

Utilidad en la detección de cromosomopatías del grosor prenatal y su relación con la longitud del hueso nasal: nomograma por percentiles

Utility on chromosomal anomalies assessment of prenatal thickness and its relationship with nasal bone length: Normal measurements

Yanireth Rodríguez¹, Jeiv Gómez², Carlos Escalona³, Carlos Cabrera Lozada⁴, Pedro Faneite⁵

RESUMEN

Objetivo: *Evaluar medidas normales de grosor prenatal (GPN) y relación grosor prenatal/longitud del hueso nasal (GPN/LHN), parámetros propuestos como marcadores ecográficos para la detección de fetos con riesgo aumentado para cromosomopatías, entre las 20-40 semanas, en gestantes sanas que acudieron al Servicio de Medicina Materno fetal de la Maternidad “Concepción Palacios”, en Caracas, en el período noviembre 2022- octubre 2023. Métodos:* Estudio

prospectivo, descriptivo y longitudinal; incluyó 382 gestantes sanas con gestación de evolución normal. Se practicó ultrasonido obstétrico y, tras verificación de edad gestacional y normalidad fetal, se midió el GPN y la LHN y se estableció la relación GPN/LHN, para correlacionarlos con edad gestacional y sexo fetal, elaborando nomogramas por percentiles de edad gestacional. Resultados: El GPN fue $2,7 \pm 0,6$ mm a las 20 semanas y $5,0 \pm 0,7$ mm a las 40 semanas, la LHN midió $6,4 \pm 0,6$ mm a las 20 semanas y $10,8 \pm 0,7$ mm a las 40 semanas. Ambas medidas se correlacionaron con la edad gestacional. La relación GPN/LHN fue $0,43 \pm 0,09$ a las 20 semanas y $0,46 \pm 0,06$ mm a las 40 semanas, sin correlación con la edad gestacional. No se observó asociación entre las medidas de los tres parámetros y el sexo

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.1.13>

ORCID: 0009-0000-9248-9453¹

ORCID: 0000-0003-4833-5160²

ORCID: 0009-0005-0783-7668³

ORCID: 0000-0002-3133-5183⁴

ORCID: 0000-0003-1924-7663⁵

¹Especialista en Obstetricia y Ginecología. Residente del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela.

²M.Sc. en Bioética, Especialista en Obstetricia y Ginecología, Medicina Materno Fetal. Coordinador de Investigación Del Programa de Especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela.

³Especialista en Obstetricia y Ginecología, Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela.

Recibido: 29 de enero 2024

Aceptado: 13 de febrero 2024

⁴MD., PhD. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Director fundador emérito del programa de especialización en medicina materno fetal. Universidad Central de Venezuela. Miembro Correspondiente Nacional puesto 16 de la Academia Nacional de Medicina.

⁵Especialista en Obstetricia y Ginecología. Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela. Profesor Titular. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Director fundador del programa de especialización de Perinatología, Hospital Dr. Adolfo Prince Lara, Puerto Cabello, Universidad de Carabobo.

Autor responsable: Carlos Cabrera
Policlínica La Arboleda. Planta Baja. Consultorio 16. Caracas,
Distrito Capital, Venezuela.

E-mail: carloscabreralozada@gmail.com

Tel: 04143208493

fetal. **Conclusión:** Se elaboraron los nomogramas planteados, que podrían mejorar la detección de fetos con riesgo aumentado para cromosomopatías. GPN y LHN aumentan sus valores en relación con la edad gestacional, no así la relación GPN/LHN. El sexo fetal no influye en la medida.

Palabras clave: Grosor prenatal, relación grosor prenatal/ longitud hueso nasal, ecografía prenatal.

SUMMARY

Objective: To evaluate normal measurements of prenatal thickness (PNT) and prenatal thickness/nasal bone length (PNT/NBL) ratio, parameters proposed as ultrasonographic markers in the detection of fetuses with increased risk for chromosomal anomalies between 20-40 weeks of gestation in healthy pregnant women attending the Maternal Fetal Medicine Service on the Concepcion Palacios Maternity Hospital, in Caracas, in the period November 2022-October 2023. **Methods:** Prospective, descriptive, and cross-sectional study; It included 382 healthy pregnant women with normal gestation. An obstetric ultrasound was performed, and after verifying gestational age and fetal normality, PNT and NBL were measured, and the ratio between the two was established to correlate them with gestational age and fetal sex and to elaborate nomograms by gestational age percentiles. **Results:** PNT was 2.7 ± 0.6 mm at 20 weeks and reached 5.0 ± 0.7 mm at 40 weeks, NBL measured 6.4 ± 0.6 mm at 20 weeks, up to 10.8 ± 0.7 mm at 40 weeks. Both measures were correlated with gestational age. The PNT/NBL ratio was 0.43 ± 0.09 at 20 weeks, culminating in 0.46 ± 0.06 mm at 40 weeks, with no correlation with gestational age. No association was observed between the measures of all three parameters and fetal sex. **Conclusion:** The proposed nomograms were elaborated, which could improve the detection of fetuses with increased risk for chromosomal anomalies. PNT and NBL measures increase their values in relation to gestational age, but the PNT/NBL ratio was not related to gestational age. Fetal sex does not influence the measure.

Keywords: Prenatal thickness, prenatal thickness/nasal bone length ratio, prenatal ultrasound.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico prenatal tiene como objetivo la detección “in útero” de los defectos congénitos, definidos como toda anomalía en el desarrollo morfológico, estructural,

funcional o molecular presente en el momento del nacimiento, aunque pueda manifestarse posteriormente, ya sea de carácter interno o externo, familiar o esporádico, hereditario o no, único o múltiple (1,2). El diagnóstico prenatal incluye el proceso de estimación de riesgos de anomalías cromosómicas (cromosomopatías) mediante el cribado en gestaciones de bajo riesgo o el asesoramiento genético en gestaciones de alto riesgo y los procedimientos diagnósticos invasivos para poder realizar los estudios cito/genéticos (1-5). Se entiende por ultrasonido genético la evaluación de marcadores ecográficos (indicadores relativamente sensibles, aunque no específicos de una patología determinada) de cromosomopatías con el fin de modificar el riesgo *a priori* por edad materna, mediante los coeficientes de probabilidad de cada marcador estudiado (3,4). En la actualidad, se realizan en el primer trimestre entre las 11-14 semanas y las 18-24 semanas.

Convencionalmente se ha reportado que la tasa de detección global de cromosomopatías del ultrasonido rutinario para evaluación de anatomía fetal del segundo trimestre es de 75 % con 10 %-15 % de falsos positivos, mediante la búsqueda rutinaria de marcadores ecográficos de cromosomopatías o ante hallazgos de anomalías estructurales mayores por aparatos y sistemas de la anatomía fetal (3,4). El estudio de cariotipo fetal en gestantes de edad avanzada, mayores a 35 años de edad, ha reportado una tasa de detección de 30 % de cromosomopatías (3). Se ha reportado que, durante la evaluación de anatomía fetal rutinaria en el ultrasonido del tercer trimestre, recomendada entre las 32-34 semanas se detectan 3,7 anomalías fetales por cada 1 000 nacidos vivos, siendo las más comúnmente diagnosticadas del total de anomalías detectadas en dicho momento, las urogenitales, de sistema nervioso central y cardiopatías (55 %, 18 % y 14 % respectivamente) (5).

Entre los beneficios de la detección del feto en riesgo de cromosomopatías ante la presencia de marcadores ecográficos positivos o anomalías estructurales mayores por aparatos y sistemas de la anatomía fetal, está la realización de estudios genéticos de muestras fetales, bien sea de vellosidades coriales, líquido amniótico, sangre fetal del cordón o estudio de ADN fetal libre en sangre materna para asesoramiento genético y

prenatal apropiado. Otro beneficio es planificar la atención en centros del tercer nivel de atención ante la necesidad de evaluación y seguimiento multidisciplinario del equipo de salud perinatal, mejorando los resultados perinatales. Por último, en aquellos países o estados/regiones dentro de los mismos, donde se permita y esté desde el punto de vista legal y médico indicado, la interrupción de la gestación (1-5).

La detección de defectos congénitos, entre ellos las cromosomopatías, se considera en la mayoría de los casos como eventos inesperados en pacientes sin riesgo (6). Actualmente, el ultrasonido representa una herramienta diagnóstica de fácil acceso y bajo costo para la detección de las alteraciones fetales, evaluando parámetros anatómicos considerados como marcadores ecográficos de cromosomopatías, como la longitud del hueso nasal (LHN), el grosor prenatal (GPN), y la relación GPN/LHN, entre las 18 y 24 semanas de gestación (1-26).

El campo de la ultrasonografía obstétrica ha abierto una disciplina por completo nueva dentro de la medicina fetal, en la que se considera al feto como un paciente. Los marcadores ecográficos y bioquímicos del primer y segundo trimestres han revolucionado la estimación del riesgo prenatal para cromosomopatías y constituyen, en la actualidad, las causas que aportan mayor porcentaje de indicación de estudios genéticos de muestras fetales prenatales en los países desarrollados (1-26). Entre los marcadores ecográficos, los marcadores secundarios a las alteraciones hemodinámicas resultan de difícil aplicación clínica, exceptuando la evaluación del *ductus* venoso y la regurgitación de la válvula atrioventricular tricúspide. En cambio, la medición de la translucencia nucal se asume como el más fiable y fácil de adquirir en el primer trimestre. Desde 2001, la translucencia nucal se incorporó, como marcador ecográfico de uso rutinario de las cromosomopatías (1-10).

La trisomía 21 (T21) es la cromosomopatía más frecuente en recién nacidos (incidencia de 1/800 embarazos), seguida en orden de frecuencia por las trisomías 18 (T18) y 13 (T13), es la causa del Síndrome de Down (SD), una particular combinación de anomalías fenotípicas que incluyen retraso mental y malformaciones congénitas, con un amplio rango de variabilidad

en sus manifestaciones (1-8). Debido a que la hipoplasia de las estructuras de la línea media facial y una nariz aplanada son características del SD, investigadores han tratado de utilizar la apariencia prenatal del hueso nasal (LHN), o más específicamente, su ausencia, para mejorar la detección de esta trisomía (9).

Los estudios radiográficos e histológicos *post-mortem* informan la ausencia de HN, en relación con retrasos de la maduración ósea en un 23 % a 47 % de fetos afectados de T21, y de ausencia-hipoplasia del 61 % (9-23).

Desde el año 2012, la atención se ha tornado hacia la medición de la LHN fetal en el segundo trimestre de la gestación, para minimizar potencialmente los falsos positivos en las pruebas de tamizaje del primer trimestre, posiblemente debidos a la variación étnica en la ausencia del HN y la osificación tardía del mismo en ciertas poblaciones, y para ofrecer opciones de tamizaje de cromosomopatías para pacientes que se presentan de manera tardía al control prenatal (1-26).

Utilizada de manera aislada, se ha reportado que la hipoplasia del HN tuvo una sensibilidad del 23 % al 64 %, y una especificidad del 57 % al 99 % para la detección del SD (1-26). Combinando el HN con otros marcadores aprobados para aneuploidía (pliegue nucal, longitud femoral y humeral, quistes de plexos coroideos, intestino ecogénico), aumentó la sensibilidad de 59 % a 82 % y la especificidad de 74 % a 87 % (23).

Una cantidad excesiva de piel, así como edema subcutáneo, evaluada por marcadores ecográficos como la translucencia nucal en el primer trimestre y el pliegue nucal en el segundo trimestre es una característica común en las personas con T21, tal como lo describió originalmente Langdon Down, en 1861, corroborada en la literatura en estudios anatomopatológicos con su correspondiente correlación clínica y ecográfica (1-26).

Para aumentar la tasa de detección prenatal de cromosomopatías (1-26), se ha considerado el uso de otros marcadores que reproduzcan esta característica de la T21, así como otras cromosomopatías que presentan exceso de piel y edema subcutáneo en menor grado, como la T18 y la T13, a nivel del perfil facial fetal evaluada en un corte sagital medio, corte requerido de forma

rutinaria en la evaluación de la anatomía fetal en la actualidad en el segundo y tercer trimestre del embarazo (1-5), como el GPN, la relación GPN/LHN, el grosor (espesor o espacio) prefrontal, el ángulo facial frontomaxilar o la distancia esfeno-frontal de igual forma (6-17). El GPN como marcador ecográfico aislado presenta una tasa de detección de hasta 70 %-80 % (6-17). La relación $GPN/LHN \geq 0,76$ en el segundo trimestre es un mejor predictor de SD que el uso de GPN o LHN solos, con una tasa de detección de hasta 86 % (6-17).

La evaluación combinada del GPN y la LHN parece mejorar el rendimiento del tamizaje ecográfico del segundo trimestre de SD, con una tasa de falsos positivos del 5 %, la tasa de detección se ha descrito hasta 70 %-80 % para el GPN y LHN en comparación con el 23 %-64 % para LHN solo (6-23). En el segundo trimestre, el GPN aumenta en promedio en los fetos con SD. La combinación de ambas mediciones, así como la relación GPN/LHN, podría producir una tasa de detección más alta que la LHN sola (6-23).

A nivel nacional, en 2019, en Carabobo, González y col. (6) elaboraron tablas por percentiles entre las semanas 18 y 24, para LHN, GPN, distancia esfeno-frontal y GPN/LHN.

El Servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad “Concepción Palacios” (MCP) cuenta con una unidad de ultrasonido de alto nivel en el que se reciben múltiples gestantes para pesquisa o confirmación de defectos congénitos, entre ellas, las de la región de la cara, y no se cuenta con valores de referencia locales. Además, se presenta la limitación de tener que realizar evaluación en detalle de anatomía fetal en el tercer trimestre en las gestantes evaluadas, bien sea por inicio tardío de un control prenatal apropiado o por falta de cobertura en los centros de salud con servicios de cuidados prenatales y atención obstétrica de emergencia a nivel nacional, de las gestantes en las que no se pudo realizar el ultrasonido genético de rutina del primer trimestre (11-14 semanas) y segundo trimestre (18-24 semanas).

Considerando lo antes mencionado, el propósito de esta investigación es establecer la medición del GPN para la elaboración de un nomograma, que sirva de referencia para definir por percentiles los rangos de normalidad en el segundo y tercer trimestre de gestación.

En base con lo anteriormente descrito, ante la necesidad de establecer nomogramas por percentiles de la GPN y la relación GPN/LHN por percentiles de la GPN surgió la siguiente pregunta de investigación: ¿cuáles serán las medidas normales de grosor prenatal y relación grosor prenatal/longitud del hueso nasal, en gestantes sanas, durante el segundo y tercer trimestres, que acuden al servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad “Concepción Palacios” en el período de noviembre 2022 - octubre 2023?

El presente estudio se realizó con la finalidad de establecer las medidas normales del GPN y la relación GPN/LHN en gestantes sanas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y longitudinal. La población estuvo representada por las gestantes que acudieron a la Unidad de Ecografía del Servicio de Medicina Materno Fetal de la MCP en el período noviembre 2022 – octubre 2023, aproximadamente 42 por mes, para un total de 420. Se incluyó una muestra no probabilística de 18 a 19 pacientes por cada semana de edad gestacional entre las semanas 20-40, para un total de 382.

Los criterios de inclusión utilizados fueron: 1) gestantes sanas con embarazos de evolución normal; 2) embarazos con edad gestacional de 20-40 semanas, calculado por fecha de última menstruación y/o ajuste ecográfico de acuerdo a los estándares de evaluación perinatal de la unidad para el estudio ultrasonográfico rutinario con evaluación de anatomía fetal en el segundo y tercer trimestre de la gestación; 3) crecimiento fetal entre percentil 10 y 90. Los criterios de exclusión utilizados fueron: 1) cariotipo fetal anormal; 2) ultrasonido genético del primer o segundo trimestre con marcadores positivos de cromosopatías; 3) diagnóstico previo de defecto congénito fetal.

Previo autorización del Comité Académico del Programa de Especialización en Medicina Materno Fetal, la Jefatura del Servicio de Medicina Materno Fetal y del Comité de Bioética de la MCP, en concordancia a los principios éticos de la investigación clínica en seres humanos durante la gestación y la lactancia (27), se

seleccionaron las gestantes que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron ningún criterio de exclusión. Posterior a explicarse los objetivos del estudio y firma del consentimiento informado correspondiente realizado para propósitos del presente trabajo, la información de las gestantes se registró en una ficha diseñada para propósitos del presente estudio. Se les realizó una ultrasonografía en el que inicialmente se corroboró la vitalidad fetal, la edad gestacional y se verificó la normalidad fetal, practicando un escaneo pormenorizado de la anatomía fetal para descartar cualquier malformación estructural, así como la presencia de marcadores ecográficos de cromosomopatías.

Seguidamente, se realizó una biometría fetal, que incluyó diámetro biparietal, circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur, utilizando los nomogramas antropométricos convalidados en la institución (28). Se determinó el peso fetal estimado mediante la fórmula de Hadlock y col. (29), que incluyó en su cálculo las medidas biométricas antes descritas. Se estableció el percentil de crecimiento ponderal fetal según la edad gestacional.

Una vez verificados esos criterios, se procedió a la medición del hueso nasal, mediante la técnica convalidada en la Unidad de Ecografía del Servicio de Medicina Materno Fetal de la MCP, que consiste en realizar magnificación de la imagen obtenida de cabeza y parte superior del tórax fetal, en un corte medio sagital fetal, de tal forma que ocuparan el 75 % de la pantalla. La cara fetal debía estar enfrentada al transductor. Se colocó el transductor paralelo al eje longitudinal del GPN con un ángulo de insonación de 90 grados. Como eran pacientes en el segundo trimestre y tercer trimestre, se usó un ángulo un poco oblicuo (45 o 135 grados) para definir los bordes del HN y realizar la medición del GPN y la LHN. La medición de la LHN se definió como la distancia entre el borde proximal y el distal del HN, y la medición del GPN se definió como la distancia entre el borde inferior del hueso frontal al borde externo de la piel fetal (16) (Figura 1).

Para el análisis estadístico apropiado, se calculó el promedio y la desviación estándar (DE) de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calcularon sus frecuencias y porcentajes.

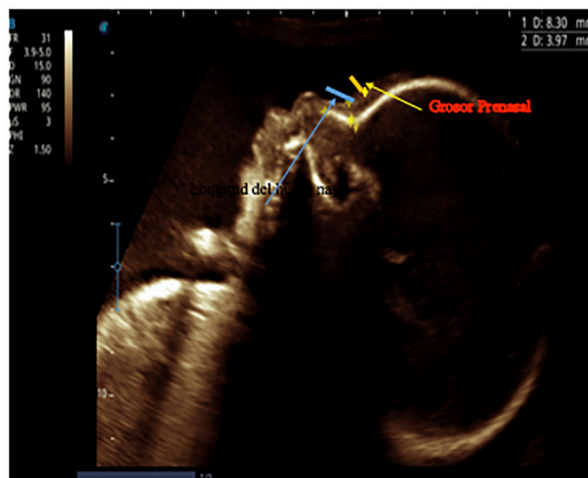


Figura 1. Técnica de medición de grosor prenatal y longitud del hueso nasal en feto euploide.

Se determinó la correlación entre las medidas y la edad gestacional y el sexo, mediante el coeficiente de correlación de Pearson, posteriormente, se determinaron los coeficientes de patrón para cada percentil de distribución (3, 10, 25, 50, 75, 90 y 97) basados en la normalización de coeficientes propuesta por Royston; las curvas de percentiles de las variables perinatales respecto a la edad gestacional se construyeron mediante el procedimiento Q-spline (suavizado cúbico). Se comprobó la significancia estadística de los coeficientes con la prueba t de *Student*.

Se consideró un valor de contraste estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron procesados en el paquete estadístico para ciencias sociales SPSS®, con su respectivo intervalo de confianza (IC), en su versión 25. Se determinó el mejor ajuste, rangos de referencia y el IC del 95 %. Con los datos de las variables obtenidas se elaboraron las respectivas tablas por percentiles de normalidad correlacionadas con la edad gestacional, realizando análisis de regresión.

RESULTADOS

La muestra final estuvo constituida por 382 pacientes, a razón de 18 a 19 pacientes por cada semana gestacional desde las 20 hasta las

40 semanas. La edad materna promedio fue de $29,1 \pm 10,2$ años (intervalo de 17-44 años), 95 pacientes eran primigestas representando un 24,86 %, 208 tenían dos a tres gestaciones representando un 54,45 % y 79 cuatro o más gestas representando un 20,68 %. Las pacientes eran naturales y procedentes del Distrito Capital, el Estado Miranda y el Estado La Guaira.

En cuanto al promedio y la DE, así como el mínimo y el máximo para el GPN, la LHN y la relación GPN/LHN según la edad gestacional, tenemos que, para el GPN, se observó un aumento en la longitud media en milímetros a medida que avanza la edad gestacional, comenzando en $2,7 \pm 0,6$ mm a las 20 semanas y alcanzando los $5,0 \pm 0,7$ mm a las 40 semanas. El rango de valores también aumentó con la edad gestacional, lo que indica una mayor variabilidad en las medidas a mayor desarrollo fetal. En cuanto a la LHN en

milímetros según la edad gestacional, se observó una mayor variación de sus valores a lo largo de la gestación, con valores que oscilan entre $6,4 \pm 0,6$ mm a las 20 semanas, hasta $10,8 \pm 0,7$ mm a las 40 semanas. La relación entre el GPN/LHN mostró menor variación a medida que transcurren las semanas de gestación iniciado en $0,43 \pm 0,09$ a las 20 semanas, y culminando en $0,46 \pm 0,06$ mm a las 40 semanas, por lo que la diferencia entre ambas mediciones fue mínima (Cuadro 1).

En cuanto a la relación existente entre el GPN y la edad gestacional. El GPN presentó una correlación moderada, positiva y significativa con la edad gestacional (IC 95 %). En este caso el 28 % de la variación en el GPN puede ser explicada por la edad gestacional, con aumento de sus valores en milímetros a medida que avanza la edad gestacional.

Cuadro 1. Distribución del grosor prenatal, la longitud del hueso nasal y la relación grosor prenatal/longitud del hueso nasal según la edad gestacional.

SG	n	Grosor prenatal (mm) Media \pm DE (Min - Máx)	Longitud hueso nasal (mm) Media \pm DE (Min - Máx)	Relación GP/LHN Media \pm DE (Min - Máx)
20	18	$2,7 \pm 0,6$ (1,3 - 3,7)	$6,4 \pm 0,6$ (5,6 - 7,4)	$0,43 \pm 0,09$ (0,20 - 0,54)
21	19	$3,2 \pm 0,6$ (2,1 - 4,3)	$6,6 \pm 0,5$ (5,9 - 8)	$0,5 \pm 0,11$ (0,26 - 0,68)
22	18	$2,8 \pm 0,4$ (2,3 - 3,9)	$7,7 \pm 0,8$ (6,6 - 9,2)	$0,37 \pm 0,08$ (0,27 - 0,58)
23	18	$3,2 \pm 0,6$ (2,2 - 4,0)	$7,6 \pm 0,8$ (6,6 - 8,8)	$0,43 \pm 0,10$ (0,25 - 0,61)
24	18	$3,5 \pm 0,8$ (2,1 - 5,2)	$8,1 \pm 0,9$ (6,4 - 9,6)	$0,43 \pm 0,09$ (0,31 - 0,64)
25	18	$3,2 \pm 0,5$ (2,3 - 4,0)	$8,2 \pm 0,7$ (7 - 9,5)	$0,40 \pm 0,08$ (0,27 - 0,53)
26	18	$3,6 \pm 0,6$ (2,3 - 4,4)	$8,6 \pm 0,8$ (7,4 - 10,2)	$0,42 \pm 0,07$ (0,27 - 0,58)
27	18	$3,8 \pm 0,5$ (3,0 - 4,4)	$9,1 \pm 0,9$ (7,7 - 11)	$0,42 \pm 0,07$ (0,29 - 0,56)
28	19	$4,1 \pm 0,9$ (2,8 - 5,4)	$8,9 \pm 1$ (7,4 - 10,9)	$0,45 \pm 0,10$ (0,29 - 0,63)
29	18	$4,3 \pm 0,7$ (3,2 - 5,6)	$8,9 \pm 0,9$ (7,8 - 11)	$0,48 \pm 0,06$ (0,40 - 0,58)
30	18	$4,0 \pm 0,7$ (3,3 - 5,5)	$9,3 \pm 0,7$ (8,3 - 10,9)	$0,43 \pm 0,07$ (0,33 - 0,59)
31	18	$4,3 \pm 0,5$ (3,5 - 5,3)	$10,7 \pm 1,6$ (8,3 - 13,1)	$0,41 \pm 0,06$ (0,28 - 0,48)
32	18	$3,6 \pm 0,8$ (2,8 - 5,6)	$9,6 \pm 1$ (8 - 11,7)	$0,37 \pm 0,09$ (0,26 - 0,62)
33	19	$3,7 \pm 0,7$ (2,0 - 4,7)	$9,6 \pm 1$ (7,9 - 12)	$0,39 \pm 0,08$ (0,20 - 0,55)
34	19	$5,0 \pm 1,0$ (3,1 - 6,8)	10 ± 1 (8,8 - 12,6)	$0,50 \pm 0,10$ (0,34 - 0,66)
35	18	$4,1 \pm 0,6$ (3,2 - 5,2)	$10,3 \pm 1,5$ (8,5 - 13)	$0,41 \pm 0,06$ (0,31 - 0,52)
36	18	$4,0 \pm 0,8$ (3,1 - 6,1)	$9,6 \pm 0,9$ (8,3 - 11,7)	$0,41 \pm 0,06$ (0,32 - 0,56)
37	18	$4,0 \pm 0,7$ (3,1 - 5,7)	$10,1 \pm 0,9$ (8,2 - 12)	$0,40 \pm 0,05$ (0,29 - 0,49)
38	18	$4,0 \pm 0,7$ (3,0 - 5,7)	$10,5 \pm 1$ (8,8 - 12,3)	$0,39 \pm 0,07$ (0,28 - 0,55)
39	18	$4,3 \pm 0,6$ (3,5 - 5,7)	$10,3 \pm 1$ (9 - 12,1)	$0,42 \pm 0,07$ (0,29 - 0,53)
40	18	$5,0 \pm 0,7$ (4,0 - 6,8)	$10,8 \pm 0,7$ (9,6 - 12,1)	$0,46 \pm 0,06$ (0,35 - 0,57)

SG: semana de gestación; DE: desviación estándar; Min: mínimo; Máx: máximo. GPN/LHN: grosor prenatal/longitud hueso nasal.

UTILIDAD EN LA DETECCIÓN DE CROMOSOMOPATÍAS DEL GROSOR PRENASAL

La correlación entre la LHN y la edad gestacional resultó ser buena, positiva y significativa (IC 95 %), estos valores evidencian una mayor relación que la hallada con el GP. En este caso el 55 % de la variación en la LHN puede ser explicada por la edad gestacional, con aumento de sus valores en milímetros a medida que avanza la edad gestacional.

A pesar de las correlaciones encontradas entre el GPN, la LHN y la edad gestacional, en la relación GPN/LHN con la edad gestacional, no resultó ser estadísticamente significativa (IC 95 %), sin existencia de una correlación relevante entre este índice y la edad gestacional. Solo el 2 % de la variación en esta relación puede ser explicada por la edad gestacional.

En cuanto a la relación del GPN, la LHN y la relación GPN/LHN con el sexo fetal, se encontró que no hubo significancia estadística entre los

valores de los tres parámetros con respecto al sexo fetal (IC 95 %).

Se realizó un análisis predictivo de los valores de GPN y relación GPN/LHN a partir de los valores de edad gestacional (IC 95 %). De este análisis inferencial, se obtuvo la distribución percentilar de la GPN y relación GPN/LHN, acorde a la edad gestacional, respectivamente. Se muestran los valores correspondientes para los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 (IC 95 %), obteniendo que para el GPN el P50 a la semana 20 fue de 3,39 mm y a la semana 40 fue 4,18 mm y en la relación GPN/LHN el P50 fue de 0,37 a la semana 20 y de 0,46 a la semana 40. En general, se observó un mejor nivel predictivo para el GPN, que presenta mayor dispersión estadística de sus valores, que para la relación GPN/LHN (Cuadros 2 y 3).

Cuadro 2. Distribución de la medida del grosor prenatal por percentiles de edad gestacional.

Semanas de gestación	n	Percentiles de la medida del grosor prenatal (mm)						
		5	10	25	50	75	90	95
20	18	1,87	2,04	2,55	3,39	4,24	4,75	4,91
21	19	1,93	2,1	2,61	3,45	4,29	4,8	4,97
22	18	1,98	2,15	2,66	3,5	4,35	4,85	5,02
23	18	2,03	2,2	2,71	3,55	4,4	4,9	5,07
24	18	2,08	2,25	2,76	3,6	4,45	4,95	5,12
25	18	2,13	2,3	2,8	3,65	4,49	5,00	5,17
26	18	2,17	2,34	2,85	3,69	4,54	5,04	5,21
27	18	2,21	2,38	2,89	3,73	4,58	5,09	5,25
28	19	2,26	2,42	2,93	3,78	4,62	5,13	5,3
29	18	2,3	2,46	2,97	3,82	4,66	5,17	5,34
30	18	2,33	2,5	3,01	3,85	4,7	5,2	5,37
31	18	2,37	2,54	3,05	3,89	4,74	5,24	5,41
32	18	2,41	2,58	3,08	3,93	4,77	5,28	5,45
33	19	2,44	2,61	3,12	3,96	4,81	5,31	5,48
34	19	2,48	2,64	3,15	4,00	4,84	5,35	5,52
35	18	2,51	2,68	3,18	4,03	4,87	5,38	5,55
36	18	2,54	2,71	3,22	4,06	4,9	5,41	5,58
37	18	2,57	2,74	3,25	4,09	4,94	5,44	5,61
38	18	2,6	2,77	3,28	4,12	4,97	5,47	5,64
39	18	2,63	2,8	3,31	4,15	5,00	5,5	5,67
40	18	2,66	2,83	3,34	4,18	5,02	5,53	5,7

Cuadro 3. Distribución de la medida de la relación grosor prenatal/longitud del hueso nasal fetal por percentiles de edad gestacional.

Semanas de gestación	n	Percentiles de la medida de la relación GP/LHN (mm)						
		5	10	25	50	75	90	95
20	18	0,2	0,22	0,27	0,37	0,47	0,53	0,55
21	19	0,2	0,22	0,28	0,38	0,48	0,54	0,56
22	18	0,21	0,23	0,29	0,39	0,48	0,54	0,56
23	18	0,21	0,23	0,29	0,39	0,49	0,55	0,57
24	18	0,22	0,24	0,3	0,4	0,5	0,55	0,57
25	18	0,22	0,24	0,3	0,4	0,5	0,56	0,58
26	18	0,23	0,25	0,31	0,41	0,51	0,56	0,58
27	18	0,23	0,25	0,31	0,41	0,51	0,57	0,59
28	19	0,24	0,26	0,32	0,42	0,51	0,57	0,59
29	18	0,24	0,26	0,32	0,42	0,52	0,58	0,6
30	18	0,25	0,27	0,33	0,42	0,52	0,58	0,6
31	18	0,25	0,27	0,33	0,43	0,53	0,59	0,61
32	18	0,25	0,27	0,33	0,43	0,53	0,59	0,61
33	19	0,26	0,28	0,34	0,44	0,54	0,59	0,61
34	19	0,26	0,28	0,34	0,44	0,54	0,6	0,62
35	18	0,27	0,29	0,34	0,44	0,54	0,6	0,62
36	18	0,27	0,29	0,35	0,45	0,55	0,61	0,63
37	18	0,27	0,29	0,35	0,45	0,55	0,61	0,63
38	18	0,28	0,3	0,36	0,45	0,55	0,61	0,63
39	18	0,28	0,3	0,36	0,46	0,56	0,62	0,64
40	18	0,28	0,3	0,36	0,46	0,56	0,62	0,64

GPN/LHN: grosor prenatal/longitud del hueso nasal

DISCUSIÓN

La evaluación anatómica fetal durante el segundo y tercer trimestre de la gestación ha sido el pilar en todos los estudios enfocados a la búsqueda de marcadores ecográficos para el diagnóstico de posible cromosopatías (1-3), entre las más frecuentes, la T21, T18 y T13, sin embargo, es importante establecer nomogramas de cada población porque queda demostrado que la expresión fenotípica del rostro fetal puede tener sutiles variaciones que pudieran enmascarar o sobreestimar el potencial diagnóstico de los marcadores (6-26).

La detección de malformaciones fetales se considera en la mayoría de los casos como eventos inesperados en pacientes sin riesgo. Actualmente, el ultrasonido representa una herramienta diagnóstica de fácil acceso y bajo

costo para la detección de las alteraciones fetales, evaluando parámetros anatómicos considerados como marcadores: como la LHN, el GPN, la distancia esfeno-frontal y la relación GPN/LHN, entre las 18 y 24 semanas de gestación (6-17).

La muestra final estuvo constituida por 382 pacientes, a razón de 18 a 19 pacientes por cada semana gestacional desde las 20 hasta las 40 semanas. Se obtuvieron las medidas medias para todos los grupos de edad gestacional. Para el GPN, se observó un aumento en la longitud media a medida que avanza la edad gestacional, comenzando en $2,7 \pm 0,6$ mm a las 20 semanas y alcanzando los $5,0 \pm 0,7$ mm a las 40 semanas, con una mayor variabilidad en las medidas mientras mayor es el desarrollo del feto. La misma situación se observó con la LHN, con valores que oscilan entre $6,4 \pm 0,6$ mm a las 20 semanas, hasta $10,8 \pm 0,7$ mm a las 40 semanas. Sin embargo, la relación entre ambas variables

mostró menor variación a medida que transcurren las semanas de gestación iniciado en $0,43 \pm 0,09$ a las 20 semanas, y culminando en $0,46 \pm 0,06$ mm a las 40 semanas, por lo que la diferencia entre ambas mediciones fue mínima.

En 2018, Ozdemir y col. (10), evaluaron 650 casos considerados como fetos euploides y observaron que hubo un aumento lineal del GPN con las semanas gestacionales, igual a lo observado en esta serie de pacientes. En ese estudio, la relación GPN/LHN mostró una ligera disminución en el avance de las semanas gestacionales, con una medida en el percentil 95 de la de 0,76, independientemente de la semana gestacional. La presente investigación apoya la conclusión de Ozdemir y col. (10), en el sentido de que ambas medidas deben tratarse como dos marcadores separados, porque, aunque se cree que los mecanismos de formación son los mismos en ambos, no existe una fuerte relación lineal entre ellos.

González y col. (6), en 2019, realizaron la medición de la LHN y en una segunda fase incluyeron las variables GPN, distancia esfeno-frontal y se calculó la relación GPN/LHN. Encontraron que hubo una correlación positiva de la LHN, del GPN y de la distancia esfeno-frontal y negativa para la relación GPN/LHN con la edad gestacional, lo que coincide con los hallazgos del presente estudio y las conclusiones de Ozdemir y col. (10). Consideraron que, en la evaluación por percentiles, valores inferiores al percentil 5 para la LHN y distancia esfeno-frontal y mayores al percentil 95 para GPN y relación GPN/LHN, serían potenciales marcadores en el despistaje de cromosomopatías del segundo trimestre de gestación.

Al agrupar los valores medidos por categorías de GP, LHN y relación GP/LHN, y compararlos según el sexo fetal se encontró que no hubo asociación. En la revisión de la literatura realizada para propósitos del presente trabajo, no se encontró ningún comentario acerca de esta eventual asociación (1-26).

Finalmente, se realizó la distribución de las medidas de GPN, LHN y relación GPN/LHN por semanas de gestación y por percentiles, dando lugar a la realización del nomograma, estas tablas quedan como información importante para la ubicación en las distintas edades gestacionales

de la normalidad o no de los fetos que requieren evaluación GPN, LHN y relación GPN/LHN, para efecto visual, este nomograma permite la ubicación fácil de las medidas obtenidas en la consulta diaria.

Es importante recordar que la etnicidad parental puede influir en las medidas del GPN, LHN y relación GPN/LHN, por lo que se recomienda el uso de tablas poblacionales locales, como los nomogramas por percentiles realizados en el presente estudio, en vez de una tabla poblacional global. Se ha descrito clásicamente que el HN está ausente en fetos euploides, en 1 % de población caucásica, 5 %-8 % en población asiática y 10 % en población afrodescendiente (30), además que la correlación del incremento lineal del GPN con la edad gestacional es menor a la observada con la correlación del incremento lineal de la LHN, y que la etnicidad parental influye tanto en las medidas del GPN como de la relación GPN/LH, como reportan Szabo y col. (16).

Se han reportado discretas diferencias entre los nomogramas de diversas poblaciones del GPN y la relación GPN/LHN en relación con etnicidad parental con fetos con alto y mediano y bajo riesgo como la de Szabo y col. (16), que fue en población caucásica canadiense y Ozdemir y col. (10) en población turca, ambos en poblaciones de mediano y alto riesgo. En población latinoamericana, se han reportado diferencias en cuanto a la etnicidad parental, en el estudio de González y col. (31), realizado en fetos de bajo riesgo para T21, con un marcador similar al GPN, como lo es la relación grosor frontonasal/LHN.

El presente estudio se limitó a evaluar las medidas normales de GPN, LHN y relación GPN/LHN en gestantes sanas, por lo que se requieren estudios locales a posteriori de los tres parámetros en fetos con cromosomopatías en comparación con fetos euploides, con el fin de evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los tres parámetros, como marcadores ecográficos de cromosomopatías, de forma aislada y en forma conjunta con otros marcadores ecográficos de cromosomopatías.

Este estudio tuvo como limitación adicional, la necesidad de desarrollar una curva de aprendizaje, pero fue superada por la disposición

del personal de especialistas del servicio para enseñar a todos los residentes, particularmente a los que desarrollan trabajos de investigación que involucran estas determinaciones; de manera que esta fue una de las fortalezas más importantes, contar con especialistas preparados por lo cual fue posible obtener la curva de aprendizaje rápidamente. Por otro lado, se describe como fortaleza el hecho de que la investigación se realizó en el Servicio de Medicina Materno Fetal, de la MCP, en donde hay un gran número de pacientes que permitió incluir una muestra grande que le da peso y significancia estadística al estudio.

CONCLUSIONES

En base a los hallazgos del presente trabajo, se concluye que la elaboración de los nomogramas por percentiles del GPN, la LHN y la relación GPN/LHN, podrían ser de utilidad clínica en nuestro medio, como marcadores ecográficos en el cribado poblacional de cromosomopatías, incrementando la tasa de detección ultrasonográfica de fetos con riesgo aumentado de cromosomopatías, en el ultrasonido rutinario realizado en el segundo trimestre del embarazo para la evaluación anatómica fetal, o en el tercer trimestre del embarazo, cuando no se hubiera podido realizar con anterioridad dicha evaluación de la anatomía fetal.

Los valores de la medición del GPN y la LHN aumentan progresivamente con relación a la edad gestacional. La relación del GPN/LHN no presenta variaciones relacionadas con la edad gestacional. Ninguna de los tres parámetros evaluados presentó variaciones de sus valores en relación con el sexo fetal.

Se requieren estudios comparativos locales en gestantes con fetos euploides y fetos con cromosomopatías con el fin de evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del GPN, la LHN y la relación GPN/LHN como marcadores ecográficos en el cribado poblacional de cromosomopatías, de forma aislada y en forma conjunta con otros marcadores ecográficos de cromosomopatías.

Se recomienda incluir la medición del GPN, la LHN y la relación GPN/LHN, así como los nomogramas por percentiles de los tres parámetros, en el ultrasonido rutinario realizado en el segundo trimestre del embarazo para la evaluación anatómica fetal, o en el tercer trimestre del embarazo, cuando no se hubiera podido realizar con anterioridad dicha evaluación de la anatomía fetal en los centros de salud con servicios de cuidados prenatales y atención obstétrica de emergencia a nivel nacional.

Se recomienda de igual manera, el entrenamiento de los especialistas en ginecología y obstetricia, así como de los residentes en formación para la evaluación del GPN, LHN y relación GPN/LHN, no solo en pacientes con edad materna avanzada con riesgo de cromosomopatías, sino emplearla en la población en general; con el objetivo de aumentar la tasa de detección ultrasonográfica de fetos con riesgo aumentado de cromosomopatías y poder emplear el estudio de cariotipo fetal oportunamente en el diagnóstico prenatal, mejorando así con ello los resultados perinatales.

COLABORACIÓN ACADÉMICA DE LOS AUTORES

Conceptualización: Yanireth Rodríguez.

Curación de datos: Yanireth Rodríguez.

Análisis formal: Yanireth Rodríguez.

Adquisición de fondos: Yanireth Rodríguez.

Investigación: Yanireth Rodríguez.

Metodología: Jeiv Gómez.

Administración del proyecto: Carlos Cabrera.

Recursos: Jeiv Gómez.

Software: Carlos Cabrera.

Supervisión: Pedro Faneite.

Validación: Jeiv Gómez.

Visualización: Carlos Escalona.

Redacción - borrador original: Carlos Escalona.

Redacción - revisión y edición: Jeiv Gómez.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de los residentes y especialistas de los servicios de Medicina Materno Fetal y Prenatal de la Maternidad “Concepción Palacios”, en la captación de pacientes con criterios de inclusión para la realización de la investigación.

Declaración de ausencia de conflictos de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses durante la realización del presente estudio.

Patrocinante

Estudio autofinanciado sin patrocinio.

REFERENCIAS

- Sabrià J, Borobio V, Borrell A. Cribado prenatal de las anomalías cromosómicas. Barcelona, España: Hospital Clínic Hospital Clínic, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona. 2024. Disponible en: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/diagnostico-prenatal.pdf>.
- Borrell A, Joan Sabrià J, Bádenas C, Rodríguez-Revenge L, Soler A, Jodar M, et al. Estudios genéticos en muestras fetales. Barcelona, España: Hospital Clínic. 2024. Disponible en: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/estudios-geneticos-en-muestras-fetales.html>
- Nicolaides K. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(4):313-321.
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo CM, Chalouhi GE, Da Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): Performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(6):840-856.
- Khalil A, Sotiriadis A, D’Antonio F, Da Silva-Costa F, Odibo A, Prefumo, et al. ISUOG Practice Guidelines: Performance of third-trimester obstetric ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024;63(1):131-147.
- González-Abete M, Rivas M, Hernández-Rojas P, Velásquez B. Hueso nasal, espesor prenatal, distancia esfenofrontal y relación espesor prenatal/hueso nasal fetal en el segundo trimestre de la gestación. *Rev Venez Ultrason Med.* 2022;2(3):140-148.
- Galán Contreras A, Paz Carrillo Badillo M. Anomalías faciales más comunes. Andalucía: Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Disponible en: https://www.huvn.es/asistencia_sanitaria/ginecologia_y_obstetricia/docencia_y_formacion/clases_de_residentes.
- Guis F, Ville Y, Vincent Y, Doumerc S, Pons JC, Frydman R. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(5):304-307.
- Rubio AM. Revisión sistemática y metaanálisis del rendimiento diagnóstico de los hallazgos ecográficos componentes del sonograma genético realizado en el segundo trimestre de gestación para la detección de síndrome de Down. Madrid: Universidad Complutense. 2016. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/38944/1/T37713.pdf>.
- Özdemir H, Kalaycı H, Yetkinel S, Çok T, Çoban G, Tarım E. The nomogram of prenatal thickness and nasal bone ratio and its relationship with nuchal fold in second-trimester fetal ultrasound. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018; 44(6):1063-1071.
- Vos FI, De Jong-Pleij EA, Bakker M, Tromp E, Pajkrt E, Kagan KO, et al. Nasal bone length, prenatal thickness, prenatal thickness-to-nasal bone length ratio and prefrontal space ratio in second- and third-trimester fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45(2):211-216.
- Maymon R, Levinsohn-Tavor O, Cuckle H, Tovbin Y, Dreazen E, Wiener Y, et al. Second trimester ultrasound prenatal thickness combined with nasal bone length: A new method of Down syndrome screening. *Prenat Diagn.* 2005;25(10):906-911.
- Persico N, Borenstein M, Molina F, Azumendi G, Nicolaides KH. Prenasal thickness in trisomy-21 fetuses at 16-24 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):751-754.
- Vos FI, De Jong-Pleij EA, Ribbert LS, Tromp E, Bilardo CM. Three-dimensional ultrasound imaging and measurement of nasal bone length, prenatal thickness and frontomaxillary facial angle in normal second- and third-trimester fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(6):636-641.
- Ozcan T, Özlü T, Allen J, Peterson J, Pressman EK. Predictive role of prenatal thickness and nasal bone for Down syndrome in the second trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171(2):220-224.
- Szabó A, Szili K, Szabó JT, Sikovanyecz J, Isaszegi D, Horváth E, et al. Nasal bone length: Prenasal thickness ratio: A strong 2D ultrasound marker for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2014;34(12):1139-1145.
- Altunkeser A, Körez MK. Reference ranges for foetal nasal bone length, prenatal thickness, and interocular distance at 18 to 24 weeks’ gestation in

- low-risk pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):416.
18. Vázquez YE, Carrillo LM, Lemus MT. Síndrome de Down y su pesquisa durante el primer trimestre de la gestación. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2019;45(4): e440.
 19. Sadler TW. Lagman's. *Medical Embryology*. 12th edición. Filadelfia: Lippicott Williams & Wilkins; 2012.
 20. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 8th edition. Filadelfia: Saunders/Elsevier; 2008.
 21. D' Addario V, Pinto V, Di Cagno L, Pintucci A. Evaluación de la anatomía fetal en el examen ecográfico del segundo trimestre. In: Kurjak A, Chevernak F, editors. *Donald School Ecografía en Obstetricia y Ginecología*. 2^a edición. Madrid: Panamericana; 2009.p.258-268.
 22. Scheuer L, Black S. *Developmental Juvenile Osteology*. Cambridge: Academic Press; 2000. DOI: 10.1016/B978-0-12-624000-9.X5000-X
 23. Zapata-Zuloaga A. *Alteraciones del hueso nasal*. Ciudad de México, México: Diplomado en ultrasonografía médica. 2018. Disponible en: <https://diplomadomedico.com/alteraciones-del-hueso-nasal/>
 24. Akhtar F, Bokhari SRA. *Down Syndrome*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/>.
 25. Kagan KO, Sonek J, Berg X, Berg C, Mallmann M, Abele H, et al. Facial markers in second- and third-trimester fetuses with trisomy 18 or 13, triploidy or Turner syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(1):60-65.
 26. Nicolaides KH, Azar G, Snijders RJ, Gosden CM. Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther*. 1992;7(2):123-131.
 27. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194.
 28. Apendice A. En: Callen PW, editor. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología*. 5^a edición. Barcelona (España): Editorial Elsevier Masson; 2009:1159-1173.
 29. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(3):333-337.
 30. Moczulska H, Serafin M, Wojda K, Borowiec M, Sieroszewski. Fetal nasal bone hypoplasia in the second trimester as a marker of multiple genetic syndromes. 2022;11(6):1513.
 31. González R, Aedo S, Dezerega V, Sepulveda W. Frontonasal fold thickness-to-nasal bone length ratio as a prenatal sonographic marker for trisomy 21 in a low-risk population. *J Ultrasound Med*. 2013;32(5):795-800.