



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA  
I.A.P.**  
**HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

**UTILIDAD DEL HUESO NASAL HIPOPLÁSICO A LAS  
11-14 SEMANAS DE GESTACIÓN PARA LA  
DETECCIÓN DE ANEUPLOIDÍA FETAL EN UNA  
POBLACIÓN MEXICANA.**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:  
DR. ALFREDO JAVIER CERVANTES RICAUD



HOSPITAL ESPAÑOL

ASESORES DE TESIS:  
DR. JORGE GÁLVEZ MUÑOZ  
DR. HÉCTOR OVIEDO CRUZ

Ciudad Universitaria, CD.MX. agosto del 2022.



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.

**Título de tesis:** Utilidad del hueso nasal hipoplásico a las 11-14 semanas de gestación para la detección de aneuploidía fetal en una población mexicana.

**Presenta (sustentante):** Alfredo Javier Cervantes Ricaud<sup>1</sup>.

**Profesor Titular:** Dante Carbajal Ocampo<sup>1</sup>.

**Asesores:** Jorge Gálvez Muñoz<sup>1</sup>, Héctor Oviedo Cruz<sup>2</sup>.

**Adscripciones:**

<sup>1</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital Sociedad de Beneficencia Española: Hospital Español. Ejército Nacional 617-603, Granada, Miguel Hidalgo, Ciudad de México 11520, México.

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Fetal, Centro Médico para Atención Fetal Especializada CEMAFE, Hospital Sociedad de Beneficencia Española: Hospital Español. Ejército Nacional 617-603, Granada, Miguel Hidalgo, Ciudad de México 11520, México.

**Lugar y fecha de elaboración:** Ciudad de México, agosto del 2022.

## Dedicatoria

**A mis padres:** Laura Ricaud y Alfredo Cervantes, quienes primero que nada me han dado la vida, a quienes debo todo lo que soy y llegaré a ser. Cada logro mío es primero de ustedes.

**A mis maestros:** Héctor Oviedo y Erika Carrasco, quienes son un ejemplo profesional y personal al que aspiro llegar, gracias por sus enseñanzas y su dedicación.

Dante Carbajal, Jorge Gálvez, Guillermo Ortíz y Francisco Bernárdez, quienes me guiaron, aconsejaron e instruyeron en el proceso de mi formación en esta noble especialidad.

**A mis maestros y socios:** Mario Cristo y Abraham Martínez, quienes desde etapa muy temprana en mi formación, se dedicaron a transmitirme un poco de su gran conocimiento y aptitud. Siempre es un gusto trabajar junto a ustedes.

**A mis compañeros, amigos y colegas:** Leslie Leyva, Andrés Rivas, María Eguiarte, Fernanda Rivera, Aranza Blanco y Arantxa Pazos, quienes son uno de los regalos más grandes que me ha dado la residencia, me acompañaron y tuve el honor de ver crecer y convertirse en excelentes médicos especialistas.

## Índice

1. Introducción	5
2. Marco teórico	6
3. Justificación	8
4. Objetivos	8
5. Hipótesis	9
6. Tipo de estudio realizado	9
7. Población	9
8. Intervención	10
9. Variables	12
10. Método de recolección de datos	13
11. Análisis estadístico	14
12. Resultados	15
13. Discusión	16
14. Conclusiones	21
15. Referencias	21
16. Cuadros	26
17. Figuras	30
18. Cronograma de actividades	31
19. Anexos	32

## 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 daba la apariencia de ser demasiado grande para el cuerpo, y la cara plana con una nariz pequeña<sup>1</sup>. Ahora sabemos que el exceso de piel de los individuos con trisomía 21 se puede visualizar mediante ecografía como un aumento de la translucencia nucal en el tercer mes de vida intrauterina<sup>2</sup>. También la nariz pequeña puede observarse como hueso nasal hipoplásico<sup>3</sup>. La medición del grosor de la translucencia nucal fetal a las 11-14 semanas de gestación se ha convertido en un método eficaz de detección temprana de la trisomía 21<sup>4</sup>, primordialmente como prueba rutinaria de tamiz en combinación con el análisis bioquímico de marcadores específicos en suero materno<sup>5</sup>. Pronto se probó la utilidad de adicionar la evaluación del hueso nasal a las 11-14 semanas de gestación a la translucencia nucal<sup>6</sup> y a la prueba combinada con bioquímica<sup>7</sup> para el tamiz temprano de trisomía 21. Con el tiempo, la prueba para el tamiz de aneuploidías del primer trimestre se ha perfeccionado. Por una parte, puesto que la frecuencia cardíaca fetal (FCF) probó ser marcador discriminante de aneuploidías<sup>8</sup>, fue incluida en la prueba básica de tamiz con la translucencia nucal y la bioquímica materna<sup>9</sup>. Por otra parte, se desarrolló un modelo para hueso nasal hipoplásico a las 11-14 semanas de gestación<sup>10</sup>, que calcula la probabilidad condicional de encontrar este marcador según la presencia o ausencia de aneuploidía más la etnia materna, el hábito materno de fumar, la edad de gestación y los valores de la translucencia nucal con los marcadores bioquímicos. El modelo se desarrolló a partir de población británica y el grupo étnico mixto tuvo un efecto marginalmente

significativo por un valor  $p = 0.07$  para el coeficiente de regresión logística. En un estudio de población mexicana se observó hueso nasal hipoplásico en 4.8% de los fetos a las 11-14 semanas de gestación<sup>11</sup>, pero hasta la fecha no se ha analizado su utilidad en el tamiz de aneuploidías en nuestro país.

El objetivo de esta tesis fue explorar la utilidad del hueso nasal hipoplásico por ecografía entre las 11-14 semanas de gestación para la detección de aneuploidía fetal en una población mexicana.

## **Marco teórico**

### *A. Marco conceptual*

La trisomía 21, tanto en la vida postnatal como en la prenatal, se asocia con hipoplasia nasal. John Langdon Down señaló que una característica común de los pacientes con trisomía 21 es una nariz pequeña<sup>1</sup>. La hipoplasia del hueso nasal en fetos con trisomía 21 puede observarse por examen ecográfico estandarizado a las 11-14 semanas de gestación<sup>3</sup>; los hitos ecográficos de la nariz fetal son: el hueso nasal, la piel supra adyacente y la punta cartilaginosa de la nariz. El principal valor clínico del hueso nasal hipoplásico en la detección temprana de trisomía 21 fue la de mejorar las tasas de detección y reducir las de falsos positivos para la translucencia nucal sola<sup>6</sup> o en combinación con marcadores bioquímicos maternos<sup>7</sup>.

A las 11-14 semanas de gestación, el hueso nasal se observa hipoplásico en el 2.6% de los fetos euploides, el 59.8% con trisomía 21, el 52.8% con trisomía 18, el 45.0% con trisomía 13 y en ninguno de los fetos con síndrome de Turner<sup>10</sup>. Estas probabilidades se modifican por la etnia materna, el hábito materno de fumar, la

edad de gestación y los valores de la translucencia nugal con la bioquímica<sup>10</sup>. En una población mexicana de etnia mixta se observó el hueso nasal hipoplásico en 4.8% de los fetos a las 11-14 semanas de gestación<sup>11</sup>, pero no se ha analizado su utilidad en el tamiz de aneuploidías en nuestro país.

El objetivo de este estudio fue explorar la utilidad del hueso nasal hipoplásico por ecografía a las 11-14 semanas de gestación para la detección de aneuploidía fetal en una población mexicana.

### *B. Antecedentes*

En 1866, Down notó que las características comunes de los pacientes con trisomía 21 eran la hiperelasticidad de la piel, lo que daba la apariencia de ser demasiado grande para el cuerpo, y la cara plana con una nariz pequeña<sup>1</sup>. El exceso de piel de los individuos con trisomía 21 se puede visualizar mediante ecografía como un aumento de la translucencia nugal a las 11-14 semanas de gestación<sup>2</sup> y tiene utilidad en la detección temprana de la trisomía 21<sup>4</sup>. Siguiendo la segunda observación de Down, la hipoplasia nasal, se probó la utilidad del examen ecográfico del hueso nasal fetal en reducir importantemente la necesidad de pruebas invasivas y en aumentar sustancialmente la detección de la trisomía 21, con respecto de la translucencia nugal sola<sup>6</sup>. Esta observación no pudo reproducirse en población de América Latina<sup>12</sup> y fue parcial en otras poblaciones, aún utilizando metodología estandarizada<sup>13-15</sup>. En contraste con el modelo probabilístico de Londres<sup>10</sup>, en China las razones de verosimilitud para hueso nasal hipoplásico a las 11-14 semanas resultaron diferentes que en población caucásica<sup>16</sup>. En una población mexicana se reportó una frecuencia de hueso nasal

hipoplásico del 4.8% (IC95 3.6 – 6.0)<sup>11</sup>, superior al 2-3% reportado para población londinense<sup>10</sup>. No hay más reportes al respecto en población mexicana.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la utilidad del hueso nasal hipoplásico a las 11-14 semanas de gestación para la detección de aneuploidía fetal en una población mexicana?

### **Justificación**

La utilidad del examen ecográfico del hueso nasal hipoplásico a las 11-14 semanas de gestación para la detección de aneuploidía fetal depende de factores poblacionales y no se ha estudiado en población mexicana. Por esto el proyecto es novedoso e interesante.

La principal utilidad del proyecto es que los resultados permitirán ponderar en la población en estudio el hallazgo de un hueso nasal hipoplásico a las 11-14 semanas de gestación con respecto de las aneuploidías fetales. De tal suerte, las guías extranjeras para evaluar el hueso nasal hipoplásico en el estudio fetal del primer trimestre podrán sustituirse por los resultados del estudio.

Adicionalmente se exploró la posibilidad de individualizar el efecto de dicho hallazgo sobre la detección de aneuploidía fetal según características maternas y de la gestación. Así, el resultado de la tesis sentará las bases para desarrollar el algoritmo local, regional y nacional.

### **Objetivo primario**

Explorar la utilidad del examen ecográfico estandarizado del hueso nasal hipoplásico a las 11-14 semanas de gestación para la detección de aneuploidía fetal en una población mexicana.

### **Objetivos secundarios**

- Describir en una población mexicana la frecuencia de hueso nasal hipoplásico por ecografía estandarizada a las 11-14 semanas de gestación en fetos con y sin aneuploidía.
- Describir lo anterior específicamente para trisomía 21.
- Explorar el desarrollo de una aplicación para calcular la probabilidad individualizada de hueso nasal hipoplásico a las 11-14 semanas de gestación para una población mexicana.

### **Hipótesis nula y alterna**

- Hipótesis nula: el hueso nasal hipoplásico a las 11-14 semanas de gestación no tiene utilidad para la detección de aneuploidía fetal en una población mexicana.
- Hipótesis alterna: se puede cuantificar la utilidad que tiene el hueso nasal hipoplásico a las 11-14 semanas de gestación en una población mexicana.

### **Tipo de estudio realizado**

Estudio observacional, transversal, ambielectivo y analítico.

El estudio se encuentra anidado en una cohorte aún en seguimiento.

### **Población**

Casos y controles anidados en una cohorte previamente descrita<sup>11</sup>, las pacientes otorgaron su consentimiento para participar en ella. Para este proyecto, el muestreo fue por ingreso consecutivo a la cohorte y captura subsecuente del cariotipo fetal o del resultado del embarazo. Los criterios de inclusión fueron feto de embarazo único o múltiple con vitalidad y longitud corona-cauda entre 45 y 84

mm (11<sup>+1</sup> a 14<sup>+1</sup> semanas de gestación), con datos completos para el estudio y que se haya registrado el cariotipo fetal, el cariotipo al nacimiento, el cariotipo de aborto o el resultado del embarazo con el fenotipo del recién nacido. Los cariotipos fetales se obtuvieron por procedimiento invasivo en el Centro de Medicina Fetal sede; 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 y bajo consentimiento informado. Los criterios de no inclusión fueron fetos o embriones sin vitalidad y sacos vacíos. Los criterios de exclusión fueron abortos sin cariotipo. Estos criterios se estandarizaron con la Fundación de Medicina Fetal de Londres<sup>6</sup>, según se estableció para la cohorte de origen<sup>11</sup>.

### **Intervención**

Se trató de una intervención médica observacional con intención de prueba diagnóstica: examen ecográfico a las 11-14 semanas de gestación para clasificar el hueso nasal hipoplásico (presente/ausente), con base en metodología y definición estándar<sup>3, 6, 11, 17</sup>; en aras de la reproducibilidad y ampliando la descripción para la cohorte de origen<sup>11</sup>, se detalla a continuación, según el Centro de Medicina Fetal sede del estudio:

Las imágenes para evaluación del hueso nasal a las 11-14 semanas de gestación deben obtenerse usando ecógrafos digitales de alta resolución y por ecografistas debidamente entrenados y certificados. La vía de adquisición de las imágenes puede ser abdominal o vaginal de acuerdo con la preferencia del ecografista, el consentimiento de la paciente y las

dificultades técnicas tales como las características de la pared abdominal (adiposidad, pared muscular o cicatrices), en úteros retrovertidos, cuando hay interposición de gases intestinales o incomodidad de la embarazada. Primero se debe ajustar la profundidad de la adquisición y después el acercamiento a la región de interés; posteriormente se realizan otros ajustes, tales como la potencia, ganancias y focos que permitan conseguir una imagen clara del feto y sus bordes corporales sean nítidos. Debe respetarse el principio *ALARA* de toda exploración ecográfica obstétrica, manteniendo índices térmico y mecánico recomendados<sup>18</sup>. La imagen adecuada para evaluación estandarizada del hueso nasal a las 11-14 semanas de gestación debe ser un corte medio-sagital de la región de interés fetal, orientado perpendicular con respecto del transductor y en adecuada magnificación (**Anexo 1**). Los hitos técnicos para lograr la estandarización son:

- Magnificación: la cabeza fetal y la porción superior del tórax deben ocupar casi la totalidad de la pantalla.
- Corte medio-sagital: debe observarse la punta ecogénica de la nariz fetal, la forma rectangular del maxilar superior, el diencéfalo ecolúcido y la membrana nugal posterior.
- Transductor paralelo a la nariz fetal.

En embarazos en los que se haya realizado exploración por ambas vías, se selecciona para evaluación la imagen de mejor calidad analítica (**Anexo 2**).

## **Variables**

**Estándar de oro** (*independiente o predictora para el análisis de regresión*).

**Aneuploidía fetal:** dicotómica, presente o ausente por cariotipo prenatal (amniocentesis o biopsia corial transabdominal<sup>11</sup>), de tejido de aborto, cariotipo posnatal. Aneuploidía fetal ausente incluyó al recién nacido vivo con fenotipo normal por factibilidad y ética médica, de acuerdo con las definiciones operativas internacionales para estudios similares<sup>6, 10, 19</sup>.

**Prueba diagnóstica** (*dependiente o desenlace para el análisis de regresión*).

**Hueso nasal hipoplásico:** dicotómica, presente o ausente por ecografía a las 11-14 semanas de gestación, según una metodología estandarizada<sup>3, 6, 11, 17</sup>. Se definió operativamente, según la FMF<sup>10</sup>, presente si el hueso nasal no fue visible o su ecogenicidad fue igual o menor que la de la piel supra adyacente (**Anexo 3**) y ausente si fue más ecogénico que la piel (**Anexo 1**).

### *Otras variables*

**Características maternas:** edad materna (en años cumplidos a la fecha estimada de concepción), antecedente de hijo previo afectado de aneuploidía (presente o ausente y cuál en su caso), origen étnico (caucásico/hispano, afrocaribeño, surasiático, este asiático u otro/mixto), concepción (espontánea, reproducción asistida de baja o alta complejidad) y hábito de fumar durante el embarazo (fumadora, no fuma o dejó de fumar).

**Características de la gestación:** edad de gestación por longitud corona-cauda (mm), translucencia nucal (mm) y bioquímica en suero materno. Esta última incluyó la fracción beta libre de gonadotropina coriónica humana (f- $\beta$ -hCG) y la

proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), sus concentraciones en suero materno (UI/L) se estandarizaron a múltiplos de la mediana (MoM) corregidos para la población en estudio por el laboratorio especializado del Centro de Medicina Fetal sede del estudio; la metodología está descrita aparte<sup>20</sup>.

### **Método de recolección de datos**

Las características clínicas se obtuvieron por cuestionario autoadministrado y se verificaron por interrogatorio médico de manera estandarizada<sup>11</sup>.

La edad de la gestación se estableció por ecografía al ingreso de la cohorte<sup>11</sup>, con base en la longitud corona-cauda<sup>21, 22</sup>.

La evaluación del hueso nasal hipoplásico presente o ausente por los observadores certificados se capturó al momento de la ecografía, según el proceso estándar al ingreso de la cohorte de origen<sup>11</sup>.

Los resultados del cariotipo y los detalles sobre los resultados del embarazo se agregaron a la base de datos de la cohorte tan pronto como estuvieron disponibles. Los cariotipos prenatales por amniocentesis o biopsia corial realizados en la sede<sup>11</sup> se capturaron directamente del laboratorio asociado de genética. El resultado del embarazo se registró del acta de nacimiento, defunción, de alumbramiento, del expediente clínico o por anamnesis de la paciente al regresar al centro por nuevo embarazo. La cohorte aún está en seguimiento.

El personal encargado de recolectar los resultados de los embarazos estuvo cegado a los datos que se registraron a las 11-14 semanas de gestación.

La base de datos para este estudio se generó a partir de los programas *Astraiá*<sup>®</sup> (Alemania) y Excel<sup>®</sup> (E.E.U.U.).

## **Análisis estadístico**

Se realizó en tres etapas o niveles:

1. Un descriptivo para hueso nasal hipoplásico según la presencia o ausencia de aneuploidía fetal.
2. El desempeño del hueso nasal hipoplásico como prueba sola para la detección de aneuploidía fetal, según el estándar de oro definido.
3. Regresión logística múltiple para modelar la probabilidad condicional de hueso nasal hipoplásico dada la aneuploidía fetal, las características maternas y de la gestación.

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 la diferencia de proporciones reportada en población chilena<sup>12</sup> porque se asumió similitud poblacional y porque se observó menor poder del efecto que en población británica<sup>10</sup>: el hueso nasal se observó hipoplásico en 0.2% de fetos euploides frente a 34.8% en fetos con aneuploidía. Con estos datos y de acuerdo con el método de Wang H y Chow S-C<sup>23</sup>, se calculó un tamaño mínimo de 15 sujetos con aneuploidía y al menos el mismo número de fetos euploides. Con base en la frecuencia de aneuploidías por edad materna según edad de gestación<sup>24</sup>, y las distribuciones de estas edades reportadas para la cohorte original<sup>11</sup>, se calculó que para obtener el tamaño mínimo de muestra serían necesarios 1590 embarazos consecutivos de la cohorte de origen.

El nivel de significancia establecido es  $\alpha = 0.05$  para las pruebas estadísticas del valor  $p$ , como se hizo para el modelo de regresión logística de Londres<sup>10</sup>.

El análisis estadístico se realizó en los programas Excel<sup>®</sup> (E.E.U.U.) y Matlab<sup>®</sup> (E.E.U.U.) con las debidas licencias.

### **Consideraciones éticas**

El estudio se apegó a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones médicas en seres humanos y todas las pacientes incluidas otorgaron su consentimiento para participar en la cohorte<sup>11</sup>.

### **Resultados**

Se obtuvieron de la cohorte 65 casos con aneuploidía y 1187 controles sin aneuploidía. La edad materna abarcó de los 17 a los 53 años, la mayoría de origen caucásico/hispano, concepción espontánea y sin hábito de fumar. En el **Cuadro 1** se presentan las características de la muestra poblacional por grupo de estudio. La edad materna fue significativamente mayor en el grupo de aneuploidías, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas para hijo previo afectado, grupo étnico, concepción y hábito de fumar. Fue llamativo que no hubo concepciones de ovodonación ni congelación en los casos. Los fetos con aneuploidía tuvieron significativamente menor longitud corona-cauda, niveles más bajos de PAPP-A y más frecuencia de hueso nasal hipoplásico. Los niveles de f- $\beta$ -hCG no resultaron significativamente diferentes entre los casos y controles; pero por tipo de aneuploidía, se pudo observar una distribución diferencial (**Figura 1**): valores altos para la trisomía 21, bajos para las trisomías 13 y 18, e indiferentes para las otras aneuploidías (cf. PAPP-A en la misma figura).

La frecuencia de hueso nasal hipoplásico fue del 1.6% (IC95 0.9 a 2.3) en fetos sin aneuploidía frente a 44.6% (IC95 32.5 a 56.7) para fetos con aneuploidía ( $p < 0.001$ , chi cuadrado). En los casos, la distribución del hueso nasal fue diferente según el tipo de aneuploidía (**Cuadro 2**); estas, en total, fueron 36 (55%) trisomías 21, 18 (28%) trisomías 18 y el resto, diversas.

El **Cuadro 3** presenta el desempeño del hueso nasal hipoplásico como prueba para la detección de aneuploidías y específicamente la trisomía 21.

Por número insuficiente, no fue posible analizar el efecto de seguir fumando embarazada ni de la etnia afro en esta población. En el análisis escalonado de regresión logística no resultó significativo el efecto de la etnia del este del Asia ( $p = 0.171$ ) ni del grupo otro/mixto ( $p = 0.606$ ). En el desarrollo del modelo, la bioquímica en suero materno fue perdiendo significancia frente a otras variables, los coeficientes intermedios no se presentan. La longitud corona-cauda y la translucencia nugal mantuvieron significancia durante el análisis, con coeficientes negativos para la primera y positivos para la última, siendo ésta la de mayor efecto estadístico; los coeficientes individuales no se presentan porque su interacción fue la más significativa. En el modelo final (**Cuadro 4**) el principal determinante de un hueso nasal hipoplásico fue la presencia de trisomía 21, 18 y otras aneuploidías, exceptuando la trisomía 13 y el síndrome de Turner por número insuficiente para análisis.

## Discusión

La aportación prima de este estudio fue reportar la frecuencia de hueso nasal hipoplásico a las 11-14 semanas de gestación en fetos sin aneuploidía de

población mexicana, estadísticamente mayor que en población chilena<sup>12</sup> y menor que en población británica<sup>10</sup>. Debido a la evidente estandarización metodológica entre los tres estudios, se puede concluir efecto poblacional.

La frecuencia de este marcador por aneuploidía en los casos resultó muy similar a lo reportado en grandes series internacionales<sup>10</sup>: alrededor del 50% para todas las aneuploidías y cerca del 60% para trisomía 21. Cabe mencionar que también se observó la proporción esperada de aneuploidías<sup>10</sup>: la mitad de los casos fueron trisomía 21; del resto, la mayoría fueron trisomía 18, seguida de aneuploidías diversas. En la serie chilena, la aneuploidía más frecuente también fue la trisomía 21, y tuvo la mayor prevalencia de hueso nasal hipoplásico entre las aneuploidías<sup>12</sup>. La proporción de aneuploidías cambia con la edad de gestación debido a la diferente viabilidad entre ellas<sup>24</sup>; esto explica las similitudes encontradas entre series realizadas en el mismo periodo gestacional, incluyendo la presente, porque es un fenómeno biológico de supervivencia y no poblacional. La prevalencia del hueso nasal hipoplásico es diferente entre las aneuploidías posiblemente por mecanismos fisiopatológicos distintos: muchos fenotipos de la trisomía 21<sup>1</sup>, incluyendo el pobre desarrollo del cartílago nasal<sup>3</sup>, se han propuesto explicar por la apoptosis celular que hipotéticamente resulta de la interacción entre diversos genes triplicados Hsa21 y otros del cromosoma 21<sup>25</sup>; mientras que para la trisomía 18, la hipoplasia del hueso nasal podría ser hipotéticamente parte de un cortejo fenotípico asociado a una restricción genética del crecimiento intrauterino<sup>26</sup>.

El desempeño del hueso nasal hipoplásico a las 11-14 semanas de gestación rechaza la hipótesis nula: la prueba resultó útil para la detección de aneuploidía

fetal, principalmente trisomía 21, en esta población mexicana. Con base en el análisis estadístico, ante el hallazgo incidental de este marcador e independientemente de la edad materna se puede recomendar asesoramiento dirigido<sup>27</sup>; por otro lado, en el tamiz prenatal de aneuploidías, la ausencia del marcador no debe considerarse concluyente y podría agregarse razonadamente en procesos estandarizados<sup>11</sup>.

La diferencia significativa para edad materna entre casos y controles se puede explicar por la predominancia de trisomías con respecto de otras aneuploidías, ya que aquéllas se asocian con la edad materna, mientras que otras, como el síndrome de Turner, no<sup>24</sup>. Sin embargo, esta asociación no debe aplicarse como criterio diagnóstico y de manejo, sino informativo durante el asesoramiento genético en el ámbito perinatal<sup>27</sup>; como ejemplo, si en la población estudiada se aplicase sólo el criterio de edad materna avanzada para ofrecer procedimiento invasivo de diagnóstico prenatal, el valor predictivo positivo sería sólo del 11.2% con tasa de falsos positivos del 32.6%.

Al antecedente de hijo previo afectado de aneuploidía se le atribuye un factor para riesgo de recurrencia debido a que en menos de 5% de las parejas con dicho antecedente tienen mosaicismo parental gonadal o un defecto genético que interfiere con el proceso normal de la disyunción meiótica<sup>28</sup>. En esta serie, el antecedente no tuvo significancia, posiblemente por efecto beta: el número de sujetos en el estudio no fue suficiente para observar el fenómeno; dicho de otra manera, en esta serie es poco probable que existan parejas con mosaicismo gonadal o defecto genético en la disyunción meiótica. Hipotéticamente, el seguimiento completo de la cohorte permitirá observar los casos significativos.

Una fortaleza del estudio fue estar anidado en una cohorte y por ello no fue necesario emparejar los casos y controles según el origen étnico o el hábito de fumar<sup>10</sup>. Sin embargo, una limitante fue la falta de observaciones para fumar en el embarazo y el grupo étnico afro; no se pudo evaluar su efecto en el análisis de regresión logística por insuficiente representación en esta población. Estudios similares en otras poblaciones mexicanas con otra composición étnica podría aportar a esta carencia.

La diferencia significativa para la longitud corona-cauda entre los casos y controles puede explicarse por efecto propio de las aneuploidías: principalmente la trisomía 18 y exceptuando la trisomía 21, las aneuploidías se asocian a crecimiento fetal restringido en el primer trimestre de la gestación, evidenciada por una longitud corona-cauda menor<sup>29, 30</sup>. En los casos estudiados, aunque un poco más de la mitad fueron trisomía 21, el resto de las aneuploidías fueron principalmente trisomía 18 y se le puede atribuir dicho efecto. Precisar lo anterior escapa al alcance de los objetivos planteados.

El comportamiento de la translucencia nuchal y de la bioquímica en suero materno tuvieron la distribución esperada en los casos con aneuploidía por mayores grosores en la translucencia nuchal y niveles más bajos de PAPP-A; también era esperado que los niveles de f-β-hCG no mostraron tendencia conjunta en los casos porque este marcador bioquímico tiene un comportamiento diferencial según el tipo de aneuploidía y por ello su valor es discriminativo<sup>9</sup>, como sugiere la **Figura 1**. Un análisis estricto de lo anterior escapa al presente estudio.

En el análisis de regresión logística, la longitud corona-cauda y la translucencia nuchal tuvieron efecto significativo sobre la probabilidad condicional de un hueso

nasal hipoplásico, similar a lo descrito en población británica<sup>10</sup>. 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 independiente de que el feto tenga trisomía 18, sugiriendo un efecto meramente biométrico. A mayor medición de la translucencia nucal, mayor probabilidad de hueso nasal hipoplásico, independientemente del cariotipo fetal; aunque no se tiene explicación satisfactoria para esta asociación y se debe investigar más al respecto, una hipótesis podría ser efecto de la cantidad del líquido en la translucencia nucal sobre los fenómenos acústicos del ultrasonido diagnóstico. A diferencia de la población británica, en la estudiada tuvo mayor efecto la translucencia nucal que la longitud corona-cauda; razón de más para estudiar este fenómeno. Otra diferencia importante con respecto de la población británica fue que la bioquímica en suero materno no mantuvo significancia en el modelo final; no hay sustento teórico y no se ha dado explicación para semejante asociación. Finalmente, según el modelo de regresión logística, en esta muestra poblacional fue la presencia de aneuploidía el principal condicionante probabilístico para un hueso nasal hipoplásico, resultando la trisomía 21 la más asociada, congruente con lo ya descrito<sup>10</sup> y con la fisiopatología propuesta para el síndrome de Down<sup>25</sup>. Este estudio se limitó a la utilidad del hueso nasal hipoplásico a las 11-14 semanas de gestación para la detección de aneuploidía fetal en una población mexicana, principalmente trisomía 21, con la fortaleza de obtener modelos probabilísticos propios de dicha población. El **Anexo 4** ilustra un ejemplo para aplicación clínica del modelo de regresión logística en la población estudiada. La

utilidad de este modelo en combinación con la translucencia nuchal, la bioquímica materna y los otros marcadores emergentes (ducto venoso y flujo tricúspide) será motivo de investigaciones futuras. Asimismo, la validez de todos los resultados en otras poblaciones mexicanas, podrá ser objeto de otros estudios.

Debido a que la composición étnica de estos casos y controles coincide con la de la cohorte que los anidó<sup>11</sup>, se puede inferir que los resultados de esta investigación son aplicables a poblaciones mexicanas similares; sin embargo, no se ha evaluado aún la representatividad de nuestra población con el resto del país y aún la cohorte está en seguimiento.

### **Conclusiones**

El examen ecográfico estandarizado del hueso nasal hipoplásico a las 11-14 semanas de gestación es útil para la detección de aneuploidía fetal en población mexicana. La principal aneuploidía asociada es la trisomía 21, sustentada en la fisiopatología. La presentación de este marcador y sus condicionantes son de origen biológico y poblacional.

### **Referencias**

1. Down JLH. Observations on an ethnic classification of idiots. London hospital reports. 1866;3:259-62.
2. Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ 1992;304:867-9.

3. Minderer S, Gloning KP, Henrich W, Stoger H. The nasal bone in fetuses with trisomy 21: sonographic versus pathomorphological findings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:16-21.
4. 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;352:343-6.
5. 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;20:219-25.
6. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet.* 2001;358:1665-7.
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;195:109-14.
8. 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;7:239-44.
9. 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  $\beta$ -hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Human Reproduction.* 2008;23:1968-75.

10. 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;33:259-64.
11. Oviedo-Cruz H, Hernandez-Paredes J, Ruiz-Ramirez AV. Tamiz prenatal de aneuploidías en el primer trimestre: auditoría a un centro de medicina fetal con laboratorio especializado en México. *Ginecol Obstet Mex.* 2015;83:259-76.
12. Sepulveda W, Wong AE, Dezerega V. First-trimester ultrasonographic screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency and nasal bone. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1040-5.
13. 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;26:112-7.
14. 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;24:61-6.
15. Masihi S, Barati M, Mohamadjafari R, Hashemi M. Assessemnt of nasal bone in first trimester screening for chromosomal abnormalities in Khuzestan. *Iran J Reprod Med.* 2014;12:321-6.
16. 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;199:521 e1-5.
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;22:135-7.

18. Abramowicz JS, Kossoff G, Marsal K, Ter Haar G. Safety Statement, 2000 (reconfirmed 2003). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:100-.
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;23:496-500.
20. Oviedo-Cruz H, Reyes-Mendoza M, Mestizo-Reyes V. Corrección de medianas de la fracción beta libre de gonadotropina coriónica humana y proteína plasmática A del embarazo del primer trimestre para una muestra de población mexicana. *Ginecol Obstet Mex.* 2017;85:787-98.
21. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975;82:702-10.
22. Loughna P, Chitty L, Evans T, Chudleigh T. Fetal size and sating: charts recommended for clinical obstetric practice. *Ultrasound.* 2009;17:160-6.
23. Wang H, Chow S-C. Sample Size Calculation for Comparing Proportions; en: *Wiley Encyclopedia of Clinical Trials.* D'Agostino RB, Sullivan L and Massaro J (Eds.) John Wiley & Sons, Inc. 2007, pp. [Internet].
24. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther.* 1995;10:356-67.
25. Rueda N, Florez J, Martinez-Cue C. Apoptosis in Down's syndrome: lessons from studies of human and mouse models. *Apoptosis.* 2013;18:121-34.
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;172:32-5.

27. Mayen Molina DG, Baez Reyes Mdel R, Grether Gonzalez P, Aizpuru Akel E, Aguinaga Rios M, Garcia Cavazos R, *et al.* Asesoramiento genético en el ámbito perinatal. *Ginecol Obstet Mex.* 2009;77:S1-25.
28. 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;75:376-85.
29. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morroti 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;176:976-80.
30. Sagi-Dain L, Peleg A, Sagi S. First-Trimester Crown-Rump Length and Risk of Chromosomal Aberrations-A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72:603-9.

**Cuadro 1.** Características de la muestra poblacional por grupo de estudio.

Variable	Casos n = 65	Controles n = 1186	valor <i>p</i>
Edad materna (años, mediana (IQ))	38 (35 – 39)	33 (30 – 36)	< 0.001*
Hijo previo afectado (n (%))	1 (1.5)	14 (1.2)	0.796
Grupo étnico (n (%))			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 (n (%))			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)	
- de donación o congelación (n)	0	38	
Hábito de fumar (n (%))			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)	
Longitud corona-cauda (mm, media (DE))	61.4 (8.7)	64.3 (9.1)	0.011*
Translucencia nucal (mm, mediana (IQ))	3.2 (2.5 – 6.1)	1.70 (1.5 – 2.0)	< 0.001*
f-β-hCG (log10MoM, media (DE))	-0.06 (0.53)	-0.03 (0.29)	0.654
PAPP-A (log10MoM, media (DE))	-0.38 (0.31)	-0.01 (0.22)	< 0.001*
Hueso nasal hipoplásico (n (%))	29 (44.6)	19 (1.6)	< 0.001*

Las comparaciones entre grupos de estudio fueron por chi cuadrado para variables categóricas y prueba-*t* o prueba-*U* de Mann Whitney para variables continuas. \*: estadísticamente significativo. IQ: rango intercuartílico. DE: desviación estándar. f-β-hCG: fracción beta libre de gonadotropina coriónica humana. PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo. log10MoM: logaritmo base 10 de los múltiplos de la mediana.

**Cuadro 2.** Distribución del hueso nasal hipoplásico según tipo de aneuploidía.

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)

\*:  $p = 0.05$ , chi cuadrado.

Trisomía 21: incluye por translocación n=2. Trisomía 18: incluye por translocación n=1. Síndrome de Turner: incluye mosaico n=1. Trisomía 13: incluye por translocación n=2.

†: delección (n=2), Klinefelter (n=1), trisomía add (n=1).

**Cuadro 3.** Desempeño del hueso nasal hipoplásico para la detección de aneuploidías y específicamente de trisomía 21 en una población mexicana.

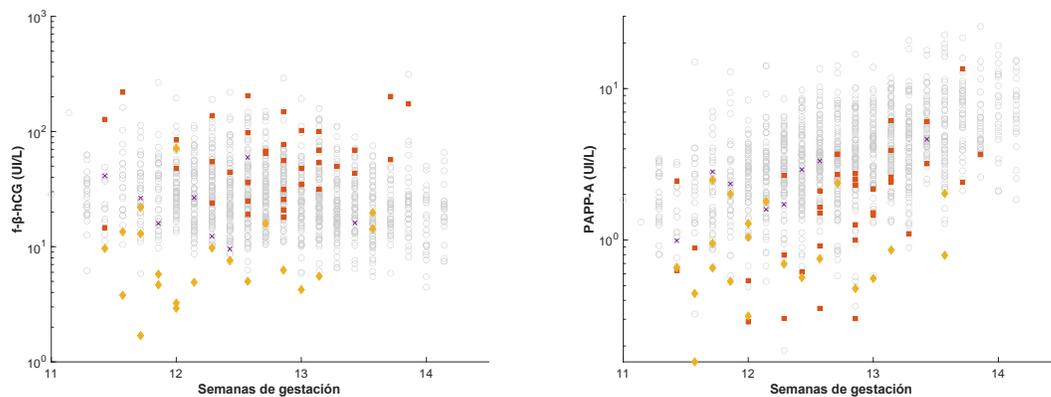
		Aneuploidías		Valores predictivos	Razones de probabilidad
		Casos	Controles		
Hueso nasal hipoplásico	presente	29	19	positivo: 60.4%	positiva: 27.8
Hueso nasal hipoplásico	ausente	36	1167	negativo: 97.0%	negativa: 0.6
		Sensibilidad	Especificidad		
		44.6%	98.4%		

		Trisomía 21		Valores predictivos	Razones de probabilidad
		Casos	Controles		
Hueso nasal hipoplásico	presente	21	19	positivo: 52.5%	positiva: 36.4
Hueso nasal hipoplásico	ausente	15	1167	negativo: 98.7%	negativa: 0.4
		Sensibilidad	Especificidad		
		58.3%	98.4%		

**Cuadro 4.** Modelo de regresión logística para la probabilidad de hueso nasal hipoplásico a las 11-14 semanas de gestación (n = 1251).

Variable	Coefficiente	Intervalo de confianza 95%		Estadístico <i>T</i>	valor <i>p</i>
Intersección	-4.832	-5.520	-4.144	-13.8	< 0.001
LCC:TN*	0.006	0.002	0.009	2.9	0.003
Trisomía 21/euploide	3.880	3.003	4.757	8.7	< 0.001
Trisomía 18/euploide	2.816	1.597	4.035	4.5	< 0.001
Otras/euploide	3.419	1.348	5.491	3.2	0.001

\*: interacción entre la longitud corona-cauda (LCC) y la translucencia nucal (TN), cada una en mm.



**Figura 1.**

Distribución de la bioquímica en suero materno según aneuploidía ausente (círculos grises ○), trisomía 21 (cuadrados naranjas ■), trisomías 13 y 18 (rombos amarillos ◆) y otras (cruces púrpura ✕). f-β-hCG (izquierda): la fracción beta libre de gonadotropina coriónica humana. PAPP-A (derecha): la proteína plasmática A asociada al embarazo. La escala es semilogarítmica.

### Cronograma de actividades

	Enero 17 del 2013 (inicia).	Mayo 2022	Junio y julio 2022	Agosto y septiembre 2021
Cohorte CEMAFE y base <i>astraia</i> <sup>®</sup>				
Elaboración y presentación del proyecto				
Creación del archivo Excel <sup>®</sup> para análisis				
Análisis e interpretación				
Redacción del documento final (Tesis)				

## Anexo 1.



Imagen adecuada para evaluación estandarizada del hueso nasal a las 11-14 semanas de gestación: debe ser un corte medio-sagital de la región de interés fetal, orientado perpendicular con respecto del transductor y en adecuada magnificación. En esta imagen el hueso nasal hipoplásico se clasifica **ausente**.  
Cortesía de Laboratorio CEMAFE SA de CV.

## Anexo 2.



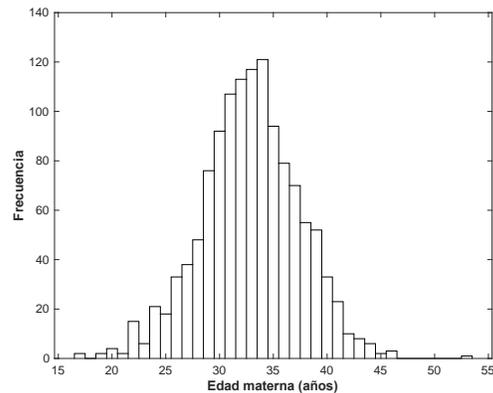
Ejemplo de un embarazo en el que se realizó la exploración ecográfica tanto por vía abdominal (**izquierda**) como por vía vaginal (**derecha**). En este ejemplo, la imagen de mejor calidad analítica para evaluación del hueso nasal hipoplásico presente o ausente es la derecha. Cortesía de Laboratorio CEMAFE SA de CV.

**Anexo 3.**

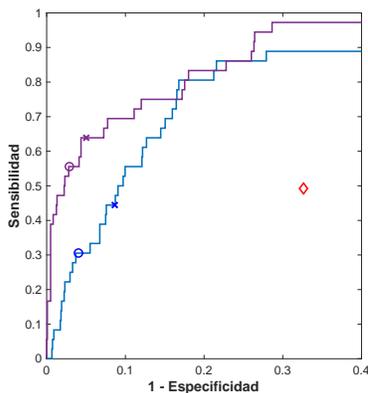
Ejemplo de hueso nasal hipoplásico **presente** o **prueba positiva** a las 11-14 semanas de gestación. Nótese la ecogenicidad menor del hueso nasal en comparación con la de la piel supra adyacente. Cortesía de Laboratorio CEMAFE SA de CV.

#### Anexo 4. Ejemplo de una aplicación clínica del modelo de regresión logística:

En la población estudiada, la edad materna media fue de 33 años (IQ 30 a 36) y hubo 35% (436/1251) embarazadas de 35 años o más.



Se realizó un ejercicio para la detección de trisomía 21: primero por criterio tradicional edad materna avanzada de 35 años o más, después por riesgo basal según edad materna al test<sup>24</sup> e hijo previo afectado<sup>28</sup>, y finalmente por teorema de Bayes al aplicar el modelo probabilístico para hueso nasal hipoplásico del **Cuadro 4**.



La aplicación secuencial de las pruebas resultó en una reducción significativa en la tasa de falsos positivos a una misma tasa de detección: del 33% por edad materna avanzada (rombo rojo  $\blacklozenge$ ) a 9% por riesgo basal (azul -) y hasta 2% por hueso nasal hipoplásico Bayesiano (violeta -) para una tasa de detección del 50%.

El área bajo la curva para probabilidad Bayesiana pos-prueba hueso nasal hipoplásico fue 0.904 (IC95, 0.842 a 0.965). A 3% de falsos positivos (círculos o) las tasas de detección fueron del 31% para riesgo basal y 56% para hueso nasal hipoplásico por Bayes. Al punto de corte 1 en 100 (cruces x), la tasa de detección sube del 44% al 64% y la tasa de falsos positivos disminuye del 8% al 5%, del basal pre-prueba al Bayesiano pos-prueba por hueso nasal hipoplásico.

De este ejercicio se concluyó que la aplicación del modelo es útil y flexible. Se justifican estudios futuros con otros marcadores y en otras poblaciones.