

F. Tomás Bosch  
A. Gallego Andrés  
J. Arastey Gil  
Y. Mahmoud  
E. Sanz de Galdeano  
J.J. Santonja Lucas

Servei d'Obstetrícia i Ginecologia. Hospital General Universitari.  
Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia.  
Universitat de València. España.  
Trabajo realizado con una ayuda del FIS 00/1057.

**Correspondencia:**

Dr. J.J. Santonja Lucas.  
Urbanización Soto de Camarena, A-46.  
46117 Bétera. Valencia. España.  
Correo electrónico: jsantonjal@meditex.es

Fecha de recepción: 28/1/02

Aceptado para su publicación: 18/7/02

## Posibilidades y limitaciones de una ecografía en la semana 12-13 de gestación: la translucencia nuchal en el cribado del síndrome de Down

75

### *Possibilities and limitations of ultrasonography in weeks 12-13 of gestation: nuchal translucency in screening for Down syndrome*

F. Tomás Bosch, A. Gallego Andrés, J. Arastey Gil, Y. Mahmoud, E. Sanz de Galdeano, J.J. Santonja Lucas. Posibilidades y limitaciones de una ecografía en la semana 12-13 de gestación: la translucencia nuchal en el cribado del síndrome de Down.

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar las posibilidades diagnósticas de una ecografía practicada a la población general de gestantes alrededor de la semana 12. Presentar la técnica de su realización.

**Material y métodos:** Estudio de los artículos relevantes aparecidos entre 1985 y 2001, obtenidos del Medline o citados en otros artículos.

**Resultados:** La aportación más valiosa de esta ecografía es el cribado del síndrome de Down y la definición de la corionicidad en la gestación múltiple, pero también establecer la edad

gestacional con precisión e identificar muchas malformaciones.

**Conclusiones:** La ecografía de la semana 12 debe convertirse en una exploración habitual para todas las gestantes. Sus objetivos y características hacen necesario el consentimiento informado y la evaluación continuada de su eficacia diagnóstica.

## PALABRAS CLAVE

Translucencia nuchal. Cribado ecográfico. Síndrome de Down. Malformación fetal. Edad gestacional. Corionicidad.

## 76 SUMMARY

**Objective:** To show the diagnostic possibilities coming from a sonography performed around 12th week on the general population of pregnancies

**Material and methods:** Articles published since 1985 to 2001, retrieved from Medline or cited in other articles.

**Results:** The most important value is Down's screening and the diagnosis of chorionicity in twin pregnancies, but it is also useful for estimating gestational age and to identify many fetal malformations.

**Conclusions:** Sonography at 12 weeks (11-13 weeks) is coming to be essential in the conduction of all pregnancies. It is necessary to use informed consent and to keep a continuous audit.

### KEY WORDS

Nuchal translucency. Sonographic screening. Down's syndrome. Fetal malformation. Gestational age. Chorionicity.

## INTRODUCCIÓN

Cuando la gestación presenta alguna enfermedad, la ecografía permite establecer muchos diagnósticos, pero además hace que sean posibles, o más seguras, otras pruebas diagnósticas y algunos tratamientos.

En la población general de gestantes, el papel de la ecografía es más polémico, y no se consiguen obtener beneficios sobre la morbilidad perinatal<sup>1</sup>, aunque sí que se puede precisar la edad gestacional o conseguir antes el diagnóstico de la gestación múltiple o de algunas malformaciones<sup>2</sup>.

La visualización del feto por la madre podría ejercer un refuerzo positivo de la maternidad y, en la actualidad, no estaría bien aceptado el no incluir, en la conducción de la gestación normal, las exploraciones ecográficas<sup>3</sup>.

El impacto sociofamiliar de las ecografías en la gestación y la facilidad de disponer de equipos ha derivado en un uso indiscriminado del ecógrafo. Se

reflejan características y medidas poco relevantes; lo principal es la exhibición de las imágenes. Este uso no es recomendable, pues, asumiendo que los ultrasonidos no tienen efectos dañinos sobre el feto, las consecuencias de la interpretación de sus resultados y el uso de un léxico impactante pero desafortunado, así como la falta de sistematización y de rigor, sí que pueden ser origen de iatrogenia<sup>2</sup>. La exploración ecográfica debe ser considerada siempre una prueba diagnóstica y realizarse con método, con rigor y con objetivos definidos.

Los estudios sobre su aplicación en la población general de gestantes, apuntan que su mejor valor se consigue con una exploración en la semana 20<sup>2</sup>, pero también se abre paso una exploración previa entre las semanas 11 y 14<sup>4</sup>, en tanto que no parecen útiles las que se realizan después de la semana 24<sup>2</sup>. Así, la utilidad de la ecografía en la gestación normal, más allá de las evidencias, se encuentra en discusión, por lo que es importante realizar las ecografías que han demostrado más ventajas, dejando libertad para que, después, según los recursos de los centros, se realicen otras, pero todas con una sistemática ordenada y con objetivos claros.

## EL FUNDAMENTO DE LA ECOGRAFÍA EN LA SEMANA 12-13

Hasta hace pocos años, una ecografía en estas semanas estaba motivada por una amenaza de aborto (constatar la viabilidad del feto), para determinar la edad gestacional (si no se conocía la fecha de la última regla), o descartar malformaciones fetales groseras (antes de realizar un cerclaje).

La introducción de la biopsia corial, bajo control ecográfico, provoca que una gran cantidad de fetos con alto riesgo de aneuploidías sean observados durante esas semanas; de ellos pocos días después se conocerá el cariotipo, por lo que a mediados de los años ochenta se describe la presencia de un "cojín" líquido de 4 a 7 mm en la espalda de algunos fetos con trisomías 21, 13, 18 y síndrome de Turner. No ocurre con otras cromosomopatías<sup>5</sup>. Se señala que el mejor momento de encontrar este cojín se sitúa entre las semanas 10 y 12. Los falsos positivos existen, pero son escasos<sup>6</sup>. La realidad es que este hallazgo era previsible, a tenor de las observaciones realizadas en casos de abortos espontáneos tempranos<sup>7</sup>.

La década de los noventa está plagada de publicaciones sobre esta característica anatómica, que acaba denominándose translucencia nual (TN)<sup>8</sup>, aunque la mayoría de esos estudios están realizados sobre fetos de alto riesgo de cromosomopatía<sup>5,6,8-17</sup>, pero pronto aparecen publicaciones con estudios sobre la población general donde también se demuestra su valor en el cribado del síndrome de Down, de las trisomías 13 y 18 y del síndrome de Turner<sup>18-20</sup>.

Paralelamente a los estudios sobre el valor de la TN, los avances tecnológicos y la ecografía transvaginal permiten estudiar con detalle, ya en esas semanas, la anatomía fetal<sup>21</sup>; además, se están describiendo cada vez más malformaciones en estas etapas precoces<sup>22,23</sup>, lo que abre las posibilidades de cribado de las malformaciones, con varias semanas de antelación a la ecografía dismorfológica de las semanas 18-22<sup>24</sup>.

## LA SISTEMÁTICA DE LA ECOGRAFÍA EN LA SEMANA 12-13

La ecografía en la semana 12-13 se puede realizar con ecografía transabdominal o transvaginal: los detalles anatómicos más claros se encuentran con la ecografía transvaginal, que permite identificar casi el 100% de la anatomía fetal básica y evita algunas de las dificultades de las mujeres obesas, pero si el objetivo fundamental no es realizar el cribado de malformaciones, sino estimar la edad gestacional y redefinir el riesgo de trisomía, suele ser suficiente la transabdominal<sup>21,25</sup>. También se señala la mayor precisión de realizar la medida de la TN con la ecografía transvaginal tridimensional<sup>26</sup> y las mejoras que se consiguen con el entrenamiento y el seguimiento auditado de las imágenes<sup>27,28</sup>.

Sea cual fuere la vía de la exploración el primer objetivo es determinar el número de fetos, su viabilidad y la medición de la longitud cefalonalga (LCN). La LCN se mide en un corte longitudinal que contemple la totalidad del embrión, desde la parte más distante de la calota hasta la zona caudal. Las medidas deben realizarse por duplicado, sobre imágenes diferentes, tomando el valor mayor, si no difieren más de 5 mm, pero si las diferencias son mayores, deben realizarse otras dos mediciones hasta conseguir el objetivo. La LCN permite una precisa estimación de la edad gestacional<sup>29</sup>. Junto con la medida

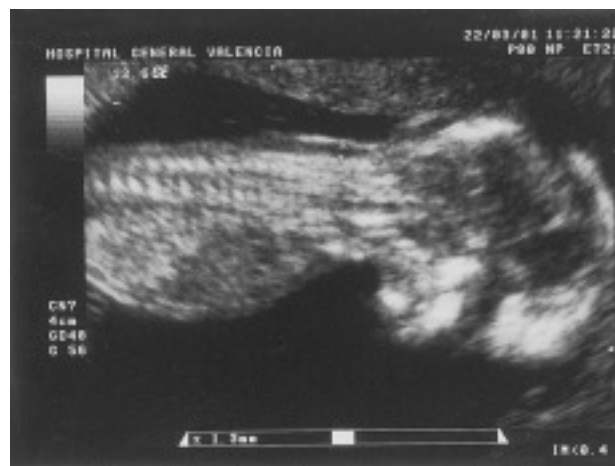


Figura 1.

de la LCN, es posible muchas veces medir la TN, ya que esta medida se consigue también con el corte longitudinal del embrión, aunque se precisa la máxima amplificación de la imagen.

La TN (fig. 1) es una zona econegetiva, producida por acumulación de líquido que evidencian, de forma más o menos patente, todos los fetos entre la semana 9 y la 15<sup>30-32</sup>. Se inicia sobre el hueso occipital y se continúa hacia la zona posterior de la espalda, presentando su mayor dimensión en la nuca. Es una zona translúcida sin irregularidades bruscas ni tabiques, que sí están presentes en el higroma quístico. Aunque se ha desdeñado la amplificación de la imagen en el monitor<sup>33</sup>, la experiencia demuestra que la medida debe efectuarse con su mejor amplificación, en su zona más amplia, colocando los *calipers* en el mismo borde de sus límites, la piel en la parte exterior y los tejidos blandos de la nuca en la interior<sup>34</sup>; cambiar esta colocación de los medidores introduce cambios importantes sobre el resultado de la medida<sup>35</sup>.

Las medidas conviene hacerlas por duplicado, tomando como correcta la mayor, pero si la diferencia entre las dos medidas supera los 0,5 mm, mayor que la variabilidad promedio intraobservador<sup>28,31</sup>, convendría repetir el proceso. Hay que procurar que la cabeza fetal esté en posición neutra, una extensión marcada la aumenta un promedio de 0,6 mm, mientras que una flexión puede disminuirla en unos 0,4 mm<sup>36</sup>; la posición fetal no afecta a las medidas<sup>37</sup>. Se

**Tabla 1** Valores obtenidos con las primeras 996 mediciones de la translucencia nual realizadas en el Hospital General Universitario de Valencia en fetos normales con longitudes cefalonalga entre 40 y 85 mm

LCN(mm)	N.º	Media (mm)	Desviación típica	Mediana
40-50	40	1,16	0,33	1,115
50-55	76	1,31	0,33	1,272
55-60	152	1,39	0,35	1,346
60-65	217	1,46	0,40	1,407
65-70	209	1,48	0,36	1,433
70-75	165	1,54	0,36	1,503
75-80	96	1,58	0,36	1,540
80-85	34	1,61	0,42	1,559

debe utilizar una precisión de medida de 0,1 mm, pues redondear al milímetro entero más próximo produce errores en la clasificación de los casos<sup>38</sup>.

Al margen de las influencias derivadas de la flexión de la cabeza, la medida puede estar modificada por artefactos. La presencia del cordón umbilical puede producir un aumento de unos 0,8 mm<sup>39</sup>, pero no es difícil su identificación, en especial con el Doppler<sup>40</sup>. Más perspicacia hay que tener para no tomar como borde externo de la TN a la membrana amniótica, despegada del corión en esta fase de la gestación: el movimiento fetal, espontáneo o provocado con la tos materna o sacudidas con el transductor permite observar cómo no es seguido por el amnios y sí por la TN verdadera<sup>34</sup>. Este error puede hacer crecer falsamente la TN en varios milímetros, por lo que hay que ser cuidadoso al considerar todas las mediciones con valores elevados. En resumen, una TN sólo se verá falsamente disminuida si la cabeza fetal está muy flexionada; todas las otras fuentes de error producen un aumento de sus valores (origen de falsos positivos).

El momento más propicio para medir la TN sería en el que su valor diagnóstico fuera máximo, y se ha sugerido que estaría en la semana 11<sup>38</sup> o 12<sup>41</sup>; los estudios demuestran que después de la semana 10 las tasas de detección de trisomías son mayores<sup>31</sup>. Las LCN entre 40 y 85 mm son las más utilizadas (tabla 1). Entre los días 80 y 95 la TN tiene sus dimensiones mayores<sup>31,32</sup>, cesando el crecimiento con una LCN de 71 mm<sup>30</sup>; después tiende a disminuir, pero en los fetos con síndrome de Down sus valores se mantienen, e incluso aumentan<sup>42</sup>. El patrón de

**Tabla 2** Algunas ecuaciones de regresión aplicables en la ecografía de la semana 12-13

Ecuación propuesta por Nicolaides et al<sup>43</sup> para el cálculo de la Translucencia Nual esperada para la LCN observada:

$$TN = 10^{-0,3599 + (0,0127 \times LCN) - (0,000058 \times LCN \times LCN)}$$

Ecuación propuesta por Cuckle et al<sup>59</sup> para el cálculo del riesgo de S. de Down debido a la edad materna:

$$P = 0,000627 + e^{-16,2395 + 0,286 \text{ Edad}}$$

**Tabla 3** Criterios de revisión anatómica correcta en la ecografía de la semana 12-13

Órgano	Criterios necesarios de una visualización adecuada <sup>21</sup>
Cabeza	Cráneo completo. Septum pellucidum. Tálamo. Plexos coroideos. Cerebelo. Ventriculos
Cara	Órbitas, maxilares, mandíbulas y huesos nasales?
Corazón	Cuatro cámaras con aurículas y ventriculos simétricos
Diafragma	Separación hipoecoica entre tórax y abdomen
Estómago	Cavidad hipoecoica única en su posición normal
Abdomen	Inserción del cordón y pared normales
Riñones	Corteza y pelvis de ambos riñones
Vejiga	Cavidad hipoecoica en el centro de la pelvis
Columna	Vértebras completas (corte transversal y sagital). Superficie de la piel normal
Extremidades	Individualización de las 4 extremidades. Identificación de los huesos largos. Posición correcta de manos y pies

Modificado tras Braithwaite et al<sup>21</sup>.

crecimiento y desaparición de la TN es común en todos los fetos normales, aunque su secuencia y dimensión seguiría patrones individuales<sup>31</sup>.

Los valores de la TN no se distribuyen según un modelo gaussiano, ajustándose a este modelo mejor su logaritmo, lo que provoca que las ecuaciones para calcular sus valores de referencia sean logarítmicas, y el mejor ajuste se produce con ecuaciones cuadráticas<sup>30,43</sup>. En la tabla 2 se exponen dos de estas ecuaciones.

Si bien la medición de la LCN y de la TN son los objetivos principales de la ecografía practicada en este momento, estas medidas deben completarse con la revisión de la anatomía fetal. Cabe prestar especial atención en el futuro a la identificación de los

huesos nasales, ya que su ausencia podría ser un marcador de riesgo de síndrome de Down aún más potente que la propia TN, aunque sólo se han publicado datos preliminares de una serie de observaciones en fetos con riesgo elevado de síndrome de Down<sup>44</sup> no contrastados en otras publicaciones. El uso combinado de la ecografía transabdominal y transvaginal permite revisar, en más del 95% de los casos, los datos más relevantes en esta semana, cuyo contenido se resume en la tabla 3<sup>21</sup>.

La exploración podría completarse con la visualización y la medición de la longitud del cérvix, y de la ubicación placentaria, aunque no existen aún evidencias de que en estas épocas de la gestación estas medidas tengan valor en la conducción y pronóstico de la gestación.

## TRANSLUCENCIA NUCAL Y RIESGO DE CROMOSOMOPATÍAS

La importancia de la ecografía en la semana 12-13 radica principalmente en la relación que existe entre la medida de la TN y el riesgo de que el feto esté afectado por algunas cromosomopatías, las trisomías 21, 13, 18 y el síndrome de Turner. La medida de la TN se ha convertido, por ello, en una práctica extendida en muchos hospitales europeos<sup>34</sup>, aunque su valor clínico se debate aún entre una práctica recomendable<sup>20</sup> y una observación de carácter experimental<sup>45-47</sup>. La experiencia acumulada en Europa es casi unánime, al considerarla como una observación de gran valor en el cribado de algunas cromosomopatías, pero hay que insistir en la necesidad de someterla a una evaluación continuada de su eficacia, y después a los ajustes y adaptaciones más adecuados, según la experiencia recogida en cada centro<sup>48,98</sup>.

El riesgo de trisomías definido a partir de la TN se ha obtenido siguiendo cuatro caminos diferentes:

1. Valor absoluto constante de punto de corte (2; 2,5; 3; 3,5... mm).
2. Valor de corte ajustado a la edad gestacional o LCN (percentil 95 o 99).
3. Diferencia entre la medida observada y la mediana de referencia ( $\delta$ ).
4. Cociente entre la medida observada y la mediana de referencia (MoM).

**Tabla 4** Eficacia diagnóstica con valores absolutos de translucencia nuchal según el punto de corte elegido

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	V.P. +
> 1,9 mm	88,9%	81,6%	12,4%
> 2,9 mm	86,1%	95,5%	36,0%
> 3,9 mm	66,7%	99,0%	66,7%
> 4,9 mm	44,0%	99,5%	72,7%
> 5,9 mm	22,2%	99,7%	66,7%
> 6,9 mm	13,9%	99,9%	83,3%
> 7,9 mm	8,3%	99,9%	75,0%
> 8,9 mm	5,6%	100%	100%

Según Nicolaides et al<sup>11</sup>.

1. El valor absoluto constante de la TN es la forma más sencilla para definir su medida como *negativa* o *positiva*. La mayoría de los estudios han utilizado esta aproximación. El punto de corte elegido ha variado; así, se ha situado en 2<sup>50</sup> o en 2,5 mm<sup>19,51</sup>, pero lo más frecuente ha sido 3 mm<sup>10,11,16-18</sup>. Los resultados de estos estudios demuestran, con frecuencia, comportamientos ilógicos de la sensibilidad y la especificidad; así, con 3 mm la sensibilidad más baja es del 54%, con una especificidad del 99%<sup>18</sup>, mientras que con un punto de corte menor, de sólo 2,5 mm, la sensibilidad no aumenta, sino que queda en un 43% y la especificidad se mantiene en el 98%<sup>19</sup>. Estas contradicciones, junto con las dudas vertidas sobre la reproducibilidad de la medida y las altas tasas de fracaso del intento de medición de algunos autores, son el origen del escepticismo sobre la aplicación de la TN para el cribado poblacional, una situación que se puede superar si existe una buena motivación de los observadores<sup>16,28,38</sup>. La mayor parte de los estudios son más optimistas, y con un punto de corte 3 mm los resultados ponderados, en la población general, alcanzan unas tasas de detección entre el 70 y el 80%, con una especificidad entre el 96 y el 98%<sup>52</sup>. En la tabla 4 se expone la eficacia diagnóstica de diferentes medidas de corte en 1.273 casos con alto riesgo de trisomías 21, 13 y 18.

2. Al variar la TN con la LCN (edad gestacional), es más lógico utilizar un valor de referencia variable, ajustado a la LCN. Usualmente el punto elegido de corte se sitúa en el percentil 95<sup>15,53-55</sup> o 99<sup>56</sup>; de esta forma son previsibles las frecuencias de casos positivos: el 5 o el 1%. Los resultados de este proceder demuestran, en el percentil 95, unas tasas de detección entre el 33<sup>55</sup>, el 77<sup>15</sup> y el 91%<sup>53,54</sup>, con unas tasas reales de positivos entre el 5 y el 9%, mientras que con el percentil 99 la sensibilidad es del 83% con un 1% de positivos<sup>56</sup>.
3. La diferencia en milímetros de la medida de la TN observada (TNo) respecto de la esperada (TNe) se conoce como el valor  $\delta$  ( $\delta = TNo - TNe$ ). La TNe es el valor correspondiente a la mediana para el valor medido de la LCN y puede calcularse con alguna de las dos ecuaciones presentadas anteriormente. Este procedimiento se ha utilizado para recalcular el riesgo en conjunción con el definido por la edad<sup>15</sup>, pero de forma aislada se encuentra que una  $\delta$  igual o mayor que 1 detecta el 70,7% de los síndromes de Down con sólo un 3,4% de falsos positivos. Otro estudio posterior<sup>57</sup> encontraba, con el mismo valor de corte, que la sensibilidad sólo era el 59,3%, con un 6,76% de falsos positivos. A falta de un conocimiento detallado de los datos de estas publicaciones<sup>15,57</sup>, la observación de sus tablas tienta a sugerir que el mejor punto de corte quedaría en algún valor de la  $\delta$  entre 0,5 y 0,9 mm.
4. Los múltiplos de la mediana (MoM) constituyen el cociente entre la TNo y la mediana correspondiente para la LCN ( $MoM = TNo/TNe$ ). Este concepto, de gran tradición en el diagnóstico prenatal, desde el uso de la alfafetoproteína en el cribado de los defectos del tubo neural, también ha sido introducido para los valores de la TN<sup>57</sup>, encontrando que el valor medio de los fetos con trisomía 21 es de 2,085 MoM. La eficacia de los MoM en el cribado de cromosomopatías no se ha utilizado de forma aislada, sino combinándolo con el riesgo debido a la edad materna, por lo que se analizará con más profundidad en el siguiente apartado.

## COMBINACIÓN DEL RIESGO DEBIDO A LA EDAD MATERNA CON EL DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL

### La edad materna, factor de riesgo del síndrome de Down

Desde principios del siglo pasado se conocía que el riesgo de tener un hijo afectado por el síndrome de Down aumenta con la edad materna<sup>58</sup>. Todos los estudios posteriores han observado esta relación, que incluye las trisomías 21, 18 y 13<sup>59</sup>, pero no otras cromosomopatías, como el síndrome de Turner y las triploidías. A una misma edad hay pequeñas variaciones poblacionales, con las tasas más elevadas en Centroamérica, México, Israel (grupos de origen asiático y africano) y Europa, mientras que hay grupos con incidencias más bajas<sup>60</sup>.

La edad se convirtió en la primera variable útil para el cribado del síndrome de Down y, hasta la introducción de otros marcadores bioquímicos y ecográficos, el factor que justificaba la obtención del cariotipo fetal mediante amniocentesis, biopsia corial o cordocentesis era que se superaran los 35 o 37 años. La elección de un punto de corte siempre entraña un factor de arbitrariedad, pero se justificaba bien por la disponibilidad de recursos para asumir las pruebas diagnósticas, o bien por el equilibrio entre el riesgo de síndrome de Down y la iatrogenia derivada del procedimiento de obtención del material fetal<sup>61,62</sup>.

El uso de la edad como referencia del cribado del síndrome de Down en las condiciones iniciales, cuando incluía alrededor del 5% de gestantes dentro del grupo de riesgo, sólo permitía unas tasas de detección de un 20%. El aumento de la edad de nuestras gestantes hace que, en estos momentos, un criterio de 35 años permitiría detectar casi el 40% de los síndromes de Down, pero los positivos han aumentado a más del 15%<sup>63</sup>. En la tabla 5 se expone una estimación para nuestra población, trasladándola a 300.000 gestantes, con la misma distribución de edad que las primeras 1.000 que acudieron para medición de la TN en nuestro hospital. Los recién nacidos estimados con síndrome de Down, calculados de los riesgos del metaanálisis de Cuckle et al<sup>59</sup>, serían unos 462, de los que sólo 173 (37,4%) provenirían de mujeres de 35 o más años. Para diagnosticar sólo estos 173 síndromes se necesitarían realizar 37.500 pruebas invasoras.

**Tabla 5** Estimaciones de frecuencias de recién nacidos con síndrome de Down, en 300.000 nacimientos, con una distribución de la edad materna semejante a la de las primeras 996 gestantes en que realizamos la medida de la translucencia nual

Edades (años)	Gestantes entre los 996 casos (%)	N.º sobre 300.000 gestantes	Riesgo de síndrome de Down atribuido <sup>54</sup>	Recién nacidos con síndrome de Down estimados
16	1 (0,1)	300	1572	0,2
17	4 (0,4)	1.200	1565	0,8
18	11 (1,1)	3.300	1556	2,1
19	15 (1,5)	4.500	1544	2,9
20	19 (1,9)	5.700	1528	3,7
21	19 (1,9)	5.700	1507	3,8
22	12 (1,2)	3.600	1481	2,4
23	32 (3,2)	9.600	1447	6,6
24	34 (3,4)	10.200	1404	7,3
25	50 (5,0)	15.000	1351	11,1
26	63 (6,3)	18.900	1286	14,7
27	64 (6,4)	19.200	1208	15,9
28	75 (7,5)	22.500	1119	20,1
29	93 (9,3)	27.900	1018	27,4
30	84 (8,4)	25.200	909	27,7
31	92 (9,2)	27.600	796	34,7
32	76 (7,6)	22.800	683	33,4
33	57 (5,7)	17.100	574	29,8
34	70 (7,0)	21.000	474	44,3
35	45 (4,5)	13.500	384	35,1
36	27 (2,7)	8.100	307	26,4
37	19 (1,9)	5.700	242	23,5
38	13 (1,3)	3.900	189	20,6
39	9 (0,9)	2.700	146	18,5
40	6 (0,6)	1.800	112	16,1
41	0	0	85	0
42	4 (0,4)	1.200	65	18,5
43	1 (0,1)	300	49	6,1
44	1 (0,1)	300	37	8,1
Total	996 (100)	300.000		462

El problema fundamental en nuestro medio no son los costes económicos de las 37.500 amniocentesis, sino las pérdidas de fetos normales que se producirían con las pruebas invasoras. La estimación más favorable, con la amniocentesis con un 0,5% de pérdidas fetales, lleva a esperar la pérdida de 187 fetos (14 más que los síndromes diagnosticados), pero si éstas llegaran a una tasa del 0,8%<sup>63</sup>, las pérdidas serían 300. Al margen de las valoraciones

sociales<sup>64</sup>, los principios de bioética son contrarios a este proceder. Ningún programa de cribado actual debiera basarse sólo en la edad materna<sup>65</sup>.

### La conveniencia de combinar el riesgo derivado de la edad y de la translucencia nual

La combinación del riesgo de síndrome de Down por la edad de la madre y por la TN se justifica porque alrededor de un 30% de los síndromes de Down presentan una TN normal. Los estudios que combinan estos dos marcadores aumentan las tasas de detección a un 82,2%, con una frecuencia de positivos de un 8,3%<sup>20</sup>.

Para poder combinar el riesgo de síndrome de Down establecido por la edad materna y la TN son necesarias dos condiciones:

1. Que ambas variables sean independientes<sup>15</sup>.
2. Que se definan los cocientes de probabilidad (CP o *likelihood ratio*) de síndrome de Down para cada estimación de la TN<sup>66</sup>.

Después veremos cómo se han obtenido los CP de los valores absolutos de TN, de  $\delta$  y de los MoM y cuáles son los valores de estos CP.

### Los cocientes de probabilidad o *likelihood ratios* de la translucencia nual

La primera combinación del riesgo definido por la edad y el de la TN, se basó en las CP obtenidas para diferentes valores absolutos de TN. Ya en 1994 se llevaron a cabo las primeras estimaciones de los CP, calculando el cociente entre el número de fetos observados con síndrome de Down y el número de casos esperados (cuyo cálculo se basaba en observaciones previas de incidencia de la cromosomopatía, según la edad y la semana de gestación) para cada valor de TN<sup>11</sup>. Otro cálculo de los CP se realizó sobre los resultados obtenidos en 560 fetos de riesgo, de los que se conoce el cariotipo, y que la mayoría presentaba una TN de 3 mm en la ecografía de las 10-13 semanas<sup>68</sup>. Los CP derivados de la medida de la TN que proponen estos autores se exponen en la tabla 6.

Para los  $\delta$  de TN también se han calculado los CP con el cociente entre el porcentaje de fetos afecta-

**Tabla 6** Cocientes de probabilidad estimados para las trisomías 21, 18 y 13, según el valor absoluto de la translucencia nual

Translucencia	Cocientes de probabilidad					
	Nicolaides, 1994 <sup>11</sup>			Pandya et al, 1994 <sup>67</sup>		
	21	21/18/13		21	18/13	21/18/13
< 3 mm	0,25	0,22				
3-4 mm	5	4		4	4	4
> 3 mm	21	24				
4-5 mm				22	16	21
5-6 mm				24	30	26
> 6 mm				25	79	41
Global				10	16	12

dos de síndrome de Down y los no afectados para cada intervalo de  $\delta$  de la TN<sup>15,57</sup>. Los valores se exponen en la tabla 7.

Utilizando un modelo de distribución gaussiana<sup>57</sup>, se ha estimado la eficacia diagnóstica previsible de un programa de cribado que combinara el riesgo de la edad materna con los CP definidos para los valores de  $\delta$  o de los MoM. Estos últimos conseguirían unos resultados mejores en cuanto a las tasas de detección para una frecuencia predefinida de falsos positivos, y también una frecuencia menor de falsos positivos con la misma tasa de detección<sup>57</sup>. A partir de esta evidencia decidimos utilizar el modelo gaussiano de MoM, de la tabla 8<sup>69</sup>.

### Riesgos debidos a la edad materna

La decisión, tras medir la TN y conocer el CP, es cuál será el riesgo debido a la edad materna que se utilizará para multiplicar el CP y conseguir el riesgo de la combinación de los dos factores. El riesgo debido a la edad que apliquemos se puede referir al:

- Riesgo de recién nacido afectado de síndrome de Down.
- Riesgo de recién nacido afectado de trisomías 21, 13 o 18.
- Riesgo de feto con síndrome de Down en la semana de la exploración.
- Riesgo de feto con trisomías 21, 13 o 18 en la semana de la exploración.

**Tabla 7** Cocientes de probabilidad de síndrome de Down según diferentes valores de  $\delta$  de la translucencia nual

$\delta$ de translucencia nual	Cocientes de probabilidad	
	Pandya, 1995 <sup>15</sup>	Biagiotti, 1997 <sup>57</sup>
< 0 mm	0,2	0,2
0-0,4 mm	0,3	0,4
0,5-0,9 mm	0,9	1,2
1,0-1,4 mm	4,5	1,4
1,5-1,9 mm	15,1	4,7
2,0-2,4 mm	45,6	65,8
> 2,5 mm		111,4
2,5-2,9 mm	71,5	
> 3 mm	143,8	

**Tabla 8** Cocientes de probabilidad del síndrome de Down según los valores de los múltiplos de la mediana de translucencia nual<sup>69</sup>

MoM	CP
0,50	0,43
0,60	0,23
0,70	0,17
0,80	0,16
0,90	0,18
1,00	0,22
1,10	0,29
1,20	0,40
1,30	0,58
1,40	0,85
1,50	1,30
1,60	2,00
1,70	3,10
1,80	4,80
1,90	7,50
2,00	12
2,10	19
2,20	30
2,30	47
2,40	73
2,50	120
2,60	180
2,70	280
2,80	440
2,90	680

MoM: múltiplos de la mediana; CP: cociente de probabilidad.

El valor del riesgo será notablemente distinto según la opción que elijamos, lo que repercutirá de forma importante sobre el riesgo combinado y sobre



la tasa de casos que sobrepasarán el punto de corte, que aconsejará la realización de una biopsia corial inmediata o una amniocentesis a partir de la semana 14. Las diferencias se deben a la alta tasa de pérdidas de fetos con aneuploidías entre la semana 12 y la 40, que se estima en un 40% para la trisomía 21, pero que es mucho mayor en las otras trisomías<sup>70,71</sup>; además, estas pérdidas podrían verse influidas por la edad materna<sup>72</sup>.

En nuestro programa la decisión ha sido utilizar el riesgo de recién nacido con síndrome de Down para la edad materna en el parto, ya que dicho síndrome es el problema de mayor repercusión psicosocial y económica, para ello nos apoyamos en la ecuación de regresión propuesta por Cuckle et al en 1987<sup>59</sup>, que se expone en la tabla 2.

Nuestro proceder infraestima el riesgo de síndrome de Down en el momento de la ecografía, y no cuantifica el riesgo existente de otras trisomías (aunque la relevancia de éstas es mucho menor en términos tanto de frecuencia como de importancia clínica y social); también se ha comunicado que esta ecuación calcula un riesgo menor al observado en las mujeres con una edad más avanzada<sup>73</sup>. Todas estas consideraciones nos preocupan y serán el motivo de las adaptaciones que introduzcamos en el futuro en nuestro programa, a medida que acumulemos casuística y evaluemos nuestros propios resultados.

### La comprensión del procedimiento con dos ejemplares

A dos gestantes de 33 años en el momento de la exploración se les calcula un riesgo de recién nacido con síndrome de Down de alrededor de 1/500.

En la ecografía, la LCN en los dos embriones es de 83 mm, pero mientras que el embrión de la paciente 1 tiene un TN de 1,4 mm, el de la paciente 2 es de 3,2 mm.

#### Paciente 1

El CP de la TN es 0,17; el riesgo combinado es de  $0,17 \times 1/500 = 1/2.941$ ; los valores de los CP entre 0 y 1 disminuyen el riesgo.

#### Paciente 2

El CP de la TN es 2; el riesgo combinado es de  $2 \times 1/500 = 1/250$ ; los valores de los CP mayores de 1 aumentan el riesgo.

### ECOGRAFÍA DE LA SEMANA 12 PARA EL DIAGNÓSTICO DE MALFORMACIONES

La organogénesis está completa en la semana 12-13, y los ecógrafos ahora son mejores, y las sondas vaginales permiten ver detalles de estructuras pequeñas<sup>21</sup>. El tamaño permite observar el feto completo, lo que transmite una imagen gratificante de "normalidad" a la madre y al observador, que será menos evidente en las observaciones fragmentarias de semanas posteriores. Se produce, así, una gran tentación de adelantar a este momento la ecografía dismorfológica<sup>22-25</sup>, que ahora se está implementando entre las semanas 18 y 20.

Los estudios de la anatomía fetal mediante ecografía abdominal y transvaginal en las semanas 12-13 permiten una visualización adecuada entre el 97 y el 100% de los fetos de la cabeza, la cara, el corazón, el diafragma, el estómago, la pared abdominal, los riñones, la vejiga, la columna y las extremidades, siendo completa la visualización en el 95% de los fetos<sup>21</sup>. El momento óptimo de estas observaciones queda próximo a la semana 13<sup>25</sup>. Además, en estas semanas se ha comunicado ya la visualización de muchas malformaciones<sup>22</sup>.

En los estudios sistemáticos, en contra de nuestras expectativas, la ecografía en estas etapas precoces ha evidenciado una sensibilidad limitada en el diagnóstico de malformaciones<sup>22,74-76</sup>, lo que aconseja mantener el cribado de la semana 18 a la 20<sup>76</sup>.

La bibliografía evidencia un goteo ininterrumpido de casos de malformaciones diagnosticados en esta época<sup>77</sup>. Sin embargo, la observación casual de una malformación en este momento apunta sólo a la posibilidad de su diagnóstico, pero no nos proporciona ninguna información sobre todas aquellas que no fueron diagnosticadas; por ello el análisis de la eficacia diagnóstica debe basarse sólo en los estudios de búsqueda reglada<sup>74-76</sup>.

Estas limitaciones probablemente se irán superando con una creciente experiencia en las imágenes precoces y con el perfeccionamiento de los ecó-

- 84 grafos. En algunos programas con unas tasas de detección inicial de menos del 75% de las anencefalias, un entrenamiento previo en sus imágenes alcanzó una sensibilidad del 100%<sup>78</sup>. Es previsible que esta situación se extienda a otras malformaciones.

### LA TRANSLUCENCIA NUCAL COMO MARCADOR DE MALFORMACIONES Y MORTALIDAD PERINATAL

Aunque la TN es un buen marcador de aneuploidías, la mayoría de los fetos presentan cariotipos normales, por lo que el interrogante que surge después es si estos fetos, con TN aumentada y cariotipo normal, son realmente fetos normales<sup>79</sup>.

Pronto se hizo patente que la frecuencia de malformaciones en fetos con TN aumentada y con cariotipo normal era mucho más elevada<sup>80</sup>. Las observaciones puntuales se vieron reforzadas por los resultados del extenso estudio de la Fetal Medicine Foundation Project: la prevalencia de malformaciones aumenta de un 2,4% con TN levemente aumentadas (entre el percentil 95 y los 3,4 mm) a un 35,6% cuando la TN alcanza los 6,5 mm<sup>81</sup>.

No todas las malformaciones aumentan por igual, y los mayores incrementos se observan en las cardiopatías, las hernias diafragmáticas, los defectos en la pared abdominal y las displasias óseas, aunque también aumentan otros trastornos genéticos de muy baja frecuencia<sup>79</sup>.

La relación entre el aumento de la TN y las cardiopatías es especialmente interesante, ya que estamos ante las malformaciones más frecuentes y con peores tasas de detección<sup>82</sup>. Más del 80% de los fetos con cardiopatías graves presentarían una TN aumentada, aunque el riesgo aumentaría con su grosor<sup>83</sup>. Los fetos con TN normal sólo presentarían una incidencia de cardiopatías graves del 0,8%, mientras que un aumento leve de la TN (entre el percentil 95 y los 3,4 mm) ya supondría una incidencia del 5,3% que alcanzaría el 195% si la TN llegara a los 5,5 mm. Una TN superior al percentil 95 entraña un 1,5% de cardiopatías graves, y si es superior al percentil 99 se eleva al 6,3%<sup>79</sup>. La medida de la TN abriría, así, un valioso camino también como marcador de cardiopatías, permitiendo una mejor selección de los fetos que deberían someterse a una ecocardiografía minuciosa<sup>84-86</sup>, ya que los intentos de su diag-

nóstico temprano sin considerar la TN son muy desalentadores<sup>87</sup>. No todos los autores son tan optimistas sobre el valor de la TN como marcador de cardiopatías<sup>88,89</sup>. Sin embargo, la mayoría de estos fetos con TN aumentada y cariotipo normal no presentan malformaciones detectables prenatalmente, y surge la duda de cuál será su pronóstico.

La frecuencia de abortos tardíos espontáneos y de muertes perinatales es elevada, en muchos casos a consecuencia de defectos genéticos de baja frecuencia<sup>86,88,91</sup>, pero casi el 60% serán recién nacidos normales. La normalidad es muy alta en mujeres de menos de 30 años y con fetos con TN < 5 mm, pero es menor del 50% si se rebasan estos dos límites<sup>92</sup>. El pronóstico es peor si la TN es mayor y si persiste más allá de la semana 15<sup>93</sup>. Una TN menor de 4,5 mm, excluida la alteración cromosómica y el defecto estructural, se acompaña del 90% de los fetos normales, pero disminuye al 45% con TN mayores de 6,5 mm<sup>81</sup>. Como se ve, es difícil aconsejar a unos padres en que el feto presentó una TN elevada, su cariotipo es normal y no se detectan defectos estructurales.

### LA ECOGRAFÍA DE LA SEMANA 12-13 Y LA GESTACIÓN MÚLTIPLE

Un valor adicional de la ecografía en la semana 12-13 son sus posibilidades diagnósticas en las gestaciones múltiples, destacando dos aspectos: en primer lugar, determinar la corionicidad y las relaciones anatómicas entre los fetos, y en segundo lugar, llevar a cabo el cribado de las trisomías 21, 13 y 18<sup>94</sup>. La frecuencia creciente de gestaciones múltiples revaloriza estas aplicaciones<sup>95</sup>.

En la semana 12-13, el tamaño y la disposición de los fetos permite una fácil identificación de su número y sus relaciones; además, están presentes los signos que permiten definir el número de membranas coriales. El diagnóstico de la policorionicidad (el 100% en policigóticos y el 66% de monocigóticos) se basa en la observación del punto de colisión de las membranas en la proximidades de la placa corial. Si la colisión sólo se observa entre membranas finas (cuyo aspecto no varía al aproximarse a la placa corial) sólo existen dos amnios, son gemelos monocoriales biamnióticos, pero si al aproximarse a la placa corial la membrana aumenta su grosor (signo  $\lambda$ ),

existen dos amnios y dos coriones, son gemelos bicoriales biamnióticos<sup>96</sup>. En las siguientes semanas los coriones leves se reabsorben, el grosor progresivo hacia la base (signo  $\lambda$ ) desaparece y el diagnóstico de la corionicidad se dificulta. Esta reabsorción tisular del corion se inicia desde la zona más apical y progresa hacia la zona de la placa corial, completándose el proceso entre la semana 16 y 20; este signo ha desaparecido en la semana 20<sup>97</sup>.

Las mayores frecuencia y gravedad de las complicaciones asociadas con las gestaciones monocoriales (pérdidas fetales, partos prematuros, retraso del crecimiento, síndrome de transfusión feto/fetal), y las posibilidades de concordancia para la presencia de cromosomopatías y malformaciones, hace que el diagnóstico de la corionicidad vaya a tener importancia en la conducción de la gestación gemelar. El pronóstico aún es más sombrío si, además de monocoriales, son monoamnióticos o se identifican zonas de fusión anatómica entre los fetos<sup>98</sup>.

En este momento la medición de la LCN de los fetos debe presentar valores semejantes, definiéndose la edad gestacional por la LCN mayor. Una diferencia de las LCN mayor del 10%, independientemente de la corionicidad, es un marcador de mal pronóstico de la gestación gemelar<sup>94</sup>.

La medida de la TN permite también definir el riesgo de cromosomopatía, de forma personalizada para cada feto. La importancia de ello radica en que, a pesar de haberse establecido las referencias de las medianas para gestaciones gemelares de los principales marcadores bioquímicos del segundo trimestre<sup>94,99</sup>, su aplicación práctica no ha demostrado ser brillante y no se recomienda para el uso clínico<sup>100,101</sup>. Tampoco los métodos bioquímicos del primer trimestre han demostrado ser adecuados para el cribado del síndrome de Down<sup>102</sup>.

En los fetos normales de gestaciones bicoriales la TN se comporta de manera semejante a la de los fetos únicos, con un 5,4% de valores por encima del percentil 95 correspondiente a su LCN; sin embargo, en los monocoriales la tasa TN aumentada es mayor, en el 8,4% superior al percentil 95. En conjunto, la tasa de positivos por TN en las gestaciones gemelares es del 7,3%, y la tasa de detección de síndrome de Down que se alcanza, del 88%<sup>103</sup>.

Una TN aumentada en la gestación monocorial, cuando sólo está presente en uno de los fetos, podría ser también el primer marcador de un síndrome

de transfusión fetofetal, y aunque habría que descartar una cromosomopatía, excluida ésta, sería necesario mantener una vigilancia especial sobre su desarrollo, ya que ahora existen posibilidades para su corrección<sup>94</sup>.

La aplicación de las determinaciones bioquímicas del segundo trimestre en el cribado del síndrome de Down, en las gestaciones obtenidas mediante técnicas de reproducción asistida, demuestran una eficacia disminuida, mientras que este cribado con la TN se comporta con la misma eficacia que en la población general de gestantes<sup>104</sup>.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. La medida de la TN del feto en la semana 12-13 es muy útil para evaluar el riesgo de síndrome de Down en la población general de gestantes<sup>105</sup>. Nuevos estudios, aún no contrastados, señalan que la ausencia de los huesos nasales podría ser aún un marcador mucho más eficaz.
2. Alrededor de un 30% de los fetos con síndrome de Down tienen una TN normal, por lo que es conveniente combinar el riesgo derivado de la TN con el de la edad materna, y éste sería el procedimiento simple, más eficiente para el cribado de las trisomías 21, 13 y 18.
3. La medida de la LCN obtenida en este momento es un elemento necesario para estimar la TN individual, pero es también la referencia más precisa para definir la edad gestacional.
4. En la semana 12-13 se debe revisar la anatomía fetal pero, en la actualidad, su sensibilidad es aún limitada para muchas malformaciones, por lo que de momento no evita la realización de una ecografía dismorfológica en la semana 20.
5. Esta ecografía aporta un valor especial en la gestación gemelar ya que, además de sus ventajas en las gestaciones únicas, permite determinar también la corionicidad.
6. En los fetos con cariotipo normal, una TN aumentada es un buen marcador de malformaciones, en especial cardiopatías, también del síndrome de transfusión feto/fetal en la gestación gemelar monocorial.

7. Los fetos con TN aumentada, con cariotipo normal, en los que no se detectan malformaciones, la TN suele desaparecer antes de la semana 20; su persistencia, en especial en los casos con translucencias más manifiestas (> 6 mm y mantenidas después de la 16 semana), se asocia con síndromes genéticos de baja frecuencia y/o a un peor pronóstico perinatal.
8. La ecografía de la semana 12-13 (10 a 14 incluidas), aunque no goza de una aceptación universal, tendrá seguramente en el futuro un lugar destacado en el ordenamiento asistencial. La eficacia demostrada coincide con una relación coste-beneficio favorable<sup>106</sup>.
9. La sencillez de ejecución de la medida de la TN es una tentación para efectuarla de forma generalizada, dentro de un entorno clínico-sistemático, sin consentimiento informado y sin control de sus resultados. Actuar de esta forma secuestra, una vez más, la exploración ecográfica del entorno de prueba diagnóstica,

orientada a la ejecución de un cribado sobre una población general sana, con las connotaciones éticas que supone. Esta exploración debe realizarse sólo si se cumplen las exigencias definidas por la OMS para los procedimientos de cribado, en un contexto ordenado, con aprobación por comités éticos, con consentimiento informado y con una valoración continuada de su eficacia diagnóstica.

10. En el cribado prenatal del síndrome de Down, la medida de la TN en la semana 12-13 es sólo una de las posibilidades de cribado. La SEGO elaboró en el año 2000 un Documento de Consenso<sup>107</sup> en que junto con la TN se analizaban los aspectos generales del cribado de cromosomopatías y el uso de otros marcadores ecográficos y bioquímicos, de forma individualizada y combinada; en este trabajo sólo hemos pretendido facilitar la mejor aplicación del cribado con la medida de la TN o con su uso combinado con el riesgo derivado por la edad materna.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aymerich M, Almazan C, Jovell AJ. Evaluation of obstetrical ultrasound examination in the monitoring of normal pregnancy in primary health care. Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment, Department of Public Health and Epidemiology, 1999; p. 8.
2. Bricker L, García J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T, et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. Health Technology Assessment. Finnish Office for Health Care Technology Assessment 2000;4:16.
3. Baillie C, Mason G, Hewison J. Scanning for pleasure. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:1223-4.
4. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. The 11-14 week scan. The diagnosis of fetal abnormalities. London: The Parthenon Publishing Group, 1999.
5. Schmid W, Saldovelli G. Prävention des Down-Syndroms Med. Genet. Informationsblatt SGMG 1986;17:13-5.
6. Saldovelli G, Binkert F, Acherman J, Schmid W. Ultrasound screening for chromosomal anomalies in the first trimester of pregnancy. Prenat Diagnosis 1993;13:513-8.
7. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO embryos and fetuses. Anat Rec 1966;155:369-84.
8. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ 1992;304:867-9.
9. Szabó J, Gellén J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. Lancet 1990;2:1133.
10. Szabó J, Gellén J, Szemere G. First-trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years of age. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;5:161-3.

11. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:782-6.
12. Brambati B, Cislighi C, Tului L, Alberti E, Amidani M, Colombo U. First-trimester Down's syndrome screening using nuchal translucency: a prospective study in patients undergoing chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:9-14.
13. Borrell A, Costa D, Martínez JM, Delgado RD, Farguell T, Fortuny A. Criteria for fetal nuchal thickness cut-off: a re-evaluation. *Prenat Diagn* 1997;17:23-9.
14. Hewitt BG, De Crepigny L, Sampson AJ, Ngh ACC, Shekleton P, Robinson HP. Correlation between nuchal thickness and abnormal karyotype in first trimester fetuses. *Med J Aust* 1996;165:365-8.
15. Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:957-62.
16. Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. *Br J Obstet Gynecol* 1995;102:386-8.
17. Zimmermann R, Hucha A, Saldovelli G, Binkert F, Achermann J, Grudzinskas JG. Serum parameters and nuchal translucency in first trimester screening for fetal chromosomal abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:1009-14.
18. Taiple P, Hillesmaa V, Salonen R, Ylostalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defect. *N Engl J Med* 1997;337:1654-7.
19. Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at 10-13 weeks in 4233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn* 1998;18:29-34.
20. Snijders RJM, Nobel P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. for the Fetal Medicine Foundation First trimester Screening Group: 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.
21. Braithwaite JM, Armstrong MA, Economides DL. Assessment of fetal anatomy at 12 to 13 weeks of gestation by transabdominal and transvaginal sonography. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:82-5.
22. Souka A, Bakalis S. Diagnosis of fetal abnormalities at the 11-14 week scan. Abnormal ultrasound findings. In: Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM, editors. *The 11-14 week scan*. The Parthenon Publishing Group, 1999; p. 123-47.
23. Souka AP, Snidjers RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal traslucency thicknes at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:391-400.
24. Economides DL, Braithwaite JM. First trimester ultrasonographic diagnosis of fetal structural abnormalities in low risk population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:53-7.
25. Whitlow BJ, Economides DL. The optimal gestational age to examine fetal anatomy and measure nuchal translucency in the firsts trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:258-61.
26. Kurjak A, Kupesic S, Ivancic-Kosuta M. Three-dimensional transvaginal ultrasound improves measurement of nuchal translucency. *J Perinat Med* 1999;27:97-102.
27. Herman A, Dreazen E, Maymon R, Tovbin Y, Bukovsky I, Weinraub Z. Implementation of nuchal translucency image-scoring method during ongoing audit. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:388-92.
28. Pajkrt E, Mol BW, Boer K, Drogtróp AP, Bossuyt PM, Bilardo CM. Intra- and interoperator repeatability of the nuchal translucency measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:297-301.
29. Robinson HP, Fleming JEE. A critical evaluation of sonar crown-rump length measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;82:702-9.
30. Braithwaite JM, Morris RW, Economides DL. Nuchal translucency measurements: frequency distribution and changes with gestation in a general population. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:1201-4.
31. Pajkrt E, De Graaf IM, Mol BWJ, Van Lith JMM, Bleker OP, Bilardo CM. Weekly nuchal translucency measurement in normal fetuses. *Obstet Gynecol* 1998;91:208-11.
32. Yagel S, Anteby EY, Rosen L, Yaffe E, Rabinowitz R, Tadmor O. Assessment of first-trimester nuchal traslucency by daily reference intervals. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:262-5.
33. Herman A, Maymon R, Dreazen E, Caspi E, Bukovsky I, Weinraub Z. Image magnification does not contribute to the repeatability of caliper placement in measuring nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:266-70.
34. Pandya P. Nuchal traslucency thickness. In: Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM, editors. *The 11-14 week scan*. London: The Parthenon Publishing Group, 1999; p. 14-29.
35. Herman A, Dreazen E, Samandarov A, Bukovsky Y, Weinraub Z, Maymon R. On to on versus on-to-out nuchal translucency measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:126-130.
36. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Economides DL. The effect of fetal neck position on nuchal translucency measurement. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:872-6.
37. De Graaf IM, Muller MA, Van Zuylen-Vie AA, Bleker OP, Bilardo CM. The influence of fetal position on nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:520-2.
38. Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population 1. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:381-5.
39. Schaefer M, Laurichesse-Delmas H, Ville Y. The effect of nuchal cord on nuchal translucency measurement at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:271-3.
40. Maymon R, Herman A, Dreazen E, Tovbin Y, Bukovsky I, Weinraub Z. Can nuchal cord cause transient increased nuchal translucency thickness? *Hum Reprod* 1999;14:556-9.

41. Comas C, Martínez JM, Ojuel J, Casals E, Puerto B, Borrell A. First trimester nuchal edema as a marker of aneuploidia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:26-9.
42. Borrell A, Costa D, Martínez JM, Farré MJ, Cararach J, Fortuny A. Natural evolution of nuchal thickness in trisomy-21 fetuses. *Obstet Gynecol* 1998;91:78-81.
43. Nicolaides KH, Snijders RJM, Cuckle HS. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal screening. *Prenat. Diagn* 1998;14:203-8.
44. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-7.
45. Komman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, De Wolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. 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;16:779-81.
46. ACOG. Committee Opinion n.º 223. First-trimester screening for fetal anomalies with nuchal translucency. Octubre, 1999.
47. 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.
48. Thilaganathan B, Sairam S, Michailidis G, Wathen NC. First trimester nuchal translucency: effective routine screening for Down's syndrome. *Br J Radiol* 1999;72:946-8.
49. Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M, Floris M, Monni G. Assessment of risk for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation by nuchal translucency and maternal age in 5210 fetuses at a single center. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:170-3.
50. Johnson MP, Johnson A, Holzgreve W, Isada NB, Wapner RJ, Treadwell MC, et al. First trimester simple hygroma: cause and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:156-61.
51. Jemmali M, Valat AS, Poulain P, Favre R, Bourgeot P, Subtil D, et al. Clarte nucale: dépistage des anomalies chromosomiques et des malformations congénitales. Etude multicentrique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999;28:538-43.
52. Taipale P, Hilesmaa V. Ultrasonographic screening for fetal chromosomal abnormalities in early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:563-72.
53. Spencer K, Noble P, Snijders RJ, Nicolaides KH. First-trimester urine free beta hCG, beta core, and total oestriol in pregnancies affected by Down's syndrome: implications for first-trimester screening with nuchal translucency and serum free beta hCG. *Prenat Diagn* 1997;17:525-38.
54. Theodoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou S, Papaioannou S, Plachouras N, Makrydimas G. Evaluation of first trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998;18:133-7.
55. Haddow JE, Palomaki GE. Down syndrome screening. *Lancet* 1996;347:1625.
56. Kadir RA, Economides DL. The effect of nuchal translucency measurement on second trimester biochemical screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:244-7.
57. Biagiotti R, Periti E, Brizzi L, Vanzi E, Cariatì E. Comparison between two methods of standardization for gestational age differences in fetal nuchal translucency measurement in first-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:248-52.
58. Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet* 1933;27:219-24.
59. 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;94:387-402.
60. Carothers AD, Hetch CA, Hook EB. International variation in reported live birth prevalence rates of Down syndrome, adjusted for maternal age. *J Med Genet* 1999;36:386-93.
61. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *Health Technology Assessment* 1998;2:1.
62. Pauker SP, Pauker SG. Prenatal diagnosis- Why is 35 a magic number? *N Engl J Med* 1994;330:1151-2.
63. Bernabeu Egea I, Bovea Beltran C, Rodríguez Belmonte F, Matallín Evangelio P, Fernández Yuste G, Martínez Escoriza JC. Estudio de las alteraciones cromosómicas detectadas por amniocentesis genética en nuestro medio. *Cien Ginecol* 2001; 2:77-81.
64. Kuppermann M, Nease RF, Learman LA, Gates E, Blumberg B, Washington AE. Procedure-related miscarriages and Down syndrome-affected births: implications for prenatal testing based on women's preferences. *Obstet Gynecol* 2000;96: 511-6.
65. Haddow JE. Antenatal screening for Down's syndrome: where are we and where next? *Lancet* 1998;352:336-7.
66. Ibáñez V, Modesto V, Tosca R. Sobre las likelihood ratios. *Med Clin (Barc)* 2001;116:396.
67. O'Callaghan SP, Giles WB, Raymond SP, McDougall V, Morris K, Boyd J. First trimester ultrasound with nuchal translucency measurement for Down syndrome risk estimation using software developed by Fetal Medicine Foundation, United Kingdom — The first 2000 examinations in Newcastle, New South Wales, Australia. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2000;40:292-5.
68. Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJM, Nicolaides KH. First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol* 1994;84:420-3.
69. Cuckle H, Sehmi I. Calculating correct Down's syndrome risks. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:371-2.
70. Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167-70.
71. Cuckle H. Down syndrome fetal loss rate in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1999;19:1177-9.
72. Benn PA, Egn JFX. Survival of Down syndrome in utero. *Prenat Diagn* 2000;20:432-3.
73. Sokol AL, Kramer RL, Yaron Y, O'Brien JE, Muller F, Johnson MP, et al. Age-specific variation in aneuploidy incidence

- among biochemical screening programs. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:971-3.
74. Economides DL, Whitlow BJ, Braithwaite JM. Ultrasonography in the detection of fetal anomalies in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:516-23.
  75. Guariglia L, Rosati P. Transvaginal sonographic detection of embryonic-fetal abnormalities in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;96:238-2.
  76. Whitlow BJ, Chatzipapa IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:929-36.
  77. Dundas KC, Walker J, Laing IA. Oesophageal and duodenal atresia suspected at the 12 week booking scan. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:225-6.
  78. Johnson SP, Sebire NJ, Snijders RJM, Tunkel S, Nicolaides KH. Ultrasound screening for anencephaly at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;11:14-6.
  79. Souka A, Heath V. Increased nuchal translucency with normal karyotype. In: Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM, editors. *The 11-14 week scan*. London: The Parthenon Publishing Group, 1999; p. 67-93.
  80. Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJM, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:15-9.
  81. Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:391-400.
  82. Game E, and the Eurocat Working Group. Prenatal diagnosis of six major cardiac malformations in Europe — A population based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:224-8.
  83. Hyett J, Moscoso G, Papapanagioutou G, Perdu M, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:245-50.
  84. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81-5.
  85. Zosmer N, Souter VL, Chan CSY, Huggon IC, Nicolaides KH. Early diagnosis of major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:829-33.
  86. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102-5.
  87. Rustico MA, Benettoni A, D'Ottavio G, Fischer-Tamaro L, Conoscenti GC, Meir Y, et al. Early screening for fetal cardiac anomalies by transvaginal echocardiography in an unselected population: the role of operator experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:614-9.
  88. Schwarzer P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbell S, Ville Y. 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.
  89. Mavrides E, Cobian-Sánchez F, Tekay A, Moscoso G, Campbell S, Thilaganathan B, Carvalho JS. Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:106-10.
  90. Adekunle O, Gopee A, El-Sayed M, Thilaganathan B. Increased first trimester nuchal translucency: pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. *Br J Radiol* 1999;72:457-60.
  91. Pajkrt E, Mol BW, Blecker OP, Bilardo CM. Pregnancy outcome and nuchal translucency measurements in fetuses with normal karyotype. *Prenat Diagn* 1999;12:1104-8.
  92. Maymon R, Jauniaux E, Cohen O, Dreazen E, Weinraub Z, Herman A. Pregnancy outcome and infant follow-up of fetuses with abnormally increased first trimester nuchal translucency. *Human Reprod* 2000;15:2023-7.
  93. Fukada Y, Yasumizu T, Hoshi K. Nuchal translucency: association of size and persistence with fetal abnormalities. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;71:281-2.
  94. Sebire NJ, Nicolaides KH. Screening for fetal abnormalities in multiple pregnancies. *Ballière's Clinical Obstet Gynecol* 1998;12:19-36.
  95. Ezcurdia M, Cerqueira MJ, De la Fuente P, González N, Peñalosa L, Quero J. Embarazo múltiple. Documento de Consenso. SEGO, 1998.
  96. Wood SL, St Onge R, Connors G, Elliot PD. Evaluation of the twin peak lambda or twin-chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1996;88:6-9.
  97. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin-chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;89:439-41.
  98. Sánchez Ramos J, Bedoya C, Martínez Benavides M. Embarazo gemelar: una relación peligrosa. *Acta Obstet Gynecol* 2000;13:261-75.
  99. Cuckle H. Down syndrome screening in twins. *J Med Screen* 1998;5:3-4.
  100. Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE. Multiple marker screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 1996;16:29-34.
  101. Maymon R, Dreazen E, Rozinsky S, Bukovsky I, Weinraub Z, Herman A. Comparison of nuchal translucency measurement

- and second-trimester triple serum screening in twin versus singleton pregnancies. *Prenat Diagn* 1999;19:727-31.
102. Nobel PL, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Maternal serum free beta-hCG at 10 to 14 weeks in trisomic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:741-3.
103. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:999-1003.
104. Maymon R, Dreazen E, Rozinsky S, Bukovsky I, Weinraub Z, Herman A. Comparison of nuchal translucency measurement and mid-gestation serum screening in assisted reproduction versus naturally conceived singleton pregnancies. *Prenat Diagn* 1999;19:1007-11.
105. Gilbert RE, Augood C, Gupta R, Ades AE, Logan S, Sculpher M, et al. Screening for Down's syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ* 2001;323:1-6.
106. Vintzileos AM, Ananth CV, Fisher AJ, Smulian JC, Day-Salvatore D, Beazoglou T. An economic evaluation of first-trimester genetic sonography for prenatal detection of Down Syndrome. *Obstet Gynecol* 1998;91:535-9.
107. Fortuny Estivill A, Borrell Vilaseca A, Cortés León M, Gallo Vallejo M, González de Agüero Laborda R, González González A, et al. Screening de cromosomopatías fetales. Documentos de Consenso SEGO, 2000.