



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

**“Valores de referencia de la longitud del hueso nasal
en población mexicana durante el primer trimestre de
la gestación y su asociación con cromosomopatías”**

TESIS

que para obtener el Título de

ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA

DR. LUIS FRANCISCO GARCIA HERNANDEZ

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DR. MARIO E. GUZMAN HUERTA

DIRECTOR DE TESIS



MÉXICO, DF.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

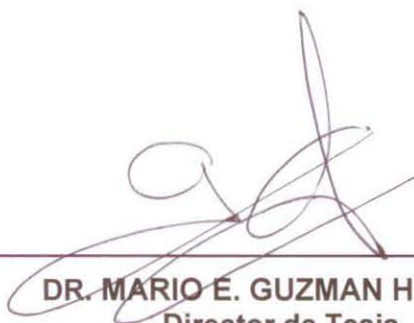
“Valores de referencia de la longitud del hueso nasal en población mexicana durante el primer trimestre de la gestación y su asociación con cromosomopatías.”



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Enseñanza
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DR. MARIO E. GUZMAN HUERTA
Director de Tesis
Médico Jefe de Servicio del Departamento de Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

A mi Esposa Blanca Estela.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi madre María Elena por dármele vida y por estar siempre a mi lado, incondicionalmente.

A mi esposa Blanca Estela por ser una mujer extraordinaria, por ser una esposa ejemplar y por saber en mis ausencias, ser padre y madre para mis hijos, por ser la mujer de mi vida, por ser la energía que me ayuda a no caer.

A mis hijos Francisco Eduardo y Luis Ernesto por iluminar mi vida y ayudarme a recordar que siempre hay alguien que espera mi llegada, y que siempre hay alguien por quien luchar.

A mis maestros del departamento de Medicina Materno Fetal, por brindarme su apoyo y por permitirme aprender de sus conocimientos.

Al maestro Mario Guzmán por darme la oportunidad de emprender un sueño, por brindarme la oportunidad de crecer.

A mis amigos de Medicina Materno Fetal por su apoyo en los momentos más difíciles, por compartir conmigo los instantes buenos y malos, por ayudarme a seguir caminando en los momentos de desesperación.

Al Instituto Nacional de Perinatología, por darme la oportunidad de formarme en esta área de la Medicina.

ÍNDICE

TITULO Y AUTORES	1
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIALES Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	11
DISCUSIÓN.....	14
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18
TABLAS Y GRAFICAS.....	20

VALORES DE REFERENCIA DE LA LONGITUD DEL HUESO NASAL EN POBLACIÓN MEXICANA DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN Y SU ASOCIACIÓN CON CROMOSOMOPATÍAS

García HLF, Camargo ML*, Borboa OH*, Herrera FA*, Acevedo GS*, Guzmán HM*.*

* Instituto Nacional de Perinatología, Departamento de Medicina Materno Fetal, Unidad de Investigación en Medicina Fetal, México D.F, México.

RESUMEN

OBJETIVO

Elaborar valores de referencia de la longitud de hueso nasal (LHN) en fetos con longitud craneocaudal (LCC) de 45 a 84 mm en población mexicana, analizar su asociación con cromosomopatías y la diferencia con lo encontrado en otros grupos étnicos para determinar si un rango normal diferente debe ser usado en cada grupo racial.

MATERIALES Y METODOS

En el período de octubre 2006 a octubre 2011, se midió la longitud del hueso nasal, en embarazadas que acudieron al departamento de Medicina Materno-fetal del INPerIER de la ciudad de México, con feto único, vivo de 45 a 84mm de LCC. Se analizó la normalidad de los datos, se calculó la media y desviaciones estándar para la elaboración de la tabla de valores de referencia del hueso nasal tomando como referencia la LCC, se graficó para observar su comportamiento, modelando la curva de LHN con el método logarítmico. Se establecieron los puntos de corte para normalidad de hueso nasal y en base a esto se calcularon razones de verosimilitud (likelihood ratio LR).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se revisaron un total 4050 pacientes, de las cuales 3046 cumplieron con los criterios de selección para la elaboración de las curvas de referencia. La edad promedio de las pacientes fue de 31 años. Una vez establecidos los valores de referencia se consideraron las primeras ± 2 DE para establecer la normalidad. Considerando esto como un punto de corte se obtuvieron los LR para hipoplasia de hueso nasal y su asociación con cromosomopatía y defectos estructurales. Se construyeron LR en el grupo de fetos con ausencia de hueso nasal para trisomía 21 (LR16.2), trisomía 13 (LR21.91), cromosomopatías en general (LR16), alteraciones estructurales (LR13.52), alteraciones estructurales más cromosomopatías (LR32.68), y alteraciones estructurales o cromosomopatías (LR16.17). Las medias del hueso nasal por semana de gestación tuvieron diferencias aproximadamente de ± 0.3 mm en relación a otros grupos étnicos.

.

DISCUSION

Es importante hacer notar las recomendaciones emitidas por la OMS en el sentido de que la etnicidad define variaciones que deben ser tomadas en cuenta al momento de establecer los criterios de normalidad y por lo tanto los criterios de salud y enfermedad, el HN representa un ejemplo claro de que las variaciones étnicas pueden modificar los valores de punto de corte y por lo tanto las razones de verosimilitud obtenidas con el objetivo de realizar un tamizaje efectivo.

PALABRAS CLAVE

Hueso nasal, longitud cráneo caudal, valor de referencia, cromosomopatía, etnicidad, LR.

ABREVIATURAS

LHN (Longitud de Hueso Nasal), LCC (Longitud cráneo caudal), SD (Síndrome de Down)

HN (Hueso Nasal); TN (Translucencia Nucal), OMS (Organización Mundial de la Salud),

LR (likelihood ratios).

ABSTRACT

OBJECTIVE

To develop reference values for nasal bone length (NBL) in fetuses with crown-rump length (CCL) from 45 to 84 mm in the Mexican population, analyze their association with chromosomal abnormalities and the difference with those found in other ethnic groups to determine if a normal range should be used differently in each racial group.

MATERIALS AND METHODS

Between October 2006 to October 2011, we measured the nasal bone length in pregnant women attending the Department of Maternal-Fetal Medicine INPerIER of Mexico City, single fetus, live CLL 45 to 84mm. We analyzed the normality of the data, we calculated the mean and standard deviations for the preparation of the reference table of values of the nasal bone reference to the CCL, was plotted to observe their behavior, modeling NBL curve with logarithmic method . Were established cutoff points for normal nasal bone and on this basis were calculated likelihood ratios (likelihood ratio LR).

RESULTS

During the study period were reviewed a total 4050 patients, of which 3046 met the selection criteria for the preparation of reference curves. The average age of patients was 31 years. Having established the reference values were considered the first ± 2 to establish normal. Considering this as a cut-LR were obtained for nasal bone hypoplasia and its association with chromosomal and structural defects. LR were constructed in the group of fetuses with absent nasal bone for trisomy 21 (LR16.2), trisomy 13 (LR21.91),

chromosomal abnormalities in general (LR16), structural alterations (LR13.52), chromosomal structural alterations (LR32.68) and structural alterations or chromosomal (LR16.17). The mean nasal bone by week of gestation differed about + - 0.3 mm relative to other ethnic groups.

DISCUSSION

It is important to note the recommendations issued by WHO in the sense that it defines ethnicity variations that must be taken into account when determining the criteria for normality and therefore the criteria of health and disease, the HN is a clear example ethnic variations that may modify the setpoint values and therefore the likelihood ratios obtained with the aim of performing one effective screening.

KEY WORDS

Nasal bone, skull length flow reference value, chromosomal, ethnicity, LR.

ABBREVIATIONS

LHN (Nasal bone length), LCC (caudal skull length), SD (Down syndrome) HN (Nasal Bone), TN (Nuchal Translucency), WHO (World Health Organization), LR (likelihood ratios).

INTRODUCCION

Las anomalías cromosómicas son causas de mortalidad perinatal y de discapacidad infantil. El Síndrome de Down (SD) es la causa cromosómica más común de retraso mental, se asocia con un gran número de defectos de severidad variable y retraso en el desarrollo psicomotor.^{1, 2}

En las últimas décadas el avance en el diagnóstico fetal se ha perfeccionado con el uso de herramientas como las mediciones bioquímicas en la madre y el ultrasonido, actualmente el estudio ultrasonográfico de primer trimestre nos permite entre otras cosas realizar un cálculo específico paciente de riesgo fetal para cromosomopatía. El hueso nasal (HN) es considerado uno de los marcadores emergentes que ha demostrado ser una herramienta útil en la evaluación ecográfica, en especial para la detección temprana de aneuploidias fetales que en forma combinada con marcadores bioquímicos, la edad materna y la translucencia nuchal (TN) incrementa la tasa de detección hasta cerca del 97% con una tasa de falsos positivos del 2 a 5% en manos de ultrasonografistas entrenados.^{3, 4, 5, 6, 7}

Algunos autores han informado que entre las 11 y 13.6 semanas de gestación el HN está ausente debido al retraso en la osificación, secundario a la acumulación de ácido hialurónico (relacionada con el cromosoma 21, y con el gen de sobreexpresión de colágeno de tipo VI) en la dermis siendo responsable de la hidratación excesiva de la matriz extracelular, lo que provoca aumento del espesor de la piel y puede, en el tiempo de la osificación misma, influenciar el crecimiento en la parte intramembranosa del HN, por lo que su valoración puede incrementar la tasa de detección de la ecografía de cromosomopatías, en particular la trisomía 21, ya que se ha encontrado que 60 a 70% de

los fetos con esta alteración, el HN no es visible o es hipoplásico entre las semanas 11 y 13.6, lo que además podemos observar en 1-3% de los fetos euploides, en el 52.8% de fetos con trisomía 18 y en el 45% de fetos con trisomía 13, así como otras aneuploidias que algunas series reportan hasta 66.7%, siendo capaz de detectar el 30 a 49% de las principales anomalías estructurales.^{4, 5, 7, 8, 9,10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17}

La mayoría de los estudios han definido un HN anormal como ausente o anormalmente pequeño, observando que la longitud de este se correlaciona positivamente conforme la gestación avanza pero que la tasa de aumento desacelera al final de la misma. Varias definiciones de hipoplasia del HN se han propuesto y aún no hay consenso acerca de un punto razonable de corte. Se ha definido por algunos autores la hipoplasia de HN como su ausencia o longitud <0.75 múltiplos de la mediana para la edad gestacional o bien por debajo de la percentil 5.^{13, 18, 19, 20}

La Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁴ recomienda que cada población cuente con sus propios valores de referencia a partir de los cuales se obtengan las gráficas y tablas de valores para cada población ya que se ha reportado una estrecha relación de la medición ultrasonográfica del HN con la etnicidad; sin embargo Sonek¹⁹ en 2003 no encontró diferencias estadísticas en la LHN entre afro-americanos y caucásicos; en contraste con esto Cicero³ en el 2004 refiere que en un grupo cromosómicamente normal la incidencia de ausencia de HN se relaciona primero con el origen étnico y que esta ausencia se asocia con trisomía 21 en mayor proporción en población caucásica que en afroamericana, Collado²¹ en el 2005 encuentra que al comparar la LCC en cuatro grupos: blancos no hispanos, negros no hispanos, hispanos y asiáticos no hubo diferencia estadísticamente significativa, pero la LHN y la relación LHN/ LCC fueron

estadísticamente diferentes al comparar los grupos, concluyendo que al introducir LHN en el examen de primer trimestre debe ser ajustado por el origen étnico. ^{4, 5, 6, 11, 22, 23, 25}

El objetivo de este estudio fue elaborar valores de referencia de la LHN en fetos con LCC de 45 a 84 mm en población mexicana, analizar su asociación con cromosomopatías y la diferencia con lo encontrado en otros grupos étnicos para determinar si un rango normal diferente debe ser usado en cada grupo racial.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en la clínica de primer trimestre de la Unidad de Investigación en Medicina Materno-fetal (UNIMEF) del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes de la ciudad de México, en el periodo comprendido entre octubre 2006 y octubre 2011. La longitud de hueso nasal fetal se midió en pacientes como parte del cribado de primer trimestre, en mujeres gestantes de población mestiza con embarazo único, con feto vivo de 45 a 84mm de longitud cráneo- caudal por medición ultrasonográfica. Las evaluaciones ultrasonográficas fueron realizadas por médicos materno- fetales, certificados por la Fetal Medicine Foundation, bajo las normas internacionales, en un equipo de ultrasonido de alta resolución marca General Electric Voluson 730 Expert; General Electric Medical System Europe-78, por vía abdominal.

Para el estudio se calculó un total mínimo de 30 pacientes por cada milímetro de LCC de 45 a 84mm para la elaboración de curvas de distribución normal. Conforme a las recomendaciones metodológicas para la construcción de curvas en base a lo especificado por Altman y Royston.^{26, 27}

Se estudiaron un total de 4050 pacientes que acudieron al tamizaje de primer trimestre entre el 11 de octubre 2006 y el 27 de octubre 2011, que aceptaron participar en el estudio firmando hoja de consentimiento informado y que cumplieran criterios de inclusión. Se consideraron criterios de exclusión: los HN reportados en forma cualitativa, los embarazos no resueltos en nuestra institución, fetos con algún tipo de alteración estructural o reporte de cromosopatía, fetos con restricción del crecimiento intrauterino, fetos que terminaron en aborto y parto pretérmino inmaduro.

Se realizó medición del LCC mediante la obtención de corte sagital medio del feto en posición neutra, colocando los calipers fuera-fuera desde la coronilla hasta el límite de la piel en el polo caudal, excluyendo los miembros inferiores, evaluación realizada en mm. Para la medición del HN en fetos con LCC de 45 a 84mm se logró aumentando la imagen de tal modo que sólo se incluyeron en la pantalla la cabeza y la parte superior del torax, en un plano sagital medio del perfil fetal; el ángulo entre el transductor del ultrasonido y la línea imaginaria que pasa a través del perfil fetal fue de 45°. En la imagen de la nariz deben aparecer tres líneas distintas: la línea superior representa la piel y la inferior, que es más gruesa y más ecogénica que la piel, representa el HN. Una tercera línea, casi en continuidad con la piel pero en un nivel más alto, representa la punta de la nariz. La medición del HN resulta con la colocación de los calipers fuera- fuera del hueso.²⁸

Una vez obtenidas las mediciones se realizó seguimiento de las pacientes para la obtención de resultados perinatales. Los resultados obtenidos se recolectaron en una base de datos de Excel, con los valores obtenidos se realizaron valores de referencia del HN modelando la curva mediante el método logarítmico, utilizando el paquete estadístico SPSS versión 18.0 en español.

Una vez establecidos los valores de referencia para normalidad. Consideramos 2DE como un punto de corte para definir hipoplasia de HN. Se construyeron LR considerando ausencia e hipoplasia y su asociación con cromosomopatía y defectos estructurales. Finalmente se analizaron los diversos valores reportados en los estudios de diversas poblaciones étnicas.

RESULTADOS

A partir del periodo del 11 de octubre 2006 hasta 27 de octubre de 2011, se evaluaron 4050 pacientes, la edad promedio de las pacientes fue de 31.0 años (11-48 años), de raza mestiza, la moda del nivel socioeconómico fue 3 (en una evaluación socioeconómica con escala de 1-6 niveles), estatura promedio 1.55 mts, con un peso promedio de 60 Kg, con una TN promedio de 2.1 mm.

Se excluyeron de la elaboración de las curvas de referencia 268 (6.62%) pacientes que su valoración de hueso nasal fue cualitativa, 204 fetos que no nacieron en nuestra institución, siendo 3602 fetos de término con hueso nasal medido quienes cuentan con resultados perinatales registrados a la fecha del estudio; de estos casos se excluyeron del análisis estadístico 72 pacientes con algún tipo de alteración estructural o reporte de cromosomopatía, 64 fetos con restricción del crecimiento intrauterino, 62 fetos que terminaron en aborto y 334 casos con parto pretérmino inmaduro, restando un total de 3046 pacientes incluidas en el estudio.

Se clasificó el número de datos (HN) por cada una de las LCC de 45 a 84 mm, con una N= 3046 casos Tabla 1. En esta Tabla podemos observar que la mayor frecuencia de datos se encontró entre la LCC 62 y LCC 75 mm con más de 100 casos cada una.

Se procesaron las medias aritméticas y desviaciones estándar, de las longitudes del HN por cada LCC, en forma paralela se obtuvo la moda y la mediana y al ser graficadas se encontró que la media, la mediana y la moda presentaron un comportamiento muy semejante, principalmente desde la LCC 53 mm a la LCC 77 mm, esta correspondencia entre la media, la moda y la mediana confirma la distribución normal de todos los valores.

Una vez estimadas las medidas de tendencia central y de dispersión por cada LCC, se procedió al cálculo de una y dos desviaciones estándar a partir de la media, para la elaboración de la tabla de valores normales del HN distribuido por LCC. Tabla 1. Partiendo de la distribución de valores normales de la LHN para LCC de 45 a 84 mm, se graficaron, para observar el comportamiento y se decide modelar la curva mediante la técnica de tendencia logarítmica. Gráfica 1.

De acuerdo con las propiedades de la curva normal, se encontró el 68.26 % de todos los valores entre la media y mas, menos una desviación estándar. Y el 95.45 % de las observaciones en $\pm 2DE$. Con este criterio, se estableció como área de normalidad a los valores que se encuentren entre la media $\pm 2DE$. Los valores que se encuentren por arriba se consideraron valores de HN hiperplásicos. Y los valores que se encontraron por abajo se consideraron hipoplásicos. Gráfica 1.

Para la elaboración de LR se incluyeron un total de 3602 HN fetales, de los cuales se clasificaron como se observa en la Tabla 2. El HN fue posible analizarlo en el 98.62% de los fetos, solamente en 1.38% no fue posible su medición. El HN estuvo ausente en 52(1.44%) de los fetos cromosómicamente normales, 4/17 (23.53%) fetos con trisomía 21 y en 13/ 81 (16.05%) de fetos con alteraciones estructurales.

La media del HN fue de 1.99 +- 1DE de 0.52 mm. El modelo logarítmico se utilizó en el modelamiento de los datos con una DE de los residuales de 0.303 mm.

Se analizaron un total de 22 cromosomopatías, de los cuales 17 fueron trisomía 21, 3 trisomía 13, 2 traslocaciones, 81 alteraciones estructurales y 3338 fetos normales. Con estos resultados se obtuvieron LR para ausencia de HN, hipoplasia de HN y combinando

ambas variables para cromosomopatía, defectos estructurales y la combinación de ambos con los resultados que se muestran en la Tabla 3.

DISCUSION

Se elaboró la curva y tabla de normalidad de la LHN en el primer trimestre de la gestación, que representan los primeros valores de referencia realizados en México. Como era lo esperado la LHN tiende a incrementar con la LCC (Tabla 1) ^{19, 21, 30}, esto ha sido reportado también en estudios radiográficos e histológicos en fetos normales². Se encontró que un ecografista certificado es capaz de realizar una adecuada exploración del hueso nasal en un 98.62 % de los casos, lo que coincide con los resultados de la serie realizada por Cicero³ que reporta que es técnicamente posible su visualización en el 98.9% de los casos.

En los milímetros 45, 46, 47, 48 y 84 no se logró completar el mínimo requerido de 30 casos debido a la edad gestacional con la que ingresan las pacientes al instituto. Este problema es común en esta clase de estudios y ya ha sido reportado por Orlandi²⁹ y Sonek¹⁹ en el 2003 y Hoan¹¹ y Chen³⁰ en el 2006.

Para mantener las propiedades transversales del estudio, a cada feto se le realizó una sola medición, como ha sido recomendado por Altman²⁶ y Royston²⁷ para la construcción de curvas de referencia.

La comparación de nuestros datos (reportados en mm), con otras series (reportadas por SDG), se realizó obteniendo un promedio de los valores por semana, sin embargo los puntos de corte para la obtención de los LR en nuestra población se obtuvieron tomando los valores puntuales por mm de LCC.

En nuestro estudio definimos el HN hipoplásico como aquel que se encuentra por debajo de 2DE, Odibo¹⁸ definió hipoplasia de HN como su ausencia o longitud <0.75 múltiplos de la mediana para la edad gestacional, Sonek¹⁹ en un estudio realizado en el 2003

establece la percentil 5 como punto de corte de normalidad. A pesar que teóricamente sabemos que al hacer un diagnóstico ultrasonográfico de ausencia de HN puede tratarse de una hipoplasia, los resultados obtenidos en nuestro estudio coinciden con lo establecido en la literatura que es más útil clínicamente utilizar el criterio de presencia o ausencia, que el valor cuantitativo del mismo.

Observamos que en nuestra población el HN estuvo ausente en 52 (1.44%) de los fetos cromosómicamente normales, por debajo de lo observado por Cicero³ y Sellers³¹ quienes reportan una ausencia de HN en el 2.1 a 2.5% de fetos sanos. En el caso de trisomía 21, en contraste con Cicero³ que reporta la ausencia del HN en el 68.8% (LR 27.8), en nuestra población estuvo ausente en el 23.5% (LR 16.2), esto probablemente debido a que nuestro estudio parte del análisis del HN en la población abierta (pacientes de alto y bajo riesgo para cromosomopatía) a diferencia de Cícero en el que parte de una población seleccionada para biopsia de vellosidades coriales que tiene una prevalencia mayor de trisomía 21.

En la tabla 3 se reportan los LR obtenidos para trisomía 13, defectos estructurales y la combinación de cromosomopatía y defectos estructurales considerando la ausencia y la hipoplasia de HN. Bunduki²⁰ reporta que la hipoplasia aumenta el riesgo de síndrome de Down en 11.6 veces, Lanusa²³ en población cubana reportó que el HN ausente aumenta el riesgo para cromosomopatía en general con un LR de 12.4, mientras en nuestro estudio el LR fue de 16.

Al comparar los LR de ausencia de HN reportados de las diferentes etnias el grupo étnico Caucásico tiene un LR+ para trisomía 21 de 31.3, seguido de nuestra población con un LR+ de 16.2, casi un punto arriba del grupo étnico Chino/Japonés con LR de 15.3, la etnia

asiática con 14.2 y finalmente la etnia Afro-Caribeña con 8.8, lo que hace evidente la diferencia en la prevalencia de ausencia de HN en las distintas etnias. Tabla 4

La población estudiada en nuestro trabajo fue definida como mestiza en el 100% de los casos, este criterio fue establecido considerando la importancia de la variabilidad étnica en el tamaño del HN. Collado²¹ en el 2005 encontró diferencias al comparar una población caucásica y china, a este respecto Chen³⁰ reporta haber encontrado diferencias entre la media del HN de fetos chinos en comparación con los afroamericanos y caucásicos, pero no lo considera relevante debido a la diferencia de población y a las diferencias metodológicas. Otros estudios establecen que los factores raciales podrían explicar en parte algunas de las discrepancias, tal es el caso de Cicero³ quien encuentra en su estudio que la incidencia de la ausencia del HN es mayor en los fetos de origen afro-caribeño que en los caucásicos y su incidencia disminuye con el aumento de la LCC del feto y aumenta conforme la TN es mayor. Collado²¹ Al comparar cuatro grupos, no-hispanos blancos, no hispanos Negro, hispanos y asiáticos, no encontró diferencias estadísticamente significativas en la LCC, sin embargo, reporta que la LHN y la relación LHN / LCC fueron estadísticamente diferentes, al comparar ambos grupos. Por su parte Sonek¹⁹ valoró el HN en una población de alto riesgo de aneuploidía, sin encontrar una mayor incidencia de hipoplasia en la población afro-caribeña, en comparación con los caucásicos (8,8% VS 5%).

Chen³⁰ en un estudio que realiza en población china encuentra que las medias de hueso nasal eran diferentes a otros grupos étnicos, reportando medias para 12-12.6, 13-13.6 y 14-14.6 SDG de 2.2, 2.5 y 2.9 mm respectivamente, por arriba de las medias de nuestro estudio para el equivalente a las semanas 11-11.6, 12-12.6 y 13-13.6 de 1.7, 2.0 y 2.2

mm, por otra parte en Chile Casasbuenas³² en 2009 reporta en un estudio de valores de referencia de HN medias para las mismas edades gestacionales de nuestro estudio de 1.5, 1.7 y 1.9 mm. Es de resaltar la similitud de los resultados entre el grupo étnico Chileno y Coreano¹¹ que a su vez mantienen valores de 0.2 mm menores en relación a nuestra población y alrededor de 0.5 mm en valores promedios menor a la población china Tabla 5.

Es importante hacer notar las recomendaciones emitidas por la OMS en el sentido de que la etnicidad define variaciones que deben ser tomadas en cuenta al momento de establecer los criterios de normalidad y por lo tanto los criterios de salud y enfermedad, el HN representa un ejemplo claro de que las variaciones étnicas pueden modificar los valores de punto de corte y por lo tanto las razones de verosimilitud obtenidas con el objetivo de realizar un tamizaje efectivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Minderer S., Gloning K. The nasal bone in fetuses with trisomy 21: sonographic versus pathomorphological findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 16-21.
2. Tuxen A., Keeling J. A histological and radiological investigation of the nasal bone in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 22-26.
3. Cicero S., Rembouskos G. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:218-223.
4. Kagan K, Staboulidou I, Cruz J, Nicolaides S. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 542-547.
5. Geipei A., Willruth A., Vieten J. Nuchal Fold Thickness, Nasal bone absence or hypoplasia, ductus venous reversed flow and tricuspid valve regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 in the early second trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 535-539.
6. Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaides K H. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(2): 135-7.
7. Thia E, Wei X. et al. Evaluation of an objective method of image assessment for first-trimester nasal bone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:533-537.
8. Beryl B., Benacerraf MD. The Sherlock holmes approach to diagnosing fetal síndromes by ultrasound. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2012; 55(1):226-248.
9. Persico N., Molina F. Nasal-bone length in euploid fetuses at 16-24 weeks gestation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:285-290.
10. Grande M, Arigita M. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 157-163.
11. Hoan M, Yeon J, MI Y. Nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy in the korean population. *Prenatal Diagnosis* 2006; 26: 524-527.
12. Kozlowski P, Knippel Aj, et al. Additional performance of nasal bone in first trimester screening. *Ultraschall Med* 2006; 27: 336-339.
13. Stressig R, Kozlowski P, et al. Assessment of the ductus venosus, tricuspid blood flow and the nasal bone in second-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 444-449.
14. Borrell A, Robinson J, et al. Clinical value of the 11- to 13.6- week sonogram for detection of congenital malformations: A review. *American journal of perinatology* 2011; 28: 117-123.
15. Jong-Pleij E, Vos F. et al. Prenasal thickness-to-nasal bone length ratio: a strong and simple second- and third- trimester marker for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 185-190.
16. Cohen M. Malformations of the Craniofacial region: Evolutionary, embryonic, genetic, and clinical perspectives. *American Journal of Medical Genetics* 2002; 115: 245-268.
17. Persico N, Borenstein M. Prenasal thickness in trisomy-21 fetuses at 16-24 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 751-754.
18. Odibo AO, Schdev HM, Gerkowicz S, Macones GA. Comparison of the efficiency of second-trimester nasal bone hypoplasia and increased nuchal fold in down syndrome screening. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 281.e1-281.

19. Sonek J. Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 152-155.
20. Bunduki V, Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 156-160.
21. Collado F, Ethnic variation of fetal nasal bone length between 11-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 2005; 25: 690-692.
22. Velásquez N, Marcadores para tamizaje de trisomías. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2009; 69: 249-261.
23. Lanusa C, Valor de los marcadores epidemiológicos y sonográficos del primer trimestre como indicadores de riesgo de cromosopatías. *Rev cubana de Obst Ginec* 2009; 35: 75-84.
24. Physical status: the use and interpretation of anthropometry (WHO technical report series No 854). WHO 1995, Geneva, Switzerland.
25. Nicolaides K. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 313-321.
26. Chitty L, Aitman D. Charts of Fetal size: 2 Head measurements. *Br M J Obstet Gynecol* 1994; 101 (1): 35-43.
27. Royston P. How to construct "normal ranges" for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 30-38.
28. Nicolaides K. La ecografía de las 11-13+6 semanas. *Fetal Medicine Foundation* 2008: 2-23.
29. Orlandi F. Measurement of nasal bone length at 11-14 semanas of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 36-39.
30. Chen M, Peng C, Tang R. First-trimester examination of fetal nasal bone in the chinese population. *Prenatal Diagnosis* 2006; 26: 703-706.
31. Sellers F. Visualización y validación del hueso nasal y la translucencia nucal como marcadores ecográficos de aneuploidias. *Prog Obstet Ginecol* 2005; 48 323-330.
32. Casasbuenas A, First- trimester nasal bone length in a normal Latin American population. *Prenatal Diagnosis* 2009; 26: 108-112.

TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1. Valores normales del hueso nasal distribuido por LCC de 45 a 84 mm en población mexicana del INPerIER.

LCC (mm)	N	- 2 DE	- 1 DE	Media	+1 DE	+2 DE
45	16	0.76	1.18	1.59	2.00	2.41
46	21	0.80	1.25	1.70	2.14	2.59
47	20	0.74	1.17	1.60	2.03	2.46
48	25	0.84	1.33	1.81	2.29	2.77
49	36	0.76	1.21	1.67	2.13	2.58
50	44	0.80	1.25	1.70	2.15	2.61
51	39	0.85	1.24	1.63	2.02	2.41
52	61	0.86	1.30	1.74	2.18	2.62
53	49	0.81	1.30	1.79	2.28	2.78
54	57	0.70	1.21	1.72	2.23	2.73
55	62	0.85	1.34	1.84	2.33	2.83
56	82	0.89	1.39	1.89	2.39	2.89
57	77	0.95	1.37	1.79	2.20	2.62
58	78	0.79	1.35	1.90	2.46	3.01
59	70	1.05	1.50	1.96	2.41	2.87
60	84	0.98	1.52	2.05	2.58	3.11
61	86	0.94	1.41	1.89	2.37	2.85
62	105	0.97	1.46	1.96	2.45	2.94
63	113	1.01	1.49	1.97	2.46	2.94
64	100	0.95	1.47	1.99	2.50	3.02
65	99	1.13	1.56	1.99	2.43	2.86
66	133	0.95	1.48	2.02	2.55	3.09
67	130	1.00	1.49	1.98	2.47	2.97
68	116	1.08	1.59	2.09	2.60	3.11
69	117	1.12	1.64	2.15	2.67	3.19
70	115	0.99	1.53	2.08	2.62	3.17
71	134	1.05	1.60	2.16	2.72	3.28
72	112	1.15	1.69	2.23	2.77	3.31
73	88	1.02	1.60	2.17	2.74	3.32
74	99	1.19	1.68	2.18	2.67	3.16
75	109	1.16	1.69	2.21	2.74	3.27
76	90	0.96	1.60	2.24	2.88	3.52
77	94	0.95	1.54	2.13	2.72	3.32
78	81	1.08	1.68	2.28	2.88	3.48
79	81	1.19	1.73	2.27	2.81	3.36
80	62	1.00	1.62	2.25	2.87	3.49
81	62	1.16	1.81	2.46	3.11	3.76
82	55	1.11	1.75	2.39	3.03	3.68
83	31	1.29	1.81	2.33	2.85	3.37
84	13	1.25	1.84	2.44	3.04	3.63

N= 3046

LCC: Longitud cráneo-cauda, N: número de casos, DE: Desviación estándar.

Gráfica 1. Curva normal de la Longitud del hueso nasal para la Longitud Céfalocaudal de 45 a 84mm en población mexicana del INPerIER.

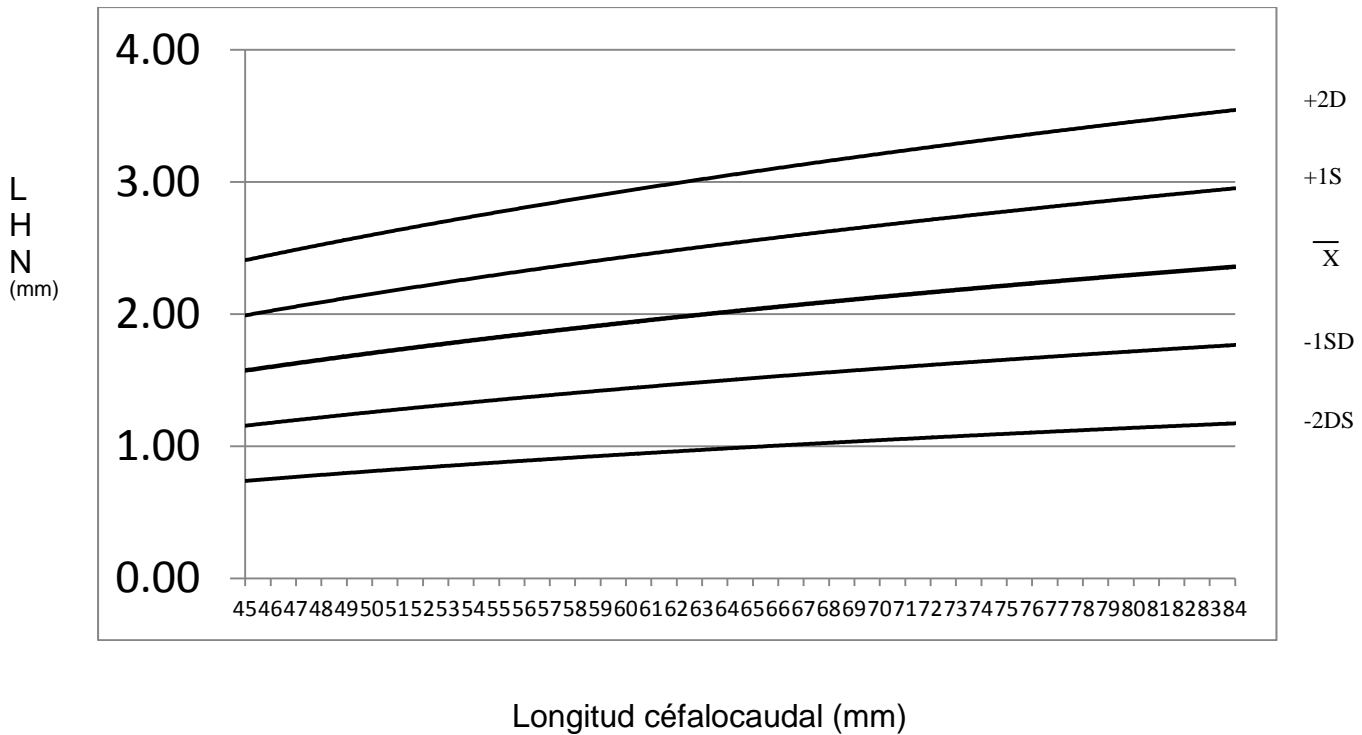


Tabla 2. Total de casos clasificados de acuerdo al tamaño de hueso nasal.

RESULTADO PERINATAL	CROMOSOMOPATIA			ALTERACIONES ESTRUCTURALES	DEFECTOS MAS CROMOSOMICO	SIN DEFECTO O CROMO	TOTAL
	T21	T13	TRASL.				
AUSENTE	4	0	0	13	1*	38	56
HIPOPLASICO	4	0	0	4	0	60	68
NORMALES	8	1	2	58	1	3338	3408
HIPERPLASICO	1	0	0	6	0	63	70
Total	17	1	2	81	2	3499	3602

*Este dato es ubicado en ambos grupos por lo que no se contabiliza para la suma total.

Tabla 3. LR de los resultados perinatales para las distintas medidas de hueso nasal.

Alteración	Ausencia		Hipoplasia		Ausencia más Hipoplasia	
	LR+	LR-	LR+	LR-	LR+	LR-
Trisomía 21	16.2	0.78	13.20	0.77	14.57	0.55
Trisomía 13	21.91	0.68			9.74	0.69
Cromosomopatía	16.0	0.78	10.22	0.83	12.74	0.61
Alteraciones estructurales	13.52	0.84	2.73	0.97	6.91	0.81
Alteraciones estructurales más cromosomopatía	32.68	0.51			14.62	0.52
Alteraciones estructurales o cromosomopatía	16.17	0.83	4.53	0.94	9.01	0.77

LR: razones de verosimilitud (likelihood ratio).

Tabla 4. Incidencia de ausencia de hueso nasal en fetos con trisomía 21 y cromosómicamente normales y LR de acuerdo a grupo étnico.

Grupo étnico	N	T21 (n(%))	Cromosómicamente normales (n(%))	HN AUS LR +	HN AUS LR-
Caucásico	5384	207/303(68.3)	105/4811(2.2)	31.3	0.32
Afro – Caribeña	170	11/14(78.6)	13/145 (9.0)	8.8	0.24
Asia *	201	10/14(71.4)	9/79(5.0)	14.2	0.30
Chino / Japonés	69	1/ 2(50)	2/61(3.3)	15.3	0.52
Mexicanos INPerIER	3602	17/22(77.3)	52/3585(1.45)	16.2	0.78

*Individuos originarios de India, Pakistan, Bangladesh, Sri Lanka y Filipinas.

Tabla tomada de Cicero S., Rembouskos G. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14 weeks scans. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:218-223, a la que se le han agregado los datos de nuestro estudio con el fin de establecer comparaciones.

Tabla 5. Media de hueso nasal (mm) durante el primer trimestre en diferentes grupos étnicos.

Grupo étnico	Edad gestacional por semanas			
	11-11.6	12-12.6	13-13.6	14-14.6
Chino		2.2	2.5	2.9
Coreano	1.5	1.7	1.9	2.1
Chileno	1.5	1.7	1.9	
Mexicano INPerIER	1.7	2.0	2.2	