

## Hueso nasal como marcador de aneuploidías y resultado perinatal

 Alexandra Rivero Fraute,<sup>1</sup>  Luis Miguel Andrade,<sup>2</sup>  Juan Andrés Pérez Wulff.<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir el resultado perinatal de los embarazos en función de la evaluación del hueso nasal como marcador de aneuploidía.

**Métodos:** De 1006 embarazadas, 607 cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio prospectivo, descriptivo, correlacional no causal donde se correlacionó la ausencia/presencia de hueso nasal con la presencia de síndrome de Down a través de cariotipo fetal prenatal y/o posnatal, así como examen clínico neonatal. Los datos fueron analizados mediante frecuencias absolutas, porcentajes, capacidad diagnóstica del hueso nasal (índice de Youden), sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y cocientes de probabilidad, positivo y negativo.

**Resultados:** La prevalencia de síndrome de Down fue de 1,48 %, la ausencia del hueso nasal como marcador aislado, obtuvo un índice de Youden de 0,55 (0,23 - 0,88), sensibilidad de 55,56 %, especificidad de 99,50 %, valor predictivo positivo de 62,5 %, valor predictivo negativo de 99,33 %, cocientes de probabilidad positivo (hueso nasal ausente) 111 (IC 95 % 31 - 394) y cocientes de probabilidad negativo (hueso nasal presente) de 0,45 (IC 95 % 0,22 -0,93).

**Conclusión:** La ausencia de hueso nasal en primer trimestre aumenta el riesgo de síndrome de Down en 111 veces y la presencia del mismo lo disminuye, sin valor como prueba diagnóstica sino de pesquisa debe considerarse como un marcador secundario.

**Palabras clave:** Hueso nasal, Síndrome de Down, Cociente de probabilidad negativo y positivo.

### Nasal bone as a marker of aneuploidies and perinatal outcome.

### SUMMARY

**Objective:** To know the perinatal outcome based on nasal bone evaluation as an aneuploidy marker.

**Methods:** From 1006 pregnant women, 607 met the inclusion criteria for this prospective, descriptive, correlational not causal research correlating nasal bone absence / presence with Down syndrome through prenatal / postnatal fetal karyotype and neonatal clinical examination. Absolute frequencies and percentages, nasal bone performance as a diagnostic test (Youden index), sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, likelihood ratios positive and negative, were calculated.

**Results:** 1.48 % was the Down syndrome prevalence on the sample. The nasal bone absence as an isolated marker obtained an 0,55 Youden index (0.23 to 0.88 ), sensitivity 55,56%, specificity 99,50%, positive predictive value 62,5%, negative predictive value 99,33%, likelihood ratios positive (absent nasal bone) 111, (95% CI 31-394) and likelihood ratios negative (nasal bone present ) 0,45 (95% CI 0 22 -0.93 ).

**Conclusion:** The nasal bone absence in first trimester increases Down syndrome risk 111 times and nasal bone presence decreases it with poor performance as a diagnostic test, so it should be considered a screening test and a secondary marker. Recommendations correlate these results with other markers to improve detection rates and quantify nasal bone measurements in order to make nasal bone nomograms in first trimester pregnancies.

**Keywords:** Nasal bone, Down Syndrome, Negative and positive likelihood ratio.

<sup>1</sup>Especialista en Perinatología y Medicina Maternofetal. Jefa de servicio (e) de Medicina Maternofetal, Maternidad Concepción Palacios. Directora del posgrado de Medicina Maternofetal Universidad Central de Venezuela. <sup>2</sup>Especialista en Obstetricia y Ginecología. Especialista en Perinatología y medicina maternofetal. <sup>3</sup>Especialista en Perinatología y Medicina Materno-Fetal, Director Advanced Life Support in Obstetrics (ALSO), Coordinador regional del comité de medicina materno fetal Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG). Correo para correspondencia: doctora\_rivero@hotmail.com.

**Forma de citar este artículo:** Rivero Fraute A, Andrade LM, Pérez Wulff JA. Hueso nasal como marcador de aneuploidías y resultado perinatal. Rev Obstet Ginecol Venez. 84(3): 289-298. DOI: 10.51288/00840310

## INTRODUCCIÓN

La detección del síndrome de Down (SD) o trisomía 21 (T21) ha sido siempre el objetivo prioritario, aunque no el único, en el diagnóstico prenatal de cromosopatías por ser la anomalía cromosómica

más frecuente en recién nacidos vivos, con una prevalencia de 1:1000 nacimientos (1). Con alta supervivencia posnatal de los individuos afectados, constituye un problema social, emocional, económico y sanitario importante y la causa única más frecuente en la etiología del retraso psicomotor grave (2).

Inicialmente, el criterio utilizado para calificar a las gestantes como de alto riesgo de cromosomopatías (y, por tanto, susceptibles de prueba invasiva) fue una edad materna igual o mayor de 35 años. Ya estaba demostrado el aumento en la prevalencia de las trisomías 21, 18 y 13 con la edad materna (EM) así como también la disminución de la prevalencia de todas las cromosomopatías en relación inversa a la edad gestacional (debido a la alta tasa de letalidad intrauterina de estas patologías) (1). Así, este grupo de gestantes de más de 35 años constituía en aquel momento el 5 % de la población. De esta manera, con una tasa de pruebas invasivas del 5 % se conseguía diagnosticar un 30 % de los SD, ya que, si bien la trisomía 21 tiene mayor prevalencia en este grupo etario, existe una mayor tasa de embarazos en menores de 35 años, por lo que el 70 % de los SD ocurren en estas gestantes. Con el paso del tiempo y debido a diversos factores económicos, sociales y culturales, las características de la población de gestantes fueron cambiando. Actualmente, las gestantes de más de 35 años constituyen más de un 15 % de la población total de embarazadas, lo cual obligó a un cambio en los criterios de indicación de pruebas invasivas, entrando en el panorama los marcadores bioquímicos y ecográficos.

Ya en el año 1866, Langdon Down (3), describió lo peculiar de estos individuos, incluyendo en el fenotipo una nariz corta y, como describen en el año 2003 Tuxen y cols. (4) al estudiar en 33 fetos abortados con trisomía 21 entre 14-25 semanas, la presencia y longitud del hueso nasal fetal en radiografías de bloques de tejido medio sagital y correlacionándolo con la histología, 30 % de los casos tenían ausencia unilateral o bilateral del hueso nasal.

Durante los años 80, la importante mejora en la resolución de los equipos de ultrasonido permitió realizar una evaluación ecográfica más detallada de la anatomía fetal, realizada usualmente entre las 16 y 23 semanas a la par de la incorporación del tamizaje bioquímico de cromosomopatías a la práctica clínica (5 - 7). Esto constituyó un importante avance en el cribado y diagnóstico de cromosomopatías. Poco a poco, la tendencia fue a desplazar el cribado de SD al primer trimestre de gestación, con la búsqueda de marcadores ecográficos y bioquímicos en este periodo que permitieran realizar el diagnóstico a edad gestacional más temprana. A principios de los años 90 comenzó a resultar evidente que el marcador ecográfico más efectivo en el primer trimestre era la translucencia nucal (TN) y, en 1995, otros marcadores accesorios como el hueso nasal.

En el año 2001, Cicero y cols. (5) comunicaron la ausencia o hipoplasia del hueso nasal en el examen del perfil fetal por ultrasonografía en 43 de 59 (73 %) fetos con SD en un estudio realizado a 701 gestantes, inmediatamente antes de realizar biopsia corial para determinar cariotipo entre las 11 y 13 semanas más 6 días de gestación. Posteriormente, en 2003, Cicero y cols. (6) demostraron que la incidencia de hueso nasal ausente en la población cromosómicamente normal estuvo relacionada principalmente con el origen o raza materna (2,8 % para caucásicos, 10,4 % afrocaribeños y 6,8 % para asiáticos), por lo que la raza sería causa de ajustes en el cribado. Motivo por el cual se presenta la interrogante sobre si en una población mestiza como la población latinoamericana cambiaría el porcentaje de prevalencia, hecho que suscita el motivo actual de esta investigación. Para ello, en una población de embarazadas que acudieron a la Unidad de Perinatología del Hospital Universitario de Caracas, para el cribado de marcadores ecográficos de aneuploidías del primer trimestre, entre el período 2011-2012, se revisó el resultado perinatal de los fetos en cuya evaluación resultó hueso nasal ausente durante el período enero 2011 - febrero 2012.

El siguiente trabajo de investigación constituye un instrumento para demostrar que los diversos grupos étnicos que constituyen la población latinoamericana, específicamente la población de gestantes de la ciudad de Caracas, que acuden a la consulta de cribado de cromosomopatías de primer trimestre, dificultan ajustar variables anatómicas como el hueso nasal a protocolos internacionales de despistaje ultrasonográfico de aneuploidías. Cabe destacar que dichos protocolos, basados inicialmente en estudios realizados en personas de raza caucásica, deben ser realizados en la población nacional, para correlacionar la ausencia de dicho marcador con un resultado perinatal adverso (presencia de cromosomopatías). De manera que puedan surgir propuestas para el recálculo de riesgo autóctonos, con la finalidad de disminuir las tasas de morbimortalidad por procedimiento invasivos y ser más certeros en el cribado y subsiguiente diagnóstico de cromosomopatías, tomando en cuenta que la ventaja del diagnóstico precoz radica en el apoyo multidisciplinario al grupo familiar y el importante despliegue de recursos económicos, sociales y sanitarios para lograr su inserción en la sociedad con notables implicaciones biopsicosociales y culturales.

En 1866, Langdon Down (3), observó que una característica común de los pacientes con trisomía 21 era una nariz pequeña, hecho demostrado posteriormente a través de estudios antropométricos y estudios radiológicos post mortem. Estudios ecográficos a las 15–24 semanas de gestación han informado que en alrededor del 65 % de los fetos con trisomía 21 el hueso nasal está ausente o es hipoplásico. Cicero y cols. (5) mostraron que el hueso nasal es visible por ultrasonografía entre 11 – 13 semanas más 6 días de gestación en un 99,5 % de fetos cromosómicamente normales y que en el 73 % de fetos con SD, el hueso nasal no era visible en esas semanas de gestación. Posteriormente estos mismos investigadores han ido actualizando su experiencia en mayor población de estudio, encontrando ausencia del hueso nasal en 62,1 % a 68 % de fetos afectados con trisomía 21. Así

mismo lo confirmó una serie de casos reportados en el año 2006 por Sonek y cols. (7), en la cual se describe ecográficamente ausencia de osificación del hueso nasal. Contrariamente, en 2004, Malone y cols. (8), publicaron el estudio norteamericano FASTER (*First and Second Trimester Evaluation of Risk*), con 6324 embarazadas de bajo riesgo, donde se encontraron 11 casos de SD en ninguno de los cuales se evaluó el hueso nasal como ausente. En 2009, Engels Calvo y cols. (9), en un estudio realizado en México con una muestra de 50 pacientes, con embarazos simples de raza caucásica entre 19 y 21 semanas, lograron visualizar el hueso nasal en 46 de los casos, y solo se detectó hueso nasal hipoplásico en una paciente de 45 años, resultando SD por amniocentesis, con una sensibilidad del 100 %. En el Centro Nacional de Genética Humana y Experimental de la Universidad Central de Venezuela, el cual es un centro de referencia nacional donde se realizan principalmente estudios cromosómicos en líquido amniótico, se realizó un estudio donde describieron los hallazgos ecográficos anormales encontrados en los 1786 ultrasonidos realizados en los fetos en el segundo trimestre que iban a ser sometidos a amniocentesis en el año 2006 y se relacionaron los resultados con alteraciones cromosómicas, encontrando que el 53 % de los fetos con trisomía 21 presentaron algún tipo de hallazgo ecográfico anormal, así mismo un 67 % de los fetos con trisomía 18 y 100 % de los fetos que tenían monosomía X, T 22 y triploidía; los hallazgos encontrados en fetos con T 21, fueron en orden de frecuencia: pliegue nucal engrosado en 5 casos (68 %), ectasia pielocalicial en 2 casos (25.%) y 1 caso cada uno de huesos largos cortos, intestino hiperecogénico, foco ecogénico intracardiaco y hueso nasal ausente representando 12,5 % para cada uno (10). No se encontró en la literatura consultada más publicaciones nacionales que hagan referencia a investigaciones sobre hueso nasal ausente y cromosomopatías en primer trimestre.

Normalmente, según Nicolaidis y cols. (11), entre las 11 y 13 semanas más 6 días de embarazo el 0,5 % de la

población general gestante tiene sus fetos con ausencia del hueso nasal, mientras que este hallazgo se reporta en 70 % de los fetos con trisomía 21 y en 55 % de fetos con trisomía 13.

Es de hacer notar que hay variaciones raciales o de grupos étnicos en el tamaño del HN, durante el primer trimestre de gestación, siendo mayor en caucásicos y más corta en asiáticos y afrocaribeños (6). Durante el segundo trimestre del embarazo, Cicero y cols. (12), han demostrado la utilidad de la valoración-medición del hueso nasal en el pronóstico de las cromosomopatías. La medición y visualización del hueso nasal es una técnica sencilla de realizar, pero requiere una fase de aprendizaje y otra de sistematización para evitar errores en la valoración. La aplicación de cualquier técnica de medición clínica requiere previamente de su validación, por lo que es imprescindible valorar la reproducibilidad del método por uno y diferentes observadores en las mismas condiciones (9). La Fundación de Medicina Fetal (FMF) (13), ha descrito una estricta metodología para la correcta visualización del hueso nasal que consiste en:

- La gestación debe ser de 11–13 semanas + 6 días y la longitud cráneo-rabadilla (LCR) debe ser de 45–84 mm. (si el hueso nasal está ausente cuando el LCR se sitúa entre 45 -50 mm, debe realizarse una nueva evaluación una semana más tarde).
- La imagen debe aumentarse de tal modo que solo se incluyan en la pantalla la cabeza y la parte superior del tórax.
- Se debe obtener un plano sagital medio del perfil fetal manteniendo el haz de sonido paralelo a la dirección de la nariz.
- 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 hueso nasal. Una tercera línea, casi en continuidad con la piel, pero en un nivel más alto, representa la punta de la nariz.

- El dorso fetal debe ser posterior.

Adicionalmente se deben considerar algunas características del equipo de ultrasonido a utilizar como son: el poder de alta resolución, la buena capacidad de magnificación de la imagen (*zoom*) y que disponga de opción de *video loop* y distinguir posibles distractores como la mano fetal, por delante o sobre la cara (2).

Actualmente, los marcadores ecográficos del primer trimestre se describen como una herramienta de utilidad para la selección de pacientes con riesgo de alteraciones cromosómicas. Este marcador ecográfico puede utilizarse en el cribado para SD durante el primer e inicio del segundo trimestre de gestación en combinación con la translucencia nucal y la edad materna con el objetivo de aumentar la tasa de detección y disminuir la tasa de falsos positivos. La ausencia de hueso nasal entre las 11 – 13 semanas más 6 días aumenta el riesgo de trisomía 21 en 146 veces. La presencia de hueso nasal, en cambio disminuye el riesgo de trisomía 21 en tres veces (5). A pesar de que la utilidad del hueso nasal como marcador de cromosomopatías no es nada desdeñable, resulta cuestionable su papel como marcador de cribado sobre una población general, dado a la difícil reproducibilidad y larga curva de aprendizaje. Sin embargo, se ha descrito que, con su incorporación al test combinado, la tasa de detección de cromosomopatías subiría a un 97 % para una tasa de falsos positivos del 5 % (1).

En este estudio se planteó como objetivo general, identificar el resultado perinatal de los embarazos en función de la evaluación del hueso nasal como marcador de aneuploidía.

## MÉTODOS

Estudio prospectivo, descriptivo, correlacional no causal. El universo estuvo constituido por 1006 embarazadas que fue el total de pacientes que acudieron a la consulta de despistaje de aneuploidías del primer trimestre de la Unidad de Perinatología del Hospital Universitario de Caracas durante el periodo enero 2011 – febrero 2012, de las cuales 607 cumplieron con los criterios de inclusión: embarazos simples, edad gestacional de 11 a 13 semanas más 6 días, longitud cráneo- rabadilla de 45 mm a 84 mm. Se excluyeron los casos de pacientes que no aceptaron formar parte del estudio, datos aportados o vaciados de forma incompleta o no verificables, presencia de malformaciones mayores fetales.

Todas las pacientes fueron exploradas en posición de decúbito supina empleando un equipo de ultrasonografía LOGIC 7 (General Electrics-Kretztechnik® Tiefenbach, Austria), equipado con un transductor convex multifrecuencial de 3 a 5,5 MHz y un transductor transvaginal de 7 a 9 MHz. Todas las exploraciones fueron realizadas vía transabdominal o vía transvaginal, sin criterio de selección específico para alguno de los abordajes. Para evitar sesgos y diferencias en las mediciones, todas las exploraciones tanto vía abdominal como transvaginal, según fuese el caso, se realizaron siguiendo un mismo procedimiento (Pautas de la Fundación de Medicina Fetal). Los estudios ultrasonográficos bidimensionales de imágenes fueron realizados por los residentes asignados bajo la supervisión permanente del personal capacitado y experimentado en dicha evaluación. Los datos obtenidos fueron almacenados en un instrumento de recolección de datos en programa Excel® por orden cronológico, los cuales debían ser aptos de ser verificables y corroborables, de lo contrario no fueron incluidos en el estudio. Se correlacionó la ausencia/presencia de hueso nasal con la presencia de SD a través de cariotipo fetal realizado en el período

prenatal, cariotipo de recién nacido en el período posnatal, así como sobre la ausencia/presencia de SD por entrevista telefónica a paciente y/o examen clínico neonatal realizado por el médico especialista en genética (cuando fue ameritado) basado en el fenotipo neonatal.

El siguiente proyecto de investigación se llevó a cabo cumpliendo las normas de bioética y ética de la salud, y fue aprobado por el comité de bioética del Hospital Universitario de Caracas.

Todos los datos fueron analizados mediante frecuencias absolutas y porcentajes, con un nivel de confianza de 95 % se calcularon los parámetros epidemiológicos de eficacia de una prueba, su capacidad diagnóstica o índice de Youden, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y los cocientes de probabilidad positivos y negativos.

## RESULTADOS

De 1006 pacientes registradas en la consulta de despistaje de aneuploidías del primer trimestre de la Unidad de Perinatología en el periodo enero 2011 – febrero 2012, 607 cumplieron con los criterios de inclusión, 98,51 % (n = 598) eran fetos con fenotipo normal y 1,48 % (n = 09) portadores de T21. En relación a la edad materna, en orden decreciente, 74,13 % (n = 450) tenían edades comprendidas entre 15-34 años, 20,26 % (n = 123) entre 35 – 44 años, 5,93 % (n = 36) igual o menor a 15 años y 2,96 % (n = 18) igual o mayor a 44 años de edad. Del total de fetos fenotípicamente normales, 71,07 % (n = 425) pertenecían a gestantes con edades comprendidas entre los 15 - 34 años de edad, 20,06 % (n = 120) a gestantes con edades comprendidas entre 35 – 44 años, 6,02 % (n = 36) y 2,84 % (n = 17) al grupo etario menor o igual a 15 años y mayor o igual a 44 años

respectivamente. En el grupo etario igual o menor de 15 años de edad no se registraron fetos afectados con T21; en el grupo etario de 15 - 34 años se registraron 55,56 % (n = 05), en el grupo etario de 35 – 44 años se registraron 33,33 % (n = 03) y 11,11 % (n = 01) en el grupo mayor a 44 años de edad (Tabla 1).

Según la procedencia (Tabla 2), 70,06 % de los fetos fenotípicamente normales y 44,44 % de los fetos con T21 pertenecen a gestantes provenientes del Distrito Capital, 25,25 % de los fetos fenotípicamente normales y 22,22 % de los fetos con T21 al Estado Miranda, seguido del estado Vargas del cual proceden 04,34 % de los fetos fenotípicamente normales y 11,11 % de los fetos con T21.

Con relación a los antecedentes obstétricos, el 62,93 % (n = 382) eran gestantes con más de una gesta y 37,06 % (n = 225) primigestas.

El hueso nasal estuvo ausente en 55,56 % de los SD y en 0,5 % de los fetos sin SD. El hueso nasal estuvo presente en 44,44 % de los fetos con SD y en 99,5 % fetos sin SD (Tabla 3). Con cociente de probabilidad de la prueba positiva (hueso nasal ausente) de 111 (IC 95 %: 31 - 394), cociente de probabilidad de la prueba negativa (hueso nasal presente) de 0,45 (IC 95 %:

Tabla 1. Distribución de pacientes según la edad materna y la presencia de trisomía 21

Grupo de edad (años)	Total n = 607		Euploides n = 598		Trisomía 21 n = 9	
	n	%	n	%	n	%
Menos de 15	36	5,93	36	6,02	0	0
15-34	450	74,13	425	71,07	5	55,55
35-44	123	20,26	120	20,06	3	33,33
Mayor de 44	18	2,96	17	2,84	1	11,11

Tabla 2. Distribución comparativa según la procedencia

Entidad	Euploides n = 598		Trisomía 21 n = 9	
	n	%	n	%
Distrito Capital	419	70,06	04	44,44
Estado Miranda	151	25,25	02	22,22
Estado Vargas	28	4,68	1	11,11
Estado Anzoátegui	0	0	1	11,11
Estado Barinas	0	0	1	11,11

Tabla 3. Distribución comparativa según la presencia o no del hueso nasal

Entidad	Euploides n = 598		Trisomía 21 n = 9	
	n	%	n	%
Presente	595	99,49	4	44,44
Ausente	3	0,5	5	55,56

0,22 -0,93), índice de Youden de 0,55 (0,23 - 0,88), sensibilidad de 55,56 %, especificidad de 99,50 %, valor predictivo positivo 62,5 % y valor predictivo negativo 99,33 % (Tabla 4).

Se realizó cariotipo prenatal en 55,55 % (n = 05) de los fetos T21 y 0,5 % (n = 05) de los fetos fenotípicamente normales, mientras que, en el resto de los fetos con T21, el cariotipo fue obtenido de forma posnatal, a excepción de 1 caso que no tenía resultado de cariotipo al momento de la investigación (Tabla 5).

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico de la ausencia del hueso nasal

Parámetro	%	Intervalo de confianza 95 %
Sensibilidad	55,56	17,54 – 93,57
Especificidad	99,5	98,85 -100,0
Índice de validez	98,85	97,92 -99,78
Valor predictivo positivo	62,50	22,70 – 100,0
Valor predictivo negativo	99,33	98,60 – 100,0
Prevalencia	1,48	0,44 – 2,53
Índice de Youden	0,55	0,23 – 0,88
Cociente de probabilidad +	110,74	31,07 - 394,74
Cociente de probabilidad -	0,45	0,22 - 0,93

Tabla 5. Rendimiento diagnóstico de la ausencia del hueso nasal

Hueso nasal	Euploides n = 598		Trisomía 21 n = 9	
	n	%	n	%
Cariotipo prenatal	5	0,5	5	55,55
Cariotipo posnatal	0	0	3	33,33
Sin cariotipo	593	99,16	1	11,11

## DISCUSIÓN

El SD es la cromosomopatía más frecuente diagnosticada en el embarazo, tradicionalmente asociada con edad materna avanzada, sin embargo, es la población de bajo riesgo, menores de 35 años

donde, por haber mayor tasa de embarazos, existe mayor ocurrencia proporcional de SD, tal como se observa en esta investigación, en la cual el grupo etario comprendido entre los 15 - 34 años tuvo el mayor número de fetos afectados, por lo que resultaría de vital importancia establecer métodos de pesquisa en poblaciones de bajo riesgo.

Cada vez es más consistente que la ausencia del hueso nasal en el primer trimestre es un importante marcador de SD, sin embargo, es conveniente precisar cuál es la población de estudio y la curva de aprendizaje de los observadores, dado que, al analizar poblaciones de bajo riesgo, alto riesgo, caucásica, afroamericana, asiática o latina, las tasas de detección y los cocientes de probabilidad son variables (14).

Los resultados de la investigación arrojaron que, en una población de 607 gestantes venezolanas no seleccionadas, de bajo y alto riesgo, mestizas, el hueso nasal estuvo ausente en 55,56 % de los SD y en 0,5 % de los fetos sin SD, con un cociente de probabilidad para la prueba positiva (hueso nasal ausente) de 111 y negativo (hueso nasal presente) de 0,45, resultados muy similares a los descritos en las casuísticas obtenidas en poblaciones no seleccionadas como en el caso de Zoppi y cols. (15), quienes estudiaron 5851 casos y la ausencia del hueso nasal se observó en 68,8 % de fetos con SD y en 0,2 % de fetos normales. Cifras similares obtuvieron Otaño y cols. (16), en 194 gestaciones de alto riesgo, en quienes la ausencia de hueso nasal mostraba un índice de detección del 60 % de SD, mientras que solo 0,6 % de los fetos normales mostraban esta característica. En una revisión más reciente, Węgrzyn y cols. (17), en una población de 5779 casos, encontraron 71 casos de T21 (1,22 %) similar a la prevalencia obtenida en este estudio (1,68 %) y 5708 casos normales; el HN estuvo ausente en 46 casos de T21 (64,8 %) y presente en 25 (35,3 %) en comparación a (55,56 %) vs. (44,44 %) casos de T21 de esta investigación. Por su parte, la presencia de HN en 5463 (95,7 %) y ausencia en 245 (4,3 %)

de casos normales vs. (99,49 %) presencia y (0,5 %) ausencia en casos normales de la presente revisión.

En poblaciones de alto riesgo, Cicero y cols. (5), en 2003, evaluaron 701 pacientes referidas para biopsia de vellosidades coriales; el HN no se visualizó en 84,6 % de la población con SD y en 0,5 % de la población euploide con cociente de probabilidad para la ausencia de 169 y para la presencia de 0,27, no muy distante de los cocientes obtenidos en este estudio, tomando el marcador de forma aislada, no correlacionándolo con otros marcadores. En el estudio de Kagan y cols. (18) se evidencia que, aunque relacionan la ausencia de hueso nasal con otras cromosomopatías (Trisomía 21, Trisomía 18 y Trisomía 13), específicamente en T21, el hueso nasal estuvo ausente en 2,6 % de fetos euploides y 59,8 % en fetos con trisomía 21, resultados semejantes a los presentes, tomando en cuenta que el hueso nasal ausente se evidenció en 55,56 % de fetos con SD.

Al realizar el cribado de trisomía 21 empleando la ausencia / presencia de hueso nasal como marcador aislado, además de la subjetividad y la variabilidad intra- e interobservador, se deben tomar en cuenta las variables étnicas, incluso dentro de la misma raza latinoamericana, lo cual explica lo heterogénea de la población. Aunque no se realizó en este estudio, la población latinoamericana puede ser dividida en blanca o caucásica latina, afroamericana o negra latina o asiática según la ascendencia de progenitores y la subsiguiente medida del hueso nasal en pro de disminuir la variabilidad y subjetividad, tal cual como lo describen Cossi y cols. (19), quienes evaluaron las medidas de hueso nasal en una población de 171 gestantes brasileñas, divididas en estos subtipos de razas entre las 11 y 15 semanas, sin embargo no obtuvieron diferencias significativas entre las mismas. A este respecto, se puede concluir que el origen latinoamericano no alcanza significación estadística en el cálculo de la probabilidad de hueso nasal ausente como marcador del síndrome de Down, lo cual se

evidencia en los presentes resultados, contrarios a los obtenidos por Cicero y cols. en 2003 (12), cuyo estudio reporta que la raza si puede marcar diferencia estadísticamente significativa cuando se evalúan la medida del hueso nasal en segundo trimestre en fetos entre 15 y 22 semanas de gestación, para determinar la presencia de hipoplasia nasal en gestantes caucásicas, afrocaribeñas y asiáticas.

La ausencia del hueso nasal como marcador aislado de SD, en esta casuística, posee una pobre tasa de detección, solo 55,56 % siendo necesario aclarar que el hueso nasal debe ser empleado como una herramienta de utilidad para la selección de pacientes con riesgo de alteraciones cromosómicas y no de diagnóstico. Este marcador ecográfico puede utilizarse como método de cribado para clasificación de la población de alto o bajo riesgo, pero amerita relacionarse con otras covariables, como lo demostraron Cicero y cols. (6) en 2003. Estas podrían ser, por ejemplo, edad materna, LCR, la TN, la proteína plasmática A (PAPP-A) y la subunidad  $\beta$  de gonadotropina coriónica, con el objetivo de aumentar la tasa de detección y disminuir la tasa de falsos positivos.

Por otro lado, como marcador ultrasonográfico per se aislado no es indicador de procedimiento invasivo, sino que debe ser asociado a otras variables, tal como demostraron Fantasia y cols. (20), al realizar análisis de cariotipo y microarreglos cromosómicos en fetos con hueso nasal ausente solo cuando coexistía con TN aumentada, ya que de forma aislada el comportamiento de este marcador no justifica procedimiento invasivo. Esto también lo demostraron Sablok y cols. (21), quienes, en el grupo de hueso nasal ausente, sin otros marcadores asociados, no detectaron ninguna cromosomopatía.

Acorde a este hallazgo, la ausencia de hueso nasal entre las 11 – 13 semanas + 6 días aumenta el riesgo de SD en 111 veces. La presencia de hueso nasal, en cambio, disminuye el riesgo, siendo de vital importancia

explicar a la paciente, que este marcador ecográfico no posee un valor diagnóstico, sino de selección, que la negatividad del mismo no elimina completamente la posibilidad de tener una alteración cromosómica fetal y la positividad no significa un cariotipo anormal, pero la paciente está en un grupo de alto riesgo para cromosomopatías al compararla con otras gestantes de su edad.

El estado actual de la evaluación del hueso nasal en primer trimestre ha demostrado que asociar el hueso nasal con otros marcadores mejora las tasas de detección, sin embargo, muchas interrogantes permanecen sobre todo al estandarizar cocientes de probabilidad en poblaciones heterogéneas. El rol del hueso nasal en pacientes de bajo riesgo sigue indeterminado ya que la mayoría de los estudios han sido realizados en poblaciones de alto riesgo con gestantes que ya han sido cribadas ya sea por translucencia nucal o pruebas bioquímicas haciendo que las tasas de detección en este grupo sea mayor que en poblaciones de bajo riesgo y en algunos casos sobreestimando las mismas, como demostraron Prefumo y cols. (22), en cuyo estudio fueron pobres las tasas de detección del hueso nasal en poblaciones de bajo riesgo no seleccionada y, finalmente, ante la interrogante si el hueso nasal es un marcador primario o secundario, al igual que Rosen y cols. (23), y considerando todos los factores intervinientes previamente descritos, es de considerar como un marcador secundario.

Se recomienda estudiar el comportamiento del hueso nasal en fetos con SD con mayor muestra, así como correlacionar la presencia / ausencia con LCR, con pruebas bioquímicas y finalmente cuantificar la medida del mismo para establecer nomogramas de hueso nasal en primer trimestre. Casasbuenas y cols. (24), para disminuir lo subjetivo de presencia o ausencia, emplearon la medida del mismo en primer trimestre al momento de la medición de la translucencia nucal, con valores por percentiles. Además, se debe considerar que la prueba tiene como desventaja la curva de

aprendizaje y las variables de técnica de medición y que se debe introducir el término hipoplasia de hueso nasal en primer trimestre en población latinoamericana.

El estudio permite concluir que numerosos estudios en segundo trimestre han sido validados a nivel nacional pero esta investigación proporciona datos inéditos en primer trimestre aplicables a población mestiza latinoamericana.

## REFERENCIAS

1. López de Argumedo M, Egües N, Lapuente JL. Cribado prenatal del Síndrome de Down. [Internet]. Euskadi: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, 2007 [consultado el 20 de octubre 2012]. Disponible en: <https://www.osalan.euskadi.eus/libro/cribado-prenatal-del-sindrome-de-down/webosa00-contpub/es/>
2. Gallo M, Santiago JC, Ramos-Corpas D, Espinosa A, editores. Ecografía fetal. Semana 11-14 de embarazo. Colección de medicina fetal y perinatal. Medellín: Ediciones Amolca; 2010.
3. Down JL. Observation on an ethnic classification of idiots. London Hosp Report [Internet]. 1866 [consultado el 06 de abril de 2015];3:259-62. Disponible en: <http://www.neonatology.org/classics/down.html>.
4. Tuxen A, Keeling JW, Reintoft I, Fischer Hansen B, Nolting D, Kjaer I. A histological and radiological investigation of the nasal bone in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(1):22-6. DOI: 10.1002/uog.152.
5. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaidis K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet.* 2001;358(9294):1665-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06709-5.
6. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaidis KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(1):31-5. DOI: 10.1002/uog.170.
7. Sonek JD, Cicero S, Neiger R, Nicolaidis KH. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(5):1219-30. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.11.042.
8. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Berkowitz RL, *et al.*; FASTER Research Consortium. First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. *Obstet Gynecol.* 2004;104(6):1222-8. DOI: 10.1097/01.AOG.0000143255.46196.7a. 8

9. Engels Calvo V, Zapardiel Gùtierrez I, Valero de Benabe J, San Frutos Llorentes L, Bajo Arenas J. Reproducibilidad de la medición del hueso nasal fetal mediante ecografía bidimensional y tridimensional durante el segundo trimestre del embarazo. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2009 [consultado 6 de abril de 2025]; 77(8):355-61. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=27042>
10. González F, Hernández R, Abad ME. Hallazgos ecográficos en fetos con alteraciones cromosómicas. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2009 [consultado 6 de abril de 2015]; 69 (2):77-81. Disponible en: [https://www.sogvzla.org/wp-content/uploads/2023/03/2009\\_vol69\\_num2\\_3.pdf](https://www.sogvzla.org/wp-content/uploads/2023/03/2009_vol69_num2_3.pdf)
11. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(3):221-6. DOI: 10.1002/uog.1860.
12. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(1):15-18. DOI: 10.1002/uog.19.
13. Nicolaides K, Falcón O. La ecografía de las 11 – 13+6 semanas [Internet]. Londres: Fetal Medicine Foundation; 2004. [consulta el 01 de noviembre 2014]. Disponible en: <http://www.fetalmedicine.com/synced/fmf/FMF-spanish.pdf>
14. Adiego B. Valoración del hueso nasal en el diagnóstico prenatal de trisomía 21. *E-arch Ginecol Obstet* [Internet]. 2004 [consulta el 24 de noviembre de 2014]. Disponible en: <https://studylib.es/doc/8551123/valoraci%C3%B3n-del-hueso-nasal-en-el-diagn%C3%B3stico-prenatal-de-...>
15. 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.
16. Otaño L, Aiello H, Igarzábal L, Matayoshi T, Gadow EC. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2002;22(10):930-2. DOI: 10.1002/pd.431.
17. Węgrzyn P, Czuba B, Serafin D, Cnota W, Dubiel M, Mączka M, *et al.* Nasal bone in screening for T21 at 11-13 + 6 weeks of gestation - a multicenter study. *Ginekol Pol*. 2016;87(11):751-754. DOI: 10.5603/GP.2016.0082.
18. 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):259-64. DOI: 10.1002/uog.6318.
19. Cossi PS, Bussamra LC, Araujo Júnior E, Nardoza LM, Moron AF. Ethnic variation and variability of fetal nasal bone length at 11-15 weeks of gestation in a Brazilian population: preliminary results. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(5):431-5. DOI: 10.1007/s00404-008-0606-7.
20. Fantasia I, Stampalija T, Sirchia F, Della Pietà I, Ottaviani Giammarco C, Guidolin F, *et al.* First-trimester absent nasal bone: is it a predictive factor for pathogenic CNVs in the low-risk population? *Prenat Diagn*. 2020;40(12):1563-1568. DOI: 10.1002/pd.5812.
21. Sablok A, Kaul A, Sharma A. EP15.06: Outcomes of absent/hypoplastic nasal bone in first trimester fetuses: retrospective study of a single tertiary care referral hospital in north India. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022; 60: 138-138. DOI: 10.1002/uog.25391
22. Prefumo F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester nuchal translucency, nasal bones, and trisomy 21 in selected and unselected populations. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3):828-33. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.09.008.
23. Rosen T, D'Alton ME, Platt LD, Wapner R; Nuchal Translucency Oversight Committee, Maternal Fetal Medicine Foundation. First-trimester ultrasound assessment of the nasal bone to screen for aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2007;110(2Pt1):399-404. DOI: 10.1097/01.AOG.0000275281.19344.66.
24. Casasbuenas A, Wong AE, Sepulveda W. First-trimester nasal bone length in a normal Latin American population. *Prenat Diagn*. 2009;29(2):108-12. DOI: 10.1002/pd.2173.

Recibido 19 de mayo de 2024

Aprobado 14 de junio de 2024