



ARTÍCULO ORIGINAL ORIGINAL PAPER

EXPERIENCIA EN LA APLICACIÓN DEL ALGORITMO DE LA FUNDACIÓN DE MEDICINA FETAL EN EL TAMIZAJE DE ANEUPLOIDÍAS ENTRE LAS 11-13⁺⁶ SEMANAS

Resumen

Objetivos: Evaluar nuestra experiencia en la aplicación del algoritmo de la Fundación de Medicina Fetal (FMF) en el tamizaje prenatal de aneuploidías en el primer trimestre en una población no seleccionada. **Diseño:** Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal. **Institución:** Servicio de Medicina Fetal, Clínica Santa Isabel, Lima, Perú. **Participantes:** Gestantes y sus fetos. **Intervenciones:** Entre el 1 de marzo de 2012 y el 24 de setiembre de 2012, en 324 pacientes con 11 a 13+6 semanas de edad gestacional y fetos con longitud corona nalga (LCC) de 45 a 84 mm, se logró medir la translucencia nucal (TN) mediante ecografía transabdominal. **Principales medidas de resultados:** Factibilidad de la aplicación del algoritmo de la FMF en el tamizaje de 11 a 13+6 semanas. **Resultados:** La curva observada de los valores de la TN en relación a la LCC se ajustó a la ecuación cuadrática descrita por la FMF, y la distribución de las medidas presentó una disposición normal, teniendo la mediana una desviación de 0,2 mm respecto al esperado. El porcentaje de valores por encima de la mediana fue 43,3%. Se observó una TN >percentil 95 en 4,6% de casos y TN $\geq 3,5$ mm en 1,2%. Se encontró un valor de riesgo por encima del punto de corte de 1:100 en 10 casos para T21 y en un caso para T13. Los resultados del estudio citogenético en tres pacientes fueron un cariotipo femenino normal, una trisomía 18 y una trisomía extra-estructural (47XY+mar). **Conclusiones:** Nuestros resultados concuerdan con lo comunicado en la literatura y muestran que es factible la aplicación del algoritmo de la FMF en el tamizaje de 11 a 13+6 semanas en un entorno de práctica clínica, en nuestro medio.

Palabras clave: Tamizaje, aneuploidía, primer trimestre, translucencia nucal.

ROBERTO ALBINAGORTA OLÓRTEGUI¹,
DAVID CAMPODÓNICO OLCESE¹

¹ Ginecólogo Obstetra, Servicio de Medicina Fetal, Clínica Santa Isabel.

Financiamiento: Recursos propios

Conflictos de interés: Ninguno

Tema Libre presentado al XIX Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología, Lima, Perú, 27 al 30 de noviembre de 2012.

Correspondencia:

Dr. Roberto Albinagorta O.
Av. Guardia Civil 135, Lima 41, Perú
ralbinagorta@gmail.com

Rev peru ginecol obstet. 2013;59: 187-193

Experience in aneuploidies screening between 11-13⁺⁶ weeks with the Fetal Medicine Foundation algorithm

ABSTRACT

Objectives: To determine our experience in applying the Fetal Medicine Foundation (FMF) algorithm for first trimester aneuploidy screening in an unselected population. **Design:** Descriptive, retrospective, cross-sectional study. **Setting:** Fetal Medicine Service, Clínica Santa Isabel, Lima, Peru. **Participants:** Pregnant women and their fetuses. **Interventions:** Between March 1 and September 24 2012, nuchal translucency (NT) was measured by transabdominal ultrasound in 324 women with 11-13+6 weeks' pregnancies and crown-rump length (CRL) between 45.0-84.0 mm. **Main outcome measures:** Factibility of FMF algorithm in 11-13+6 weeks screening. **Results:** NT curve in relation to CRLs was consistent with the quadratic equation described by FMF,

and measurements followed a normal distribution with median deviation 0.2 mm lower than expected. The percentage of values above the median was 43.3%. A TN >95th percentile was observed in 4.6% of cases and TN ≥ 3.5 mm in 1.2%. A risk value above the 1:100 cut-off was found in 10 cases for T21 and in one case for T13. Cytogenetic study was performed in 3 patients; results were one normal female karyotype, one trisomy 18 and one extra-estructural trisomy (47XY+mar). **Conclusions:** Results agree with literature reports and show feasibility of FMF algorithm application in 11-13+6 weeks screening in a clinical practice setting in our country.

Keywords: Ultrasound screening, aneuploidy, first trimester, nuchal translucency.



INTRODUCCIÓN

Han pasado más de 20 años desde la primera publicación que dio a conocer la relación existente entre el incremento de la translucencia nuchal (TN) en el primer trimestre y la presencia de aneuploidías fetales⁽¹⁾. A partir de esa fecha numerosos estudios en gestantes de alto riesgo han confirmado esta asociación⁽²⁻⁴⁾. En los primeros estudios se evaluó la TN mediante un punto de corte fijo^(2,5); pero después se observó que la TN se incrementa con la edad gestacional y se concluyó que era más apropiado usar una curva de valores de referencia respecto de la longitud cráneo-caudal (LCC) del feto⁽⁶⁾. Por último, la adopción de un modelo matemático que une el riesgo asociado a la TN con el riesgo dependiente de la edad materna y de los marcadores bioquímicos séricos PAPP-A y beta-hCG libre permitió desarrollar un eficiente método de tamizaje de aneuploidías en el primer trimestre⁽⁷⁾, cuyo objetivo es identificar un grupo de riesgo donde es más probable hacer el diagnóstico de aneuploidías mediante el estudio citogenético de material fetal, disminuyendo así la frecuencia de procedimientos invasivos. Sin embargo, para alcanzar los niveles de sensibilidad y especificidad publicados en la literatura, la adopción de este modelo en la práctica clínica exige la estandarización de las mediciones de la TN, la definición de las medianas en la población de fetos no afectados y la determinación de los parámetros poblacionales de la TN (mediana y desviación estándar) en poblaciones de fetos normales y afectados⁽⁸⁾. La *Fetal Medicine Foundation* (FMF) ha establecido una técnica estándar para la medición de la TN y otros marcadores ecográficos en el primer trimestre^(9,10), que permite un adecuado nivel de reproducibilidad intra e inter-observador, con un mínimo de variabilidad, así como un proceso de formación y acreditación de competencias y auditoría externa para garantizar un control de calidad periódico de las mediciones, factor que ha sido señalado como determinante por las diversas publicaciones que han evaluado la eficacia de las diferentes técnicas de tamizaje prenatal de aneuploidías descritas hasta la fecha⁽¹¹⁻¹⁶⁾. Asimismo, el algoritmo propuesto por la FMF se basa en la definición de medianas poblacionales obtenidas del estudio de cientos de miles de pacientes^(7,9) y emplea un instrumento estadístico o software para el cálculo del riesgo individualizado en cada caso.

En el Perú, la medición de la TN en el primer trimestre fue rápidamente incorporada a la práctica clínica. En 1999, Quispe y col. publicaron una serie donde se logró reproducir esta asociación

entre el aumento de la TN y el diagnóstico de aneuploidías observada a nivel mundial⁽¹⁷⁾. Sin embargo, desde esa fecha hasta ahora no existen referencias nacionales sobre la aplicación de un tamizaje ecográfico sistemático de aneuploidías en el primer trimestre aplicado sobre una población específica, ni siquiera a nivel institucional. A pesar que la TN se ha convertido prácticamente en una rutina en la evaluación ecográfica en el primer trimestre de la gestación, en la mayoría de los casos la técnica empleada para la medición no se ajusta al estándar de la FMF y no se usa esta información para el cálculo del riesgo individualizado, integrando la edad materna a los marcadores ecográficos; es decir, no se realiza un verdadero tamizaje prenatal, ya que el objetivo de cualquier estrategia de tamizaje es identificar grupos de riesgo a través de la cuantificación del mismo. Inclusive, se sigue prefiriendo la vía de abordaje transvaginal, tal como lo muestra un reciente trabajo de tesis realizado en el Instituto Materno Perinatal (IMAPE)⁽¹⁸⁾, a pesar que la literatura refiere que la tasa de consecución de la medición por esta vía es bastante menor⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Los objetivos del presente trabajo son comunicar nuestra experiencia en la aplicación del algoritmo de la FMF en el tamizaje prenatal de aneuploidías en el primer trimestre en una población no seleccionada de pacientes de una clínica privada, determinar la distribución de la curva de las mediciones de la TN encontradas comparada con el esperado, señalar las características de las pacientes con un resultado de tamizaje positivo y determinar en nuestra muestra la mejor vía de abordaje para la consecución del estudio ecográfico completo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal de las pacientes atendidas en el Servicio de Medicina Fetal de la Clínica Santa Isabel, entre el 1 de marzo del 2012 y el 24 de setiembre del 2012, para evaluación de tamizaje de aneuploidías del primer trimestre (11-13+6 semanas), usando el algoritmo propuesto por la FMF. Los criterios para inclusión fueron embarazo viable, único o múltiple, de 11-13+6 semanas de edad gestacional y con una medida de LCC del feto entre 45,0 y 84,0 mm. En cada paciente se consignó la edad materna, el origen étnico, peso, talla, paridad, estatus de fumadora, antecedente de un feto con aneuploidía en un embarazo previo, la forma de concepción (espontánea o por técnicas de reproducción asistida) y la fecha de última regla (FUR) para determinar la edad gestacional. Se realizó la medición



ecográfica de la TN, en cada caso ajustándose al protocolo de evaluación establecido por la FMF (figura 1), usando de preferencia la vía transabdominal, y la vía transvaginal solo cuando no fuese posible obtener la medida. Además, se evaluó los marcadores ecográficos secundarios: hueso nasal (HN), Doppler del ductus venoso (DV), presencia de reflujo en la válvula tricúspide (RT) y medida del ángulo facial (AF); y se realizó una valoración exhaustiva de la morfología fetal en busca de alteraciones estructurales, y la evaluación de la placenta, líquido amniótico y cordón umbilical.

Los estudios ecográficos fueron realizados en un equipo Voluson E8 de General Electric Medical Systems, Zypft, Austria. Todos los exámenes fueron efectuados por especialistas certificados por la FMF, en competencia para la evaluación de la TN y marcadores secundarios.

En algunos casos y de acuerdo al criterio del médico tratante se determinó también los marcadores bioquímicos PAPP-A y beta-hCG libre, mediante la técnica de electroquimioluminiscencia, usando el equipo Roche-Elecsys Systems aprobado por la FMF. Con los valores obtenidos se determinó los múltiplos de la mediana (MoM) en cada caso específico y se calculó el riesgo como un factor adicional.

Para el cálculo del riesgo de aneuploidías, determinación de las curvas de distribución de la TN y análisis estadístico de la muestra se usó el software *The First Trimester Screening Program versión 2.3.2_12* de Astraia Software gmbh, Munich, Alemania. Se determinó el punto de corte de 1:100 o superior para definir el grupo con riesgo alto de presentar un feto portador de aneuploidía, de acuerdo a las recomendaciones

Figura 1. Vista medio-sagital de la cabeza fetal usada para la medición de la TN de acuerdo a la técnica estándar descrita por la FMF.



de la FMF, y se realizó el cálculo individualizado para las trisomías 21, 18 y 13.

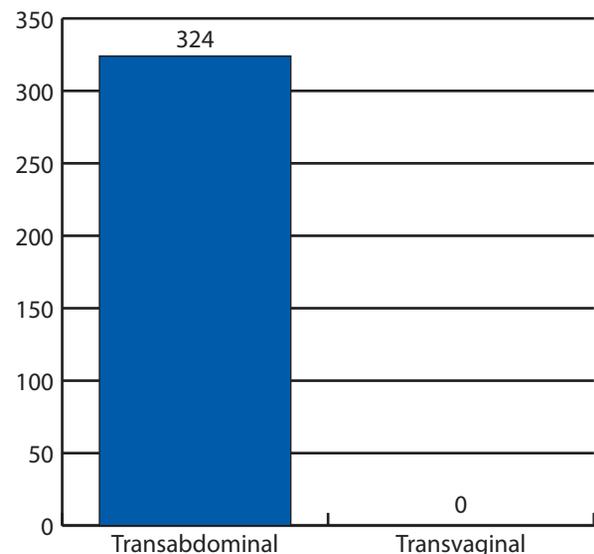
En todos los casos se obtuvo un valor de riesgo integrando edad materna y marcadores ecográficos TN y marcadores secundarios; y en los casos en los que se realizó la determinación de los marcadores bioquímicos en suero materno, estos fueron usados como un factor adicional para el cálculo del riesgo.

RESULTADOS

Se evaluó un total 336 gestantes durante el periodo estudiado, de las cuales 12 fueron excluidas por no cumplir con los criterios de inclusión de edad gestacional y LCC para realizar el análisis de riesgo. En las 324 pacientes restantes se determinó la LCC y la TN, además de los marcadores ecográficos secundarios HN, DV, RT y AF, en 100, 99,6, 100 y 94,4% de los casos respectivamente. El 100% de las evaluaciones se realizó por vía transabdominal (figura 2). En 19 pacientes se determinó además los marcadores bioquímicos PAPP-A y beta hCG libre, los que fueron usados para el análisis combinado del riesgo en cada caso. Ninguna paciente tuvo antecedente de aneuploidía en un embarazo previo.

La mediana de edad de las pacientes fue 33,3 años (19 a 44 años; DS: $\pm 4,75$), de las cuales 35,5% estuvo en el grupo de 35 o más años y 5,25% en el de 40 o más (tabla 1). La edad gestacional promedio en la que se realizó las evaluaciones fue 12 semanas 5 días ± 5 días y la

Figura 2. Vía de abordaje para medición de la TN en 324 pacientes consecutivas atendidas en el Servicio de Medicina Fetal de la Clínica Santa Isabel.





LCC promedio fue $65,68 \pm 8,90$ mm (45,2 a 84,0 mm).

La curva observada de los valores de la TN en relación a la LCC (figura 3) se ajustó a la ecuación cuadrática descrita por la FMF en un modelo de regresión:

$$\text{Log TN} = -0,3599 + (0,0127 \times \text{LCC}) - (0,000058 \times \text{LCC}^2)$$

Por su parte, la distribución de las medidas presentó una distribución normal (figura 4), la mediana con una desviación de 0,2 mm respecto al

Tabla 1. Distribución por grupos de edad en 324 pacientes consecutivas atendidas en el Servicio de Medicina Fetal de la Clínica Santa Isabel.

Edad (años)	n	%
< 20	2	0,6
20-24	19	5,9
25-34	188	58,0
35-39	98	30,3
≥ 40	17	5,3
Total	324	100,0

Figura 3. Curva observada de las mediciones de la TN en relación a la LCC fetal y distribución esperada de acuerdo al algoritmo de la FMF en 324 pacientes consecutivas atendidas en el Servicio de Medicina Fetal de la Clínica Santa Isabel.

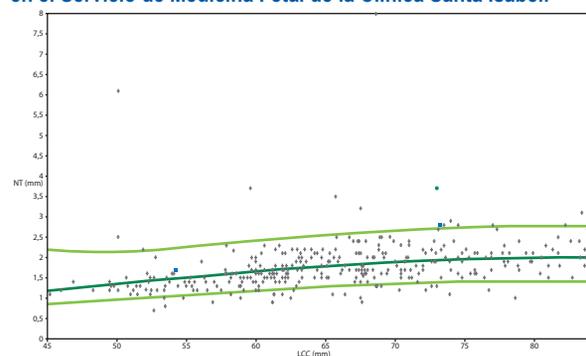
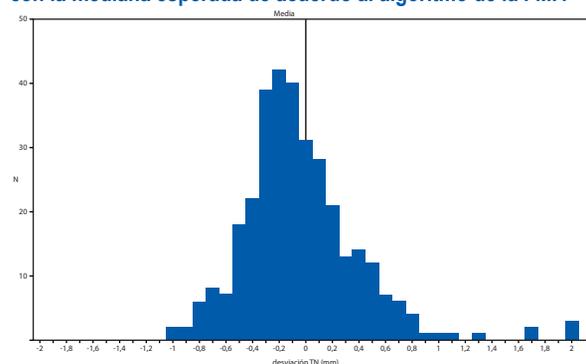


Figura 4. Distribución normal de las mediciones de la TN observadas en 324 pacientes consecutivas atendidas en el Servicio de Medicina Fetal de la Clínica Santa Isabel y su relación con la mediana esperada de acuerdo al algoritmo de la FMF.



esperado. El porcentaje de valores por encima de la mediana fue 43,3%. Se encontró 15 casos con TN mayor del percentil 95 (4,6%) y 5 casos con $\text{TN} \geq 3,5$ mm (1,2%). En cuanto a los otros marcadores ecográficos estudiados, HN estuvo ausente en 3 casos (0,9%), DV anómalo 0 casos, RT presente en 4 casos (1,5%) y AF por encima del percentil 95 en 11 casos (3,6%). Se halló además tres fetos con anomalías ecográficas estructurales: uno con higroma quístico, el segundo con una combinación de higroma quístico, hidropesía fetal, defecto del septum atrioventricular y restricción de crecimiento, y por último un caso con megavejiga.

El análisis estadístico del riesgo de aneuploidía mostró un valor por encima del punto de corte establecido de 1:100 en 10 casos para trisomía 21 y en un caso para trisomía 13; en este último, los hallazgos fueron HN ausente, taquicardia fetal y bioquímica anormal.

De estos 11 casos se realizó el estudio citogenético confirmatorio en tres pacientes, mediante biopsia de vellosidades coriales (BVC) en dos casos y amniocentesis en el otro. Los resultados obtenidos fueron un cariotipo femenino normal, una trisomía 18 y una trisomía extra-estructural o 'cromosoma marcador' (47XY+mar). Los dos casos de cariotipo anormal terminaron en aborto más de 2 semanas después del procedimiento invasivo, por lo que resulta improbable que la pérdida fuera debida a este. El otro caso con cariotipo normal continúa su embarazo a la fecha.

DISCUSIÓN

El tamizaje o screening de aneuploidías, principalmente trisomía 21, constituye en la actualidad un estándar en la atención prenatal de rutina y la literatura respalda la aplicación sistemática y universal de diferentes estrategias de detección basadas en la bioquímica materna y en la evaluación de marcadores ecográficos específicos⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Las guías del *National Institute for Clinical Excellence* del Reino Unido establecen que una prueba que tenga al menos una tasa de detección (TD) de 75% con una tasa de falsos positivos (TFP) de 3% debe ser ofrecida a toda gestante como parte de su cuidado prenatal normal^(15,16).

Combinando la edad materna con la TN obtenemos una TD de 75% y TFP de 10%⁽²²⁾; si a esto agregamos marcadores bioquímicos, la TD es de 90% y la TFP de 5%⁽²³⁾, y si a esto le agregamos otros marcadores ecográficos, la TD puede ser tan alta como 97% para una TFP de 2,5%⁽²⁴⁾. Sin embargo, lograr la aplicación clínica de la TN



implica una adhesión a la técnica de medición establecida por la FMF^(9,10). Asimismo, para la evaluación de cada uno de los resultados se requiere la estandarización de las mediciones de la TN, la definición de las medianas en la población de fetos no afectados, y la determinación de los parámetros poblacionales de la TN (mediana y desviación estándar) en poblaciones de fetos normales y afectados⁽⁶⁾. Los valores de referencia más apropiados para cada población es un tema de continua revisión. La FMF propone un algoritmo basado en la determinación de un conjunto de medianas de uso universal, obtenidas a partir del análisis de cientos de miles de casos, donde la observación de un protocolo estricto procura que todos los operadores realicen la medición de la TN exactamente en la misma manera⁽²⁵⁾. En contraposición a esto, las comunicaciones de los estudios SURUSS y FASTER defienden la superioridad de establecer medianas específicas para cada centro o incluso para cada operador^(11,13), aunque esto plantea el problema logístico de crear una base de datos lo suficientemente significativa para tener validez y además contar con los recursos necesarios, humanos y técnicos, para realizar un análisis estadístico complejo. En el presente trabajo encontramos que la distribución de las mediciones de la TN obtenidas en nuestra población se ajustó en forma bastante fiel a la curva establecida por el algoritmo de la FMF, con una leve desviación en la mediana con respecto a lo esperado y con un porcentaje de datos por encima de la curva muy cercano al 5% teórico.

Es importante recordar que, ya sea que se use un patrón de referencia universal o individualizado, todos los autores concuerdan en la necesidad de un control continuo de la calidad de las mediciones. De acuerdo al posicionamiento del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG), el tamizaje del primer trimestre solo debe realizarse si existen programas apropiados para el entrenamiento ecográfico y para el control de calidad periódico⁽¹⁴⁾. De esta manera se evita los sesgos derivados de la apreciación subjetiva basada únicamente en la experiencia individual de cada operador, por más experimentado que sea. En nuestra serie, todas las mediciones fueron realizadas por ecografistas acreditados por la FMF, lo que al parecer explica la homogeneidad de nuestras observaciones.

Un aspecto importante a destacar es que todas las mediciones fueron obtenidas por ecografía transabdominal, lo cual concuerda con lo publicado en la literatura, que muestra porcentajes superiores al 95%^(9,10). A diferencia nuestra, un reciente trabajo de tesis⁽¹⁸⁾ realizado en el país,

en el IMAPE, examinó 329 pacientes mediante ecografía transvaginal para la determinación de la TN, lo cual llama la atención por tratarse de un hospital de referencia y un centro de formación de especialistas, y muestra que en nuestro medio aún se considera a la ecografía transvaginal como la primera opción para realizar la determinación de la TN, en contra de lo señalado por la literatura mundial, que menciona que las tasas de consecución de la medida es menor por esta última que por la vía transabdominal⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Aunque el tamaño de nuestra muestra aún es insuficiente para evaluar los resultados del tamizaje en términos de TD y TFP, podemos mencionar que de acuerdo a la distribución etaria se esperaba 1,3 casos de trisomía 21 y lo mismo de otras aneuploidías. En este periodo se realizó el diagnóstico prenatal de un caso de trisomía 18 y un caso de trisomía extra-estructural (ESAC). Lamentablemente, la mayoría de las pacientes con un resultado de tamizaje positivo (8 de 11) rehusó hacerse un procedimiento invasivo y optaron en su mayoría por una 'segunda opinión' fuera de la institución que pudiese ser más favorable para su caso. Esto consideramos es un proceso relacionado con la falta de un conocimiento real de lo que significa el tamizaje prenatal de aneuploidías, aún dentro de la comunidad médica, incluso en aquellos que se dedican al ultrasonido, y que implica la necesidad de un cambio de viejos paradigmas que ayuden a establecer una base conceptual fundamentada en la evidencia científica disponible y no en opiniones personales, que sirva para evitar la desorientación que sufren las pacientes en estos casos ante el dilema de recibir opiniones disímiles.

Punto aparte merece la observación de un alto porcentaje de pacientes en el grupo de 35 y más años (35,5%), que no creemos que responda exclusivamente a la estructura de nuestra población sino que posiblemente tiene que ver también con que de alguna manera las pacientes de más riesgo fueron orientadas por sus médicos tratantes al Servicio de Medicina Fetal de la clínica en lugar de hacerse una ecografía de rutina, lo cual puede significar sin duda un tipo de sesgo. Por otro lado, la determinación de marcadores bioquímicos maternos en nuestra serie aún representa un número muy reducido para el análisis, pero resulta promisorio que ya algunos médicos vean la posibilidad de realizar en nuestro medio el tamizaje combinado en el primer trimestre, que de acuerdo a diferentes estudios y metaanálisis ha demostrado hasta el momento la mayor efectividad diagnóstica de todas las estrategias disponibles⁽¹¹⁻¹⁶⁾.



Consideramos que nuestras observaciones representan un aporte inicial en la normalización de la metodología de tamizaje prenatal de aneuploidías en el primer trimestre en nuestro país. Nuestros resultados muestran que es factible la aplicación de un protocolo estándar de evaluación respaldado por la evidencia científica en un entorno de actividad clínica. Creemos que son necesarios estudios nacionales de base poblacional para poder evaluar el impacto de esta tecnología en el diagnóstico prenatal de trisomía 21 y otras aneuploidías en nuestro medio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet*. 1990;336:1133.
2. 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.
3. Nadel A, Bromley B, Benacerraf BR. Nuchal thickening or cystic hygromas in first-and early second-trimester fetuses: prognosis and outcome. *Obstet Gynecol*. 1993;82:43-8.
4. Savoldelli G, Binkert F, Achermann J, Schmid W. Ultrasound screening for chromosomal anomalies in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn*. 1993;13:513-8.
5. Pandya PP, Goldberg H, Walton B, Riddle A, Shelley S, Snijders RJ, et al. The implementation of first-trimester scanning at 10-13 weeks' gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;5:20-5.
6. 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.
7. Pandya PP, Santiago C, Snijders RJ, Nicolaides KH. First trimester fetal nuchal translucency. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1995;7:95-102.
8. Ramos D, Santiago JC, Castillo MJ, Montoya F. Translucencia nuchal. *Clin Invest Gin Obst*. 2005;32(2):54-60.
9. Snijders RJM, Nicolaides KH. Ultrasound markers for fetal chromosomal defects. Carnforth, UK: Parthenon Publishing; 1996.
10. Nicolaides KH. The 11-13+6 weeks scan. The Fetal Medicine Foundation, London, 2004.
11. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess*. 2003;7:1-77.
12. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS for Down's syndrome associated pregnancy. *Ann Clin Biochem*. 1990;27 Pt 5:452-8.
13. Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Use of overall population, center-specific, and sonographer-specific nuchal translucency medians in Down syndrome screening: Which is best? (Results from the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:S232.
14. ACOG Committee Opinion #296: First-trimester screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2004;104:215-7.
15. National Down's Syndrome Screening Programme for England (2004) Antenatal screening-working standards. NHS.
16. NICE (2008) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence (NICE). Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. London: RCOG Press.
17. Quispe J, Almandoz A, Michelena MQ. Translucencia nuchal fetal, un marcador de alteraciones cromosómicas en el primer trimestre. *Rev peru obstet ginecol*. 1999;45(3):183-6.
18. Mejía JD. Translucencia nuchal fetal en gestaciones únicas entre las 11-13+6 semanas, Instituto Nacional Materno Perinatal-año 2009 (Tesis de Especialista en Gineco-Obstetricia). Lima-Perú: UNMSM. 2011:37 pp.
19. Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102:381-5.
20. Braithwaite JM, Kadir RA, Pepera TA, Morris RW, Thompson PJ, Economides DL. Nuchal translucency measurement: training of potential examiners. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8:192-5.
21. Pandya PP, Altman DG, Brizot ML, Pettersen H, Nicolaides KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;5:334-7.
22. Snijders RJ, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;7(3):216-26.



23. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(4):313-21.
24. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod.* 2008;23(9):1968-75.
25. Snijders RJ, Thom EA, Zachary JM, Platt LD, Greene N, Jackson LG, et al. First trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:353-59.