADN fetal libre en sangre materna.^{14,34} Una hipótesis razonable es que nuestros datos son más representativos de México que los provenientes de otros países.⁸⁻¹³

Conclusiones

El análisis ultrasonográfico estandarizado del hueso nasal hipoplásico entre las semanas 11 y 14 de gestación tiene valor en la detección de aneuploidías fetales en población mexicana. Con sustento en la fisiopatología, la principal aneuploidía asociada es la trisomía 21. A la probabilidad condicional de este marcador se le pueden atribuir fuentes de origen biológico y poblacional. Es conveniente ampliar este estudio en conjunto con otros marcadores tempranos que contribuyan a disminuir la frecuencia de resultados falsos positivos.

Financiamiento

La presente investigación no recibió ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/GMM.24000330. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado en línea para beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Bibliografía

1. Down JLH. Observations on an ethnic classification of idiots. *Heredity*. 1966;21:965-967. DOI: 10.1038/hdy.1966.69
2. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992;304(6831):867-869. DOI: 10.1136/bmj.304.6831.867
3. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet*. 1998;352 (9125):343-346. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)11280-6
4. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(3):219-225. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2002.00808.x
5. Minderer S, Gloning KP, Henrich W, Stoger H. The nasal bone in fetuses with trisomy 21: sonographic versus pathomorphological findings. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(1):16-21. DOI: 10.1002/uog.160
6. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Soncik J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet*. 2001;358(9294):1665-1667. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06709-5
7. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;185(1):109-114. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.12.057
8. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(3):259-264. DOI: 10.1002/uog.6318
9. Sepúlveda W, Wong AE, Dezerega V. First-trimester ultrasonographic screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency and nasal bone. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1040-1045. DOI: 10.1097/01.AOG.0000259311.87056.5e
10. Ramos-Corpas D, Santiago JC, Montoya F. Ultrasonographic evaluation of fetal nasal bone in a low-risk population at 11-13 + 6 gestational weeks. *Prenat Diagn*. 2006;26(2):112-117. DOI: 10.1002/pd.1345
11. Has R, Kalelioglu I, Yuksel A, Ibrahimoglu L, Ermis H, Yildirim A. Fetal nasal bone assessment in first trimester down syndrome screening. *Fetal Diagn Ther*. 2008;24(1):61-66. DOI: 10.1159/000132409
12. Masih S, Barati M, Mohamadjafari R, Hashemi M. Assessment of nasal bone in first trimester screening for chromosomal abnormalities in Khuzestan, Iran. *J Reprod Med*. 2014;12(5):321-326.
13. Leung TY, Sahota D, Chan LW, Law LW, Fung TY, Lau TK. Fetal nasal bone status in Chinese women undergoing first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):521.e1-521.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.04.045
14. Oviedo-Cruz H, Hernández-Paredes J, Ruiz-Ramírez AV. Tamiz prenatal de aneuploidías en el primer trimestre: auditoria a un centro de medicina fetal con laboratorio especializado en México. *Ginecol Obstet Mex*. 2015;83:259-276.
15. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol*. 1975;82(9):702-710. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x
16. Loughna P, Chitty L, Evans T, Chudleigh T. Fetal size and dating: charts recommended for clinical obstetric practice. *Ultrasound*. 2009;17(3):160-166. DOI: 10.1179/174313409X448543
17. Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaides KH. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(2):135-137. DOI: 10.1002/uog.176
18. Abramowicz JS, Kossoff G, Marsal K, Ter Haar G; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). Safety statement, 2000 (reconfirmed 2003). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(1):100. DOI: 10.1002/uog.36
19. Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Prenat Diagn*. 2003;23(6):496-500. DOI: 10.1002/pd.628
20. Oviedo-Cruz H, Reyes-Mendoza M, Mestizo-Reyes V. Corrección de medianas de la fracción beta libre de gonadotrofina coriónica humana y proteína plasmática A del embarazo del primer trimestre para una muestra de población mexicana. *Ginecol Obstet Mex*. 2017;85(12):787-798. DOI: 10.24245/gom.v85i12.994
21. Mutchinick O, Lisker R, Babinsky V. [Risk for Down syndrome based on maternal ages grouped in intervals of 2 and 5 years in the Mexican population]. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1991;48(8):534-537.
22. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther*. 1995;10(6):356-367. DOI: 10.1159/000264259
23. Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J. Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data. *Am J Hum Genet*. 2004;75(3):376-385. DOI: 10.1086/423331
24. Wang H, Chow S-C. Sample size calculation for comparing proportions. En: D'Agostino RB, Sullivan L, Massaro J, editores. *Wiley Encyclopedia of Clinical Trials*. John Wiley & Sons, Inc.; 2007.
25. Rueda N, Florez J, Martinez-Cue C. Apoptosis in Down's syndrome: lessons from studies of human and mouse models. *Apoptosis*. 2013;18:121-134.
26. Kuhn P, Brizot Mdl, Pandya PP, Snijders RJ, Nicolaides KH. Crown-rump length in chromosomally abnormal fetuses at 10 to 13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172 (1 Pt 1):32-35. DOI: 10.1016/0002-9378(95)90080-2
27. Mayen-Molina DG, Baez-Reyes MR, Grether-González P, Alzpuru-Akel E, Aguinaga-Ríos M, García-Cavazos R, et al. Asesoramiento genético en el ámbito perinatal. *Ginecol Obstet Mex*. 2009;77:S1-S25.
28. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morroli R, Copel JA, Mahoney MJ, et al. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(5):976-980. DOI: 10.1016/s0002-9378(97)70388-0
29. Sagi-Dain L, Peleg A, Sagi S. First-trimester crown-rump length and risk of chromosomal abnormalities-a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(10):603-609. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000490
30. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free β-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Human Reprod*. 2008;23(9):1968-1975. DOI: 10.1093/humrep/den224
31. Hyett JA, Noble PL, Snijders RJM, Montenegro N, Nicolaides KH. Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;7(4):239-244. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1996.07040239.x
32. Maiz N, Wright D, Ferreira AF, Syngelaki A, Nicolaides KH. A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(4):221-229. DOI: 10.1159/000337322
33. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(1):18-22. DOI: 10.1002/uog.6264
34. Gratacós E, Nicolaides K. Clinical perspective of cell-free DNA testing for fetal aneuploidies. *Fetal Diagnos Ther*. 2014;35(3):151-155. DOI: 10.1159/000362940