

Medición de translucencia nuchal en fetos entre 11 y 14 semanas de gestación

M.C. Rosario **García-Mandujano**,* Tte. Cor. M.C. José Luis **Larios-Reyes****

Clínica de Especialidades de la Mujer, Secretaría de la Defensa Nacional. Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción. Los factores genéticos juegan un papel importante para el desarrollo de las enfermedades humanas. La búsqueda de alteraciones fetales es la forma más poderosa para reducir la prevalencia de recién nacidos con anomalías congénitas y aumentar la oportunidad de sobrevivencia para aquéllos que logran nacer.

Objetivo. El presente artículo es parte de la tesis realizada para conocer los valores normales y desviaciones estándar de la medición de la translucencia nuchal de la población mexicana, representada en la Clínica de Especialidades de la Mujer de la Secretaría de la Defensa Nacional, con el fin de construir tablas de referencia, ya que en nuestro país no contamos con éstas.

Resultados. De las 152 pacientes citadas para la realización de ultrasonido diagnóstico, se logró la translucencia nuchal en 149 (98%) de los fetos, y sólo en tres de ellas (2%) no se logró realizar dicha medición. Se corrobora la tendencia positiva entre la longitud cráneo-caudal y la medición de la translucencia nuchal. El comportamiento de las curvas de regresión lineal obtenidas por otros autores es similar a la nuestra; las diferencias obtenidas se deben al bajo número de pacientes incluidas en nuestro estudio.

Palabras clave: alteraciones fetales, anomalías congénitas, ultrasonido diagnóstico, translucencia nuchal.

Measurement of nuchal translucency between the 11th and 14th week of gestation

SUMMARY

Background. Genetic factors play an important roll in the development of human diseases. The screening for fetal alterations is the most powerful way to diminish the prevalence in newborns with congenital anomalies and increase the chances of survival for those born alive.

Objective. The present article is part of a thesis realized to know the normal values and the standard deviations in the measurement of nuchal translucency in the mexican population represented in the Clínica de Especialidades de la Mujer of the Secretaría de la Defensa Nacional, with the intention of building up tables of reference, since in our country we do not have such tables yet.

Results. Of the 152 patients summoned for ultrasound diagnosis, nuchal translucency was obtained in 149 (98%) fetuses, and only in three of them (2%) it was not possible to make this measurement. The positive tendency between cranial-caudal length and the measurement of nuchal translucency is corroborated. The behavior of regression linear curves obtained by other authors is similar to ours; the obtained differences are due to the low number of patients included in our study.

Key words: Fetal alterations, congenital anomalies, diagnosis ultrasound, nuchal translucency.

Introducción

Hay evidencia acerca de que los factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de las enfermedades humanas.¹ En los países tecnológicamente desarrollados, las alteraciones genéticas y los defectos en el nacimiento se están convirtiendo en un problema de salud pública.²

En Estados Unidos 250,000 nacimientos al año están relacionados con defectos mayores al nacimiento, y alrededor de 10 millones de norteamericanos tienen actualmente defectos congénitos.³ Después de los accidentes, ésta es la principal causa de muerte en niños en Norteamérica.⁴

La trisomía 21 o síndrome de Down es la anomalía cromosómica más frecuente en humanos, observándose 1/

* Residente de Ginecología y Obstetricia de la Clínica de Especialidades de la Mujer de la Secretaría de la Defensa Nacional. ** Jefe del Servicio de Embarazo Complicado de la Clínica de Especialidades de la Mujer de la Secretaría de la Defensa Nacional.

Correspondencia:
Dra. Rosario García-Mandujano
Tel.: 5557-5685.
Correo electrónico: chary_mandujano@yahoo.com.mx

Recibido: Junio 16, 2005.
Aceptado: Octubre 20, 2005.

800 nacidos vivos, y su incidencia general es incluso mayor cuando se toman en cuenta todos los embarazos,⁵ esto debido a que las pérdidas fetales espontáneas por síndrome de Down son de 30-43%, durante el primer trimestre. El riesgo de un embarazo a término con un recién nacido vivo con síndrome de Down puede estar aumentando, debido a las mejoras en los cuidados obstétricos.⁶

Las consecuencias por síndrome de Down son tanto para el individuo afectado como para la familia y es también el síndrome ecográfico más escurridizo de todas las trisomías autosómicas.⁷

La búsqueda de alteraciones fetales es la forma disponible más poderosa para reducir la prevalencia de recién nacidos con anomalías congénitas, y aumentar la oportunidad de sobrevivencia para aquéllos que logran nacer. Los hallazgos de una anomalía corregible pueden ser una indicación para que el parto se lleve a cabo en un centro con facilidades para cirugía pediátrica; los hallazgos de una anomalía severa no corregible pueden permitir el ofrecimiento de la terminación del embarazo.⁸

Antecedentes

El primer reporte de diagnóstico prenatal de trisomía 21 se llevó a cabo en 1968.⁹ Desde entonces ha habido constantes trabajos para mejorar los métodos de identificación y reducir las complicaciones asociadas con el diagnóstico temprano. La prueba inicial y básica se centró en la edad materna.¹⁰ En 1978 la edad materna mayor o igual a 35 años se consideraba el estándar para la detección de trisomías; asimismo, se consideraban dentro del estándar de oro las pacientes que tenían embarazos previos afectados, ofreciéndose opciones de diagnóstico prenatal invasivo utilizando amniocentesis o muestras de vellosidades coriónicas.

El primer marcador bioquímico sérico para síndrome de Down fue descrito en 1984.^{11,12} En un análisis que comparó los niveles de alfafetoproteína sérica materna y fetos con síndrome de Down, los investigadores notaron que se encontraban niveles bajos de esta alfafetoproteína sérica materna correlacionada con síndrome de Down. Este marcador sérico, unido a la determinación del estriol no conjugado y la gonadotropina coriónica humana, es usado actualmente como la “prueba de detección de alfafetoproteína sérica expandida del segundo trimestre” para síndrome de Down. Desafortunadamente la alfafetoproteína expandida del segundo trimestre sólo tiene 50% de sensibilidad en pacientes de bajo riesgo y tres a 5% de índice falso positivo.¹³

Hace una década, la evaluación con alfafetoproteína sérica materna baja en madres jóvenes, preveía una tasa de detección de fetos con síndrome de Down de 30%.¹⁴ El estudio materno sérico para la búsqueda del síndrome de Down aumentó su eficacia de manera significativa cuando se agregó la determinación de la fracción β de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) y estriol no conjugado, a la evaluación original con alfafetoproteína, para conformar así el “triple marcador”.¹⁵

Hasta hace poco, con la excepción de fracción β de la hormona gonadotropina coriónica humana, ninguno de los marcadores del segundo trimestre incluyendo la alfafetoproteína (AFP), la gonadotropina coriónica humana, la fracción α de la gonadotropina coriónica humana, el estriol no conjugado (E3) y la inhibina, han sido útiles para la valoración en el primer trimestre.¹⁶⁻¹⁹ Sin embargo, se ha identificado un marcador bioquímico adicional: la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A).^{3,20} Cuando se combinan, la fracción β de la gonadotropina coriónica humana y la proteína plasmática A asociada al embarazo, constituyendo ambas el doble marcador, se puede detectar 63% de los casos de síndrome de Down en el primer trimestre, con una tasa de falsos positivos de 5%.³⁻⁵

Se han realizado múltiples estudios para evaluar las características de la combinación de translucencia nual más el estudio bioquímico para proteína plasmática A materna y la fracción beta libre de gonadotropina coriónica humana,^{19,21-24} y han mostrado sensibilidad entre 75 y 90%, con un índice de falsos positivos de 5%.²⁵

Actualmente el método de detección de síndrome de Down más comúnmente utilizado en Estados Unidos incluye la valoración con una combinación de diversos factores: edad materna, múltiples marcadores séricos del segundo trimestre y ultrasonografía del segundo trimestre (llamado también “ultrasonido genético”). Recientemente ha habido un interés significativo en los métodos de detección del primer trimestre, incluidos marcadores séricos del primer trimestre y la medición ultrasonográfica de la translucencia nual.²⁶

El riesgo aumentado por ultrasonografía fue introducido posterior al estudio sérico, y aun hoy hay controversia en la comunidad médica en cuanto al uso de éste.²⁷

La detección ultrasonográfica para trisomía 21 en el segundo trimestre incluye correlacionar un gran número de marcadores visuales y biométricos no específicos. Una vez que se completa el examen ultrasonográfico, los hallazgos asociados permitirán sugerir un consejo genético más específico, y para poder ayudar a la guía en la toma de decisiones antes de decidir pruebas fetales más invasivas (amniocentesis y muestra de vellosidades coriónicas).²⁸⁻³⁰

El ultrasonido del segundo trimestre ha emergido en la última década como una herramienta muy útil para identificar mujeres con riesgo aumentado de tener fetos afectados, dando a estas pacientes la oportunidad de realizar pruebas invasivas para obtener un diagnóstico definitivo, ya que los recién nacidos con síndrome de Down tienen una variedad de características físicas que son potencialmente detectables a través de ultrasonografía prenatal, incluyendo piel redundante en el cuello, anomalías cardíacas, estatura corta e irregularidades gastrointestinales. Muchas de estas características pueden ser identificadas en el feto entre las 15 y 20 semanas de gestación, haciendo de la ultrasonografía una herramienta efectiva en la identificación prenatal de los fetos con síndrome de Down.³¹⁻³⁴ La utilidad clínica de la sonografía en este sentido ha sido ampliamente debatida desde su concepción.³⁵⁻³⁷

En 1985, en la Escuela de Medicina de Harvard, se describió por primera vez el espesor del pliegue nuchal como el primer marcador ultrasonográfico asociado con riesgo aumentado para síndrome de Down. Utilizando un corte mayor o igual a 6 mm como medida anormal, se logró identificar 40% de los fetos con síndrome de Down con pliegue nuchal aumentado, resultando con un valor predictivo positivo de 69% en el grupo de alto riesgo.³⁸

Desde entonces, múltiples marcadores sonográficos han sido descritos como asociados a síndrome de Down. El ultrasonido genético, que incluye la búsqueda detallada de signos sonográficos para aneuploidías, puede ser usado tanto para identificar fetos en alto riesgo para aneuploidías, y cuando son normales, puede ser usado para disminuir el riesgo de aneuploidías en embarazos en los que no hay marcadores sonográficos identificados.³⁴

Los criterios ultrasonográficos del segundo trimestre pueden identificar de 65 a 75% de los fetos con síndrome de Down, un índice de falsos positivos de cuatro a 15% en el segundo trimestre.³⁹

Las anomalías estructurales asociadas con síndrome de Down incluyen defectos cardíacos, atresia duodenal, ventriculomegalia, hipoplasia de la falange media del quinto dedo con clinodactilia, fascies aplanada con hipoplasia maxilar, macroglosia, braquicefalia, hidrops y pie en palo de golf.⁴⁰

Para optimizar el manejo clínico de marcadores sonográficos, la doctora Benacerraf y cols. idearon un índice de puntuaciones o "calificación ultrasonográfica" para la detección de síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas. Las anomalías mayores y pliegue nuchal recibieron dos puntos cada uno, debiendo considerarse un cariotipo inmediato. Otros marcadores (*soft markers*) frecuentemente se encuentran presentes en fetos normales, y por tanto cada uno recibe una calificación de un punto. Dentro de estos últimos se incluyen fémur corto, húmero corto, pielectasia, foco ecogénico intracardiaco, intestino hiperecoico y quistes del plexo coriónico (*Cuadros 1 y 2*). Los investigadores lograron mostrar que si se realizaba amniocentesis sólo en fetos con dos o más puntos, se podía identificar a 73% de los fetos con trisomía 21 y a 85% de los fetos con trisomía 18, con un índice de falsos positivos de 4%.^{41,42} El índice de puntuaciones puede ser modificado para incorporar la edad materna dando un punto a las mujeres de 35 años de edad o mayores, y dos puntos a las de 40 años de edad o mayores.⁴³

El pliegue nuchal es ahora aceptado como el marcador más sensible y específico para la detección de anomalías cromosómicas en el segundo trimestre; hasta hace poco no todos los investigadores estaban de acuerdo con el uso de este marcador. La mayoría de los investigadores realizó estudios prospectivos para evaluar la utilidad del espesor nuchal encontrando que éste era capaz de identificar 40 a 75% de los fetos con síndrome de Down, con un índice de falsos positivos muy pequeño de 2% en fetos entre las 15 y 20 semanas de gestación.

Actualmente el ultrasonido diagnóstico del segundo trimestre ha demostrado detectar a más de 60% de los fetos

Cuadro 1. Comparación del número de marcadores en fetos con síndrome de Down y controles.

No. de marcadores o anomalías mayores	SDX de Down (N = 186) % (N)	Control (N = 8,712) % (N)	LR
0	31 (58)	86.7 (7,541)	0.36
1	22.6 (42)	11.3 (987)	2.0
2	15.1 (28)	1.5 (136)	9.6
3+	14.5 (27)	0.1 (11)	115
Alteración mayor	16.7 (31)	0.4 (37)	39.2

LR indica los grados de probabilidad. = Porcentaje de casos de síndrome de Down/ casos control.

Cuadro 2. Comparación de dos métodos de evaluación del riesgo de síndrome de Down fetal, basados en los hallazgos ultrasonográficos. Sistemas AAURA e índice de puntuación.

Hallazgos ultrasonográficos	LR (AAURA)	Índice de puntuación
Defectos estructurales	25	2
Pliegue nuchal	11	2
Intestino hiperecoico	6.7	1
Húmero corto	5	1
Calcificación del músculo papilar (foco ecogénico intracardiaco)	1.8	1
Fémur corto	1.5	1
Pielectasia	1.5	1
Edad de 35-39 años	Riesgo basado en edad	1
Edad > 40 años	Riesgo basado en edad	2
Normal	0.4	0

LR = Los índices de probabilidad reportados son los calculados como marcadores aislados por Nyberg y cols.⁴⁴ Pequeñas diferencias en los índices de probabilidad fueron obtenidas previamente en la descripción del AAURA.

con síndrome de Down.⁴⁴ Los hallazgos ultrasonográficos varían en su correlación con trisomía 21. No todos los aspectos del examen ultrasonográfico revelan cariotipos anormales. El examen ultrasonográfico de los fetos con trisomía

21 generalmente revela líquido normal, placentación normal y crecimiento fetal normal. Además, otras anomalías cromosómicas tienen muchos hallazgos ultrasonográficos similares a los encontrados en el síndrome de Down, y muchos de éstos se traslapan con fetos fenotípicamente normales.⁴⁵

Es importante que los padres entiendan las limitaciones de las pruebas de detección y el riesgo y beneficios de las posibles pruebas confirmatorias subsecuentes. Si se detecta una anomalía estructural mayor en el ultrasonido, se deberá considerar la determinación del cariotipo. La medición de la translucencia nual en el primer trimestre y el pliegue nual en el segundo trimestre, constituyen los marcadores clínicamente más útiles para trisomía 21.⁴⁶

La anomalía sonográfica de translucencia nual aumentada está basada esencialmente en la observación realizada hace más de 100 años por el Dr. Langdon Down, quien en 1866 reportó que la piel de los individuos afectados por trisomía 21 parecía ser muy grande para su cuerpo.⁴⁷ Ahora sabemos que el exceso de piel en los individuos con síndrome de Down puede ser visualizado por ultrasonido como un incremento de la translucencia nual en los primeros tres meses de vida intrauterina.⁴⁸

El desarrollo ultrasonográfico de lo que actualmente conocemos como translucencia nual inició en 1980, ya que muchos estudios ultrasonográficos describieron la apariencia típica de higromas quísticos en el segundo trimestre y su asociación con aneuploidías, particularmente síndrome de Turner.^{39,49-53} Al mismo tiempo, se vio que el higroma quístico observado durante el primer trimestre, podría tener características diferentes (no septado) y asociaciones diferentes (trisomías) que las vistas durante el segundo trimestre.⁵⁴⁻⁵⁷

En la actualidad, la medición de la translucencia nual (TN) entre las 11 y 14 semanas de gestación, constituye el mejor marcador ultrasonográfico aislado para el rastreo de la trisomía 21, con una sensibilidad que varía entre 70 y 80%. Cuando el cariotipo fetal es normal, una TN aumentada sigue estando asociada con mayor frecuencia a cardiopatías graves, alteraciones esqueléticas y numerosos síndromes genéticos. Además de su importancia en la detección de trisomía 21, la translucencia nual aumentada puede identificar una alta proporción de otras anomalías cromosómicas y se asocia con defectos mayores de corazón, grandes arterias, displasias esqueléticas y síndromes genéticos.⁵⁸

En 1990 se observó que el exceso de piel en los individuos con síndrome de Down podía ser visualizado ultrasonográficamente como translucencia nual aumentada en el primer trimestre de la vida intrauterina.⁸

En 1992 el doctor Nicolaides y cols. propusieron el término de translucencia nual para nombrar a la apariencia sonográfica del líquido de la porción posterior del cuello observada en todos los fetos durante el primer trimestre. Posteriormente, ellos mismos reportaron la asociación entre el espesor de la translucencia y el riesgo de aneuploidía fetal, especialmente trisomías.⁵⁹ Por tanto, se define a la translucencia nual como la acumulación de líquido que se

localiza en la región posterior del cuello fetal entre la piel y el tejido celular subcutáneo que recubre la columna cervical. La TN se encuentra presente en todos los fetos entre 11 y 14 semanas de gestación, y aumenta su medida con el transcurso del embarazo.⁶⁰ Este concepto de medición de la translucencia nual en todos los fetos formó las bases para el estudio ultrasonográfico del primer trimestre.⁶¹

En 1995 se publicó el primer estudio de translucencia nual. Estudios subsecuentes han confirmado que el espesor de la translucencia nual puede ser medido confiablemente de las semanas 11 a 14 de gestación, y combinado con la edad materna puede producir un punto efectivo para la detección de trisomía 21.⁶²

La medición de la translucencia nual ha demostrado en numerosos estudios realizados en más de 100,000 pacientes que tiene una sensibilidad de entre 40 y 80%, con un índice de falsos positivos de 4.3%.^{16,17,63-65}

Estudios multicéntricos realizados tanto en el Reino Unido como en países de habla alemana, han demostrado que la búsqueda de trisomía 21 a través de una combinación de edad materna y espesor de la translucencia nual fetal entre las 11 y 14 semanas de gestación, pueden identificar cerca de 75% de los embarazos afectados, con un índice de falsos positivos de 5%.^{26,66,67}

Algunos posibles mecanismos que explican el incremento de la translucencia nual incluyen: falla cardíaca asociada con anomalías del corazón y grandes arterias. Estudios que incluyen exámenes patológicos en fetos cromosómicamente normales o anormales con translucencia nual aumentada de las 11 a las 14 semanas, han demostrado una alta prevalencia de anomalías cardíacas y de las grandes arterias.^{68,69} En los fetos con trisomía con translucencia nual incrementada, hay niveles aumentados de péptido natriurético atrial en el corazón fetal, sugiriendo la presencia de esfuerzo cardíaco.⁷⁰ Otro parámetro que puede explicar la fisiopatología es la congestión venosa en la cabeza y el cuello, producida por la constricción del cuerpo fetal en la ruptura de membranas o compresión mediastinal encontrada en la hernia diafragmática o el tórax estrecho en la displasia esquelética.⁷¹⁻⁷³ El tercer factor es la composición, 18 o 13.

La composición alterada de la matriz extracelular también puede ser un mecanismo subyacente para la translucencia nual aumentada en un gran número de síndromes genéticos que están relacionados con alteraciones en el metabolismo de la colágena: anomalías de los receptores del factor de crecimiento de los fibroblastos; o metabolismo alterado del factor biogénico de los peroxisomas. El cuarto de los mecanismos fisiopatológicos es el desarrollo anormal o aumentado del sistema linfático. En el embrión normal, la mayoría de la linfa se desarrolla a partir de las paredes de los vasos venosos, pero subsecuentemente pierden su conexión con las venas para formar un sistema linfático separado excepto para el saco yugulo axilar, el cual drena la linfa al sistema venoso. Un mecanismo posible para el incremento de la translucencia es la dilatación del saco linfático yugular, debido a que el retraso en el desarrollo en la

conexión con el sistema venoso o una dilatación anormal primaria o proliferación de los canales linfáticos, interfieren con el flujo normal entre los sistemas linfático y venoso. En fetos con síndrome de Turner hay hipoplasia de los vasos linfáticos.^{74,75} El quinto de los mecanismos es la falla en el drenaje linfático debido a problemas en la movilidad fetal en varias alteraciones neuromusculares, como acinesia de-formante progresiva.⁷⁶ El penúltimo de los mecanismos es anemia o hipoproteinemia.⁷⁷ Finalmente, las infecciones congénitas productoras de anemia o disfunción cardíaca.⁷⁸⁻⁸⁰

La medida de la TN aumenta con el transcurso de la gestación. Su valor medio varía entre 1.2 mm a inicios de la semana 11, y 1.9 mm al final de la semana 13. Por este motivo se abandonó el criterio utilizado en el pasado de TN aumentada considerando un valor único de corte de 3.0 mm, y se adoptaron diferentes límites superiores de normalidad de acuerdo con la edad gestacional para diferentes medidas de la longitud cráneo-caudal.⁷³

El doctor Taiple y cols. estudiaron la translucencia nuchal como un potencial marcador para defectos cromosómicos. Usando la ecografía transvaginal examinaron a más de 10,000 embarazadas entre las 10 y 16 semanas de gestación. El aumento en la medición de la translucencia nuchal mayor a 3 mm se detectó en 0.8% de los fetos. La sensibilidad fue de 66%.⁸¹

La doctora Comas y cols. realizaron un estudio para evaluar el papel de la translucencia nuchal como marcador único en la determinación de trisomía 21 entre las semanas 10 y 16 de gestación; evaluaron 11,281 pacientes, concluyendo que la translucencia nuchal medida a inicios del segundo trimestre puede detectar trisomía 21 con un índice mayor a 95%, con sólo 5% de falsos positivos. Con un índice de detección tan alto, los beneficios de usar marcadores adicionales pueden ser menores a los considerados previamente. A pesar de que la edad materna y otros marcadores sonográficos o Doppler y bioquímica sérica materna podrían jugar un rol en las estrategias prenatales para detectar anomalías cromosómicas fetales, el alto índice de detección de fetos con trisomía 21 utilizando la translucencia nuchal como parámetro único, sugiere que esta medición entre las semanas 10 y 14 de gestación, puede ser una estrategia simple para la búsqueda de esta condición.⁸²

La evaluación del riesgo al utilizar indicadores ultrasonográficos como translucencia nuchal, requiere de cuidadosos parámetros de estandarización entre los operadores del ultrasonido.⁸

Es preciso contar con un ecógrafo de alta resolución, un ecografista con experiencia y tener estrictos estándares para aplicar un buen control de calidad. A pesar de que la técnica para medir la translucencia nuchal es relativamente fácil, los programas de detección dependen de la distribución de la población entre aquello que es normal y aquello que no lo es.⁷

La translucencia nuchal se mide por vía transabdominal en cerca de 95% de los casos; en el resto, puede ser necesario realizar una ecografía transvaginal.⁸³

Los requisitos utilizados en el reciente estudio FASTER (First and Second Trimester Evaluation Risk) en

Estados Unidos, señalan lo siguiente:⁸⁴⁻⁸⁶ el ultrasonido para translucencia nuchal sólo debe ser realizado por sonografistas certificados en la técnica; la decisión de abordaje transabdominal o transvaginal debe dejarse a decisión del sonografista, basándose en la complejidad de la paciente, edad gestacional y posición fetal. La edad gestacional debe limitarse entre las 10 y 14 semanas, estableciéndose dicha edad gestacional por la longitud céfalo-caudal que debe ser entre 36 y 80 mm. Se deberá examinar al feto en un plano medio sagital. La posición del cuello fetal debe ser en posición neutral. La imagen del feto debe ocupar al menos 75% del monitor. Se deberá esperar movimiento fetal espontáneo para distinguir entre el amnios y la piel fetal subyacente. Los calipers deben ser colocados en los bordes internos del espacio translúcido, colocarse perpendicularmente al eje del cuerpo fetal. Deberán tomarse al menos tres mediciones y se debe aceptar como resultado la mayor de ellas. Se realizarán al menos 20 minutos de búsqueda de la translucencia nuchal antes de abandonar el procedimiento.⁸⁷ Además, se han establecido otros criterios: el cordón umbilical puede encontrarse alrededor del cuello fetal en cinco a 10% de los casos y este hallazgo podría causar un falso positivo en translucencia nuchal aumentada, agregando aproximadamente 0.8 mm a la medición.⁸⁸ La doctora Monni y cols. reportaron que después de modificar sus técnicas para la medición de la translucencia nuchal siguiendo los criterios anteriores, sus índices de detección para trisomía 21 mejoraron de 30 a 84%.⁸⁹

Las posibilidades para detectar malformaciones severas en el primer trimestre del embarazo se van incrementando con la disponibilidad de máquinas más poderosas y pruebas vaginales.⁹⁰

La búsqueda de anomalías fetales es más sensible alrededor de la semana 19 de gestación, cuando 40-70% de las malformaciones congénitas mayores pueden ser detectadas por un operador entrenado.⁸³

Se ha demostrado asociación entre anomalías cromosómicas y marcadores ultrasonográficos, incluida la forma de los ventrículos a las 19 semanas de edad gestacional y la translucencia nuchal aumentada a la semana 11 de edad gestacional. Las indicaciones para ofrecer estudio de cariotipo en pacientes con estos hallazgos, son objeto de muchos estudios actuales.⁹¹

La confirmación obligatoria del diagnóstico prenatal a través del examen *post mortem* del feto abortado se realiza a través de una autopsia completa, la cual puede no ser esencial, ya que mucha información puede ser obtenida a través de exámenes no invasivos *post mortem*, incluidos examen físico externo, fotografías clínicas, radiografías del feto, búsqueda de infecciones, análisis cromosómico de piel y sangre y banco de ácido desoxirribonucleico (ADN) cuando sea posible.⁹² Otros beneficios del ultrasonido en las semanas 11-14 incluyen la confirmación de que el feto está vivo, edad exacta de la gestación, diagnóstico temprano de defectos fetales mayores y la detección de embarazos múltiples. Asimismo, provee la identificación inequívoca de la corionici-

dad, que es el determinante principal para decidir vías de terminación de los embarazos múltiples.⁹³

Los primeros estudios que mostraron asociación entre la translucencia nual del primer trimestre y las anomalías cromosómicas aparecieron a inicios de 1990.⁹⁴ En 1993 el doctor Johnson y cols. demostraron que los higromas quísticos nuales que aparecían entre las 10 y 14 semanas estaban asociados con una incidencia de 60% de cariotipos anormales con mayor frecuencia de trisomía 21.⁹⁵ No todos los investigadores están de acuerdo en que la translucencia nual se use en la práctica ecográfica de rutina como prueba de estudio en la detección de anomalías cromosómicas. El doctor Kornman y cols. informaron que sólo 2/10 aneuploidías se detectaron usando esta característica, y sugirieron que la efectividad de esta prueba en una práctica ecográfica general puede estar exagerada.⁹⁶

Sin embargo, parece lógico que el examen ecográfico fetal pueda reconocer las características de fetos con síndrome de Down, y que sea más sensible y específico que la edad materna y el estudio sérico para detectar los fetos afectados.² Un diagnóstico precoz puede brindar mayor tiempo para tomar una conducta y en caso de decidir terminar el embarazo, se podría hacer en forma más segura.

Se sabe que el origen étnico afecta las concentraciones de los marcadores séricos maternos que son utilizados para la detección de síndrome de Down, aplicándose entonces un factor para corregir los niveles obtenidos para ajustar dichas variaciones.⁹⁷ Hasta 1995 no había información sobre la influencia del origen étnico materno sobre la medición de la translucencia nual. Entre noviembre de 1994 y noviembre de 1995, se realizó un estudio en los fetos de 1,944 mujeres, realizándose en ellos la medición de la translucencia nual y la longitud cráneo-caudal; dicho estudio fue diseñado para determinar la influencia del origen étnico en la igualdad y acceso a la medición de la translucencia nual en la detección del síndrome de Down. Se estableció un modelo retrospectivo múltiple que correlacionó el origen étnico y la longitud cráneo-caudal como predictores; asimismo, se realizaron múltiples análisis retrospectivos para evaluar la relación entre translucencia nual y el origen étnico después de la corrección de la longitud cráneo-caudal, y viceversa. Los resultados obtenidos mostraron que no hubo diferencia significativa en la edad promedio de las pacientes que se sometieron al estudio (28.8, con un rango de 15-45 años) y la edad del grupo control (28.5, con un rango de 15-53 años). La longitud cráneo-caudal fue significativamente diferente en algunos grupos étnicos. El análisis de los múltiples estudios de regresión demostraron que tanto el origen étnico (1 grado de libertad 1, $p < 0.01$) y longitud cráneo-caudal (1 grado de libertad, $p < 0.0001$) contribuyeron significativamente en la varianza en las mediciones de la translucencia nual. La diferencia estadísticamente significativa en la medición de la translucencia nual entre los diversos grupos étnicos, parecería implicar la necesidad de aplicar un factor correctivo para asegurar la igualdad de los estudios entre los diversos grupos étnicos. Sin embargo, la

magnitud de las diferencias de las mediciones de la translucencia nual van de 0.02 a 0.13 mm (entre los grupos africanos y del Caribe y africanos y asiáticos, respectivamente). Estas diferencias son pequeñas cuando se comparan con las variaciones intra e interobservador reportadas entre 0.54 mm y 0.62 mm, respectivamente.⁹⁸ En consecuencia, los resultados de este estudio sugieren que, a pesar de que hay diferencias significativas entre las medidas de la translucencia nual entre los diferentes grupos étnicos, las magnitudes de estas diferencias son pequeñas y no requieren corrección cuando se realiza la medición de la translucencia nual en el primer trimestre, en poblaciones multiétnicas.⁹⁹

Antes de que la translucencia nual pueda ser utilizada en la práctica clínica rutinaria, es necesario implantar patrones de estandarización; esto es preciso debido al gran potencial que tiene la translucencia nual si se implanta de forma organizada y coherente. Si la realización de la detección en el primer trimestre resulta tan eficaz como predictiva, y si la implantación de estos aspectos puede ser resuelta con bases nacionales, la detección en el primer trimestre se transformará en parte fundamental de los estudios de detección del síndrome de Down en el siglo XXI.¹⁰⁰

Objetivo

Se ha demostrado que mediciones ultrasonográficas de estructuras fetales, como la translucencia nual, son confiables como marcadores de cromosopatías.^{5,12-14} A medida que la pirámide poblacional y laboral se invierte y con ello cada día aumenta el número de mujeres gestantes mayores de 35 años, el riesgo potencial de cromosopatías es mayor.³⁴

Para la población mexicana se desconocen las medidas normales y desviaciones estándar de la translucencia nual, siendo utilizadas actualmente las tablas realizadas en otros países (España, Bélgica e incluso Japón) (*Figura 1*).

No hay datos que señalen las mediciones de la translucencia nual durante el primer trimestre para la población mexicana. Thilaganathan y cols. han señalado una pequeña, pero significativa diferencia en la medición de la translucencia nual entre fetos de diferentes orígenes étnicos.¹⁰¹ Por esto es importante establecer datos normativos específicos para la raza para la distribución de la medición de la translucencia nual.¹⁰¹

En la Clínica de Especialidades de la Mujer de la Secretaría de la Defensa Nacional, a pesar de que el síndrome de Down constituye un problema de salud con una prevalencia desde octubre del año 2000 hasta octubre de 2003 de 0.00057 (10/17,480 nacidos vivos), no se cuenta con datos que indiquen la tasa de diagnóstico prenatal, o si se ha sospechado dicha cromosopatía durante la atención prenatal. Conocer las mediciones normales y las desviaciones estándar de la translucencia nual como marcador de cromosopatías, nos permitirá utilizarlas en un futuro como método de detección, pudiendo incluso sustituir a los ocasionalmente utilizados marcadores bioquímicos que en nuestro medio aún no están disponibles.

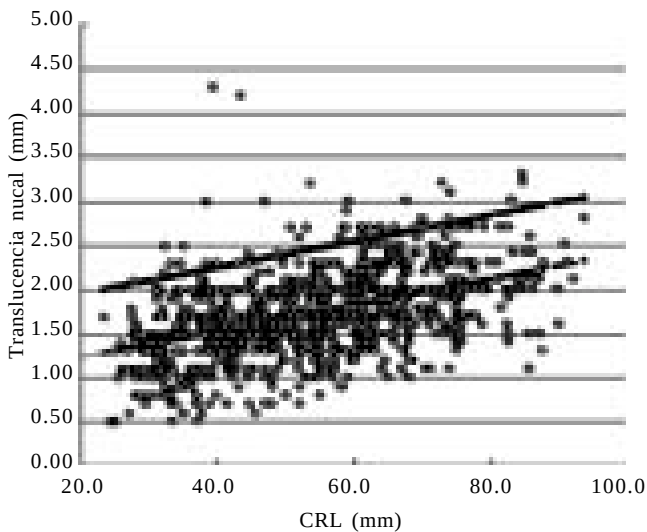


Figura 1. Distribución de las mediciones de translucencia nuchal con la longitud cráneo-caudal.

El presente trabajo de investigación se realizó con el fin de conocer los valores normales y desviaciones estándar en la medición de la translucencia nuchal en la población mexicana representada en pacientes atendidas en la Clínica de Especialidades de la Mujer de la Secretaría de la Defensa Nacional, con el fin de construir tablas de referencia.

Esto permitirá en el futuro utilizar dichas tablas como instrumentos de trabajo para la detección prenatal del síndrome de Down, e implantar estrategias en el manejo de dicha cromosomopatía.

Diseño de estudio

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal y observacional, realizado en la Clínica de Especialidades de la Mujer de la Secretaría de la Defensa Nacional. Se realizaron ultrasonidos diagnósticos a todas las pacientes con embarazos entre 11 y 14 semanas de edad gestacional, del 1/o. de junio de 2003 al 30 de julio de 2004. Se incluyó a todas las pacientes con embarazos logrados naturales, uno o ambos padres mexicanos, embarazos de bajo riesgo y alto riesgo, madres con edad cronológica indistinta, fetos únicos o gemelares, edad gestacional fluctuante entre 11 y 14 semanas, según la medición de la LCC, derechohabientes o no de la Secretaría de la Defensa Nacional, que hubiesen acudido para realización de ultrasonido en la Clínica de Especialidades de la Mujer de la Secretaría de la Defensa Nacional, y que firmaron el consentimiento informado por escrito.

Se excluyeron del estudio, además de quienes no cumplieron con los criterios de inclusión, a las pacientes en quienes no se haya logrado la medición de la translucencia nuchal, las que presentaron aborto del embarazo actual o tuvieron parto pretérmino, con feto no viable.

Las pacientes con embarazos menores de 14 semanas de gestación fueron captadas a través de la Consulta Externa de obstetricia y el Servicio de Urgencias de la Clínica de Especialidades de la Mujer, así como en la enfermería de la puerta 7 de la misma Secretaría de la Defensa Nacional, tomándose en cuenta la edad gestacional por fecha de la última menstruación.

Para llevar a cabo la recolección de los datos ultrasonográficos de cada uno de los fetos a los cuales se realizó la medición de la translucencia nuchal, se utilizó el formato de reporte de ultrasonido ya existente en la Clínica de Especialidades de la Mujer, titulado "Ecografía Obstétrica, segundo y tercer trimestre". La unidad de medida utilizada fue el milímetro.

Los estudios ultrasonográficos se realizaron con equipo marca General Electric modelo 1500, realizándose en primera instancia revisión transabdominal, y en los casos en los cuales no fue factible la medición de la translucencia nuchal y/u observación limitada, se realizó el estudio vía transvaginal. La técnica empleada para las mediciones fue la utilizada en el estudio FASTER (First and Second Trimester Evaluation Risk) en Estados Unidos, que señala lo siguiente¹⁰⁰ (Figuras 2 y 3): los estudios no fueron realizados en su totalidad por un solo observador; sin embargo, los pocos estudios (25) realizados por el personal en entrenamiento fueron siempre bajo estrecha vigilancia del experto.

Resultados

Fueron referidas 152 pacientes para el estudio, cuatro de las cuales presentaron embarazo gemelar (3%) y 148 (97%)



Figura 2. Se observa al feto en plano medio sagital, con perspectiva del cuello en posición neutral. Se observa claramente la presencia del amnios.

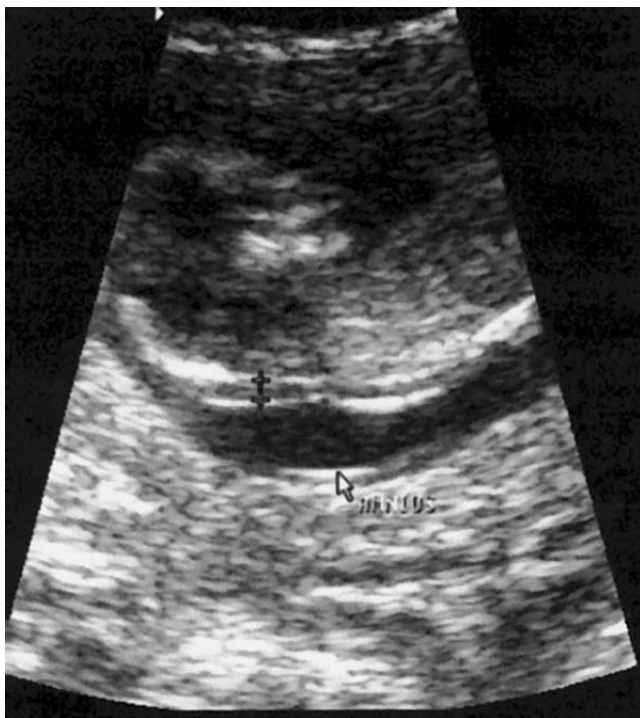


Figura 3. Feto con cuello en posición neutral, en movimiento fetal espontáneo que permite distinguir entre el amnios y la piel fetal subyacente. Los calipers se encuentran colocados en los bordes internos del espacio translúcido, perpendiculares al eje del cuerpo fetal.

embarazos únicos (*Figura 4*). Logramos la medición de la translucencia nual en 149 (98%) de los fetos de estas pacientes, y sólo en tres de ellas (2%) no se logró realizar dicha medición (*Figura 5*).

El rango de edad de las 152 madres estudiadas varió de una mínima de 18 años hasta una máxima de 42, con una media de 27.9, mediana de 28 y moda de 29 años (*Cuadros 3 y 4, Figura 6*).

De las 152 pacientes estudiadas, se incluyeron 120 (79%) en el análisis estadístico, ya que las 32 pacientes (21%) restantes presentaron algún criterio de exclusión, distribuyéndose estos últimos de la siguiente forma: 21 pacientes (66%) tenían edad gestacional mayor a 14 semanas; en cinco pacientes (16%) la edad gestacional fue menor de 11 semanas; tres pacientes (9%) presentaron aborto durante el segundo trimestre; tres pacientes (9%) fueron descartadas por no lograrse la medición de la translucencia nual. Es importante señalar que en las pacientes descartadas por fetos cuyas edades gestacionales no se encontraban dentro del rango de 11-14 semanas, la edad gestacional tomada en cuenta fue la obtenida por la medición de la longitud cráneo-caudal (*Figura 7*), y no la correspondiente a la fecha de última menstruación.

Con los datos obtenidos de las 120 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se efectuó el análisis estadístico mediante el cálculo de regresión lineal (*Figura 8*), para obtener el valor medio y la desviación correspondiente a los percentiles 5 y 95 de la translucencia nual para la longitud cráneo-caudal y la edad gestacional.

Aunque en la literatura no existen datos que señalen cuál ha sido la capacidad de medición de la translucencia nual, los resultados obtenidos con nuestro trabajo son muy alentadores, ya que de las 152 pacientes citadas para la realización de ultrasonido diagnóstico, se logró la medición de la translucencia nual en 149 (98%) de los fetos de estas pacientes, y sólo en tres de ellas (2%) no se logró realizar dicha medición.

En relación con la vía de abordaje para la obtención de la medición de la translucencia nual, nuestros resultados no difieren con lo señalado por Callen, en quienes la valoración vía abdominal se realizó en 95% de los casos y sólo 5% de los estudios fueron por vía vaginal.⁹⁹ Logramos 139 estudios vía abdominal (93%), mientras que en 10 estudios se hizo necesaria la realización del mismo a través de la vía vaginal (7%), lo cual demuestra que el interés existente para la realización de la medición de la translucencia nual es factor esencial para lograrla.

Un estudio similar al nuestro, realizado en Asia por los doctores Jou, Wu, Li y cols. señala que a pesar de que existe

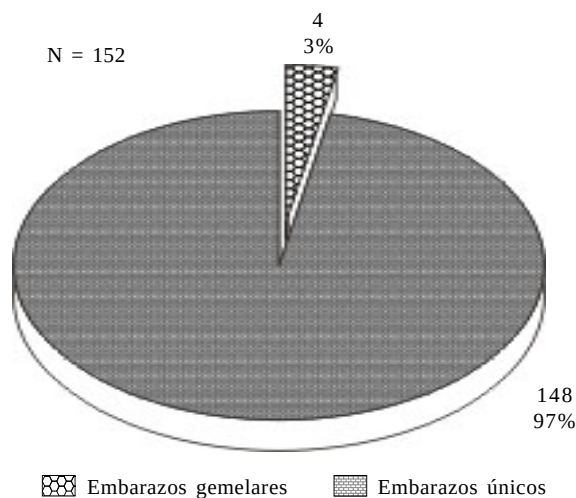


Figura 4. Embarazos únicos y gemelares.

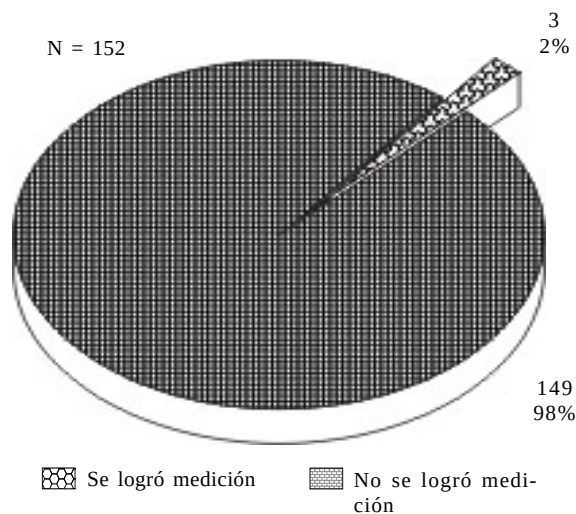


Figura 5. Medición de translucencia nual.

Cuadro 3. Distribución de la edad materna. Análisis de la edad materna de las pacientes en quienes se realizó ultrasonido diagnóstico entre las 11 y 14 semanas de edad gestacional.

Edad materna	Medidas de tendencia central			Porcentaje acumulado
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	
18.00	1	0.7	0.7	0.7
19.00	2	1.3	1.3	2.0
20.00	5	3.3	3.3	5.3
21.00	12	7.9	7.9	13.2
22.00	4	2.6	2.6	15.8
23.00	6	3.9	3.9	19.7
24.00	13	8.6	8.6	28.3
25.00	10	6.6	6.6	34.9
26.00	10	6.6	6.6	41.4
27.00	5	3.3	3.3	44.7
28.00	12	7.9	7.9	52.6
29.00	20	13.2	13.2	65.8
30.00	18	11.8	11.8	77.6
31.00	7	4.6	4.6	82.2
32.00	2	1.3	1.3	83.6
33.00	1	0.7	0.7	84.2
34.00	5	3.3	3.3	87.5
35.00	3	2.0	2.0	89.5
36.00	2	1.3	1.3	90.8
37.00	4	2.6	2.6	93.4
38.00	3	2.0	2.0	95.4
39.00	5	3.3	3.3	98.7
42.00	2	1.3	1.3	100.0
Total	152	100.0	100.0	

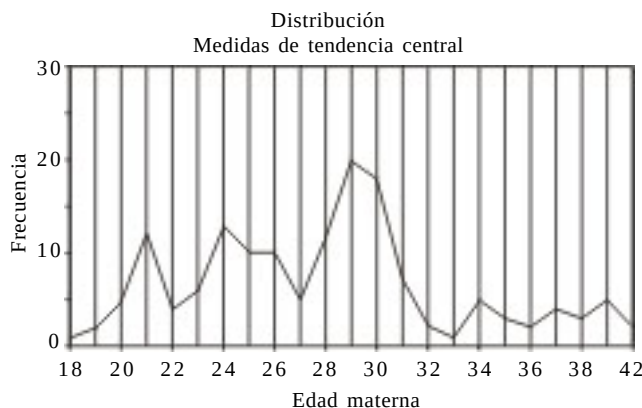
Cuadro 4. Medidas de tendencia central.

Media	27.9539
Mediana	28.0000
Moda	29.00
Rango	18-42

una tendencia positiva en la distribución de las mediciones de la translucencia nucal, los datos de dichos autores muestran que los resultados de regresión con los métodos logarítmicos y cuadrático son esencialmente similares a los obtenidos a través de la regresión lineal. Asimismo señalan que la edad materna no influye en los resultados al construir curvas de normalidad.¹⁰¹

Al igual que nosotros, los médicos asiáticos utilizaron la longitud cráneo-caudal, pero no la edad gestacional para realizar su análisis estadístico. Señalan como razones para esta exclusión, en primer lugar el hecho de que sólo utilizan semanas completas para señalar la edad gestacional en la práctica clínica; en segundo lugar es común que la fecha de última menstruación no sea confiable y finalmente, es conveniente medir la longitud cráneo-caudal del feto al mismo tiempo que se realiza la medición de la translucencia nucal.¹⁰¹ En este sentido nuestro estudio apoya lo referido en relación con no encontrar una fecha de última menstruación confiable en 21 pacientes, que correspondieron a 66% de las excluidas.

Hasta ahora no existen datos disponibles que señalen la relación entre las medidas de la translucencia nucal y la longitud cráneo-caudal en población mexicana. Comparando nuestros resultados con los obtenidos en la población asiáti-

**Figura 6.** Edad materna.

ca,¹⁰¹ encontramos que el comportamiento de su análisis por regresión lineal es muy similar al obtenido por nosotros. Existe diferencia en los valores de la percentila 95%; observando en nuestro estudio valores menores; muy probablemente debido al reducido número de casos en esta serie.

Concluimos, por tanto, lo siguiente: se corrobora la tendencia positiva entre la longitud cráneo-caudal y la medición de la translucencia nucal. El comportamiento de las curvas de regresión lineal obtenidas por otros autores es similar a la nuestra; las diferencias obtenidas se deben al bajo número de pacientes incluidas en nuestro estudio. Con adecuado entrenamiento, entusiasmo y apegándose a la técnica descrita, se puede adquirir la destreza necesaria para que la medición de la translucencia nucal sea incluida en la práctica clínica diaria. Se requiere continuar este estu-

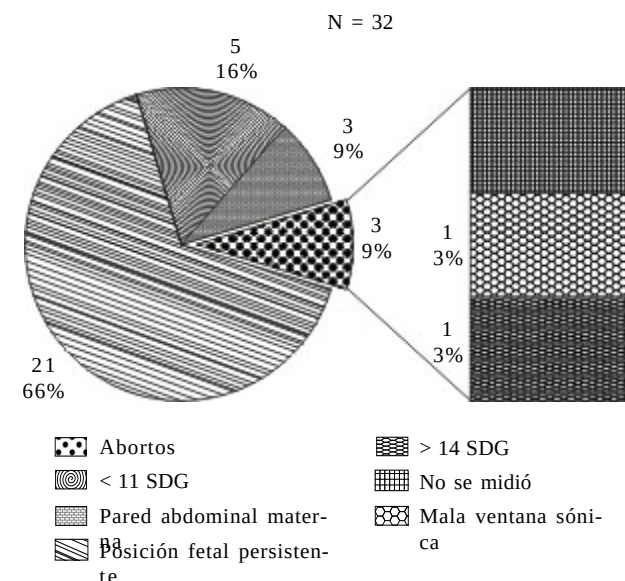


Figura 7. Factores de exclusión.

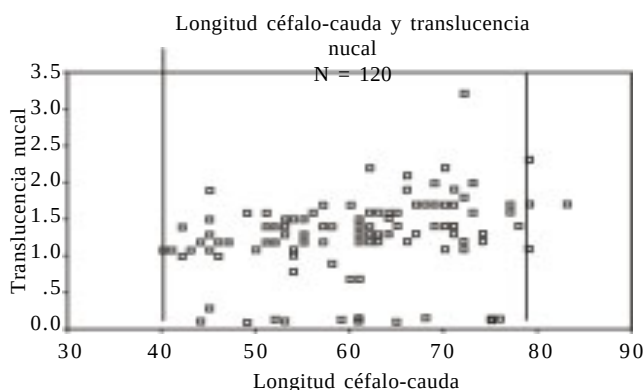


Figura 8. Regresión lineal.

dio, incluyendo mayor población de análisis para lograr que la medición de la translucencia nual sea incluida de forma rutinaria en la atención de las pacientes mexicanas, teniendo como base mediciones específicas de fetos mexicanos.

Referencias

1. Scriver CR. Human genes: determinants of sick populations and sick patients. Canadian journal of public health. Revue Canadienne de sante publique 1988; 79: 222-4.
2. World Health Association. Primary Health care approaches for prevention and control of congenital and genetic disorder. Report of a WHO meeting. Cairo, Egypt; 1999.
3. Baird PA, et al. Genetic disorders in children and young adults: a population study. Am J Hum Gen 1988; 42: 677-93.
4. Buyse ML (ed). Birth defect encyclopedia. Dover, Center for Birth Defects Information Services Incorporated, Cambridge, Massachusetts, Blackwell Scientific Publications; 1990.
5. Simpson JL. Genetic counseling and prenatal diagnosis. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Obstetric normal and problem pregnancies. New York: Churchill Livingstone; 1996, p. 216.
6. Halliday JL, Watson LF, Lumley J, Danks DM, et al. New estimates of Down syndrome risks at chorionic villus sampling, amniocentesis and livebirth in women of advanced maternal age from a uniquely defined population. Prenat Diagn 1995; 15(5): 455-65.
7. Callen PW. Ecografía en obstetricia y ginecología. 4ª Ed. Madrid, España: Ed. Panamericana; 2002.
8. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM, Ximenes RLS. The 11-14-week scan. In: Diploma in Fetal Medicine and ISUOG Educational Series.
9. Valenti C, Schultta EJ, Kehaty T. Prenatal diagnosis of Down's syndrome. Lancet 1968; 2: 220.
10. Copel JA, Bahado-Singh RO. Prenatal screening for Down's syndrome. A search for the family's values. N Engl J Med 1999; 341: 521.
11. Merkatz IR, Nitowski HM, Macri JN. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 886-92.
12. Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurements: a screening test for Down syndrome. Lancet 1984; 323: 926-33.
13. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol 1987; 94: 387-96.
14. Spencer K, Carpenter P. Screening for Down's syndrome using serum alpha fetoprotein: a retrospective study indication caution. Br Med J; 290: 1940-85.
15. Phillips OP, Elias S, Schulman LP, et al. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in women less than 35 years of age using alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol: A prospective 2-year study. Obstet Gynecol 1992; 80: 353.
16. Wald NJ, George L, Smith D, et al. Serum screening for Down syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1996; 103: 407-12.
17. Aitken DA, McCaw G, Crossley JA, et al. First-trimester biochemical screening for fetal chromosome abnormalities and neural tube defects. Prenat Diagn 1993; 13: 681-9.
18. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, et al. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first-trimester. N Engl J Med 1998; 338: 955-61.
19. Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency, problems with screening the general population. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 386-8.
20. Orlandi D, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN. First-trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10: 301-86.
21. Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, et al. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10-13 in 4,233 unselected pregnant women. Prenat Diagn 1998; 18: 29-34.
22. Taipale P, Hilesma V, Salonen R, et al. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. N Engl J Med 1997; 337: 1654-80.
23. Kornman LH, Morssink LP, Béchuis JR, et al. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. Prenat Diagn 1996; 16: 797-805.
24. Wald NH, Kennard A, Hackshaw AK. First trimester serum screening for Down's syndrome. Prenat Diagn 1995; 15: 1227-40.
25. Krantz DA, Larsen JW, Buchanan PD, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening: free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 612-16.
26. Malone FDC, D'Alton ME. First-Trimester Sonographic Screening for Down Syndrome. Obstet and Gynecol, in High-Risk Pregnancy Series: An Expert's View 2003; 102(5-1): 1066-79.
27. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, et al. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. JAMA 2001; 285: 1044-55.
28. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. BMJ 1988; 297: 883-9.
29. California Department of Health Services. Prenatal care provider handbook. Berkeley (CA): The Department; 1997.

30. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency, ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304: 567-9.
31. Benacerraf BR, Neuberger D, Bromley B, Frigoletto FD Jr. Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. *J Ultrasound Med* 1992; 11: 449-58.
32. Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B. Identification of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology* 1994; 193: 135-40.
33. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, et al. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 1053-63.
34. Devore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 133-41.
35. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, et al. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with down syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 1044-55.
36. Toi A, Simpson GF, Filly RA. Ultrasonically evident fetal nuchal skin thickening: Is it specific for Down syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 150-3.
37. Donnemfeld AE, Carlson DE, Palomaki GE, et al. Prospective multicenter study in second-trimester nuchal skinfold thickness in unaffected and Down syndrome pregnancies. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 844-7.
38. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151(8): 1078-9.
39. Phillips HD, McGahan JP. Intrauterine fetal cystic hygromas: sonographic detection. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 136(4): 799-802.
40. Shipp TH, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2002; 22: 296-307.
41. Benacerraf BR, Neuberger D, Bromley B, et al. Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. *J Ultrasound Med* 1992; 11: 449-58.
42. Benacerraf BR, Nadel AS, Bromley B. Identification of second trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology* 1994; 193: 135-40.
43. Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The incorporation of maternal age into the sonographic scoring index for the detection at 14-20 weeks of fetuses with Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 321-4.
44. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1078.
45. Sanders R (ed). *Structural fetal abnormalities: the total picture*. St Louis, Mosby. 1996.
46. Chervenak FA, Gabbe SG. Obstetrical ultrasound: assessment of fetal growth and anatomy. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, et al. *Obstetrics Normal and problem Pregnancies*. New York, Churchill Livingstone; 1996, p. 303.
47. Langdon Down J. Observation on an ethnic classification of idiots. *Clinical Lectures and Reports*. London Hospital 1866; 3: 259-62.
48. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine. King's College Hospital. Denmark Hill, London; 2002.
49. Chevenak FA, Isacson G, Blakemore KJ, et al. Fetal cystic hygroma. Cause and natural history. *N Engl J Med* 1983; 309(14): 822-5.
50. Toftager-Larsen K, Benzoe RJ, Doran TA, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasound scanning in the prenatal diagnosis of Turner's syndrome. *Prenat Diagn* 1983; 3(1): 35-40.
51. Redford DH, McNay NB, Ferguson-Smith ME, et al. Aneuploidy and cystic hygroma detectable by ultrasound. *Prenat Diagn* 1984; 4(5): 377-82.
52. Marchese C, Savin E, Dragone E, et al. Cystic hygroma prenatal diagnosis and genetic counseling. *Prenat Diagn* 1985; 5(3): 221-7.
53. Garden AS, Benzie RJ, Miskin M, et al. Fetal cystic hygroma coli: antenatal diagnosis, significance and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154(2): 221-5.
54. Brambati B, Simoni G. Diagnosis of fetal trisomy 21 in first trimester. *Lancet* 1983; 1(8324): 586.
55. Gustavi B, Edvall H. First trimester diagnosis of cystic nuchal hygroma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 4: 383-6.
56. Reuss A, Pijpers L, Schapers PTFN, et al. The importance of chorionic villus sampling after first trimester diagnosis of cystic hygroma. *Prenat Diagn* 1987; 7: 299-301.
57. Bronshteyn M, Rottern S, Yoffe N, et al. First-trimester an early second-trimester diagnosis of nuchal cystic hygroma by transvaginal sonography: diverse prognosis of the septated from the nonseptated lesion. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 161(1): 78-82.
58. Greco P, Loverro G, Vimercati A, et al. Pathological significance of first-trimester fetal nuchal edema. *Prenat Diagn* 1996; 16: 503.
59. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souza 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. *Lancet* 1998; 351: 343-6.
60. Cafici D, Mejides A, Sepúlveda W. Diagnóstico prenatal en el primer trimestre. En: *Ultrasonografía en obstetricia y diagnóstico prenatal*. Ediciones Journal; 2003, p. 61-72.
61. Economides DL, Whitlow BJ, Kadir R, et al. First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 58-62.
62. Schwarzer P, Carballo JS, Senat MV, et al. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *BR J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1029-34.
63. Theodoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou G, Papaioannou S, et al. Evaluation of first trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998; 18: 133-7.
64. Pajkrt E, Van Lith JM, MI BW, et al. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 163-9.
65. Orlani F, Damiani G, Hallahan TW, et al. First trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 381-6.
66. Nicolaides KH, Azar G, Snijders RJM, et al. Fetal nuchal edema, associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1992; 123-31.
67. Gasiorowski-Wiens A, Tercanli S, Kozłowski P, et al. Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucence and maternal serum free beta-human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 18: 645-8.
68. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997; 69: 207-16.
69. Hyett JA, Perdu M, Shardland GK, et al. Increase nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 242-6.
70. Hyett JA, Brizot ML, Von Kaisenberg CS, et al. Cardiac Gene expression of atrial natriuretic peptide in brain natriuretic peptide in trisomic fetuses. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 506-10.
71. Sebire NJ, Snijders RJ, Davenport M, et al. Fetal Nuchal translucency thickness at 10-14 weeks gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997; 10: 416-8.
72. Daskalakis G, Sebire NJ, Jurkovic D, et al. Body stalk anomaly at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 416-8.
73. Von Kaisenberg CS, Brand-Saberi B, et al. Collagen type VI gene expression in the skin of trisomy 21 fetuses. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 319-23.
74. Von Kaisenberg CS, Krenn V, et al. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12-18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998; 197: 105-24.
75. Chitavat D, Kalousek DK, Bamforth JS. Lymphatic abnormalities in fetuses with posterior cervical cystic hygroma. *Am J Med Genet* 1989; 33: 352-6.
76. Von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi BN. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Human Reprod* 1999; 14: 823-6.
77. Hyett J, Noble I, Sebire NJ, et al. Lethal congenital arthrogryposis presents with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 310-3.
78. Lam YH, Tang MH, et al. Nuchal translucency in fetuses affected by homozygous alpha-thalassemia-1 at 12-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 238-40.

79. Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM, et al. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 212-5.
80. Petrikivsky BM, Baker D, Schneider E. Fetal Hydrops secondary to human parvovirus infection in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1996; 16: 342-4.
81. Taiple P, Hillesmá V, Salonen R, Ylostalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defect. *N Engl J Med* 1997; 337: 1654-7.
82. Comas C, Torrents M, Munoz A, Antolin E, Figueras F, Echevarria M. Measurement of nuchal translucency as a single strategy in trisomy 21 screening: Should we use any other marker? Fetal Medicine Unit Department of Obstetrics and Gynecology, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, Spain. *Obstet Gynecol* 2002; 100(4): 648-54 (ISSN: 0029-7844).
83. Chitty L. Ultrasound screening for fetal abnormalities. In: Rodeck CH, Whittle MJ (Eds.). *Fetal Medicine. Basic science and clinical practice*. Churchill Livingstone, London; 1999.
84. Nicolaides KJ, Smolders RK, Cicle JS. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat Diagn* 1998; 18: 519-21.
85. Malone FD, Berkowitz RL, Canick JA, D'Alton ME. First trimester screening for aneuploidy: Research or standard of care? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 490-6.
86. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002; 22: 308-15.
87. Brigatti WK, Malone DF. First trimester screening for aneuploidy. In: *Obstet and Gynecol* 2004; 31(1): 5.
88. Schaefer M, Laurechesse-Delmas H, Ville Y. The effect of nuchal cord on nuchal translucency measurement at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 271-3.
89. Monni G, Ibba RM, Zoppi MA. Antenatal screening for Down's syndrome. *Lancet* 1998; 352: 1631-2.
90. Blás HG, Eik-Nes. First trimester diagnosis of fetal malformations. In: Rodeck CH, Whittle MJ (Eds.). *Fetal Medicine. Basic science and clinical practice*. London: Churchill Livingstone; 1999.
91. Nicolaides KH, Souka AP, Noble PL. Fetal nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. In: Rodeck CH, Whittle MJ (Eds.). *Fetal Medicine. Basic science and clinical practice*. London: Churchill Livingstone; 1999.
92. Baayou Z. Non-invasive perinatal post mortem examination. *Phil M thesis*. London: University College; 1998.
93. Nikolaides K, Sebire N, Snijders R. The 11-14 weeks scan. *Diploma in Fetal Medicine and ISOUG Educational Series*. Copyright 2001.
94. Ville Y, Lallondrelle C, Doumerc S, et al. First-trimester diagnosis of nuchal anomalies: Significance and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 314.
95. Johnson MP, Jonson A, Holzgreve W, et al. First-trimester simple hygroma: cause and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 156.
96. Komman LH, Morssink LP, Békhuys JR, et al. Nuchal translucency cannot be used as screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996; 16: 797.
97. Watt HC, Wald NJ, Smith D, Kennard A, Densem J. Effect of allowing for ethnic group in prenatal screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1996; 16: 691-8.
98. Pandya PP, Brisot ML, Altman D, Nicolaides KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 334-7.
99. Thilaganathan B, Khare M, Williams B, Wathen N. Influence of ethnic origin on nuchal translucency screening for Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 112-4.
100. Malone FD, Alton ME. First trimester Sonographic Screening for Down Syndrome. In: *High-Risk Pregnancy Series: Ann Espert's View*. For the society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstet Gynecol* 2003; 102(5): 1066-79.
101. Jou H, Wu S, Li T, Hsu H, Tzeng Y, Hsieh J. Relationship between fetal nuchal translucency and crown-rump length in an Asian Population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 111-4.