

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRICIA I  
GINECOLOGIA

APORTACIONES DE LA ECOGRAFÍA DE LA SEMANA 12  
AL CONTROL GESTACIONAL EN GESTACIONES ÚNICAS.

ELENA SANZ DE GALDEANO ALEIXANDRE

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
Servei de Publicacions  
2011

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 10 de juliol de 2009 davant un tribunal format per:

- Dr. Ernesto Fabre González
- Dr. Vicente Serra Serra
- Dra. Nieves González González
- Dr. Antoni Borrell Vilaseca
- Dr. Alfredo Perales Marín

Va ser dirigida per:

Dr. José Juan Santonja Lucas

Dr. Francisco Tomás Bosch

Dr. Jesús Arastey Gil

©Copyright: Servei de Publicacions  
Elena Sanz de Galdeano Aleixandre

---

Dipòsit legal: V-4100-2011

I.S.B.N.: 978-84-370-8084-0

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA**

**Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología**

**“APORTACIONES DE LA ECOGRAFÍA DE LA SEMANA 12 AL  
CONTROL PRENATAL EN GESTACIONES ÚNICAS”**

**Tesis doctoral presentada por:**

**ELENA SANZ DE GALDEANO ALEIXANDRE**

**Para acceder al grado de Doctor en Medicina y Cirugía**

**Dirigida por:**

**Prof. Dr. José Juan Santonja Lucas  
Dr. Francisco Tomás Bosch  
Dr. Jesús Arastey Gil**

**VALENCIA, 2009**



*Para mi maestro Pepe Santonja, por su apoyo y enseñanzas.*

*Para Nacho, mi familia y mis amigos.  
Vosotros sabéis quiénes sois. Gracias por todo.*



# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	3
1.- El Síndrome de Down: importancia y características .....	3
2.- Origen del Síndrome de Down: el cromosoma 21 .....	3
3.- Formas genéticas de Síndrome de Down .....	5
3.1.- No disyunción en la meiosis .....	5
3.2.- Translocación robertsoniana no equilibrada .....	6
3.3.- Mosaicismo .....	11
4.- Breve historia del screening de Síndrome de Down .....	11
5.- La Translucencia Nucal: concepto y orígenes .....	14
6.- Fisiopatología de la Translucencia Nucal .....	16
7.- Sistemática en la medición de la Translucencia Nucal .....	17
8.- Eficacia de la Translucencia Nucal en el screening de cromosomopatías .....	19
9.- Pronóstico perinatal de gestaciones con TN aumentada y cariotipo normal .....	21
10.- Otros marcadores ecográficos de cromosomopatías .....	22
10.1.- Frecuencia cardíaca fetal .....	22
10.2.- Hueso nasal fetal .....	22
10.3.- Ángulo frontomaxilar .....	23
10.4.- Longitud de húmero y fémur .....	24
10.5.- Longitud del maxilar superior .....	25
10.6.- Longitud de las orejas .....	25
10.7.- Longitud cefalonalgá .....	25
10.8.- Algunas malformaciones precoces .....	25
10.9.- Volumen placentario .....	25
11.- Marcadores hemodinámicos de cromosomopatías .....	26
11.1.- Arteria umbilical .....	26
11.2.- Ductus venoso .....	26
11.3.- Regurgitación tricuspídea .....	27
<b>OBJETIVOS</b> .....	29
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	30
1.- Material: Obtención, programa y procesamiento primario .....	30
2.- Análisis estadísticos y de eficacia .....	32
3.- Procesamiento de eficacia y cálculo de riesgos .....	33
4.- Variabilidad de las mediciones ecográficas y precisión en el cálculo de la fecha probable del parto .....	36
5.- Translucencia Nucal aumentada con cariotipo normal .....	36
<b>RESULTADOS</b> .....	38
1.- Distribución temporal de las observaciones .....	38
2.- Características clínicas y ecográficas básicas .....	39
2.1.- Edad de las pacientes .....	39
2.2.- Longitudes cefalo-nalgá .....	41
2.3.- Diámetro biparietal .....	42
2.4.- Edad gestacional menstrual .....	43
2.5.- Edad gestacional ecográfica .....	45
3.- Caracteres relativos a la TN .....	45
3.1.- TN esperada o tipo .....	45
3.2.- TN medida .....	46
3.3.- Cocientes de Probabilidad .....	49
4.- Riesgos de Síndrome de Down .....	50
5.- Impacto sobre la detección de Síndrome de Down .....	53
5.1.- Características de los casos diagnosticados .....	53

5.2.- Eficacia de las diferentes estrategias de cribado.....	54
5.2.1.- Edad y Translucencia Nucal.....	54
5.2.2.- Aportaciones del cribado bioquímico del segundo trimestre.....	58
6.- Diferencias entre observadores.....	60
7.- Otras aportaciones de la ecografía en la semana 12 de gestación .....	75
7.1.- Precisión en el cálculo de la fecha probable del parto. ....	75
7.2.- Pronóstico perinatal de gestaciones con TN aumentada y cariotipo normal.....	84
7.2.1.- Pérdidas fetales e IVEs .....	84
7.2.2.- Malformaciones identificadas .....	85
7.2.3.- Partos pretérmino y recién nacidos de bajo peso. ....	86
7.2.4.- Patología gestacional .....	87
7.2.5.- Caracteres del parto .....	87
7.2.6.- Caracteres de los recién nacidos .....	88
7.2.7.- Ingresos en UCI neonatal y otros problemas de los recién nacidos .....	89
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>90</b>
1.- Condiciones previas.....	90
2.- Necesidad y diseño del programa de cribado .....	92
3.- La fiabilidad de las observaciones.....	97
4.- Reclutamiento de pacientes .....	98
5.- Caracteres de las pacientes: la edad .....	99
6.- Las medidas ecográficas: LCN, TN y DBP.....	99
7.- Múltiplos de la mediana y Likelihood Ratios.....	105
8.- Eficacia del programa de cribado .....	105
9.- Variabilidad entre observadores .....	106
10.- Predicción de la fecha del parto .....	109
11.- Pronóstico de gestaciones con Translucencia Nucal aumentada y cariotipo normal .....	110
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>112</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>114</b>
ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	115
ANEXO 2: INFORME DE ECOGRAFÍA.....	116
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>117</b>



# INTRODUCCIÓN

## 1.- El Síndrome de Down: importancia y características

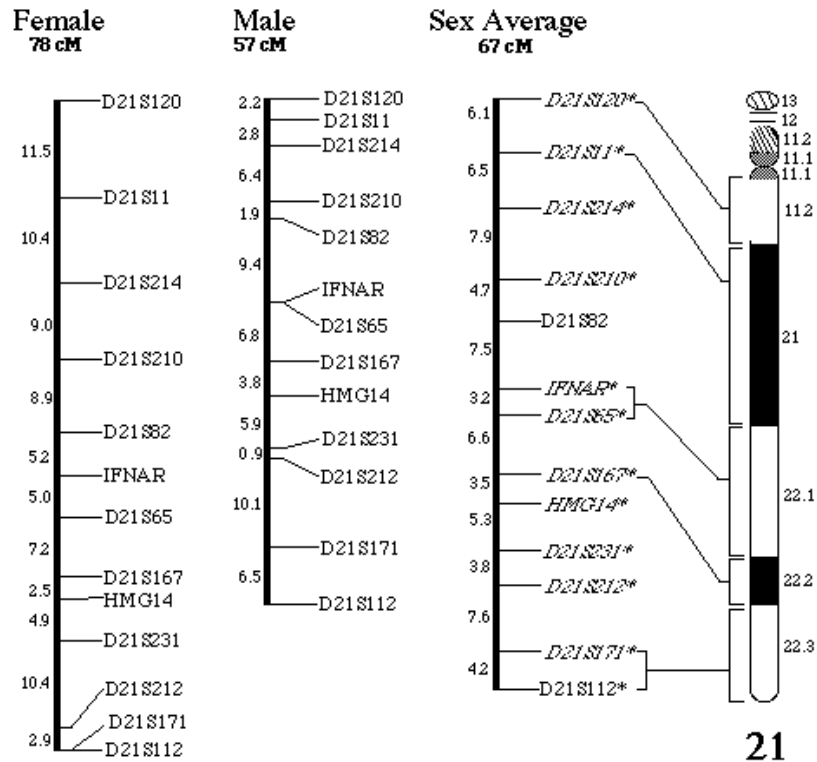
La detección del Síndrome de Down ha sido siempre el objetivo prioritario, aunque no el único, en el diagnóstico prenatal de cromosomopatías. Existen sobradas razones para ello. Por una parte, el Síndrome de Down constituye la anomalía cromosómica más frecuente en recién nacidos vivos, con una prevalencia de 1:600 nacimientos (19). Por otra parte, se trata de la causa más frecuente en nuestro medio de retraso mental moderado / severo. Asimismo, es importante tener en cuenta la elevada supervivencia postnatal de los individuos afectados, que además suelen asociar un variado rango de patologías, con lo que requieren un importante despliegue de recursos económicos, sociales y sanitarios (95, 190).

Los individuos con Síndrome de Down presentan una serie de rasgos fenotípicos muy característicos (78, 138): bajo peso al nacer, talla corta, hipotonía, orejas de implantación baja, ojos rasgados, macroglosia, nariz chata y pequeña, surco palmar, clinodactilia, pie en sandalia. También presentan con frecuencia algunas malformaciones como cardiopatías ( la más típica el canal atrio-ventricular común ), alteraciones digestivas ( atresia duodenal ), y otras como ventriculomegalia, hidropesía, malposición de los pies, etc. Y por último en estos individuos es más común la aparición de algunos problemas de salud como: mayor frecuencia de leucemia, déficits en vista y oído, patología tiroidea, problemas inmunológicos o instauración precoz de demencia senil de tipo Alzheimer.

## 2.- Origen del Síndrome de Down: el cromosoma 21

Las primeras personas en especular que el Síndrome de Down podría deberse a anomalías cromosómicas fueron Waardenberg y Bleyer en la década de 1930 (147). Pero no fue hasta 1959 que Jerome Lejeune y Patricia Jacobs, trabajando de forma independiente, determinaron por primera vez que la causa sería una trisomía del cromosoma 21. En los 3 años siguientes se describieron casos de Síndrome de Down debidos a translocación y mosaicismo.

Los avances en el estudio del genoma humano han permitido una detallada descripción del cromosoma 21 (208), tal como se aprecia en la **figura 1**.



**Figura 1: mapa genómico del cromosoma 21**

A medida que se ha ido descifrando el genoma humano, se ha intentado determinar cuáles son los genes del cromosoma 21 que causan la aparición de las características del Síndrome de Down. Tradicionalmente se ha pensado que para conseguir las alteraciones vistas en el Síndrome de Down sólo es necesario que se encuentre triplicada una pequeña porción del cromosoma 21, a la que se ha llamado Región Crítica del Síndrome de Down. Lo más probable es que esta Región no constituya una única zona localizada, sino varias áreas que no tienen necesariamente que estar juntas. Se cree que el cromosoma 21 está compuesto de 200 a 250 genes, pero sólo un pequeño porcentaje de ellos se encuentra involucrado en producir las características del Síndrome de Down. Algunos de estos genes conocidos son:

-Superóxido dismutasa ( SOD1) :su sobreexpresión podría causar envejecimiento precoz e inmunodepresión. Se especula sobre su papel en la aparición de defectos cognitivos y demencia senil de tipo Alzheimer de aparición precoz.

-COLGA1 : su sobreexpresión podría ser causa demalformaciones cardiacas.

-ETS2 : su sobreexpresión podría ser causa de anomalías esqueléticas.

-CAF1A : su sobreexpresión podría disminuir la síntesis de DNA.

-CBS : su sobreexpresión podría alterar el metabolismo y reparación del DNA.

-DYRK : su sobreexpresión podría ser la causa del retraso mental.

-CRYA1 : su sobreexpresión podría ser causa de cataratas.

-GART : su sobreexpresión podría interferir en la síntesis y reparación del DNA.

-IFNAR : su sobreexpresión podría interferir con el sistema inmunitario y con otros sistemas.

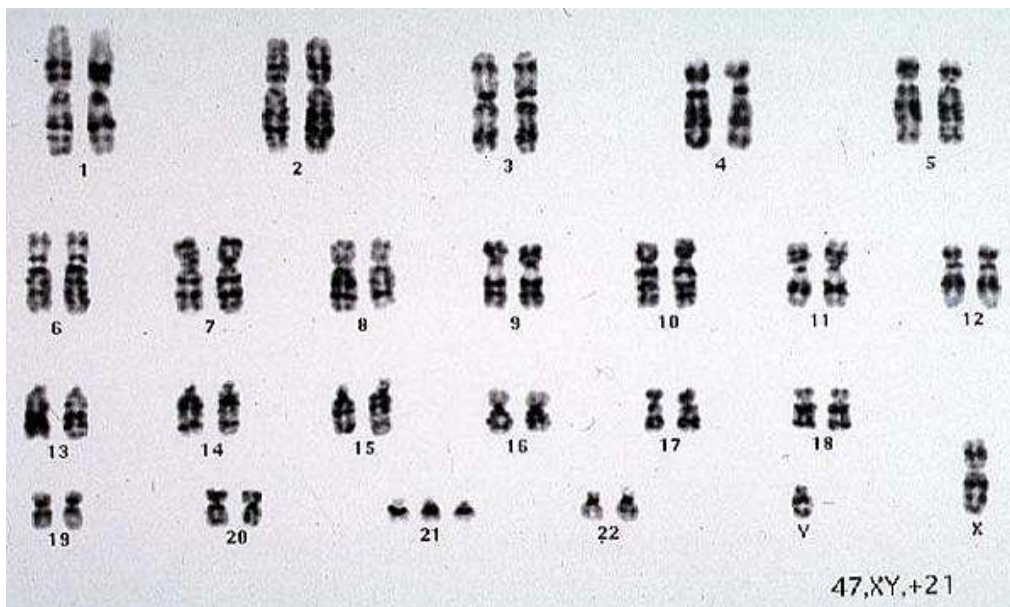
-Otros genes que se suponen implicados : APP, GLURS, S100B, TAM, PFKL, etc.

### 3.- Formas genéticas de Síndrome de Down

Existen tres mecanismos genéticos para la aparición de una trisomía 21 (121, 309):

#### 3.1.- No disyunción en la meiosis

Constituye la trisomía 21 propiamente dicha, en la que existe un cromosoma 21 entero extra (115, 251). Se da en el 95% de los casos. (Figura 2).



**Figura 2: cariotipo de una trisomía 21 por no disyunción en la meiosis.**

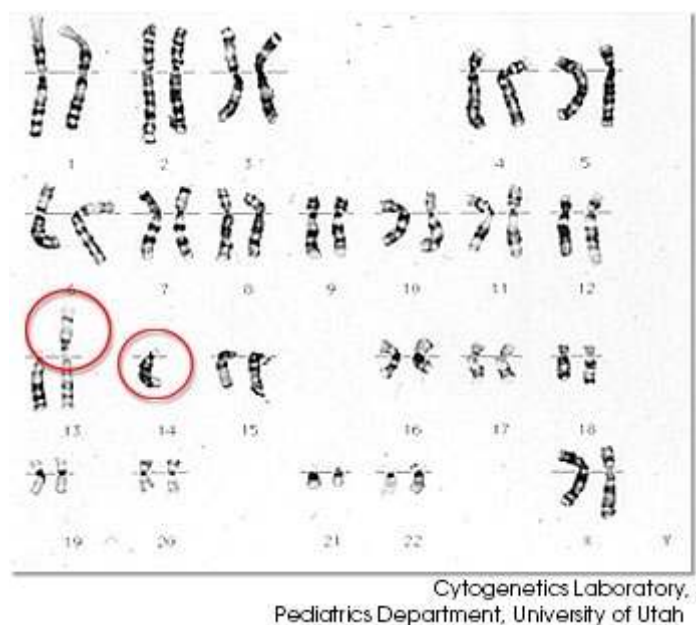
La mayoría de los errores en la meiosis que dan lugar a la aparición de una trisomía 21 son de origen materno (el 95%), y se correlacionan con la edad materna. De ellos, aproximadamente un 80% ocurren durante la meiosis I y un 20% durante la meiosis II. Alrededor del 5% de los fallos de disyunción en la meiosis que originan la trisomía 21 son de origen paterno, y se ha comprobado que no se correlacionan con la edad paterna (210).

Se ha comprobado que la existencia de un hijo con Síndrome de Down aumenta en un 0,75% la probabilidad de aparición de un Síndrome de Down en una gestación posterior (16).

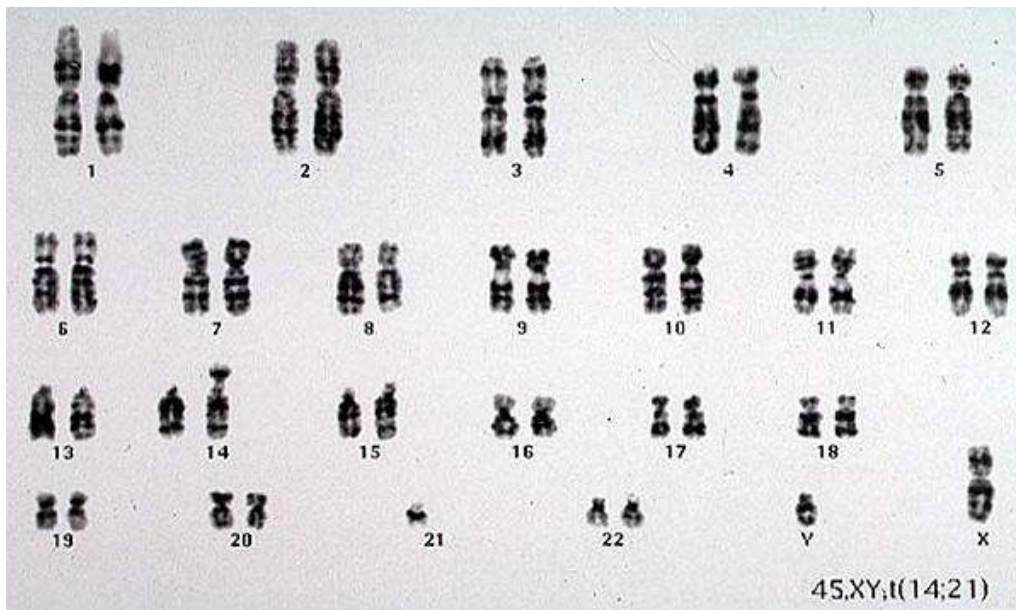
### 3.2.- Translocación robertsoniana no equilibrada

Constituye un 3-4% de los casos (244, 250). Una translocación robertsoniana es aquella que ocurre entre cromosomas acrocéntricos (13, 14, 15, 21 y 22), y en la que los brazos largos (q) de dos cromosomas acrocéntricos se fusionan a nivel del centrómero y los brazos cortos (p) de esos dos cromosomas se pierden. La pérdida de los brazos cortos no tiene repercusión ya que los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos no contienen material genético esencial.

Las translocaciones robertsonianas más frecuentes se producen entre los cromosomas 13 y 14, y entre los cromosomas 14 y 21. Una translocación robertsoniana puede ser equilibrada o no equilibrada. Un individuo con una translocación equilibrada tendría 45 cromosomas en todas sus células en lugar de 46, pero al no haber pérdida de material genético esencial ni presencia de material cromosómico extra se trataría de individuos completamente normales (portadores). (Figuras 3 y 4).

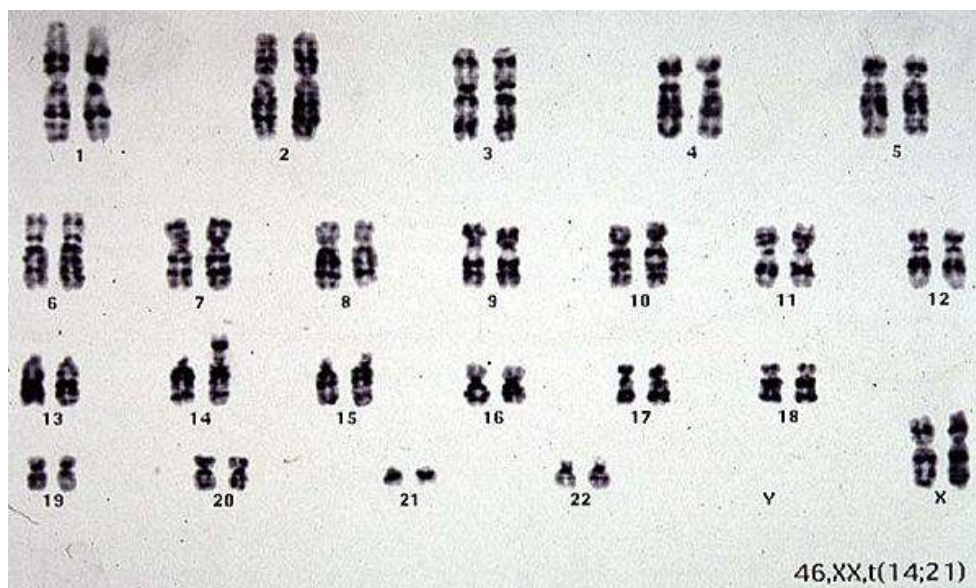


**Figura 3: cariotipo de una translocación robertsoniana equilibrada entre los cromosomas 13 y 14**



**Figura 4: cariotipo de una translocación robertsoniana equilibrada entre los cromosomas 14 y 21.**

Sin embargo, una translocación robertsoniana no equilibrada entre los cromosomas 13 y 14 daría lugar a un Síndrome de Patau; y entre los cromosomas 14 y 21, y los cromosomas 21 y 22, daría lugar a un Síndrome de Down.(Figura 5). Asimismo se puede producir un Síndrome de Down por una translocación robertsoniana no equilibrada entre las dos copias del cromosoma 21. (Figura 6). También se han descrito casos de Síndrome de Down por translocación robertsoniana no equilibrada entre los cromosomas 13 y 21, y 15 y 21. Este mecanismo de producción sería independiente de la edad materna. **(Figura 7).**



**Figura 5: cariotipo Down por translocación robertsoniana no equilibrada entre los cromosomas 14 y 21**

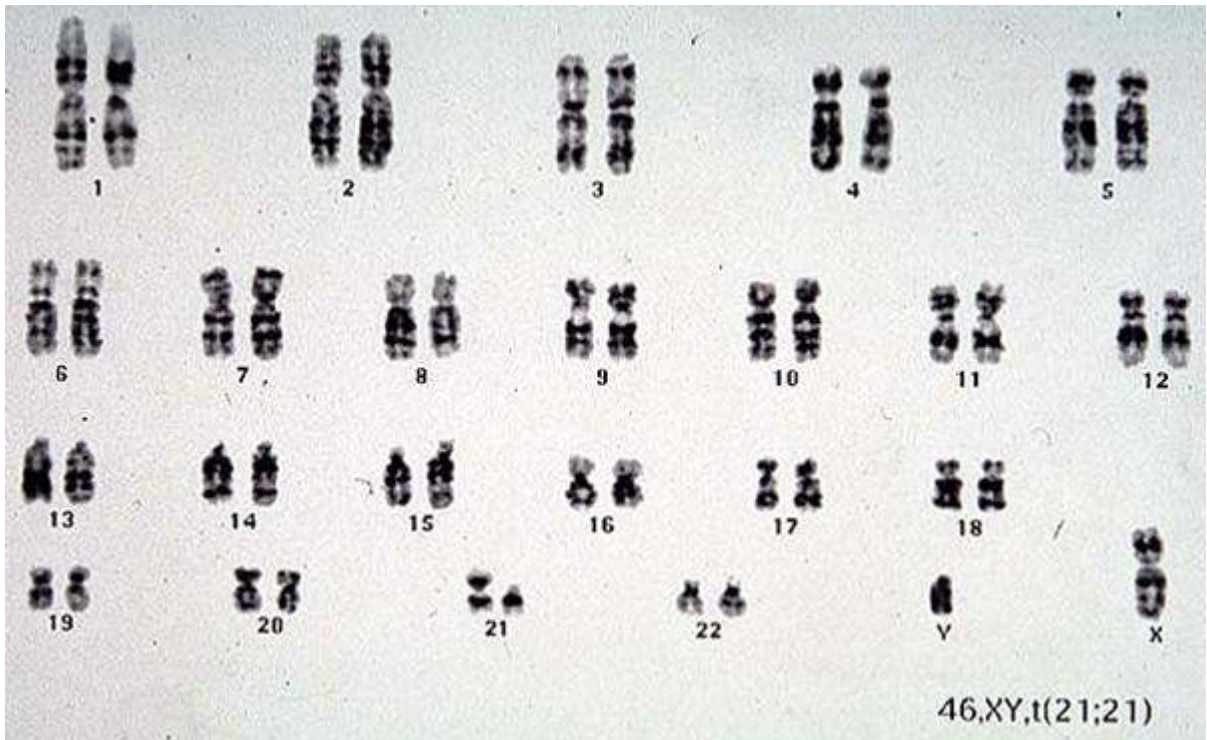


Figura 6: cariotipo Down por translocación robertsoniana no equilibrada entre las dos copias del cromosoma 21

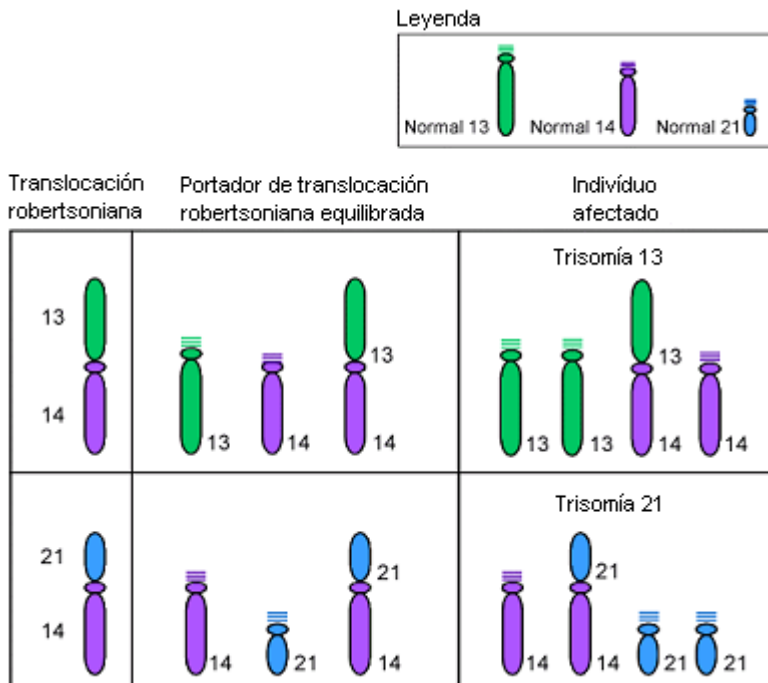
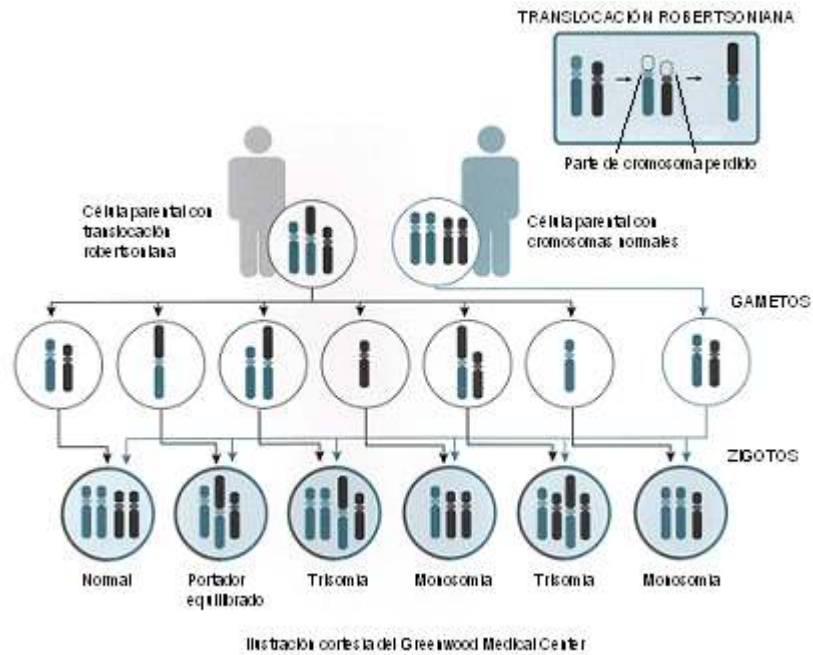


Figura 7: translocaciones robertsonianas equilibradas y no equilibradas

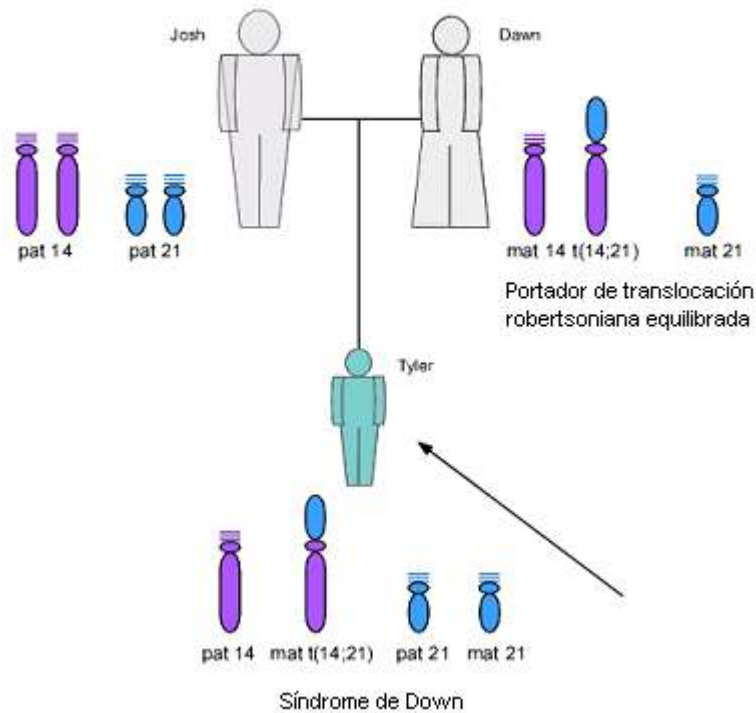
Cuando el Síndrome de Down se debe a una translocación no equilibrada, esa translocación puede aparecer de novo (en dos tercios de los casos) o ser heredada (en un tercio de los casos). En el caso de ser heredada, uno de los padres (más frecuentemente la madre) es portador de una translocación robertsoniana equilibrada.

Los diferentes gametos producidos por un individuo con una translocación robertsoniana equilibrada, y los cigotos creados tras la fecundación con un gameto normal, se muestran en la **figura 8**



**Figura 8: descendencia cuando uno de los padres es portador de una translocación robertsoniana equilibrada.**

El cigoto normal y el cigoto con la translocación equilibrada darán lugar a niños normales. Los cigotos no equilibrados tendrán una copia extra de un cromosoma entero (trisomía), o bien les faltará una copia de un cromosoma entero (monosomía). La mayoría de los cigotos no equilibrados no sobrevivirán, dando lugar a abortos precoces. A veces los cigotos trisómicos sobreviven, dando lugar a recién nacidos anormales. Un ejemplo de esto puede verse en la **figura 9**, donde la madre es portadora de una translocación robertsoniana equilibrada y el hijo resultante tiene Síndrome de Down.



**Figura 9: Síndrome de Down resultante de una madre con translocación robertsoniana equilibrada**

Así, los descendientes de un individuo con una translocación robertsoniana equilibrada pueden adscribirse a las siguientes situaciones: trisomía, monosomía, cromosómicamente normal y portador de la translocación.

Se ha comprobado que en el caso de translocación robertsoniana entre los cromosomas 14 y 21, cuando la portadora de la translocación es la madre la probabilidad de que se produzca un Síndrome de Down en la descendencia es del 12-13%. En cambio, si es el padre el portador de la translocación la probabilidad de Síndrome de Down en la descendencia es del 3-5%. En el caso de una translocación robertsoniana entre los cromosomas 21 y 22, cuando la portadora de la translocación es la madre la probabilidad de Síndrome de Down en la descendencia es de un 10%, mientras que sólo es de un 2% si el portador es el padre. Y, por último, cuando uno de los padres (ya sea el padre o la madre) es portador de una translocación robertsoniana entre los dos cromosomas 21, la probabilidad de Síndrome de Down en la descendencia es del 100%.



### **3.3.- Mosaicismo**

Se da en un 1-2% de los casos. El mosaico se produce cuando ocurre una disyunción del cromosoma 21 en una de las divisiones celulares iniciales después de la fecundación, dando lugar a la mezcla de dos líneas celulares distintas en el mismo individuo: una línea celular con trisomía 21 y otra línea celular normal. Otro mecanismo alternativo para la producción del mosaico sería que un feto con trisomía 21 podría perder el cromosoma 21 extra en sólo algunas células. Así, en los Síndromes de Down producidos por mosaicismo existiría una correlación con la edad materna.

Aquí también la existencia de un hijo con Síndrome de Down aumentaría en un 0,75% la probabilidad de que apareciera otro Síndrome de Down en un embarazo posterior (16).

## **4.- Breve historia del screening de Síndrome de Down**

La demostración, por parte de Steele y Berg en 1966, de que la constitución cromosómica del feto podía ser determinada mediante el análisis de las células cultivadas de líquido amniótico y obtenidas mediante amniocentesis, abrió un importante camino en el diagnóstico prenatal y constituye, aún hoy en día, el principal método diagnóstico prenatal de las cromosomopatías, junto con el cariotipo obtenido por biopsia corial y el conseguido en sangre fetal mediante funiculocentesis. En 1967 se diagnosticó la primera cromosomopatía por amniocentesis y al año siguiente, en 1968, el primer caso de Síndrome de Down (95).

Durante los años 70 se generalizó el uso de amniocentesis para el diagnóstico de cromosomopatías. Ya que la amniocentesis lleva asociado un riesgo de pérdidas fetales del 0,5-1% no resultaba ético ni rentable desde el punto de vista diagnóstico o económico realizarla a toda la población (141, 179, 180, 185). Inicialmente, el criterio utilizado para calificar a las gestantes como de alto riesgo de cromosomopatías (y por tanto susceptibles de prueba invasiva) fue una edad materna igual o mayor de 35 años. Ya estaba demostrado el aumento en la prevalencia de las trisomías 21, 18 y 13 con la edad materna (no así el Síndrome de Turner y las triploidías) (45, 71, 179, 180, 185, 259) (**figura 10**), y también la disminución de la prevalencia de todas las cromosomopatías en relación inversa a la edad gestacional (debido a la alta tasa de letalidad intrauterina de estas patologías) (17, 68, 45, 146, 235) (**figura 11**).

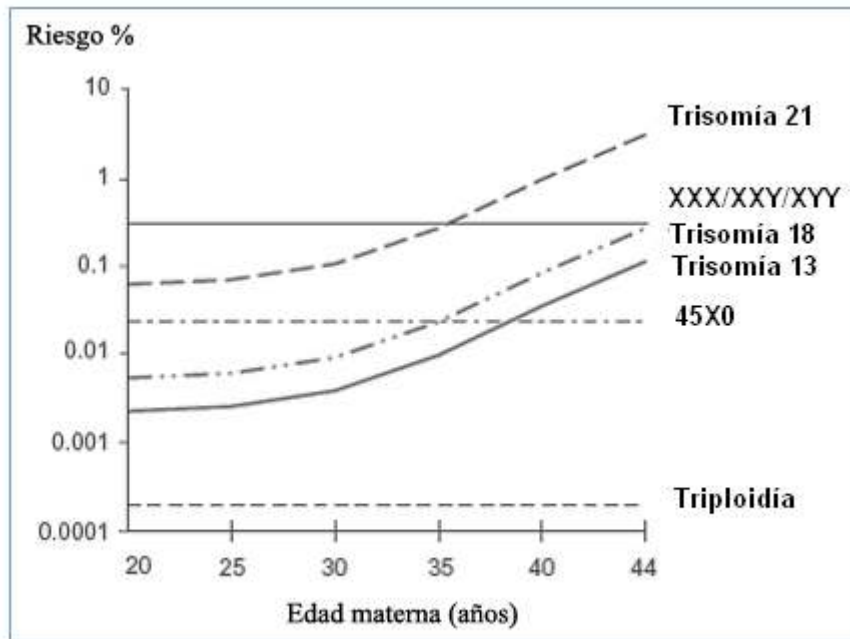


Figura 10: riesgo de cromosopatías en función de la edad materna.

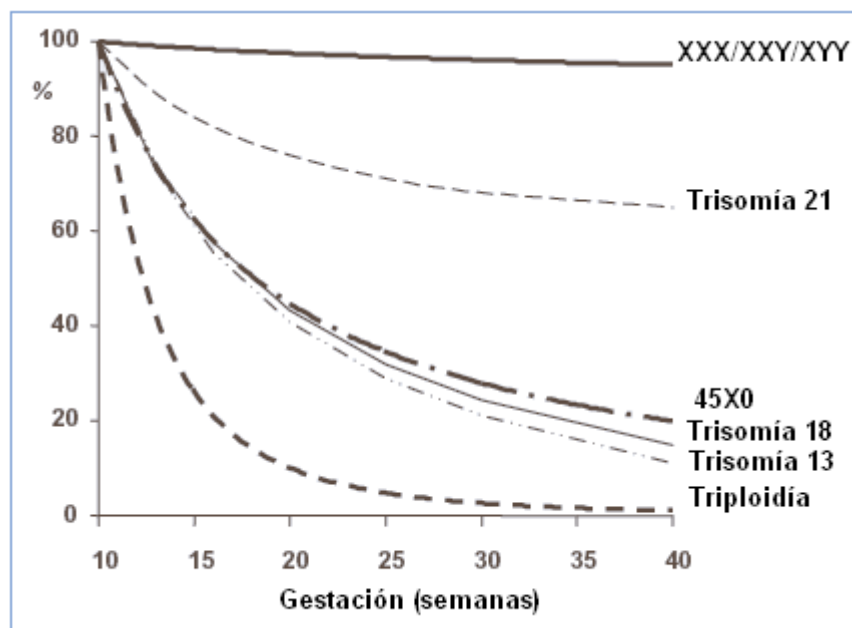


Figura 11: riesgo de anomalías cromosómicas en función de la edad gestacional

Así, este grupo de gestantes de más de 34 años constituía en aquel momento el 5% de la población de gestantes. De esta manera, con una tasa de pruebas invasivas (TPI) del 5% se conseguía diagnosticar un 30% de los Síndromes de Down, ya que si bien la trisomía 21 es más prevalente en este grupo de edad las mujeres más jóvenes tienen más embarazos, por lo que el 70% de los Síndromes de Down ocurren en gestantes de menos de 35 años.

Con el paso del tiempo, y debido a diversos factores económicos, sociales y culturales, las características de la población de gestantes fueron cambiando. Por una parte aumentó la solicitud de métodos de diagnóstico prenatal por parte de gestantes menores de 35 años, y por otra también se incrementó de forma importante el número de mujeres que quedaban embarazadas después de los 34 años. Actualmente, las gestantes de más de 34 años constituyen más de un 15% de la población total de gestantes, lo cual obligó a un cambio en los criterios de indicación de pruebas invasivas para intentar mantener una TPI del 5%.

Desde mediados de los años 70 se hallaba ampliamente instaurada la determinación de alfafetoproteína (AFP) en suero materno en el segundo trimestre de gestación para el cribado de defectos del tubo neural (DTN) (95). De forma casual, en 1984 Merkatz y cols observaron una relación entre valores disminuidos de AFP sérica materna y la presencia de Síndrome de Down (3, 72). Posteriormente se fueron describiendo alteraciones de otros marcadores bioquímicos en el segundo trimestre que se relacionaron directamente con la aparición de Síndrome de Down (aumento de HCG y  $\beta$ -HCG, disminución de estriol no conjugado, aumento de inhibina A, aumento de otros marcadores en orina como el fragmento  $\beta$ -core de la HCG y la HCG hiperglicosilada). La combinación de estos marcadores bioquímicos del segundo trimestre con la edad materna permitía calcular un riesgo de Síndrome de Down individualizado para cada gestante, manteniendo la TPI en un 5%. A partir de 1988 ya se hallaba bien implantado en la práctica clínica el triple test: edad + AFP +  $\beta$ -HCG + estriol no conjugado (uE3) (102, 155, 229, 249, 294, 302, 304). Se obtiene así una tasa de detección (TD) del 60-65%. Se ha publicado que con la incorporación de la inhibina A (cuádruple test) la TD podría subir a un 75% (7, 305).

Paralelamente a la incorporación del screening bioquímico del segundo trimestre a la práctica clínica, durante los años 80 la importante mejora técnica en los aparatos de ecografía permitió la instauración de la ecografía dismorfológica, realizada usualmente entre las 19 y 22 semanas. Esto constituyó un importante avance en el diagnóstico de cromosomopatías, ya que supuso la búsqueda en la ecografía de la semana 20 de las malformaciones y marcadores ecográficos más frecuentemente asociados a las anomalías cromosómicas más prevalentes (124, 179, 180, 240, 294, 299). En el caso del Síndrome de Down, la más frecuente de todas, se buscarían malformaciones como cardiopatías, atresia duodenal o ventriculomegalia, y marcadores ecográficos como pliegue nucal aumentado, huesos largos cortos, intestino hiperecogénico, pielectasia renal o foco hiperecogénico intracardiaco. Poco a poco, la tendencia fue a desplazar el screening de Síndrome de Down al primer trimestre de gestación, con la búsqueda de marcadores ecográficos y bioquímicos en este periodo que permitieran adelantar el diagnóstico de Síndrome de Down. (69, 73, 295) A principios de los años 90 comenzó a resultar evidente que el marcador ecográfico más efectivo en el primer trimestre era la Translucencia Nucal (TN), en la cual se basa nuestro programa de detección de cromosomopatías.

## 5.- La Translucencia Nucal: concepto y orígenes

Todavía a finales de los años 80 pero con irrupción plena en la década de los 90, apoyándose en las exploraciones ecográficas previas a la realización de una biopsia corial a finales del primer trimestre, se observó que en la zona de la nuca de muchos fetos con trisomía 21, 18, 13 y Síndrome de Turner se produce un acúmulo de líquido que se muestra como una zona sonoluscente que acabaría denominándose “Translucencia Nucal” (TN) (40, 66, 122, 182, 231, 241, 254, 281). (Figuras 12, 13 y 14).



Figura 12: Translucencia Nucal ( TN ).

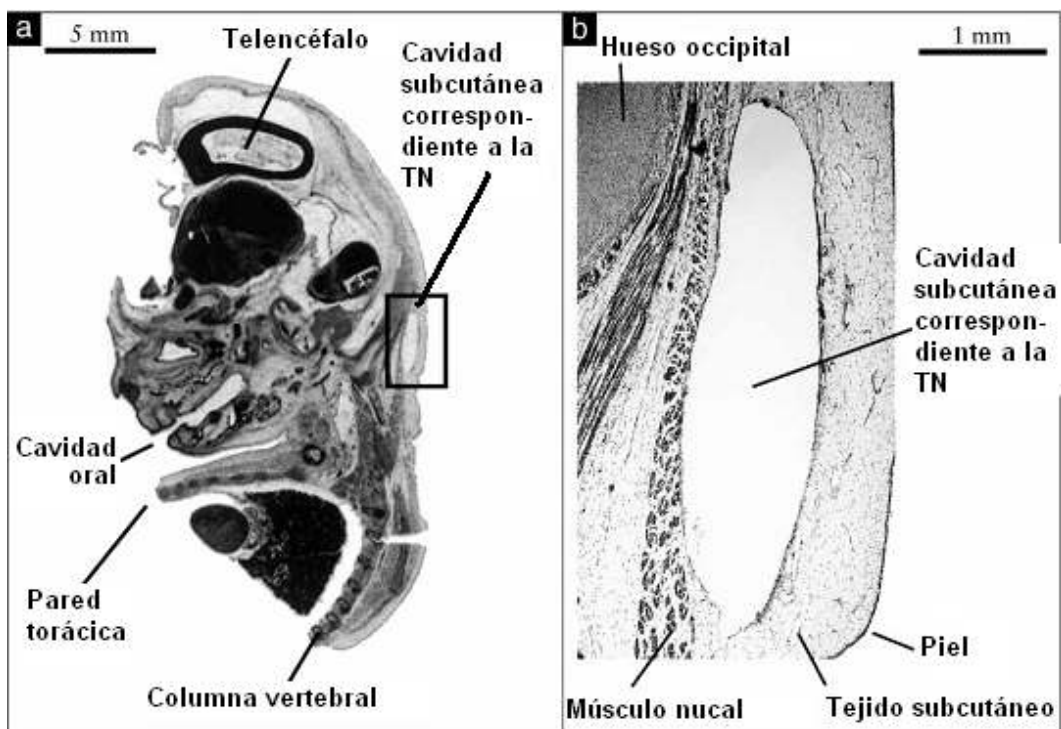
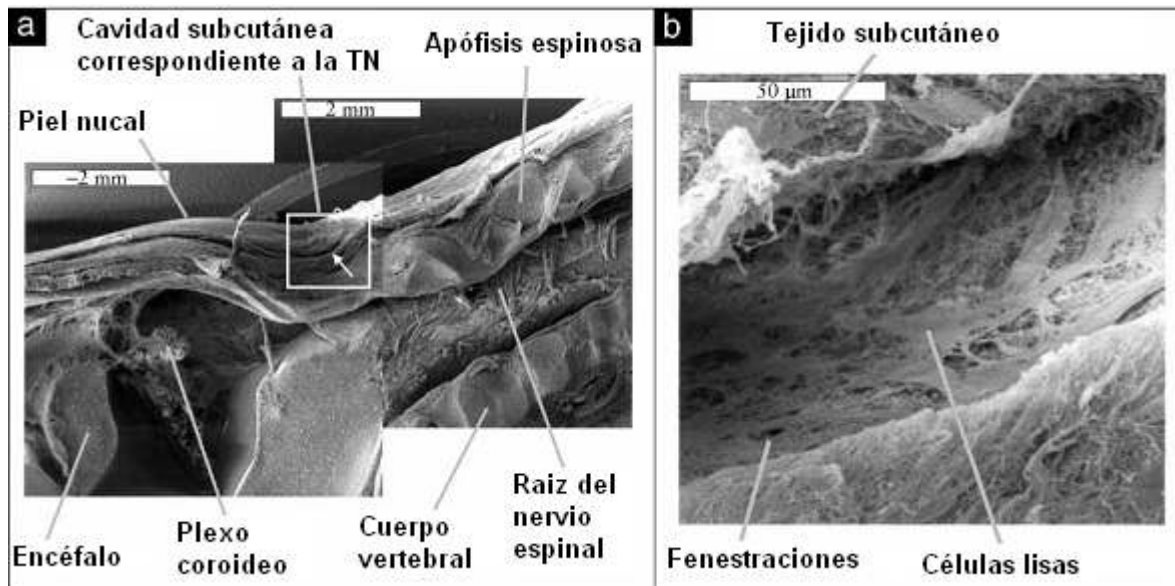


Figura 13: análisis histológico de la TN ( I ).



**Figura 14: análisis histológico de la TN ( II ).**

Los primeros estudios se realizaron sobre poblaciones de alto riesgo de cromosopatías (32, 40, 122, 182, 183, 203-205, 231, 282), pero ya en la segunda mitad de los años 90 aparecieron publicaciones con estudios sobre población general donde se demostró el valor de la TN en el despistaje del Síndrome de Down, de las trisomías 18 y 13 y del Síndrome de Turner (1, 2, 20, 50, 113, 133, 135, 139, 153, 154, 192, 206, 211, 218, 220, 239, 245, 256, 257, 258, 285, 287, 288, 325). Asimismo, se señaló que una TN con cariotipo normal podía estar asociada a malformaciones fetales (sobre todo cardiopatías, pero se han descrito todo tipo de malformaciones) y síndromes genéticos poco frecuentes, así como mal pronóstico perinatal (11, 13, 23, 25, 43, 90-92, 99, 101, 108, 114, 127-129, 151, 152, 159, 162, 165, 168, 171, 198, 219, 247, 248, 252, 253, 268-270, 310, 326).

Así pues, se entiende por TN una zona econegativa, producida por un acúmulo transitorio de líquido, que muestran de forma más o menos patente todos los fetos a nivel de la nuca entre la semana 9 y la 15 (46). El término TN se usa independientemente de si la colección de líquido es localizada y tabicada (como en el higroma quístico) o envuelve a todo el feto sin presentar tabiques (el clásico edema nuchal). Se ha demostrado que la prevalencia de cromosopatías, malformaciones y mal pronóstico de la gestación en general se relaciona con el espesor de la TN, pero no con su aspecto subjetivo. Esto facilita la realización de auditorías periódicas de los resultados (179, 180).

## **6.- Fisiopatología de la Translucencia Nucal**

Se han descrito varios mecanismos para explicar la aparición de una TN aumentada, los cuales serían (179, 180, 185):

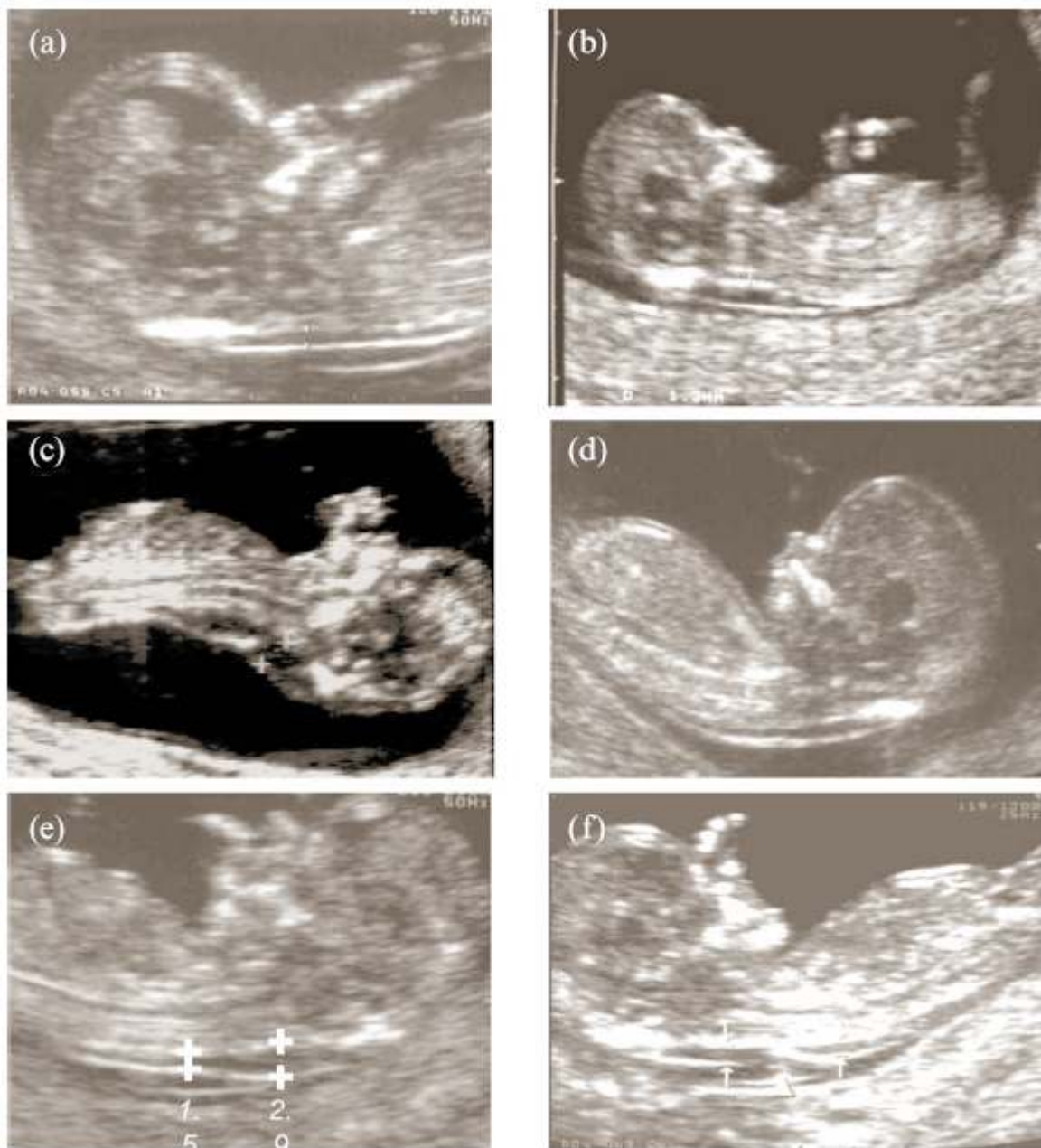
1. La existencia de malformaciones de corazón y grandes vasos (frecuentes por otra parte en las cromosopatías) que dan lugar a una insuficiencia cardíaca con un aumento de la precarga, lo cual favorece la retención de líquidos a nivel nucal (11, 90, 92, 99, 101, 114, 128, 129, 151, 152, 156, 219, 252, 253, 326).
2. Congestión venosa en cabeza y cuello fetal, causada por la compresión mediastínica que aparece en la hernia diafragmática congénita o en las displasias esqueléticas.
3. Alteración de la composición de la matriz extracelular y su capacidad para retener líquidos. Esto ocurre en el Síndrome de Down, en el cual por sobreexpresión génica a nivel del cromosoma 21 se produce un aumento en la producción de colágeno tipo 6, lo cual aumenta la retención de líquidos. También se explica así la asociación de una TN aumentada con algunos síndromes en que se producen alteraciones del metabolismo del colágeno (como la acondrogénesis tipo 2, el Síndrome de Nance-Sweeney o la osteogénesis imperfecta tipo 2), anomalías en los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (como la acondroplasia y la displasia tanatofórica), o una alteración en el metabolismo de los peroxisomas (como en el Síndrome de Zellweger).
4. Hipoplasia del drenaje linfático de la zona de la nuca, muy patente en el Síndrome de Turner (14). Se ha relacionado con la existencia en este síndrome de un déficit en la tirosín-kinasa BMX.
5. Anemia e hipoproteinemia fetal, que podrían explicar algunos casos de aumento de la TN en infecciones fetales por el parvovirus B19.

## **7.- Sistemática en la medición de la Translucencia Nucal**

Existen una serie de convenciones a la hora de medir la TN. Actualmente se acepta a nivel mundial la sistemática defendida por la Fetal Medicine Foundation (179, 180, 185) (**Figura 15**). Se considera el momento óptimo para medir la TN entre la semana 11 y la semana 13 + 6 días. Las longitudes cefalo-nalga (LCN) entre 45 y 85 mm son las más utilizadas (178, 319). Entre los días 80 y 95 la TN tiene unas mayores dimensiones, cesando el crecimiento con una LCN de 71 mm; después tiende a disminuir, pero los fetos con Síndrome de Down mantienen sus valores o los aumentan. El patrón de crecimiento y desaparición de la TN es común a todos los fetos normales, aunque su secuencia y dimensión siguen patrones individuales (33, 37, 39, 179, 180, 185, 197, 295, 307, 316, 321, 322).

La medición de la TN puede realizarse por ecografía abdominal o transvaginal (85, 142), buscándose un corte longitudinal del embrión y ampliándose la zona nucal hasta que ocupe el 75% de la pantalla (de manera que la pantalla quedaría ocupada por la cabeza fetal y el tercio superior del tórax) (81, 120, 286). Deben colocarse los calipers en el mismo borde de sus límites, la piel en la parte externa y los tejidos blandos en el interior (119). Se debe utilizar una precisión de medida de 0,1 mm. Es deseable realizar las medidas por duplicado, quedándose con la medida mayor. Es importante evitar que la cabeza fetal se encuentre en flexión (la TN estaría falsamente disminuida) o en hiperextensión (por el contrario, aparecería falsamente aumentada) (75, 311). También debe evitarse como causa de error el incorporar a la medición de la TN el cordón umbilical o la membrana amniótica (ambos darían unas TN falsamente aumentadas) (163, 237, 238).

Asimismo, además de seguir esta sistemática en la medición de la TN, utilizando todos los ecografistas estos mismos criterios (107, 181, 260), se ha demostrado la necesidad de realizar auditorías periódicas en que se revisen los resultados para detectar la variabilidad inter e intraobservador del sistema de cribado y poder así corregir los desequilibrios existentes (118, 179-181, 296, 314, 324).



**Figura 15: Ecografías de fetos de 12 semanas. En las seis imágenes se aprecia una buena sección sagital del feto. La imagen (a) es adecuada para medir la TN porque sólo se incluyen la cabeza fetal y la parte superior del tórax, y la membrana nuchal se puede ver separada de la membrana amniótica. En (b) la imagen está poco ampliada para medir correctamente la TN. En (c) la cabeza fetal está hiperextendida y en (d) está demasiado flexionada. En (e) debería haberse tomado la zona de máxima medida de la TN. En (f) el cordón umbilical está alrededor del cuello. En este caso la TN debería medirse por arriba y por debajo del cordón y sacar la media de las dos medidas para usarla en el cálculo del riesgo.**

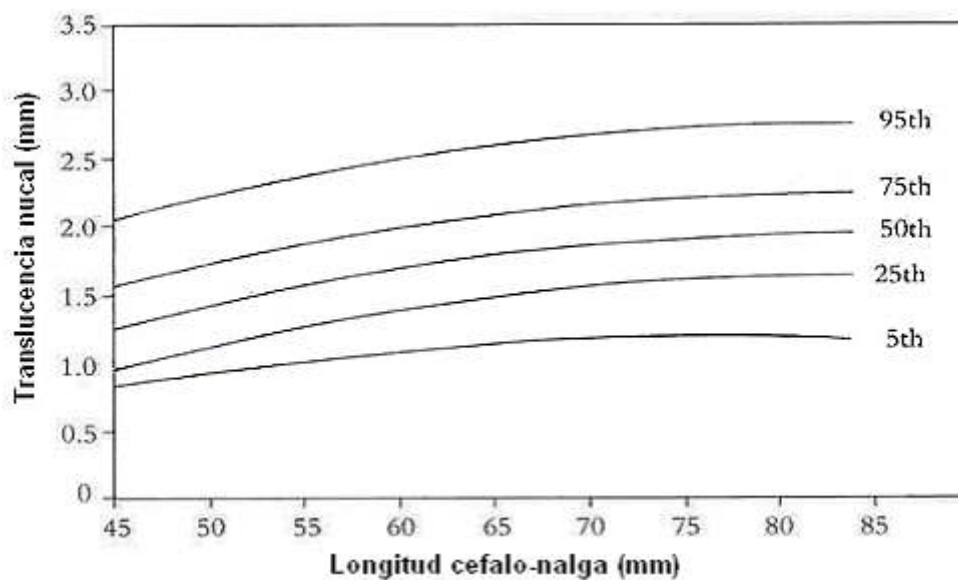


## 8.- Eficacia de la Translucencia Nucal en el screening de cromosomopatías

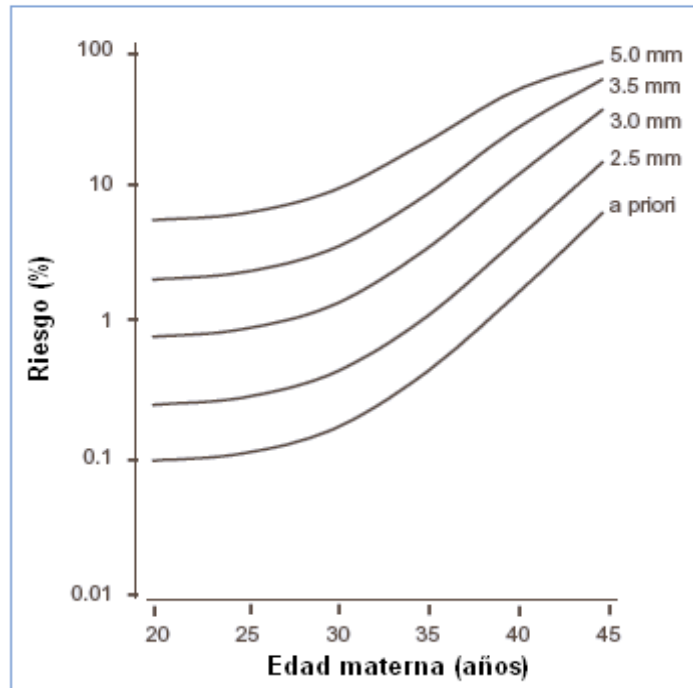
Los sucesivos estudios multicéntricos prospectivos que se han realizado incorporando la TN al cribado de cromosomopatías han llegado a demostrar que:

- En gestaciones normales, la TN aumenta con la edad gestacional (y, por tanto, con la LCN) (37, 39, 179, 180, 197, 201, 307, 316, 321). **(Figura 16).**

- En el Síndrome de Down y otras cromosomopatías la TN tiende a estar aumentada (33, 179, 180, 185, 201, 321, 322). **(Figura 17).**



**Figura 16: valores de la TN según la LCN**



**Figura 17: riesgo de trisomía 21 en función de la edad materna a las 12 semanas de gestación y efecto de la TN.**

- El riesgo de cromosopatías se puede calcular multiplicando el riesgo basal debido a la edad materna y correspondiente a la semana de gestación por una Likelihood Ratio (LR) o cociente de probabilidad que puede obtenerse a partir del  $\delta$ TN (TN medida – TN esperada para la LCN existente) o del MoM TN (TN medida/TN esperada para la LCN existente) (70, 71, 186, 229, 257, 259).

- Utilizando como punto de corte un riesgo  $\geq 1/300$ , se ha descrito una TD del 75-80% para una tasa de falsos positivos (TFP) del 5% (1, 2, 113, 135, 154, 192, 206, 239, 256, 257, 285, 287, 325).

- Es posible realizar lo que se ha llamado un test combinado, en el cual se calcula un riesgo de cromosopatías basado en la combinación del riesgo según la edad materna, la TN medida y ciertas determinaciones bioquímicas realizadas en el primer trimestre (PAPP-A y  $\beta$ -HCG libre). Con esta estrategia se conseguiría una TD del 90% para una TFP del 5% (4, 26, 31, 47, 67, 70, 71, 76, 140, 174, 179, 180, 185, 200, 242, 272, 277, 278, 279, 280, 292, 318).

- Existen algunos estudios publicados que defienden la realización de lo que se ha venido a denominar test integrado. Este test constaría de dos fases: una primera fase observacional, en la que se combinaría el riesgo por la edad materna con la medida de la TN y la determinación de PAPP-A en el primer trimestre; y una segunda fase de intervención, en la que se determinarían la AFP, uE3,  $\beta$ -HCG libre e inhibina A en el segundo trimestre y se calcularía un riesgo global combinando estos marcadores bioquímicos del segundo trimestre con el riesgo basal ya calculado en el primer trimestre. De esta manera se excluyen los abortos espontáneos de menos de 15 semanas. Con esta estrategia se ha descrito una TD del 93% para una TFP del 5%. Sin embargo, a mi juicio, al test integrado se le pueden señalar dos inconvenientes importantes: por una parte, la sucesiva adición de marcadores bioquímicos en el primer y segundo trimestre aumenta

sensiblemente el coste económico del cribado; y por otra parte es cuestionable éticamente no plantear la intervención hasta el segundo trimestre cuando en la primera fase observacional del estudio pueden aparecer ya resultados patológicos. Esta demora en recibir un diagnóstico puede ser extremadamente angustiada para los padres, y debido a esto encuentro difícil que el test integrado halle amplia aceptación entre las gestantes (41, 42, 77, 143, 144, 167, 303, 306).

- Por otra parte, se ha comprobado que en fetos con TN aumentada y cariotipo normal la prevalencia de anomalías fetales y resultados perinatales adversos aumenta exponencialmente con el grosor de la TN. Sin embargo, la probabilidad de dar a luz a un recién nacido sin anomalías mayores es superior al 90% si la TN está entre 3 y 3,4 mm; alrededor del 70% para una TN entre 3,5 y 4,4 mm; 50% para una TN entre 4,5 y 5,4 mm; 30% para una TN entre 5,5 y 6,4 mm; y un 15% para una TN  $\geq 6,5$ mm (179, 180, 185).

## **9.- Pronóstico perinatal de gestaciones con TN aumentada y cariotipo normal.**

La presencia de una Translucencia Nucal aumentada en la 11-13 semana de gestación no sólo se ha relacionado con la aparición de cromosomopatías sino que en fetos con cariotipo normal ha sido relacionada con la existencia de gran número de malformaciones y síndromes genéticos de baja frecuencia, así como de abortos y muertes perinatales (mal pronóstico de la gestación en general) (11, 13, 23, 25, 43, 90-92, 99, 101, 108, 114, 127-129, 151, 152, 159, 162, 165, 168, 171, 198, 219, 247, 248, 252, 253, 268-270, 310, 326).

Algunas de las alteraciones fetales más frecuentemente asociadas a una Translucencia Nucal aumentada con cariotipo normal serían las siguientes:

- Malformaciones cardíacas (las más frecuentes)
- Hernia diafragmática congénita
- Onfalocele
- Acondrogénesis tipo II
- Acondroplasia
- Distrofia torácica asfixiante
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann
- Osteocondrodisplasia de Blomstrand
- Anomalía tipo "body stalk"
- Displasia campomiélica
- Síndrome ECC (ectrodactilia + displasia ectodérmica + fisura palatina)
- Síndrome de Fyn
- Gangliosidosis
- Síndrome hidroletal

- Síndrome de Jarcho-Levin
- Síndrome de Joubert
- Síndrome de Meckel-Gruber
- Síndrome de Nance-Sweeney
- Síndrome de Noonan
- Osteogénesis imperfecta tipo II
- Síndrome de Perlman
- Síndrome de Roberts
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
- Síndrome de Werdnig-Hoffmann
- Displasia tanatofórica
- Síndrome VACTERL
- Síndrome de Zellweger

## **10.- Otros marcadores ecográficos de cromosomopatías**

### **10.1.- Frecuencia cardíaca fetal**

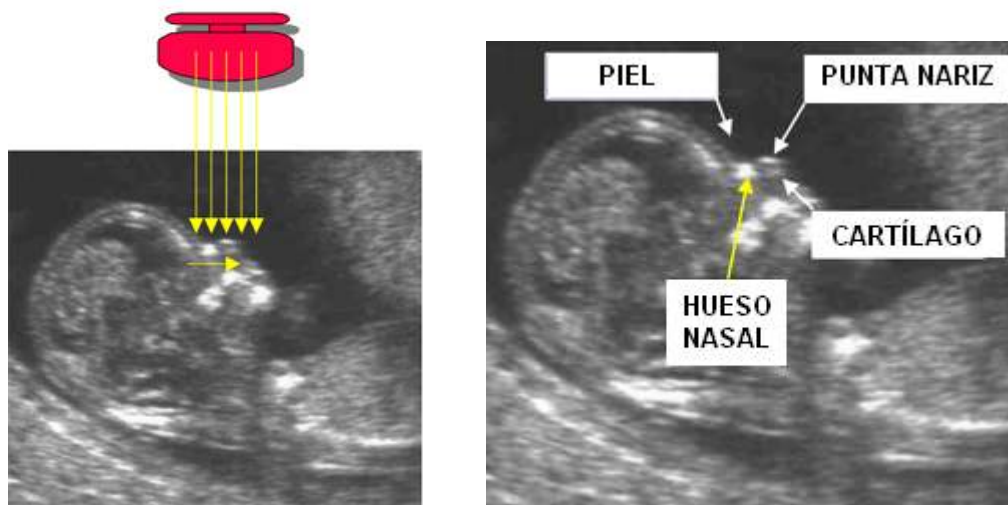
Se ha demostrado que entre la semana 11 y 13 + 6, los fetos con trisomía 13 y Síndrome de Turner asocian taquicardia, mientras que en la trisomía 18 y triploidías suele asociarse bradicardia. En la trisomía 21 suele darse un discreto aumento en la frecuencia cardíaca fetal, que no resulta significativo. Así, la determinación de la frecuencia cardíaca fetal no parece útil en la detección del Síndrome de Down, pero puede serlo para la trisomía 13 (179, 180).

### **10.2.- Hueso nasal fetal**

Recientes estudios han encontrado que entre la semana 11 y 13 + 6 el hueso nasal está ausente en el 60-70% de los fetos con Síndrome de Down, mientras que sólo se halla ausente en un 1,4% de los fetos normales. Todo esto referido a gestantes de raza blanca, ya que se ha observado que en gestantes de raza negra el hueso nasal está ausente en un 10% de los fetos normales, por lo que la raza sería causa de ajustes en el screening (44, 53, 56-64, 74, 89, 100, 123, 145, 166, 173, 191, 195, 196, 214, 215, 217, 225, 246, 264-266, 297, 300, 320).

La Fetal Medicine Foundation ha descrito una estricta metodología para la correcta visualización del hueso nasal (**figura 18**): debe obtenerse un perfecto corte sagital medio del perfil fetal, magnificando la

imagen como para la medida de la TN, y manteniendo el transductor ecográfico paralelo a la dirección de la nariz; el ángulo de insonación nunca debe ser  $<45^\circ$  o de  $>135^\circ$ ; y deben visualizarse con claridad las “tres líneas”: hueso nasal, piel y punta de la nariz.

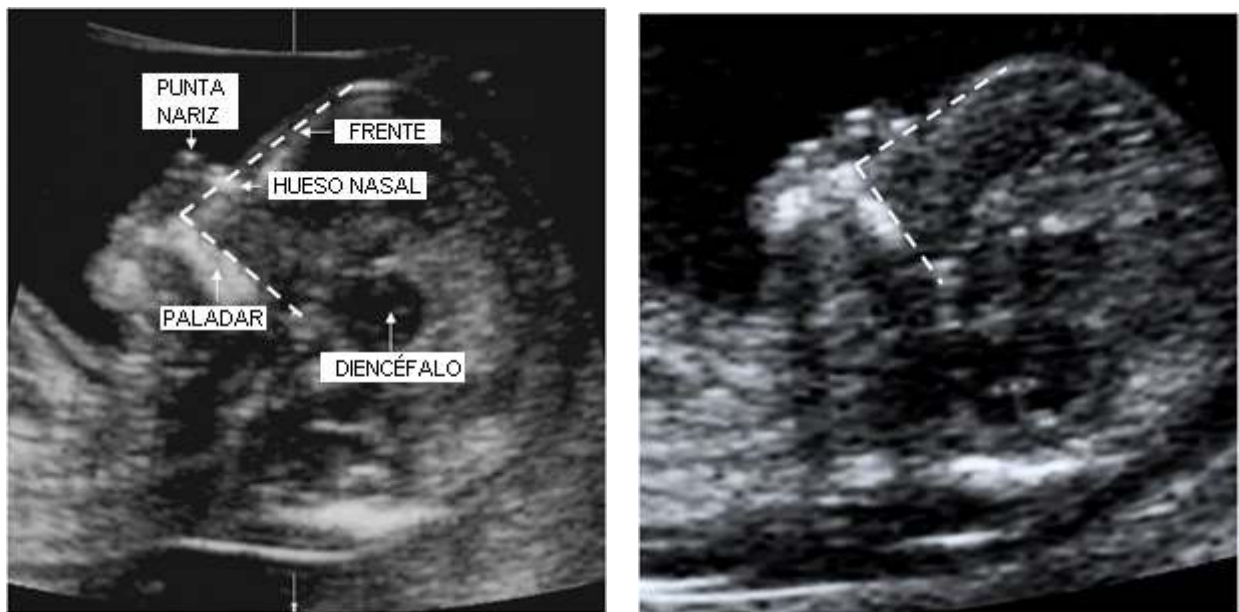


**Figura 18: correcta visualización del hueso nasal**

A pesar de que la utilidad del hueso nasal como marcador de cromosomopatías no es nada desdeñable, sí que resulta cuestionable su papel como marcador de screening sobre una población general, ya que resulta difícilmente reproducible por los observadores y su curva de aprendizaje es larga. Sin embargo, se ha descrito que con su incorporación al test combinado la TD de cromosomopatías subiría a un 96% para una tasa de falsos positivos del 5%.

### **10.3.- Ángulo frontomaxilar**

Estudios recientes sugieren que en fetos con Síndrome de Down el perfil es más aplanado debido a que el maxilar superior es más pequeño y se encuentra en posición más retrógrada. Esto da lugar en estos fetos a un mayor ángulo frontomaxilar: este ángulo sería el delimitado por una línea paralela al borde superior del paladar y otra paralela a la superficie externa de la frente. Una vez más la Fetal Medicine Foundation ha descrito una estricta metodología para la correcta visualización y medición del ángulo frontomaxilar (**figura 19**). Básicamente la imagen debe cumplir los mismos criterios que para la correcta visualización de la TN y del hueso nasal, prestando especial atención a que se trate de un plano sagital medio perfecto, ya que si se produce una angulación del transductor respecto a la línea media dejaría de visualizarse la punta de la nariz y aparecería la apófisis zigomática del maxilar, no siendo así posible la correcta delimitación del ángulo (27-29, 89, 212, 262, 263).



**Figura 19: correcta visualización del ángulo frontomaxilar**

Se ha demostrado que el ángulo frontomaxilar disminuye con la LCN y es significativamente más grande en los fetos con trisomía 21 que en los fetos euploides. Este concepto está siendo desarrollado sobre todo por el grupo de Nicolaides, que en sus más recientes estudios ha elaborado una aplicación informática que permite la incorporación matemática del ángulo frontomaxilar al cálculo de riesgo de aneuploidías. Sin embargo, se trata hasta ahora de estudios experimentales y falta acumular más experiencia antes de plantearse su aplicación en el cribado sobre población general. Aún tratándose de un marcador indudablemente prometedor, parece adolecer de los inconvenientes de otros marcadores de aneuploidías como el hueso nasal fetal, el ductus venoso o la regurgitación tricuspídea: es difícilmente reproducible y su curva de aprendizaje es larga, lo que lo hace inadecuado para el screening sobre población general. Al igual que en estos otros marcadores, sí puede resultar muy útil su aplicación en un segundo tiempo del cribado sobre una población seleccionada.

#### **10.4.- Longitud de húmero y fémur**

Es cierto que incluso en el primer trimestre la longitud de los huesos largos en fetos con Síndrome de Down ha resultado ser significativamente menor que en fetos normales, pero el grado de desviación es demasiado pequeño como para que estas medidas sean útiles en el cribado (150, 179, 180).

### **10.5.- Longitud del maxilar superior**

En fetos Down la longitud del maxilar superior en el primer trimestre es significativamente inferior que en fetos normales. Sin embargo, se ha observado que este marcador no es independiente, ya que se asocia de forma muy significativa con TN aumentada y hueso nasal ausente (179, 180).

### **10.6.- Longitud de las orejas**

Es significativamente menor en los fetos con Down en el primer trimestre, pero el grado de desviación es demasiado pequeño como para que esta medida resulte útil en el cribado (230, 179, 180).

### **10.7.- Longitud cefalonalga**

Una LCN disminuida puede ser indicadora de un retraso de crecimiento intrauterino precoz y severo. La trisomía 18 y las triploidías suelen asociar retraso de crecimiento severo y precoz, mientras que en la trisomía 21 el crecimiento suele ser normal (179, 180).

### **10.8.- Algunas malformaciones precoces**

La detección de determinadas malformaciones en el primer trimestre se ha asociado a cromosomopatías. Por ejemplo, la presencia de megavejiga se ha relacionado sobre todo con trisomía 18 y trisomía 13. Y la aparición de un onfalocele (a partir de la semana 11 + 5, ya que antes sería fisiológico) se ha relacionado con la trisomía 18.

### **10.9.- Volumen placentario**

El volumen placentario, calculado mediante ecografía 3D, ha resultado ser normal en fetos con Síndrome de Down, pero significativamente menor en fetos con trisomía 18 (179, 180).

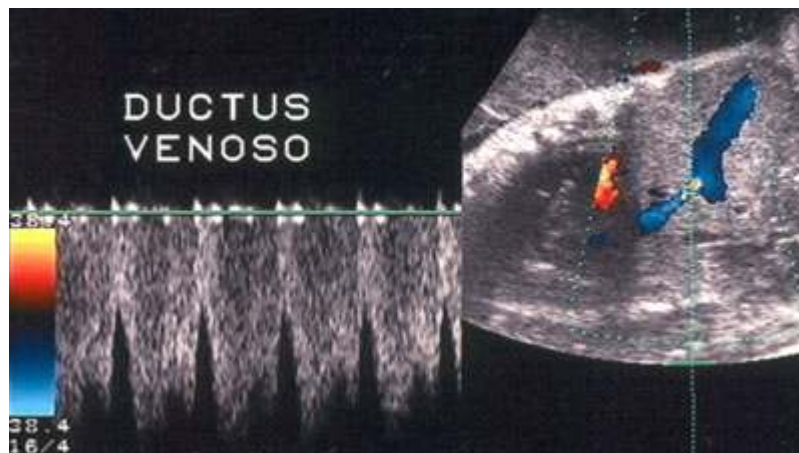
## **11.- Marcadores hemodinámicos de cromosopatías**

### **11.1.- Arteria umbilical**

Se ha especulado que en el Síndrome de Down podría asociarse un aumento del índice de pulsatilidad (IP) de la arteria umbilical en el primer trimestre, pero parecen existir evidencias contradictorias al respecto y hasta el momento esta asociación permanece por confirmar (179, 180).

### **11.2.- Ductus venoso**

Se ha demostrado ampliamente en estudios prospectivos que la presencia de un ductus venoso anormal en el primer trimestre (entendiendo como tal la onda A ausente o reversa, o un IPV aumentado) se observa en un 75-80% de fetos con Síndrome de Down, mientras que sólo está presente en menos de un 5% de fetos normales (5, 24, 30, 34, 35, 37, 90, 98, 157, 160, 177, 193, 216, 290). **(Figura 20)**.



**Figura 20: correcta visualización del ductus venoso**

Obviamente el ductus venoso constituye un marcador muy potente de cromosopatías, sin embargo lo que es cuestionable, al igual que con el hueso nasal, el ángulo frontomaxilar y la regurgitación tricuspídea, es su papel como marcador de screening sobre población general, ya que también resulta difícil de reproducir por los observadores. Quizá sería más práctico restringir su uso a población de alto riesgo de cromosopatías (por ejemplo, por una TN aumentada), junto con la realización de otras pruebas más específicas como una ecocardiografía precoz.



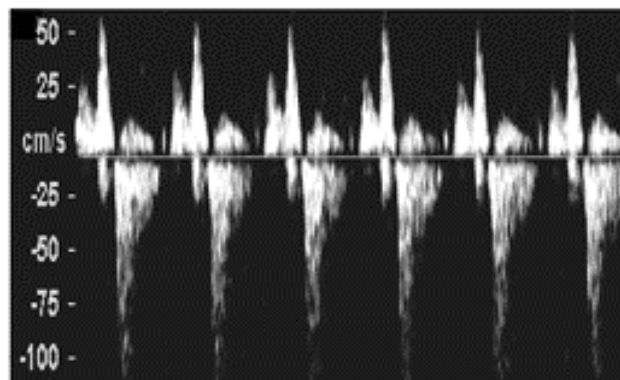
Actualmente están apareciendo publicaciones que estudian la incorporación matemática del IPV del ductus venoso al cálculo del riesgo de cromosopatías en el primer trimestre, añadiéndolo a la realización del test combinado. Con esta estrategia se consigue una TD del 92-94% para una TFP del 5%.

### **11.3.- Regurgitación tricuspídea**

Recientes estudios prospectivos están demostrando que existe una fuerte asociación entre la aparición, entre la semana 11 y 14, de regurgitación a nivel de la válvula tricuspídea y la existencia de cromosopatías (sobre todo el Síndrome de Down, aunque también han aparecido otras). Se ha descrito que la regurgitación tricuspídea está presente en un 60-70% de los fetos con Síndrome de Down en el primer trimestre, y en un 4-6% de los fetos normales (86-88, 125). **(Figuras 21 y 22).**



**Figura 21: corte apical de las 4 cámaras cardiacas, con el cursor del Doppler pulsado a nivel de la válvula tricúspide, y el haz de ultrasonidos paralelo al tabique interventricular.**



**Figura 22: la regurgitación tricuspídea debe ocupar al menos la mitad de la sístole, y con una velocidad mayor de 60 cm/s.**

Se trata de un marcador prometedor pero, al igual que sucede con el hueso nasal fetal, el ductus venoso y el ángulo frontomaxilar, no resulta adecuado para screening poblacional por su difícil reproducibilidad. Si sería adecuada su utilización, en un segundo tiempo, en poblaciones de alto riesgo previamente seleccionadas. Se ha descrito que incorporando matemáticamente la existencia o no de regurgitación tricuspídea al test combinado se conseguiría una TD del 95% para una TFP del 5%.

Como se puede deducir por lo anteriormente expuesto, de los marcadores ecográficos de cromosopatías del primer trimestre, una vez excluida la TN, los de mayor potencia han resultado ser el hueso nasal fetal, el ductus venoso y la regurgitación tricuspídea, estando actualmente en estudio el ángulo frontomaxilar con resultados realmente prometedores. Todos estos marcadores tienen en común el ser difícilmente reproducibles y tener una larga curva de aprendizaje, lo cual los hace poco adecuados para el cribado en la población general. Sin embargo, sí podrían ser muy útiles en una población seleccionada como segundos marcadores. Esta es una estrategia propugnada en los últimos tiempos por el grupo de Nicolaides (187): se propone practicar el test combinado a todas las gestantes, realizándose cariotipo fetal a aquellas con riesgo  $> 1/100$  y considerándose negativas para el cribado aquellas con riesgo  $< 1/1000$ . Se consideran pacientes de riesgo intermedio aquellas con riesgo entre  $1/100$  y  $1/1000$ , y a éstas se les realiza uno de los cuatro posibles segundos marcadores ecográficos: hueso nasal, ductus venoso, insuficiencia tricuspídea o ángulo frontomaxilar (la elección del cual viene marcada por la experiencia personal del explorador). Si el segundo marcador escogido resulta positivo, la paciente pasa a considerarse positiva para el cribado y se realiza cariotipo fetal. Si el segundo marcador es negativo, la paciente pasa a considerarse negativa para el cribado. Con esta estrategia, se ha descrito una tasa de detección de Síndrome de Down de más del 90% para una TFP del 2-3%.

## OBJETIVOS

- a) Valoración de la efectividad de un nuevo método de cribado de Síndrome de Down basado en la medida de la Translucencia Nucal en el primer trimestre de gestación y la determinación del cribado bioquímico del segundo trimestre en una segunda fase en los casos de riesgo intermedio.
- b) Estudio de la variabilidad ecográfica de la medida de la Translucencia Nucal por parte de diversos observadores.
- c) Predicción de la fecha probable del parto a partir de la ecografía del primer trimestre.
- d) Valor pronóstico de la Translucencia Nucal aumentada y cariotipo normal.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## 1.- Material: Obtención, programa y procesamiento primario

En Junio del año 2000 comenzó a implementarse en el Hospital General Universitario de Valencia un programa de cribado poblacional de Síndrome de Down, que afecta también a otras aneuploidías, basado en la medida de la TN en la semana 12 de gestación (289).

El programa fue aprobado por el Comité de Ética Clínica y Asistencial del Hospital, y se le otorgó una ayuda del FIS 00/1057, cuya dotación permitió especialmente mejorar las características del ecógrafo que se ha utilizado en las exploraciones, optimizando su rendimiento. Se trataba de un ecógrafo General Electric Logiq 400 CL Pro.

El material utilizado para esta tesis fue recogido entre Junio del 2000 y Diciembre del 2002, y comprende 4365 exploraciones realizadas alrededor de la semana 12 de gestación, lo cual en términos de LCN supone la selección de aquellos fetos cuyas medidas oscilaban entre 40 y 80 mm. No se han incluido en el estudio las exploraciones que se realizaron fuera de estos límites de LCN ni las realizadas en gestaciones múltiples.

El programa se desarrolla como un verdadero cribado poblacional (18, 77, 170, 179), pues se invita a participar, desde los centros de asistencia primaria y de especialidades, a todas las gestantes del Área 8, si acuden antes de la semana 14. No existe ningún otro condicionante en la selección aunque, evidentemente, el momento en que la paciente acude por primera vez a atención primaria en busca de asistencia determina que esté a tiempo de ser incluida en el programa de cribado o que ya se encuentre fuera de rango para ello.

En los puntos de reclutamiento se explica y entrega a las gestantes tributarias de someterse al cribado un documento de consentimiento informado (**anexo 1**), que deben aportar firmado al acudir al Hospital para realizar la ecografía. Antes de la exploración, el ecografista interroga a la gestante sobre la comprensión de los objetivos de la ecografía y complementa la información con cuantas aclaraciones le sean demandadas.

La información del programa de cribado se recoge en soporte informático en una base de datos File Maker Pro 4.0, que incluye también aquellas ecuaciones y funciones necesarias para el cálculo de la edad de la gestante (a partir de la fecha de nacimiento), el riesgo de Síndrome de Down (correspondiente a la edad de la paciente en el momento en que la gestación alcanza la semana 40, expresado en forma de Odds Ratio), la edad gestacional menstrual, la edad gestacional ecográfica (a partir de la LCN), la mediana de la TN correspondiente a la LCN, los múltiplos de la mediana (MoM) de la TN y su logaritmo, y las Likelihood Ratios (Cocientes de Probabilidad) de Síndrome de Down correspondientes a sus valores.

El riesgo de Síndrome de Down correspondiente a la edad materna en el momento del parto se establece siguiendo el modelo de Cuckle, mediante la ecuación (72, 70, 71):

$$P = 0,00627 + e^{-16,2395 + 0,286 \times \text{Edad ( años )}}$$

La edad gestacional menstrual se calcula a partir de la fecha de la última regla (FUR), mientras que al introducir la medida de la LCN el programa calcula la edad gestacional ecográfica (por vía vaginal o abdominal). En este momento se determina la fecha en que se alcanzaría la semana 40 y la edad que tendría la gestante en esa fecha. Para el cálculo de la edad gestacional ecográfica utilizamos la ecuación de Robinson (221):

$$t = 23,73 + 8,052 \times \text{LCN}^{1/2}$$

A partir de esta misma LCN el programa calcula cuál sería la TN tipo o esperada, utilizando la ecuación de regresión propuesta por Nicolaides et al (186):

$$\text{TNt} = 10^{-0,3599 + (0,0127 \times \text{LCN}) - (0,000058 \times \text{LCN} \times \text{LCN})} \quad (\text{resultado en mm})$$

El siguiente paso supone el cálculo del múltiplo de la mediana (MoM) de la TN a través del cociente:

$$\text{MoM TN} = \text{TN observada} / \text{TN esperada}$$

Los valores de los MoM de la TN se transforman en sus logaritmos decimales para obtener el valor del correspondiente Cociente de Probabilidad (C.P.) o Likelihood Ratio (L.R.) para el Síndrome de Down mediante la utilización del modelo gaussiano de la distribución de los logaritmos de los MoM de la TN de la población normal y de la población con Síndrome de Down, propuesto por Nicolaides et al (70, 71, 186).

Finalmente, el riesgo de Síndrome de Down según la edad materna en el momento del parto y la TN medida se calcula multiplicando el riesgo basal de Down según la edad por el C.P. o L.R. calculado .

$$\text{Riesgo de Down por edad} + \text{TN} = \text{Riesgo de Down por edad} \times \text{L.R. del log MoM TN}$$

Junto al cálculo de los riesgos de Síndrome de Down el programa contempla la revisión de la placenta, el líquido amniótico y el cordón umbilical, así como de las estructuras anatómicas básicas que es posible visualizar en esta edad gestacional: cráneo, cara, plexos coroideos, tórax, corazón, abdomen, columna, extremidades superiores e inferiores, estómago y vejiga, tratando de detectar las malformaciones de aparición precoz asequibles en este momento de la exploración.

A partir de Diciembre del 2001 (es decir, en las últimas 1969 exploraciones de este archivo ) incluimos en la ecografía la contemplación del hueso nasal fetal, catalogándolo como presente, ausente o no visualizable. La observación del hueso nasal no se incorporó al cálculo del riesgo de Síndrome de Down ni llegó a suponer por sí misma un dato decisivo a la hora de indicar una prueba invasiva, sino que se utilizó como una información orientativa, en especial en pacientes con riesgos intermedios (187).

La conducta clínica a seguir según nuestra estrategia de cribado de cromosomopatías (tal como fue aprobada por el Comité de Ética del Hospital) se basaba en la clasificación de las pacientes en tres grupos de riesgo, en función del riesgo de Síndrome de Down calculado por el programa. A diferencia de otros programas de cribado existentes, destaca en el nuestro la determinación de un grupo de riesgo intermedio o dudoso. Así, las categorías diagnósticas resultantes fueron:

**-Cribado positivo:** si el riesgo por edad más TN era superior a 1/200 . Se recomendaba determinar el cariotipo fetal (lo cual realizábamos mediante amniocentesis en la semana 15-16 de gestación).

**-Cribado negativo:** si el riesgo por edad más TN era inferior a 1/750 .No se consideraba necesario realizar más pruebas.

**-Cribado dudoso:** si el riesgo por edad más TN estaba comprendido entre 1/200 y 1/750. En este caso se aconsejaba realizar, en la semana 15-16, la determinación de los dos marcadores bioquímicos de aneuploidías habituales en esta edad gestacional:  $\alpha$ -fetoproteína y  $\beta$ -HCG, calculándose el riesgo de Síndrome de Down correspondiente a la combinación de estos marcadores con la edad materna. Este riesgo se multiplicaba por la Likelihood Ratio que había definido la TN, con lo que se conseguía un riesgo global, que determinaba nuevas conductas. Si el riesgo global resultante era superior a 1/300, se indicaba amniocentesis. En caso de riesgos inferiores, no se aconsejaba realizar más pruebas.

En todos los casos, a partir de Enero de 2001, se realiza una ecografía dismorfológica en la semana 20 de gestación en la cual se buscan malformaciones fetales y otros marcadores ecográficos de aneuploidías, reevaluándose en este momento el riesgo de cromosomopatías (10, 124, 179, 180, 185, 240, 271, 294) . El programa dismorfológico de la semana 20 se inició en Enero de 1995, pero estuvo detenido desde Junio hasta Diciembre de 2000 mientras arrancaba y se consolidaba el programa de cribado de aneuploidías.

Los resultados finales de todos los cribados positivos sometidos a una prueba diagnóstica (en nuestro caso, amniocentesis) son conocidos por el resultado de la misma. Los resultados finales de los casos positivos no sometidos a amniocentesis, los negativos y los dudosos se han conseguido a partir de las historias clínicas pero, en los casos en que no ocurrió el parto en nuestro Hospital, se han efectuado entrevistas telefónicas con las pacientes o con alguno de sus familiares directos (marido o madre la mayoría de las veces), aportándonos los detalles necesarios sobre el momento del parto y la normalidad o no del recién nacido.

## **2.- Análisis estadísticos y de eficacia**

Los análisis estadísticos se han realizado, bien desde la propia base de datos, que permitía definir variables sumatorias que calculaban los estadísticos descriptivos básicos, bien con su exportación, a través de un archivo tipo DBF, a un paquete informático estadístico, empleándose para ello dos programas: el JMP 5.01 del S.A.S Institute y el SPSS 12.

La estadística aplicada ha sido en primer lugar la descriptiva mostrando en los datos categóricos las frecuencias absolutas y relativas, con los intervalos de confianza del 95 % de éstas. Los datos continuos se

han mostrado con los valores de la media, la mediana y la desviación standard, así como los valores máximo y mínimo.

La representación gráfica descriptiva ha utilizado diagramas de barras, de líneas y de puntos.

Los análisis de las diferencias entre grupos han aplicado el análisis de la varianza (ANOVA), con estudios post-hoc en los datos en que se encontraban diferencias. Todos estos análisis se han realizado mediante el programa SPSS-12.

Los análisis de correlación y regresión, con sus ecuaciones y gráficos correspondientes se han obtenido mediante el programa JMP del Instituto SAS.

Los estudios más relevantes sobre el valor de las diferentes estrategias de cribado se han efectuado construyendo las correspondientes tablas 2 x 2, y valorando los parámetros epidemiológicos de eficacia de los tests diagnósticos o de cribado (229).

### **3.- Procesamiento de eficacia y cálculo de riesgos**

Los parámetros epidemiológicos de eficacia son:

- **La sensibilidad**, o tasa de detección, es la fracción de personas con la enfermedad que detecta el test, del total de personas enfermas.

- **La especificidad** es la fracción de personas sanas en las que el test es negativo, del total de personas sanas.

Estos dos parámetros de eficacia son independientes de la frecuencia con que está presente la enfermedad en la población en que se realiza la prueba, es decir son independientes de la prevalencia. No obstante sí que se modifican si cambiamos el criterio de positividad de la prueba. Así, si lo hacemos más restrictivo, disminuirá la sensibilidad y mejorará la especificidad. Por el contrario, si el criterio que aplicamos es más laxo, la sensibilidad aumenta pero a costa de disminuir la especificidad.

- **La prevalencia** es la frecuencia de individuos con la enfermedad en la población.

- **El valor predictivo positivo (VPP)** es la fracción de individuos enfermos con la prueba positiva, del total de individuos con la prueba positiva.

- **El valor predictivo negativo (VPN)** es la fracción de individuos sanos con la prueba negativa, del total de individuos con la prueba negativa.

Los valores predictivos de una prueba, con el mismo criterio de positividad, están influenciados por la prevalencia de la enfermedad en la población. Así con mayor prevalencia el VPP aumenta, mientras el VPN disminuye. A la inversa, con bajas prevalencias el VPP disminuye y el VPN aumenta.

Los parámetros de eficacia de una prueba diagnóstica más útiles si se quiere realizar una definición progresiva de los riesgos (cribado secuencial) son las Likelihood Ratios o Cocientes de Probabilidad.

- **La Likelihood Ratio positiva**, o Cociente de Probabilidad positivo, es el aumento de probabilidad de que un individuo tenga la enfermedad tras conocer que el resultado de la prueba es positivo.

- **La Likelihood Ratio negativa**, o Cociente de Probabilidad negativo, es el descenso de probabilidad de que un individuo tenga la enfermedad tras conocer que el resultado de la prueba es negativo.

Si conocemos las Likelihood Ratios de una prueba diagnóstica, tras realizarla podremos calcular el nuevo riesgo de enfermedad multiplicando su valor por el riesgo de enfermedad existente antes de su realización.

El uso de las Likelihood Ratios para modificar el riesgo tras conocer el resultado de la prueba debe aplicarse no sobre la probabilidad previa de la enfermedad sino sobre las **Odds Ratio** de enfermedad que el individuo tenía antes de la prueba. Estas Odds Ratio son el resultado de:

$$\text{Odds Ratio} = \text{Probabilidad} / (1 - \text{Probabilidad})$$

Así, en vez de decir que el riesgo es del 1 % ( $P = 0,01$ ) se define como  $0,01/1 - 0,01$ , lo que en la práctica, si la P es muy baja, equivale a  $1/100$ .

El riesgo preexistente a la prueba puede ser el general de la población (por ejemplo, el riesgo general de Down de la población es  $1/610$ ) o el ya definido por alguna característica de la paciente. En este caso se utiliza el correspondiente a la edad, lo que hace más preciso el resultado. Este riesgo basal, expresado como Odds Ratio, se multiplica por la Likelihood Ratio correspondiente al resultado de la prueba. Una Likelihood Ratio entre 0 y 1 disminuye el riesgo pre-test, mientras que un valor mayor de 1 lo aumenta.

Este procedimiento, que puede realizarse combinando las Likelihood Ratios resultantes de varios tests, sólo es válido si se demuestra que entre estos tests no existe ninguna correlación significativa.

La obtención de las Likelihood Ratios depende de si estamos ante una prueba con un valor dicotómico, en la que el resultado es positivo o es negativo, o ante una prueba en que los resultados son valores continuos.

Un ejemplo del cálculo de la Likelihood Ratio en una prueba dicotómica lo mostramos con la demostración de si el hueso nasal fetal está presente o ausente en la ecografía de la 12 semana, aprovechando los datos del estudio de Cicero et al (59), en que se exploraron 701 fetos entre la semana 11 y la 14, con los siguientes resultados:

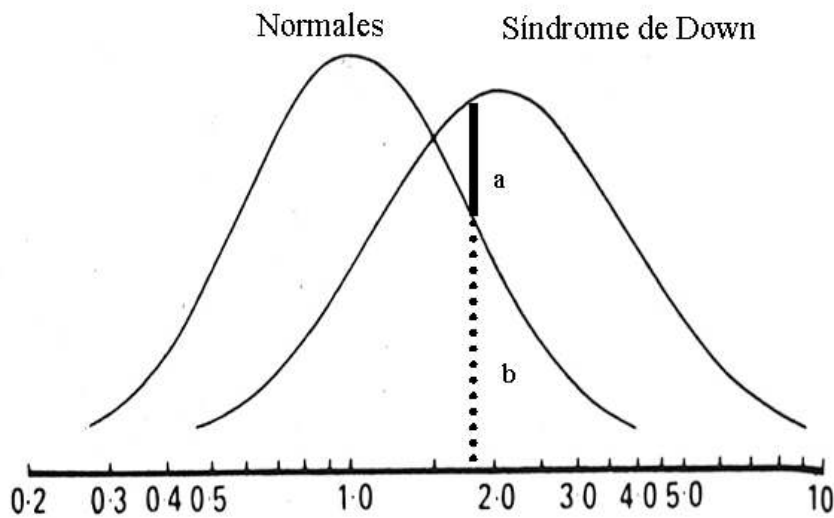
	<u>Feto Down</u>	<u>Feto no Down</u>
<b>Hueso nasal ausente</b>	<b>43</b>	<b>16</b>
<b>Hueso nasal presente</b>	<b>3</b>	<b>600</b>

Los casos que faltan hasta 701 eran casos con otros problemas que aquí no consideraremos. Así pues se encontró que no se veía el hueso nasal en el 84,6 % de los Down y tampoco se veía en el 0,5 % de los no Down. Aquí la Likelihood Ratio de la prueba positiva (hueso nasal ausente) se puede resumir en  $84,6/0,5$ , es decir 169, por lo que si conocemos las Odds Ratio del riesgo por edad de una paciente y no se ve el hueso nasal, hay que multiplicar esas Odds Ratio por 169, y obtendremos las nuevas Odds Ratio del riesgo.

Por otra parte, el porcentaje de individuos Down en que se ve el hueso nasal es el 27 %, y el de sanos en que se ve el hueso nasal del 99,5 %. La Likelihood Ratio de la prueba negativa (hueso nasal presente) es de  $27/99,5$ , es decir 0,27.



Si el marcador que utilizamos tiene valores continuos, se observa la distribución de los valores de ese marcador en la población normal y en la población con el problema, y vemos si se ajustan sus valores o bien su transformación logarítmica a una distribución gaussiana. En la práctica, en el cribado del Síndrome de Down no se utilizan los valores del marcador, sino sus MoM (múltiplos de la mediana, resultado de dividir el valor hallado por el valor de su mediana en ese momento). En la **figura 23** se muestra cómo se distribuyen los valores de los logaritmos de los MoM de la  $\beta$ -HCG en las semanas 10-13 en la población de fetos normales y en la población de fetos con síndrome de Down. La Likelihood Ratio en el ejemplo es el resultado de dividir el fragmento "b" por el fragmento "a".



**Figura 23: distribución de los valores de los MoM de la  $\beta$ -HCG. Escala logarítmica.**

Este cálculo de la Likelihood Ratio no se realiza visualmente, midiendo las alturas del papel impreso, sino mediante el estudio de las funciones de cada una de las curvas (la de la población de fetos normales y la de la población de fetos Down), calculando después el cociente (la Likelihood Ratio):

$$f(x; \mu, \sigma^2) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)\sigma}} \times \exp\left[-\frac{(x - \mu)^2}{2\sigma^2}\right]$$

La función es más compleja cuando se utilizan dos estimadores que muestran coeficientes de correlación significativos (como la PAPP-A y la  $\beta$ -hCG), pues hay que aplicar un modelo bivariable, mediante la siguiente función:

$$f(x, y; \mu_x, \mu_y, \Sigma) = \frac{1}{2\pi\sqrt{|\Sigma|}} \times \exp\left(-0.5(x - \mu_x, y - \mu_y)\Sigma^{-1} \begin{bmatrix} x - \mu_x \\ y - \mu_y \end{bmatrix}\right)$$

Las funciones aumentan su complejidad a medida que aumenta el número de parámetros que están relacionados, de forma que a partir de tres variables hay que utilizar modelos matriciales, cuya complejidad sólo suele ser comprensible para los profesionales matemáticos.

#### **4.- Variabilidad de las mediciones ecográficas y precisión en el cálculo de la fecha probable del parto**

Uno de los análisis del cribado analiza la influencia de los observadores en el resultado de las pruebas, limitándose el análisis a las observaciones realizadas por sólo tres ecografistas, con el fin de que tuvieran la mejor consistencia los resultados al contar con un gran número de exploraciones para cada uno de ellos. Estos tres observadores habían realizado 4093 mediciones de la TN y de la LCN de los fetos. El observador "A" había realizado 1118 observaciones, el observador "B" 1220 y el observador "C" 1755 observaciones.

La referencia de la corrección de las medidas han sido los valores de TN calculados por la ecuación de Nicolaides (186). Así un valor de los sumatorios sucesivos de los MoM más próximo a 1,00, o a 0,00 si utilizamos sus logaritmos, muestra unas mediciones más ajustadas.

Los análisis de estos valores se han realizado mediante análisis de las varianzas (ANOVA), y, en el caso de encontrar diferencias significativas, se han realizado análisis post hoc para averiguar dónde se encontraban éstas.

Dado que la corrección de las mediciones de la LCN carece de un modelo propio de referencia hemos tratado de analizar la adecuación de sus medidas mediante la precisión en la predicción de la fecha probable de parto, donde se han analizado las frecuencias en cada intervalo diario de desviación así como las frecuencias acumulativas de predicciones correctas. Para tratar evitar diferencias debidas a anotaciones inadecuadas o a manipulaciones clínicas, en este apartado del estudio sólo se contemplan los casos en los que las diferencias de predicción son menores de 60 días, en partos de inicio espontáneo con recién nacido vivo y vigoroso y con peso mayor de 2500 g. Con estas características únicamente existen 2828 casos.

#### **5.- Translucencia Nucal aumentada con cariotipo normal**

En el último apartado se analiza el significado de aquellos casos con TN aumentada y cariotipo normal. Consideramos TN aumentada cuando el MoM de la TN es igual o superior a 1,5, quedando sólo 100 pacientes con estas características. Estos casos se han comparado con un grupo control formado por otras 100 pacientes exploradas el mismo día y cuya edad fuera lo más próxima posible a la de sus homólogas del

grupo de casos. Para comparar los resultados perinatales en ambos grupos hemos valorado una serie de variables clínicas:

- Abortos precoces (antes de la semana 12) y tardíos (entre la 12 y la 20 semana)
- Muertes fetales anteparto (a partir de la semana 22)
- Interrupciones de la gestación (IVEs)
- Identificación de malformaciones en el feto o recién nacido
- Partos pretérmino y recién nacidos de bajo peso
- Patología gestacional
- Caracteres del parto
- Caracteres de los recién nacidos (peso y vitalidad)
- Ingresos en UCI neonatal y otras patologías encontradas en el recién nacido.

# RESULTADOS

## 1.- Distribución temporal de las observaciones

El programa de cribado se inició el 16 de Junio del año 2000, y ha ido creciendo progresivamente, de forma que en el año 2001 ya igualó el número de partos atendidos y en el año 2002 lo superó en casi un 10%.

La distribución mensual de las exploraciones se muestra en la **tabla 1** y en la **figura 24**.

**TABLA 1: DISTRIBUCIÓN MENSUAL DE LAS EXPLORACIONES**

	<b>Año 2000</b>	<b>Año 2001</b>	<b>Año 2002</b>
<b>Enero</b>	0	153	162
<b>Febrero</b>	0	147	142
<b>Marzo</b>	0	160	170
<b>Abril</b>	0	170	165
<b>Mayo</b>	0	155	181
<b>Junio</b>	23	99	182
<b>Julio</b>	97	122	167
<b>Agosto</b>	121	186	155
<b>Septiembre</b>	118	137	163
<b>Octubre</b>	104	152	174
<b>Noviembre</b>	107	117	167
<b>Diciembre</b>	99	129	141
<b>Total</b>	699	1727	1969

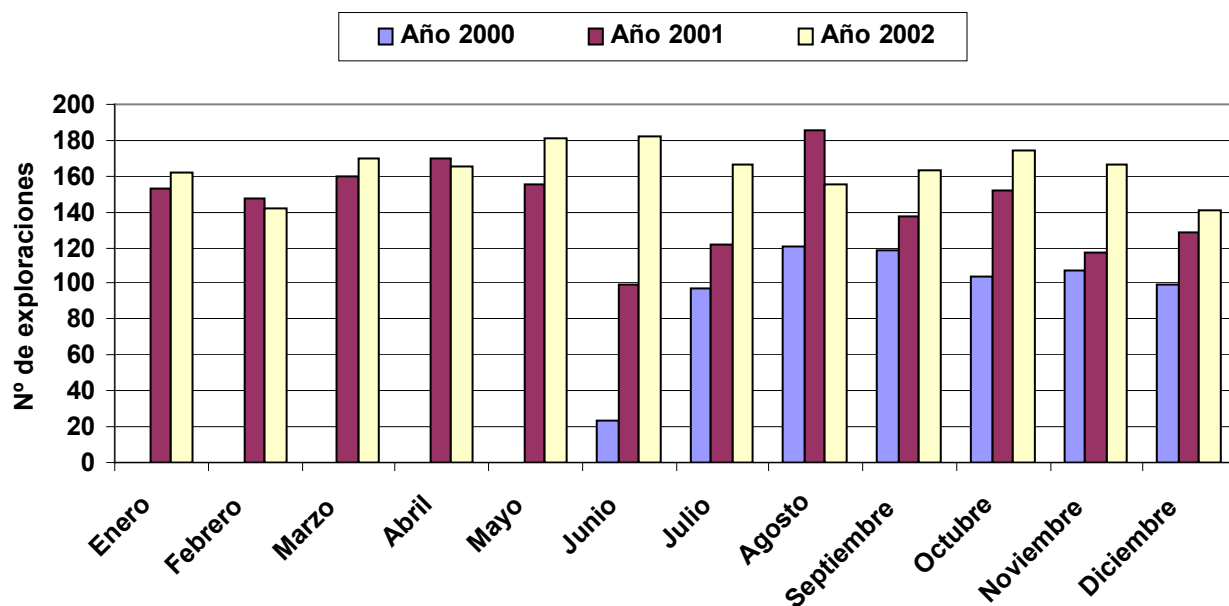


Figura 24: distribución mensual de las exploraciones

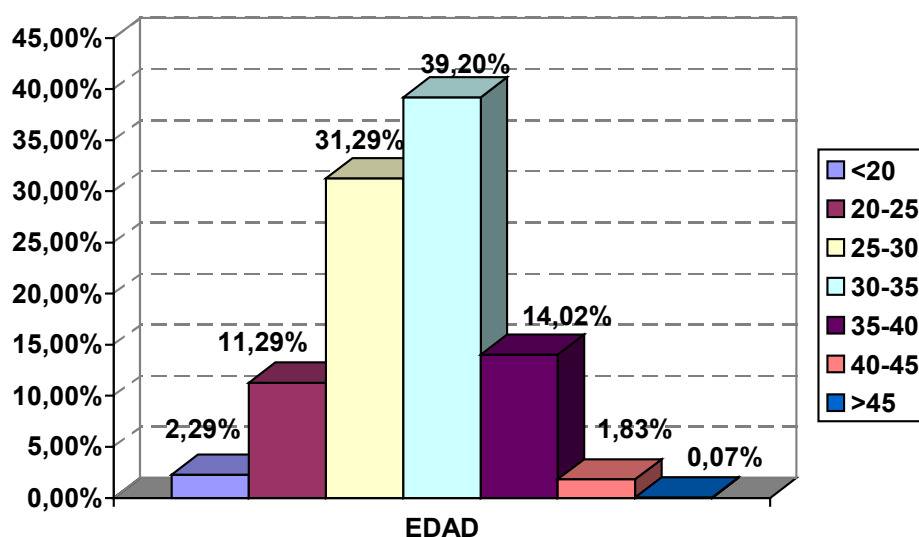
## 2.- Características clínicas y ecográficas básicas

### 2.1.- Edad de las pacientes

La **tabla 2** y la **figura 25** muestran la distribución de las edades de las gestantes en el momento esperado del parto, en intervalos de 5 años. Las gestantes con una edad igual o superior a 35 años comprenden el 15,92% del total, y son mayores de 40 años casi un 2%.

**TABLA 2: VALORES DE LA EDAD MATERNA POR INTERVALOS**

EDAD (años)		EDAD (años)				
INTERVALO	n	MEDIA	MEDIANA	DS	MAX	MIN
<20	100 (2,29%) [1,85-2,73]	18,61	18,70	1,03	19,92	15,29
20-25	493 (11,29%) [10,35-12,23]	22,93	23,13	1,43	24,99	20,00
25-30	1366 (31,29%) [29,92-32,67]	27,93	28,14	1,39	30,00	25,00
30-35	1711 (39,20%) [37,75-40,65]	32,32	32,25	1,42	35,00	30,00
35-40	612 (14,02%) [12,99-15,05]	36,71	36,42	1,29	39,97	35,01
40-45	80 (1,83%) [1,43-2,23]	41,74	41,24	1,40	44,90	40,04
>45	3 (0,07%) [0,01-0,15]	45,77	45,80	0,56	46,32	45,19
<b>TOTAL</b>	<b>4365 (100%)</b>	<b>30,37</b>	<b>30,57</b>	<b>4,78</b>	<b>46,32</b>	<b>15,29</b>



**Figura 25: Distribución de la edad materna por intervalos.**

## **2.2.- Longitudes cefalo-nalga**

En la **tabla 3** se presentan los valores de la LCN, distribuidos por intervalos de 5 mm. Se observa una mayor frecuencia de casos (un 23,29%) en el grupo con LCN comprendidas entre 60 y 65 mm. El valor medio de la población se sitúa en 62,72 mm y los valores máximo y mínimo (40 y 80 mm respectivamente) vienen determinados por los criterios de inclusión en el estudio.

**TABLA 3: VALORES DE LA LCN**

LCN (mm)		LCN (mm)				
INTERVALO	n	MEDIA	MEDIANA	DS	MAX	MIN
<b>40-45</b>	74 (1,69%)	43,09	43,30	1,31	44,90	40,00
<b>45-50</b>	212 (4,85%)	47,78	48,00	1,39	49,90	45,00
<b>50-55</b>	482 (11,04%)	52,63	52,80	1,45	54,90	50,00
<b>55-60</b>	827 (18,94)	57,42	57,50	2,40	59,90	55,00
<b>60-65</b>	1017 (23,29%)	62,44	62,40	1,47	64,90	60,00
<b>65-70</b>	835 (19,15)	67,21	67,10	1,42	69,90	65,00
<b>70-75</b>	586 (13,42%)	72,12	72,00	1,47	74,90	70,00
<b>75-80</b>	332 (7,60%)	77,33	77,25	1,54	80,00	75,00
<b>TOTAL</b>	4365 (100%)	62,72	62,90	8,24	80,00	40,00
<b>N= 4365</b>						

### **2.3.- Diámetro biparietal**

No se encuentra este dato en 83 exploraciones, estando referido en 4282. Su valor mínimo es de 13,2 mm y su valor máximo de 32 mm. El valor medio es de 21,5 mm.

Los valores del DBP distribuidos por intervalos de LCN se han expresado en la **tabla 4**.

**TABLA 4: VALORES DEL DBP SEGÚN LA LCN**

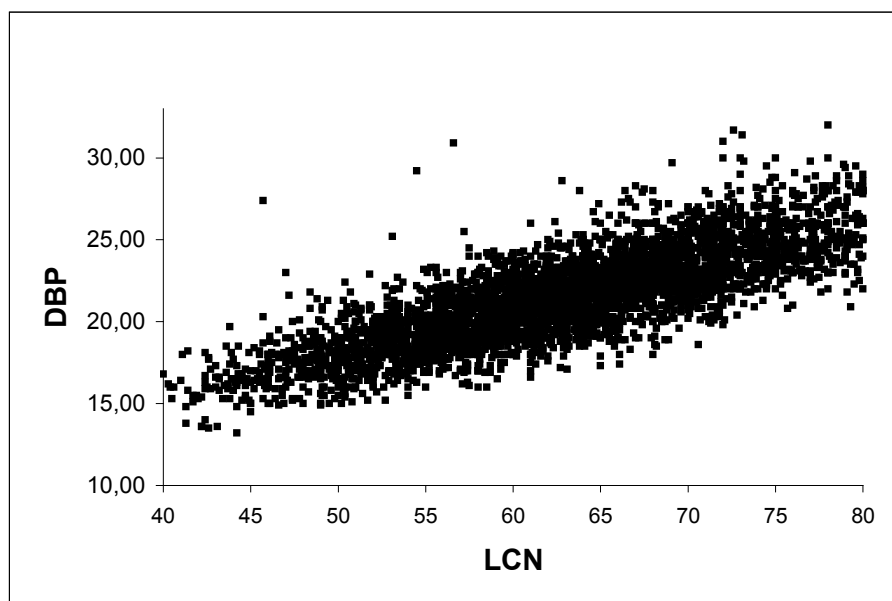
LCN (mm)		DBP (mm)				
INTERVALO	n	MEDIA	MEDIANA	DS	MAX	MIN
<b>40-45</b>	73 (1,70%) [1,29-2,05]	16,20	16,20	1,28	<b>19,70</b>	13,20
<b>45-50</b>	205 (4,79%) [4,07-5,32]	17,56	17,50	1,60	<b>27,40</b>	14,50
<b>50-55</b>	469 (10,95%) [9,82-11,66]	18,70	18,70	1,59	<b>29,20</b>	15,00
<b>55-60</b>	814 (19,01%) [17,49-19,80]	20,06	20,00	1,61	<b>30,90</b>	16,00
<b>60-65</b>	999 (23,33%) [21,64-24,13]	21,33	21,30	1,62	<b>28,60</b>	16,60
<b>65-70</b>	822 (19,20%) [17,67-19,98]	22,72	22,70	2,11	<b>56,20</b>	17,30
<b>70-75</b>	574 (13,40%) [12,15-14,15]	24,11	24,00	1,87	<b>31,70</b>	18,60
<b>75-80</b>	326 (7,61%) [6,69-8,25]	25,33	25,10	1,87	32,00	20,08
<b>TOTAL</b>	4282 (100%)	21,48	21,40	2,81	56,20	13,20
<b>N= 4282</b>						



Obviamente, a medida que los intervalos de LCN corresponden a valores de LCN más grandes se observan valores mayores de DBP, por lo que hemos estudiado la relación entre ambas variables mediante un ajuste de regresión (**figura 26**).

$$DBP = 4,54 + 0,27 \times LCN + 0,000224 ( LCN - 62,733)^2$$

$$R^2 = 0,644 ; p < 0,0001$$



**Figura 26: Relación entre DBP y LCN.**

## **2.4.- Edad gestacional menstrual**

En la **tabla 5** queda reflejada la edad gestacional menstrual de las gestantes, distribuida por intervalos de LCN. Hay que señalar que del archivo quedaron excluidas 67 pacientes, en las que la fecha de última regla (FUR) era desconocida o inverosímil (considerándose así cuando la diferencia entre la edad gestacional menstrual y la ecográfica era superior a 4 semanas). Ello supone una corrección amplia de la edad gestacional en el 1,53% de las pacientes exploradas. Así pues, ha sido posible considerar la edad gestacional menstrual en 4298 pacientes. El número de pacientes no incluidas en cada grupo de LCN viene especificado en la tabla.

El valor medio de la edad gestacional menstrual es de 12,67 semanas, siendo el valor máximo de 17 semanas y el mínimo de 8,60 semanas. Obviamente ninguno de estos límites se corresponden con la edad gestacional real. Lógicamente se observa un aumento en las semanas de gestación a medida que aumenta la LCN.

**TABLA 5: VALORES DE LA EDAD GESTACIONAL MENSTRUAL EN GRUPOS DE LCN**

LCN (mm)		EG MENSTRUAL ( semanas )					NO INCLUIDAS
INTERVALO	n	MEDIA	MEDIANA	DS	MAX	MIN	
<b>40-45</b>	73 (1,70%) [1,31-2,08]	12,02	12,00	0,54	13,00	10,71	1
<b>45-50</b>	209 (4,86%) [4,22-5,50]	12,17	12,10	0,66	15,10	10,40	3
<b>50-55</b>	476 (11,07%) [10,14-12,01]	12,27	12,10	0,79	15,70	9,00	6
<b>55-60</b>	817 (19,00%) [17,83-20,18]	12,47	12,40	0,68	16,10	10,00	10
<b>60-65</b>	1000 (23,27%) [22,00-24,53]	12,65	12,60	0,71	16,60	8,60	17
<b>65-70</b>	820 (19,08%) [17,90-20,25]	12,77	12,70	0,71	16,90	9,90	15
<b>70-75</b>	575 (13,38%) [12,36-14,40]	13,05	13,00	0,77	17,00	9,90	11
<b>75-80</b>	328 (7,63%) [6,84-8,42]	13,29	13,10	0,74	16,30	11,40	4
<b>TOTAL</b>	4298 (100%)	12,67	12,60	0,76	17,00	8,60	67
<b>N= 4298</b>							

## **2.5.- Edad gestacional ecográfica**

Mediante las ecuaciones descritas se calculó la edad gestacional real a partir de la medida de la LCN. Estos valores se han distribuido también por intervalos de LCN, y aparecen en la **tabla 6**.

**TABLA 6: VALORES DE LA EDAD GESTACIONAL ECOGRÁFICA SEGÚN LA LCN**

LCN (mm)		EG ECOGRÁFICA (semanas)				
INTERVALO	n	MEDIA	MEDIANA	DS	MAX	MIN
40-45	74 (1,69%)	10,99	11,02	0,13	11,17	10,70
45-50	212 (4,85%)	11,43	11,40	0,12	11,60	11,20
50-55	482 (11,04%)	11,85	11,90	0,12	12,00	11,60
55-60	827 (18,94)	12,24	12,20	0,12	12,40	12,00
60-65	1017 (23,29%)	12,62	12,60	0,12	12,80	12,40
65-70	835 (19,15)	12,96	13,00	0,10	13,10	12,80
70-75	586 (13,42%)	13,27	13,30	0,10	13,40	13,10
75-80	332 (7,60%)	13,59	13,60	0,08	13,73	13,50
<b>TOTAL</b>	<b>4365 (100%)</b>	<b>12,60</b>	<b>12,70</b>	<b>0,61</b>	<b>13,73</b>	<b>10,70</b>
<b>N= 4365</b>						

## **3.- Caracteres relativos a la TN**

### **3.1.- TN esperada o tipo**

La TN presenta dos valores a considerar: el valor de referencia (TN esperada), calculado mediante la ecuación de Nicolaidés et al a partir del valor de la LCN; y la TN real (TN medida), la que se obtiene en cada caso con su medición.

En la **tabla 7** se reflejan los valores de la TN esperada o tipo, distribuidos por intervalos de LCN. El valor medio de la TN esperada es de 1,61 mm, siendo los valores máximo y mínimo de 1,93 y 1,14 mm respectivamente.

**TABLA 7: VALORES DE LA TN ESPERADA SEGÚN LA LCN**

LCN (mm)		TN ESPERADA (mm)				
INTERVALO	n	MEDIA	MEDIANA	DS	MAX	MIN
<b>40-45</b>	74 (1,69%)	1,20	1,21	0,03	1,24	1,14
<b>45-50</b>	212 (4,85%)	1,30	1,30	0,02	1,30	1,20
<b>50-55</b>	482 (11,04%)	1,40	1,40	0,03	1,50	1,30
<b>55-60</b>	827 (18,94)	1,51	1,50	0,03	1,60	1,50
<b>60-65</b>	1017 (23,29%)	1,61	1,60	0,03	1,70	1,60
<b>65-70</b>	835 (19,15)	1,71	1,70	0,02	1,80	1,70
<b>70-75</b>	586 (13,42%)	1,80	1,80	0,00	1,80	1,80
<b>75-80</b>	332 (7,60%)	1,89	1,90	0,03	1,93	1,80
<b>TOTAL</b>	4365 (100%)	1,61	1,60	0,17	1,93	1,14
<b>N= 4365</b>						

### **3.2.- TN medida**

A continuación en la **tabla 8** se muestran los valores de la TN medida, distribuidos por intervalos de TN. La mayor frecuencia de valores, el 47,79%, se sitúa entre 1,5 y 2 mm, seguidos por un 39,47% de casos entre 1 y 1,5 mm. En conjunto pues, en el 87,3% de los fetos la TN se sitúa entre 1 y 2 mm, valores en consonancia con los límites previstos por el modelo de cálculo. Un valor elevado considerado significativo, igual o superior a 3 mm, lo presentan sólo el 0,78% de los fetos, mientras que un valor igual o superior a 2,5 mm lo presentan el 2,1% de los fetos.

En conjunto, el valor medio de la TN es de 1,55 mm, siendo el valor máximo de 8 mm y el valor mínimo de 0,50 mm.

**TABLA 8: VALORES DE LA TN MEDIDA POR INTERVALOS**

TN (mm)		TN (mm)				
INTERVALO	n	MEDIA	MEDIANA	DS	MAX	MIN
0,5-1	128 (2,93%) [2,43-3,43]	0,83	0,90	0,10	0,90	0,50
1-1,5	1723 (39,47%) [38,02-40,92]	1,25	1,30	0,14	1,40	1,00
1,5-2	2086 (47,79%) [46,31-49,27]	1,68	1,70	0,14	1,90	1,50
2-2,5	337 (7,72%) [6,93-8,51]	2,12	2,10	0,12	2,40	2,00
2,5-3	57 (1,30%) [0,97-1,64]	2,62	2,60	0,13	2,90	2,50
≥3	34 (0,78%) [0,52-1,04]	4,02	3,50	1,27	8,00	3,00
<b>TOTAL</b>	<b>4365 (100%)</b>	<b>1,55</b>	<b>1,50</b>	<b>0,42</b>	<b>8,00</b>	<b>0,50</b>
<b>N= 4365</b>						

En la **tabla 9** se muestran los valores de la TN distribuidos por intervalos de 5 mm de LCN.

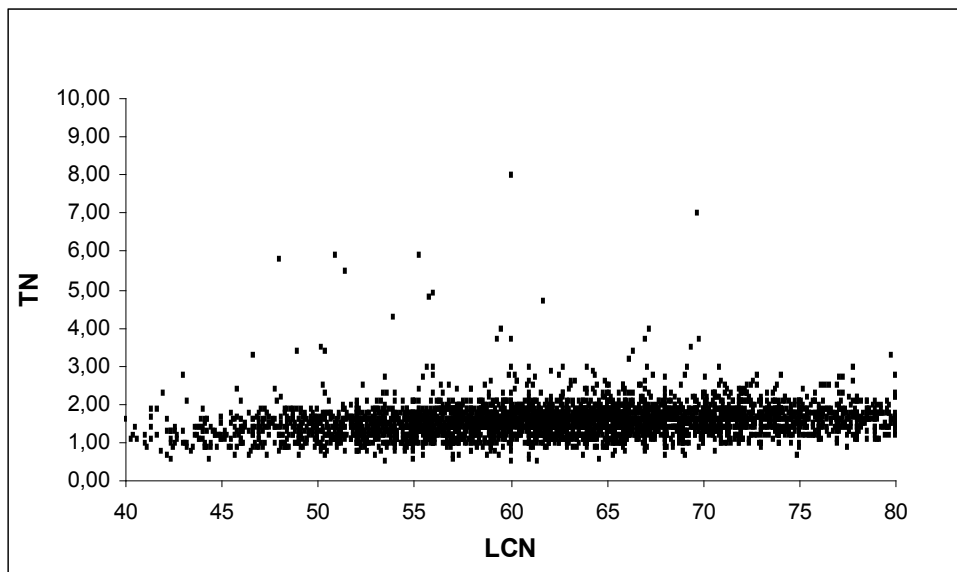
**TABLA 9: VALORES DE LA TN MEDIDA SEGÚN LA LCN**

LCN (mm)		TN (mm)				
INTERVALO	n	MEDIA	MEDIANA	DS	MAX	MIN
40-45	74 (1,69%)	1,26	1,20	0,37	2,80	0,60
45-50	212 (4,85%)	1,40	1,40	0,48	5,80	0,70
50-55	482 (11,04%)	1,44	1,40	0,40	5,90	0,50
55-60	827 (18,94)	1,52	1,50	0,42	5,90	0,60
60-65	1017 (23,29%)	1,56	1,50	0,42	8,00	0,50
65-70	835 (19,15)	1,60	1,60	0,43	7,00	0,70
70-75	586 (13,42%)	1,64	1,60	0,35	3,00	0,70
75-80	332 (7,60%)	1,65	1,60	0,34	3,30	0,90
<b>TOTAL</b>	<b>4365 (100%)</b>	<b>1,55</b>	<b>1,50</b>	<b>0,42</b>	<b>8,00</b>	<b>0,50</b>
<b>N= 4365</b>						

La relación entre la LCN y el valor de la TN se muestra en la **figura 27**, así como el ajuste de regresión, en el que se ha visto que un modelo lineal no es mejorado apreciablemente por modelos más complejos, por lo que el propuesto para el periodo considerado sería:

$$TN = 0,8970642 + 0,0103193 \times LCN - 0,0001983 ( LCN - 62,7223)^2$$

Este modelo, no obstante, tiene un coeficiente de determinación (R2) bajo ,de 0,065, pero que resulta significativo ( $p < 0,0001$ ).



**Figura 27: Relación entre TN y LCN.**

### **3.3.- Cocientes de Probabilidad**

En la **tabla 10** quedan reflejados los Cocientes de Probabilidad o Likelihood Ratios de la TN, distribuidos por intervalos de LCN. El valor medio del Cociente de Probabilidad de la TN se sitúa en 1,99, y llama la atención que el valor medio más alto de los Cocientes de Probabilidad (5,32) se encuentra en el grupo con LCN comprendidas entre 45 y 50 mm, aunque dado que la distribución de estos valores no es gaussiana, la mejor referencia es el percentil 50, que es idéntico en todos ellos.

**TABLA 10: VALORES DE LOS COCIENTES DE PROBABILIDAD SEGÚN LA LCN**

LCN (mm)		COCIENTES DE PROBABILIDAD				
INTERVALO	n	MEDIA	MEDIANA	DS	MAX	MIN
<b>40-45</b>	74 (1,69%)	1,20	0,23	5,59	47,00	0,16
<b>45-50</b>	212 (4,85%)	5,32	0,29	49,71	680,00	0,16
<b>50-55</b>	482 (11,04%)	3,86	0,22	12,50	680,00	0,16
<b>55-60</b>	827 (18,94)	3,13	0,22	41,45	680,00	0,16
<b>60-65</b>	1017 (23,29%)	1,74	0,22	30,21	680,00	0,16
<b>65-70</b>	835 (19,15)	1,24	0,22	23,61	680,00	0,16
<b>70-75</b>	586 (13,42%)	0,26	0,22	0,21	3,10	0,16
<b>75-80</b>	332 (7,60%)	0,24	0,18	0,22	3,10	0,16
<b>TOTAL</b>	4365 (100%)	1,99	0,22	31,43	680,00	0,16
<b>N= 4365</b>						

## 4.- Riesgos de Síndrome de Down

A la hora de analizar el riesgo de Síndrome de Down de nuestra población de gestantes, debemos distinguir dos tipos de riesgos : el riesgo pre-test, que corresponde al riesgo de Síndrome de Down según la edad materna en el momento del parto (calculado mediante la ecuación de Cuckle); y el riesgo post-test, que corresponde al riesgo de Síndrome de Down según la edad materna en el momento del parto y la TN medida (calculado multiplicando el riesgo basal según la edad por el Cociente de Probabilidad de la TN). Ambos riesgos están expresados en la **tabla 11**, con las frecuencias absolutas, relativas y acumuladas en cada intervalo de riesgo.

Analizando los riesgos pre-test se observa que existe una mayor frecuencia de gestantes con riesgo  $\leq 1/1000$  (un 37,81%), mientras que sólo un 5,01% de las gestantes presentan un riesgo  $\geq 1/200$ . Por tanto, si para realizar una prueba invasiva tomáramos como punto de corte un riesgo por edad en el parto igual o superior a  $1/200$  (que correspondería aproximadamente a una edad en el parto de 37,5 años), sería necesario realizar el cariotipo al 5,01% de nuestra población de gestantes. Si, en cambio, decidiéramos adoptar como punto de corte un riesgo pre-test  $\geq 1/300$  (valor más comúnmente aceptado en la literatura, que correspondería a una edad en el parto de 36 años aproximadamente), sería necesario realizar el cariotipo al 10,19% de la población.

Sin embargo, después de realizar la exploración se observa un desplazamiento importante de gestantes hacia zonas de riesgo más bajo. Al analizar los riesgos post-test detectamos que un 89,65% de gestantes presentan un riesgo  $\leq 1/1000$ , mientras que sólo un 1,90% de las pacientes presenta un riesgo  $\geq 1/200$ . En consecuencia, si para realizar una prueba invasiva adoptáramos como punto de corte un riesgo, combinando la edad y la TN, igual o superior a  $1/200$ , deberíamos obtener el cariotipo de sólo el 1,90% de nuestra población. Si tomáramos como punto de corte un riesgo post-test  $\geq 1/300$ , la frecuencia de cariotipos llegaría al 2,70% de las gestantes.



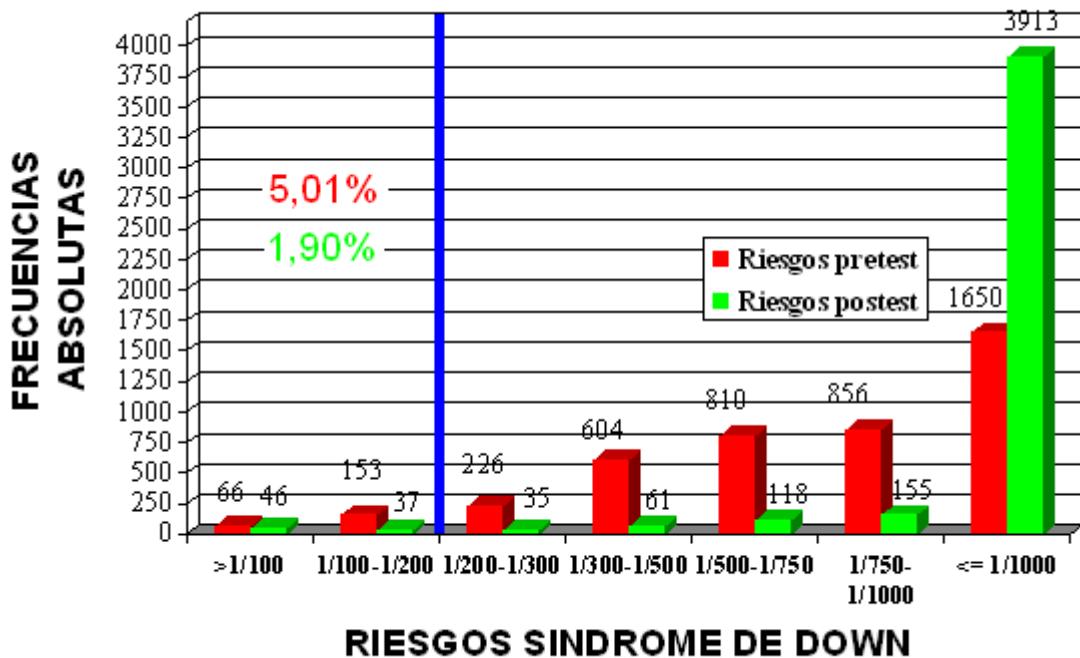
**TABLA 11: RIESGOS DE SINDROME DE DOWN**

	> 1/100	1/100-1/200	1/200-1/300	1/300-1/500	1/500-1/750	1/750-1/1000	≤ 1/1000
<b>RIESGO PRE-TEST</b>	66 (1,51%)	153 (3,50%)	226 (5,18%)	604 (13,84%)	810 (18,55%)	856 (19,60%)	1650 (37,81%)
<b>Frecuencias acumuladas</b>	1,51%	5,01%	10,19%	24,03%	42,57%	62,17%	100%
<b>RIESGO POST-TEST</b>	46 (1,05%)	37 (0,85%)	35 (0,80%)	61 (1,40%)	118 (2,70%)	155 (3,55%)	3913 (89,65%)
<b>Frecuencias acumuladas</b>	1,05%	1,90%	2,70%	4,10%	6,80%	10,35%	100%

**RIESGO PRE-TEST: riesgo por edad en el momento del parto**

**RIESGO POST-TEST: riesgo por edad + TN**

Tal vez sea posible apreciar de forma más patente las diferencias entre riesgos pre-test y post-test expresándolas mediante un histograma de frecuencias absolutas, como se ha hecho en las **figuras 28 y 29** (señalando el porcentaje de positivos al tomar como punto de corte un riesgo  $\geq 1/200$  y  $\geq 1/300$ , respectivamente).



**Figura 28: Frecuencias absolutas de intervalos de riesgo de Síndrome de Down. Porcentaje de positivos para riesgo  $\geq 1/200$**

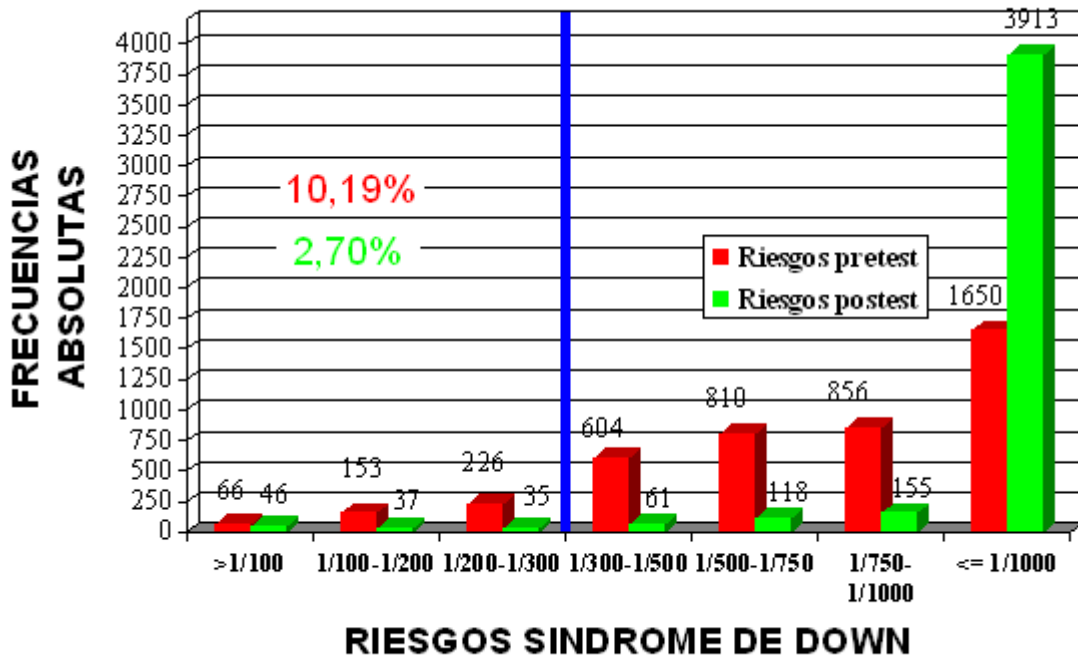


Figura 29: Frecuencias absolutas de intervalos de riesgo de Síndrome de Down. Porcentaje de positivos para riesgo  $\geq 1/300$

## **5.- Impacto sobre la detección de Síndrome de Down.**

### **5.1.- Características de los casos diagnosticados.**

Durante el periodo de tiempo estudiado (es decir, entre Junio del 2000 y Diciembre de 2002) se realizaron en nuestro Servicio 179 amniocentesis, de las cuales sólo 75 fueron indicadas por positivos en nuestro programa de cribado. De las 104 amniocentesis que se realizaron fuera de programa, 7 se indicaron por malformaciones (2 por onfalocele, 3 por ventriculomegalia, 1 por quistes de plexos coroideos y 1 por arteria umbilical única), 4 por antecedentes familiares de cromosomopatía y 93 por complacencia (a petición de la paciente por edad igual o mayor de 35 años o por riesgo en valores límite). Todas las amniocentesis que se realizaron fuera de programa tuvieron cariotipo normal. De las 75 amniocentesis realizadas por programa, se diagnosticaron: 5 trisomías 21 (Síndrome de Down), 1 trisomía 13 (Síndrome de Patau), 1 monosomía X (Síndrome de Turner) y una doble trisomía 21 y XX (48XXX+21).

En total 104 casos dieron cribado positivo en nuestro programa (83 por riesgo por edad +  $TN \geq 1/200$  y 21 por riesgo global  $\geq 1/300$  tras pedir el cribado bioquímico), de los cuales 29 no se realizaron amniocentesis en nuestro Servicio. De ellos 1 caso se realizó amniocentesis en otro hospital y el cariotipo resultó ser un Síndrome de Down (caso nº 6 tal como vienen referidos en la **tabla 12**). Las 28 pacientes restantes no desearon realizarse amniocentesis. De ellas, una llegó a término y parió un recién nacido con Síndrome de Down (viene referido como caso nº 2 en la **tabla 12** y lo hemos contabilizado como caso diagnosticado). De las 27 pacientes restantes, 9 tuvieron abortos diferidos (a las 10 ,20 ,18 ,12 ,13, 16 ,13, 13 y 16 semanas), 2 optaron por interrumpir la gestación (una por un higroma quístico y otra por un síndrome polimalformativo diagnosticado a las 13 semanas) y 16 llegaron a término y tuvieron recién nacidos normales.

Así pues, como viene expresado en la **tabla 12**, con nuestro programa de cribado hemos diagnosticado un total de 10 cromosomopatías. Es importante recalcar que no hemos tenido ningún falso negativo, es decir que no ha nacido ningún individuo con Síndrome de Down que hubiéramos considerado como negativo en el cribado. Conocemos los resultados perinatales de nuestras pacientes mediante la revisión de todos los partos ocurridos en nuestro hospital y, en el caso de las pacientes que parieron en otros centros, mediante consulta telefónica con las mismas.

**TABLA 12: CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS DIAGNOSTICADOS**

CASO	ANEUPLOIDÍA	EDAD(años)	TN(mm)	RIESGO EDAD + TN
1	47XY+21	32	8,00	1/1
2	47XX+21	40	2,1	1/66
3	47XX+21	40	3,7	1/1
4	47XX+21	33	2,8	1/105
5	48XXX+21	22	4,3	1/49
6	46XY+21	40	4,8	1/1
7	47XX+21	37	3,0	1/32
8	47XY+21	31	3,5	1/4
9	47XY+13	26	2,8	1/26
10	45X0	41	2,8	1/41

## **5.2.- Eficacia de las diferentes estrategias de cribado**

Para valorar en su justa medida los resultados de nuestro programa de cribado vamos a analizar qué resultados hubiéramos obtenido si hubiéramos adoptado diferentes estrategias, es decir, diferentes puntos de corte a la hora de definir un cribado positivo o negativo y por tanto de indicar una prueba invasiva.

### **5.2.1.- Edad y Translucencia Nucal**

Tal y como se refleja en la **tabla 13**, si hubiéramos adoptado como único criterio diagnóstico una edad igual o superior a 35 años, sólo habríamos diagnosticado 5 casos y habríamos tenido 5 falsos negativos. Por tanto, la sensibilidad obtenida sería muy baja, del 50%, con una especificidad del 84,16% y un VPN del 99,86%, y con una tasa de falsos positivos inadmisiblemente alta, de un 15,84%.

**TABLA 13: EFICACIA SEGÚN SOLO LA EDAD MATERNA ( ≥ 35 años)**

	Aneuploidías +	Aneuploidías Ø	n
Test +	5	690	695
Test Ø	5	3665	3670
N	10	4355	4365

Sensibilidad = 50,00%  
 Especificidad = 84,16%  
 VPP = 0,72%  
 VPN = 99,86%  
 Tasa de FP = 15,84%

LR+ = 3,15  
 LR Ø = 0,59  
 Prevalencia = 0,23%

Si, por el contrario, hubiéramos adoptado como punto de corte un valor absoluto de la TN mayor o igual a 2 mm (**tabla 14**), habríamos diagnosticado los 10 casos, consiguiendo una sensibilidad y un VPN del 100%. La especificidad y el VPP mejorarían un poco (a un 90,42% y 2,34%, respectivamente), y la tasa de falsos positivos seguiría siendo muy alta, del 9,60%.

**TABLA 14: EFICACIA SEGÚN SÓLO LA TN ( ≥ 2,0 mm.)**

	Aneuploidías +	Aneuploidías Ø	n
Test +	10	418	428
Test Ø	0	3937	3937
N	10	4355	4365

Sensibilidad = 100,00%  
 Especificidad = 90,42%  
 VPP = 2,34%  
 VPN = 100,00%  
 Tasa de FP = 9,60%

LR+ = 10,42  
 LR Ø = 0,00001  
 Prevalencia = 0,23%

Adoptando como punto de corte un valor absoluto de la TN igual o superior a 2,5 mm (**tabla 15**) conseguiríamos diagnosticar 9 de los 10 casos, lo cual supondría un descenso de la sensibilidad y del VPN a un 90% y 99,98% respectivamente. Sin embargo, se conseguiría mejorar la especificidad y el VPP a 98,12% y 9,90%. También mejoraría la tasa de falsos positivos, ahora de un 1,88%.

**TABLA 15: EFICACIA SEGÚN SÓLO LA TN ( $\geq 2,5$  mm.)**

	Aneuploidías +	Aneuploidías $\emptyset$	n
Test +	9	82	91
Test $\emptyset$	1	4273	4274
N	10	4355	4365

Sensibilidad = 90,00%  
 Especificidad = 98,12%  
 VPP = 9,90%  
 VPN = 99,98%  
 Tasa de FP = 1,88%

LR+ = 47,80  
 LR  $\emptyset$  = 0,10  
 Prevalencia = 0,23%

Si el punto de corte adoptado fuera un valor absoluto de la TN igual o superior a 3 mm (**tabla 16**), diagnosticaríamos sólo 6 de los casos, por lo que descenderían la sensibilidad y el VPN (a un 60% y 99,91% respectivamente), pero aumentarían más aún la especificidad y el VPP (a un 99,36% y 17,65% respectivamente), así como la tasa de falsos positivos, que quedaría en un 0,64%.

**TABLA 16: EFICACIA SEGÚN SÓLO LA TN ( $\geq 3,0$  mm.)**

	Aneuploidías +	Aneuploidías $\emptyset$	n
Test +	6	28	34
Test $\emptyset$	4	4327	4331
N	10	4355	4365

Sensibilidad = 60,00%  
 Especificidad = 99,36%  
 VPP = 17,65%  
 VPN = 99,91%  
 Tasa de FP = 0,64%

LR+ = 93,32  
 LR  $\emptyset$  = 0,40  
 Prevalencia = 0,23%

Los resultados mejoran sensiblemente si en lugar de adoptar como punto de corte la edad materna de forma aislada o un determinado valor absoluto de la TN decidimos adoptar el riesgo obtenido al combinar la edad materna y la TN. Fijando el punto de corte en un riesgo combinado  $\geq 1/100$  (**tabla 17**) conseguiríamos diagnosticar 9 de los 10 casos, lo cual supondría una sensibilidad y un VPN del 90% y 99,98% respectivamente. La especificidad y el VPP serían altos, del 99,15% y 19,56%, y la tasa de falsos positivos sería muy baja, del 0,85%.

**TABLA 17: EFICACIA SEGÚN EL RIESGO COMBINADO ( $\geq 1/100$ )**

	Aneuploidías +	Aneuploidías Ø	n
Test +	9	37	46
Test Ø	1	4318	4319
N	10	4355	4365

Sensibilidad = 90,00%  
 Especificidad = 99,15%  
 VPP = 19,56%  
 VPN = 99,98%  
 Tasa de FP = 0,85%

LR+ = 105,93  
 LR Ø = 0,10  
 Prevalencia = 0,23%

Adoptando como punto de corte un riesgo por edad + TN  $\geq 1/200$  (**tabla 18**) conseguiríamos diagnosticar todos los casos, con una sensibilidad y VPN del 100%, y sólo un discreto descenso en la especificidad y el VPP (a un 98,32% y 12,05%, respectivamente). La tasa de falsos positivos también aumentaría discretamente, quedando en unos niveles muy aceptables del 1,68%.

**TABLA 18: EFICACIA SEGÚN EL RIESGO COMBINADO ( $\geq 1/200$ )**

	Aneuploidías +	Aneuploidías Ø	n
Test +	10	73	83
Test Ø	0	4282	4282
N	10	4355	4365

Sensibilidad = 100,00%  
 Especificidad = 98,32%  
 VPP = 12,05%  
 VPN = 100,00%  
 Tasa de FP = 1,68%

LR+ = 59,66  
 LR Ø = 0,00001  
 Prevalencia = 0,23%

Si, por el contrario, el punto de corte adoptado hubiera sido un riesgo por edad + TN igual o superior a 1/300 (**tabla 19**), seguiríamos obteniendo una sensibilidad y VPN del 100%, pero disminuirían discretamente la especificidad y el VPP (a un 97,52% y 8,47% respectivamente). También aumentaría la tasa de falsos positivos a un 2,48%, que aunque más alto seguiría suponiendo un valor muy aceptable.

**TABLA 19: EFICACIA SEGÚN EL RIESGO COMBINADO ( $\geq 1/300$ )**

	Aneuploidías +	Aneuploidías Ø	n
Test +	10	108	118
Test Ø	0	4247	4247
N	10	4355	4365

Sensibilidad = 100,00 %  
 Especificidad = 97,52%  
 VPP = 8,47%  
 VPN = 100%  
 Tasa de FP = 2,48%

LR+ = 40,32  
 LR Ø = 0,00001  
 Prevalencia = 0,23%

### **5.2.2.- Aportaciones del cribado bioquímico del segundo trimestre**

Tras la realización de la ecografía a las 12 semanas se obtuvieron 214 (4,90%) pacientes de riesgo intermedio (entre 1/200 y 1/750), a las que siguiendo la estrategia de nuestro programa se les pidió el cribado bioquímico del segundo trimestre, con la determinación de  $\beta$ -HCG y  $\alpha$ -fetoproteína en la semana 15 de gestación. De ellas, 21 tuvieron un cribado bioquímico positivo (considerando como tal un riesgo global  $\geq 1/300$ ), y por consiguiente se les realizó amniocentesis. Estas 21 pacientes tuvieron todas cariotipo normal.

Así pues, para contabilizar el número total de positivos de nuestro programa debemos sumar las 83 pacientes que dieron positivo por un riesgo edad + TN  $\geq 1/200$  y las 21 pacientes positivas por el cribado bioquímico, por lo que el número total de positivos de nuestra estrategia es de 104 (2,38%). Como se puede observar en la **tabla 20**, la sensibilidad sigue siendo máxima, pero la especificidad disminuye discretamente (a un 97,52%) y como es lógico aumentan el VPP y la tasa de falsos positivos (a 8,47% y 2,48%, respectivamente). De esta manera, resulta evidente que las determinaciones bioquímicas no aportan ninguna mejora en los resultados del cribado, y lo único que consiguen es aumentar la tasa de falsos positivos.



**TABLA 20: EFICACIA DEL PROGRAMA ( \* )**

	Aneuploidías +	Aneuploidías Ø	n
Test +	10	94	104
Test Ø	0	4261	4261
N	10	4355	4365

\*Test + : riesgo edad + TN  $\geq$  1/200  
o bien riesgo global  $\geq$  1/300

Sensibilidad = 100,00%  
Especificidad = 97,80%  
VPP = 9,6%  
VPN = 100,00%  
Tasa de FP = 2,16%

LR+ = 46,33  
LR Ø = 0,00001  
Prevalencia = 0,23%

Por tanto, tras analizar todas las posibles estrategias de cribado queda claro que, con la población estudiada, la estrategia que obtendría mejores resultados (mejor aún que la estrategia utilizada en nuestro programa), sería aquella que sitúa el punto de corte para la realización de pruebas invasivas en un riesgo por edad + TN igual o superior a 1/200.

## **6.- Diferencias entre observadores.**

El cribado ecográfico depende de la corrección de las medidas que realiza el observador, por lo que se necesita un personal especializado y bien entrenado. Esto comporta problemas de organización laboral, y obliga a la vigilancia de que los resultados de calidad que se consiguen con el entrenamiento se mantienen en el día a día (93, 94, 107, 118, 149, 179-181, 202, 209, 255, 260, 296, 314, 324).

En nuestro medio, la adecuación de las medidas se ha realizado mediante los sumatorios sucesivos de los MoM de la TN, que deben de mantenerse en 1,00 o en 0,00 si utilizamos sus logaritmos.

El análisis continuado se realizó sobre los tres observadores que de forma cotidiana daban cobertura al programa y que habían acumulado más de 1000 exploraciones: el observador A (con 1118 observaciones), observador B (con 1220 observaciones) y observador C (con 1755 observaciones).

Hemos analizado variables dependientes de sus mediciones (que deben marcar si existen diferencias) e independientes de las mismas (que nos muestran en su similitud la aleatorización de las pacientes). Los análisis se han realizado mediante Análisis de las Varianzas (ANOVA), y, en el caso de encontrar diferencias significativas, se han realizado análisis post hoc para ver dónde se encontraban estas.

Al analizar las diferencias en la edad materna en el momento del parto (ya sea considerada por intervalos de LCN o por intervalos de edad) el análisis de las varianzas no muestra diferencias significativas, con  $F=1,43$  y  $p=0,24$ . (**Tablas 21 y 22**).

Al estudiar las medidas de la LCN (**tabla 23**) sí se observan diferencias significativas al analizar las varianzas de los 3 observadores, con una  $F=21,15$  y  $p<0,0001$ . Tras realizar un análisis post hoc se detectan diferencias significativas entre el observador A y los otros dos, no existiendo diferencias entre el observador B y C. La corrección de estas mediciones las trataremos de analizar también más adelante mediante el estudio de las precisiones al definir la fecha del parto.

También al estudiar las diferencias en la medición del DBP (**tabla 24**) el ANOVA muestra diferencias significativas, con una  $F=22,57$  y  $p<0,0001$ . El análisis post hoc pone de manifiesto que de nuevo existen diferencias significativas entre las medidas del observador A y las de los otros dos observadores, no existiendo diferencias significativas entre el observador B y C. En este caso, las medidas del DBP del observador A resultan significativamente más grandes que las que realizan sus compañeros. Estas diferencias quedan también reflejadas en la **figura 30**.

No aparecen, sin embargo, diferencias significativas al analizar la edad gestacional menstrual de las pacientes vistas por los tres observadores (**tabla 25**). El ANOVA muestra una  $F=0,469$  y  $p=0,646$ .

En la edad gestacional ecográfica (según la LCN) sí aparecen diferencias significativas al analizar las varianzas de los tres observadores ( $F=22,32$  y  $p<0,0001$ ). El análisis post hoc pone de manifiesto, como era de esperar, que la edad gestacional ecográfica de las pacientes vistas por el observador A es significativamente mayor que la de las vistas por los otros dos observadores, sin hallarse diferencias significativas entre el observador B y C (**tabla 26**).

Vuelven encontrarse diferencias significativas al analizar la TN esperada (según la LCN), mostrando el ANOVA una  $F=22,09$  y  $p<0,0001$  y el análisis post hoc unas medidas de la TN esperada significativamente

mayores en el observador A, sin hallarse diferencias significativas entre los otros dos observadores (**tabla 27**).

Al analizar las medidas de la TN (**tablas 28 y 29**) el análisis de las varianzas muestra diferencias significativas, que según el análisis post hoc corresponden a unas medidas de TN significativamente menores en el observador A, sin hallar diferencias significativas entre el observador B y C ( $F=49,74$ ,  $p<0,0001$ ) (**figura 31**).

También en las likelihood ratios, mediante el estudio de los intervalos de confianza del 95% de las frecuencias relativas, se advierte claramente que, como es lógico, las likelihood ratios del observador A son significativamente menores que las de los observadores B y C (**tabla 30**).

**TABLA 21: VALORES DE LA EDAD MATERNA SEGÚN LA LCN Y OBSERVADOR**

INTERVALO LCN (mm)	PARÁMETRO	OBSERVADOR A	OBSERVADOR B	OBSERVADOR C
40-45	n	5 (0,45%) [0,06-0,84]	28 (2,29%) [1,45-3,13]	38 (2,16%) [1,48-2,85]
	Media	29,44	27,80	28,17
	Mediana	28,39	27,79	28,74
	DS	5,97	4,31	4,80
	Max.	38,87	28,76	39,13
	Min.	22,87	18,35	20,30
45-50	n	34 (3,04%) [2,03-4,05]	58 (4,75%) [3,56-5,95]	110 (6,27%) [5,13-7,40]
	Media	28,88	30,53	29,75
	Mediana	28,98	31,01	29,73
	DS	4,69	4,43	4,95
	Max.	39,74	41,61	46,32
	Min.	20,19	20,43	17,76
50-55	n	98 (8,76%) [7,11-10,42]	127 (10,41%) [8,70-12,12]	227 (12,93%) [11,36-14,50]
	Media	29,26	29,52	29,99
	Mediana	29,99	29,84	30,27
	DS	4,32	4,85	4,91
	Max.	41,08	42,41	44,57
	Min.	17,01	16,75	16,56
55-60	n	208 (18,60%) [16,32-20,88]	237 (19,43%) [17,21-21,65]	336 (19,14%) [17,30-20,99]
	Media	30,06	30,43	30,65
	Mediana	30,55	30,39	30,82
	DS	4,52	4,55	4,72
	Max.	40,32	44,11	43,34
	Min.	18,66	15,29	17,73
60-65	n	279 (25,04%) [22,50-27,58]	279 (22,87%) [20,51-25,22]	395 (22,51%) [20,55-24,46]
	Media	30,29	30,58	30,56
	Mediana	30,31	30,78	30,64
	DS	4,92	4,83	4,86
	Max.	45,19	44,90	43,40
	Min.	15,34	18,74	17,68
65-70	n	224 (20,03%) [17,69-22,38]	242 (19,84%) [17,60-22,07]	311 (17,72%) [15,93-19,51]
	Media	30,19	30,58	30,70
	Mediana	30,67	30,79	31,31
	DS	5,03	4,46	4,61
	Max.	44,46	43,25	44,89
	Min.	16,63	17,71	17,61
70-75	n	164 (14,67%) [12,59-16,74]	170 (13,93%) [11,99-15,88]	218 (12,42%) [10,88-13,96]
	Media	30,45	30,28	31,30
	Mediana	30,47	30,40	31,48
	DS	4,57	5,10	4,60
	Max.	42,09	43,59	45,80
	Min.	19,39	16,17	20,95
75-80	n	106 (9,48%) [7,76-11,20]	79 (6,47%) [5,09-7,86]	120 (6,84%) [5,66-8,02]
	Media	30,92	31,19	30,56
	Mediana	30,98	31,78	30,50
	DS	4,91	4,54	4,77
	Max.	41,76	42,69	40,81
	Min.	17,06	21,21	18,55
TOTAL	n	1118 (100%)	1220 (100%)	1755 (100%)
	Media	30,17	30,37	30,48
	Mediana	30,45	30,54	30,68
	DS	4,77	4,74	4,80
	Max.	45,19	44,90	46,32
	Min.	15,34	15,29	16,56
		F= 1,43	p= 0,24	

**TABLA 22: VALORES DE LA EDAD MATERNA POR INTERVALOS Y OBSERVADOR**

EDAD (años)	PARÁMETRO	OBSERVADOR A	OBSERVADOR B	OBSERVADOR C
<20	n	27 (2,41%) [1,51-3,31]	29 (2,37%) [1,52-3,23]	37 (2,11%) [1,44-2,78]
	Media	18,49	18,50	18,72
	Mediana	18,75	18,59	18,82
	DS	1,11	1,26	0,82
	Max.	19,88	19,92	19,90
	Min.	15,34	15,29	16,56
20-25	n	140 (12,52%) [10,58-14,46]	134 (10,98%) [9,23-12,74]	190 (10,83%) [9,37-12,28]
	Media	22,94	22,96	22,86
	Mediana	23,21	23,15	23,00
	DS	1,43	1,45	1,41
	Max.	24,95	24,97	24,99
	Min.	20,01	20,00	20,18
25-30	n	346 (30,95%) [28,29-33,66]	388 (31,80%) [29,19-34,42]	541 (30,83%) [28,66-32,99]
	Media	27,88	28,03	27,90
	Mediana	18,16	28,26	28,07
	DS	1,41	1,36	1,38
	Max.	30,00	29,98	29,99
	Min.	25,06	25,00	25,01
30-35	n	428 (38,28%) [35,43-41,13]	483 (39,59%) [36,84-42,33]	700 (39,87%) [37,59-42,18]
	Media	32,33	32,33	32,29
	Mediana	32,26	32,28	32,24
	DS	1,43	1,43	1,39
	Max.	34,99	35,00	34,97
	Min.	30,00	30,00	30,01
35-40	n	163 (14,58%) [12,51-16,65]	162 (13,28%) [11,37-15,18]	249 (14,19%) [12,55-15,82]
	Media	36,50	36,69	36,85
	Mediana	36,15	36,44	36,57
	DS	1,22	1,21	1,38
	Max.	39,97	39,93	39,96
	Min.	35,01	35,03	35,01
40-45	n	13 (1,16%) [0,53-1,79]	24 (1,97%) [1,19-2,75]	36 (2,05%) [1,39-2,71]
	Media	41,69	41,87	41,56
	Mediana	41,08	41,46	40,95
	DS	1,35	1,48	1,41
	Max.	44,46	44,90	44,89
	Min.	40,32	40,16	40,04
>45	n	1 (0,09%) [-0,08-0,26]	0	2 (0,11%) [-0,04-0,27]
	Media	----	----	----
	Mediana	----	----	----
	DS	----	----	----
	Max.	----	----	----
	Min.	----	----	----
TOTAL	n	1118 (100%)	1220 (100%)	1755 (100%)
	Media	30,17	30,37	30,48
	Mediana	30,45	30,54	30,68
	DS	4,77	4,74	4,80
	Max.	45,19	44,90	46,32
	Min.	15,34	15,29	16,56
		F= 1,43	p= 0,24	

**TABLA 23: VALORES DE LA LCN POR INTERVALOS Y OBSERVADOR**

INTERVALO LCN (mm)	PARÁMETRO	OBSERVADOR A	OBSERVADOR B	OBSERVADOR C
40-45	n	5 (0,45%)	28 (2,29%)	38 (2,16%)
	Media	43,40	43,16	42,88
	Mediana	43,00	43,00	43,20
	DS	1,10	1,49	1,38
	Max.	44,90	44,70	44,70
	Min.	42,40	41,30	40,00
45-50	n	34 (3,04%)	58 (4,75%)	110 (6,27%)
	Media	47,64	47,67	47,93
	Mediana	48,00	47,80	48,30
	DS	1,50	1,29	1,40
	Max.	49,80	49,90	49,90
	Min.	45,00	45,00	45,00
50-55	n	98 (8,76%)	127 (10,41%)	227 (12,93%)
	Media	52,69	52,66	52,63
	Mediana	52,90	52,80	52,80
	DS	1,49	1,39	1,46
	Max.	54,90	54,90	54,90
	Min.	50,00	50,00	50,00
55-60	n	208 (18,60%)	237 (19,43%)	336 (19,14%)
	Media	57,53	57,50	57,46
	Mediana	57,55	57,65	57,40
	DS	1,41	1,46	1,41
	Max.	59,90	59,90	59,90
	Min.	55,00	55,00	55,00
60-65	n	279 (25,04%)	279 (22,87%)	395 (22,51%)
	Media	62,48	62,33	62,54
	Mediana	62,50	62,20	62,50
	DS	1,47	1,46	1,50
	Max.	64,90	64,90	64,90
	Min.	60,00	60,00	60,00
65-70	n	224 (20,03%)	242 (19,84%)	311 (17,72%)
	Media	67,22	67,26	67,22
	Mediana	67,15	67,15	67,10
	DS	1,45	1,35	1,42
	Max.	69,90	69,90	69,90
	Min.	65,00	65,00	65,00
70-75	n	164 (14,67%)	170 (13,93%)	218 (12,42%)
	Media	72,29	72,07	72,01
	Mediana	72,05	72,00	71,80
	DS	1,48	1,50	1,41
	Max.	74,80	74,90	74,90
	Min.	70,00	70,00	70,00
75-80	n	106 (9,48%)	79 (6,47%)	120 (6,84%)
	Media	77,68	77,22	77,07
	Mediana	78,00	77,20	77,10
	DS	1,54	1,53	1,42
	Max.	80,00	80,00	80,00
	Min.	75,00	75,00	75,00
TOTAL	n	1118 (100%)	1220 (100%)	1755 (100%)
	Media	63,99	62,55	61,95
	Mediana	64,00	62,80	62,10
	DS	7,86	8,21	8,41
	Max.	80,00	80,00	80,00
	Min.	42,40	40,50	40,00
		F= 21,5	p< 0,0001	

**TABLA 24: VALORES DEL DBP SEGÚN LA LCN Y OBSERVADOR**

INTERVALO LCN (mm)	PARÁMETRO	OBSERVADOR A	OBSERVADOR B	OBSERVADOR C
40-45	n	5 (0,45%) [0,06-0,85]	28 (2,31%) [1,46-3,16]	37 (2,17%) [1,48-2,86]
	Media	15,20	15,32	16,25
	Mediana	15,20	16,10	16,20
	DS	0,85	1,49	1,08
	Max.	16,00	16,60	19,70
	Min.	14,00	13,60	13,50
45-50	n	34 (3,08%) [2,06-4,09]	57 (4,71%) [3,51-5,90]	104 (6,11%) [4,97-7,24]
	Media	16,70	18,24	17,44
	Mediana	16,50	18,10	17,40
	DS	1,60	1,62	1,51
	Max.	23,00	21,80	27,40
	Min.	14,50	15,00	14,90
50-55	n	97 (8,78%) [7,11-10,45]	126 (10,40%) [17,26-21,72]	219 (12,86%) [11,27-14,45]
	Media	17,72	19,45	18,70
	Mediana	17,60	19,30	18,60
	DS	1,39	1,48	1,50
	Max.	20,70	25,20	29,20
	Min.	15,10	16,10	15,00
55-60	n	207 (18,73%) [16,43-21,03]	236 (19,49%) [17,26-21,72]	328 (19,26%) [17,39-21,13]
	Media	19,16	20,73	20,12
	Mediana	19,00	20,70	20,09
	DS	1,45	1,69	1,37
	Max.	24,30	30,90	24,00
	Min.	16,00	16,10	16,20
60-65	n	276 (24,98%) [22,42-27,53]	277 (22,87%) [20,51-25,24]	386 (22,66%) [20,68-24,65]
	Media	20,35	21,98	21,54
	Mediana	20,00	22,00	21,50
	DS	1,50	1,60	1,40
	Max.	27,20	28,60	26,10
	Min.	16,60	17,90	17,20
65-70	n	220 (19,90%) [17,55-22,26]	240 (19,82%) [17,57-22,06]	302 (17,73%) [15,92-19,55]
	Media	21,53	23,47	22,98
	Mediana	21,50	23,30	22,80
	DS	1,67	1,80	2,34
	Max.	28,00	29,70	56,20
	Min.	17,40	18,80	18,00
70-75	n	161 (14,57%) [12,49-16,65]	169 (13,95%) [12,00-15,91]	210 (12,33%) [10,77-13,89]
	Media	22,93	24,99	24,36
	Mediana	23,00	25,00	24,30
	DS	1,52	1,92	1,67
	Max.	29,80	31,70	31,40
	Min.	18,60	20,50	19,90
75-80	n	105 (9,50%) [7,70-11,23]	78 (6,44%) [5,06-7,82]	117 (6,87%) [5,67-8,07]
	Media	24,13	26,30	25,65
	Mediana	23,90	26,00	25,50
	DS	1,54	1,86	1,61
	Max.	29,00	32,00	29,80
	Min.	20,80	22,00	21,80
TOTAL	n	1105 (100%)	1211(100%)	1703 (100%)
	Media	20,74	22,15	21,42
	Mediana	20,60	22,00	21,40
	DS	2,48	2,85	2,88
	Max.	29,80	32,00	56,20
	Min.	14,00	13,60	13,50
		F= 22,57	p< 0,0001	

**TABLA 25: VALORES DE LA EDAD GESTACIONAL MENSTRUAL SEGÚN LA LCN Y OBSERVADOR**

INTERVALO LCN (mm)	PARÁMETRO	OBSERVADOR A	OBSERVADOR B	OBSERVADOR C
40-45	n	5 (0,45%) [0,06-0,85]	28 (2,34%) [1,48-3,19]	37 (2,13%) [1,45-2,81]
	Media	12,11	12,14	12,04
	Mediana	11,86	12,14	12,00
	DS	0,65	0,58	0,51
	Max.	13,00	12,86	13,00
	Min.	11,43	11,29	10,86
45-50	n	33 (3%) [1,99-4,01]	57 (4,76%) [3,55-5,96]	109 (6,29%) [5,15-7,43]
	Media	12,17	12,05	12,22
	Mediana	12,10	12,00	12,10
	DS	0,74	0,72	0,59
	Max.	13,70	14,30	15,10
	Min.	10,40	10,70	11,10
50-55	n	97 (8,82%) [7,14-10,49]	124 (10,35%) [8,62-12,07]	226 (13,04%) [11,45-14,63]
	Media	12,34	12,26	12,25
	Mediana	12,30	12,10	12,10
	DS	0,63	0,56	0,66
	Max.	15,70	15,10	15,70
	Min.	10,60	10,90	9,00
55-60	n	204 (18,54%) [16,25-20,84]	234 (19,53%) [17,29-21,78]	334 (19,27%) [17,41-21,13]
	Media	12,46	12,50	12,45
	Mediana	12,40	12,30	12,30
	DS	0,64	0,72	0,66
	Max.	16,10	15,40	15,60
	Min.	10,70	10,00	10,90
60-65	n	274 (24,91%) [22,35-27,46]	273 (22,79%) [20,41-25,16]	390 (22,50%) [20,54-24,47]
	Media	12,69	12,62	12,63
	Mediana	12,60	12,40	12,60
	DS	0,75	0,72	0,67
	Max.	16,10	16,60	16,00
	Min.	10,30	11,10	8,60
65-70	n	221 (20,09%) [17,72-22,46]	237 (19,78%) [17,53-22,04]	306 (17,66%) [15,86-19,45]
	Media	12,78	12,76	12,77
	Mediana	12,70	12,60	12,70
	DS	0,62	0,83	0,67
	Max.	15,60	16,90	16,40
	Min.	11,90	9,90	10,10
70-75	n	163 (14,82%) [12,72-16,92]	166 (13,86%) [11,90-15,81]	212 (12,23%) [10,69-13,77]
	Media	13,01	13,16	12,94
	Mediana	12,90	13,00	12,90
	DS	0,81	0,86	0,66
	Max.	16,40	17,00	16,40
	Min.	10,60	11,90	9,90
75-80	n	103 (9,36%) [7,64-11,08]	79 (6,59%) [5,19-8,00]	119 (6,87%) [5,68-8,06]
	Media	13,32	13,29	13,30
	Mediana	13,10	13,10	13,10
	DS	0,64	0,80	0,77
	Max.	16,30	16,30	16,30
	Min.	12,30	11,70	11,70
TOTAL	n	1100 (100%)	1198 (100%)	1733 (100%)
	Media	12,72	12,66	12,62
	Mediana	12,60	12,60	12,60
	DS	0,75	0,82	0,72
	Max.	16,40	17,00	16,40
	Min.	10,30	9,90	8,60
		F= 0,469	p= 0,626	



**TABLA 26: VALORES DE LA EDAD GESTACIONAL ECOGRÁFICA SEGÚN LA LCN Y OBSERVADOR**

INTERVALO LCN (mm)	PARÁMETRO	OBSERVADOR A	OBSERVADOR B	OBSERVADOR C
40-45	n	5 (0,45%)	28 (2,29%)	38 (2,16%)
	Media	11,02	11,00	10,97
	Mediana	10,99	10,99	11,01
	DS	0,10	0,14	0,13
	Max.	11,17	11,15	11,15
	Min.	10,93	10,82	10,70
45-50	n	34 (3,04%)	58 (4,75%)	110 (6,27%)
	Media	11,41	11,41	11,44
	Mediana	11,40	11,40	11,50
	DS	0,13	0,11	0,13
	Max.	11,60	11,60	11,60
	Min.	11,20	11,20	11,20
50-55	n	98 (8,76%)	127 (10,41%)	227 (12,93%)
	Media	11,85	11,85	11,85
	Mediana	11,90	11,90	11,90
	DS	0,12	0,12	0,12
	Max.	12,00	12,00	12,00
	Min.	11,60	11,60	11,60
55-60	n	208 (18,60%)	237 (19,43%)	336 (19,14%)
	Media	12,25	12,24	12,24
	Mediana	12,25	12,30	12,20
	DS	0,12	0,12	0,11
	Max.	12,40	12,40	12,40
	Min.	12,00	12,00	12,00
60-65	n	279 (25,04%)	279 (22,87%)	395 (22,51%)
	Media	12,62	12,61	12,63
	Mediana	12,60	12,60	12,60
	DS	0,12	0,12	0,12
	Max.	12,80	12,80	12,80
	Min.	12,40	12,40	12,40
65-70	n	224 (20,03%)	242 (19,84%)	311 (17,72%)
	Media	12,95	12,96	12,96
	Mediana	13,00	13,00	13,00
	DS	0,10	0,10	0,10
	Max.	13,10	13,10	13,10
	Min.	12,80	12,80	12,80
70-75	n	164 (14,67%)	170 (13,93%)	218 (12,42%)
	Media	13,28	13,27	13,27
	Mediana	13,30	13,30	13,30
	DS	0,10	0,10	0,09
	Max.	13,40	13,40	13,40
	Min.	13,10	13,10	13,10
75-80	n	106 (9,48%)	79 (6,47%)	120 (6,84%)
	Media	13,61	13,58	13,57
	Mediana	13,60	13,60	13,60
	DS	0,08	0,08	0,07
	Max.	13,73	13,73	13,73
	Min.	13,50	13,50	13,50
TOTAL	n	1118 (100%)	1220 (100%)	1755 (100%)
	Media	12,70	12,59	12,55
	Mediana	12,70	12,60	12,60
	DS	0,56	0,61	0,63
	Max.	13,73	13,73	13,73
	Min.	10,93	10,75	10,70
		F= 22,32	p< 0,0001	

**TABLA 27: VALORES DE LA TN ESPERADA SEGÚN LA LCN Y OBSERVADOR**

INTERVALO LCN (mm)	PARÁMETRO	OBSERVADOR A	OBSERVADOR B	OBSERVADOR C
40-45	n	5 (0,45%)	28 (2,29%)	38 (2,16%)
	Media	1,21	1,20	1,20
	Mediana	1,20	1,20	1,20
	DS	0,02	0,03	0,03
	Max.	1,24	1,24	1,24
	Min.	1,19	1,16	1,14
45-50	n	34 (3,04%)	58 (4,75%)	110 (6,27%)
	Media	1,29	1,30	1,30
	Mediana	1,30	1,30	1,30
	DS	0,03	0,02	0,01
	Max.	1,30	1,30	1,30
	Min.	1,20	1,20	1,20
50-55	n	98 (8,76%)	127 (10,41%)	227 (12,93%)
	Media	1,41	1,40	1,40
	Mediana	1,40	1,40	1,40
	DS	0,04	0,03	0,03
	Max.	1,50	1,50	1,50
	Min.	1,30	1,30	1,30
55-60	n	208 (18,60%)	237 (19,43%)	336 (19,14%)
	Media	1,51	1,51	1,51
	Mediana	1,50	1,50	1,50
	DS	0,03	0,03	0,03
	Max.	1,60	1,60	1,60
	Min.	1,50	1,50	1,50
60-65	n	279 (25,04%)	279 (22,87%)	395 (22,51%)
	Media	1,61	1,61	1,61
	Mediana	1,60	1,60	1,60
	DS	0,03	0,03	0,03
	Max.	1,70	1,70	1,70
	Min.	1,60	1,60	1,60
65-70	n	224 (20,03%)	242 (19,84%)	311 (17,72%)
	Media	1,70	1,70	1,71
	Mediana	1,70	1,70	1,70
	DS	0,02	0,02	0,02
	Max.	1,80	1,80	1,80
	Min.	1,70	1,70	1,70
70-75	n	164 (14,67%)	170 (13,93%)	218 (12,42%)
	Media	1,80	1,80	1,80
	Mediana	1,80	1,80	1,80
	DS	0,00	0,00	0,00
	Max.	1,80	1,80	1,80
	Min.	1,80	1,80	1,80
75-80	n	106 (9,48%)	79 (6,47%)	120 (6,84%)
	Media	1,90	1,89	1,89
	Mediana	1,90	1,90	1,90
	DS	0,02	0,03	0,03
	Max.	1,93	1,93	1,93
	Min.	1,80	1,80	1,80
TOTAL	n	1118 (100%)	1220 (100%)	1755 (100%)
	Media	1,64	1,61	1,60
	Mediana	1,60	1,60	1,60
	DS	0,16	0,17	0,17
	Max.	1,93	1,93	1,93
	Min.	1,19	1,15	1,14
		F= 22,09	p< 0,0001	

**TABLA 28: VALORES DE LA TN MEDIDA POR INTERVALOS**

INTERVALO TN (mm)	PARÁMETRO	OBSERVADOR A	OBSERVADOR B	OBSERVADOR C
0,5-1	n	24 (2,15%) [1,30-2,30]	34 (2,79%) [1,86-3,71]	54 (3,08%) [2,27-3,88]
	Media	0,85	0,84	0,82
	Mediana	0,90	0,90	0,90
	DS	0,08	0,11	0,10
	Max.	0,90	0,90	0,90
	Min.	0,60	0,50	0,50
1-1,5	n	587 (52,50%) [49,58-55,43]	460 (37,70%) [34,98-40,42]	545 (31,05%) [28,89-33,22]
	Media	1,23	1,26	1,26
	Mediana	1,20	1,30	1,30
	DS	0,14	0,13	0,14
	Max.	1,40	1,40	1,40
	Min.	1,00	1,00	1,00
1,5-2	n	466 (41,68%) [38,79-44,57]	585 (47,95%) [45,15-50,75]	924 (52,65%) [50,31-54,98]
	Media	1,67	1,69	1,69
	Mediana	1,60	1,70	1,70
	DS	0,12	0,14	0,14
	Max.	1,90	1,90	1,90
	Min.	1,50	1,50	1,50
2-2,5	n	32 (2,86%) [1,88-3,84]	114 (9,34%) [7,71-10,98]	181 (10,31%) [8,89-11,74]
	Media	2,08	2,14	2,12
	Mediana	2,00	2,10	2,10
	DS	0,11	0,12	0,12
	Max.	2,40	2,40	2,40
	Min.	2,00	2,00	2,00
2,5-3	n	2 (0,18%) [-0,07-0,43]	18 (1,47%) [0,80-2,15]	34 (1,94%) [1,29-2,58]
	Media	2,80	2,61	2,61
	Mediana	2,80	2,60	2,60
	DS	0,00	0,13	0,13
	Max.	2,80	2,90	2,90
	Min.	2,80	2,50	2,50
≥3	n	7 (0,63%) [0,16-1,09]	9 (0,74%) [0,26-1,22]	17 (0,97%) [0,51-1,43]
	Media	4,49	4,83	3,45
	Mediana	4,80	4,70	3,40
	DS	1,32	1,81	0,40
	Max.	5,90	8,00	4,30
	Min.	3,00	3,00	3,00
TOTAL	n	1118 (100%)	1220 (100%)	1755 (100%)
	Media	1,45	1,58	1,61
	Mediana	1,40	1,50	1,60
	DS	0,39	0,47	0,40
	Max.	5,90	8,00	4,30
	Min.	0,60	0,50	0,50
		F= 49,74	p< 0,0001	

**TABLA 29: VALORES DE LA TN MEDIDA SEGÚN LA LCN Y OBSERVADOR**

INTERVALO LCN (mm)	PARÁMETRO	OBSERVADOR A	OBSERVADOR B	OBSERVADOR C
40-45	n	5 (0,45%)	28 (2,29%)	38 (2,16%)
	Media	1,42	1,18	1,19
	Mediana	1,20	1,30	1,20
	DS	0,79	0,28	0,29
	Max.	2,80	1,40	2,30
	Min.	0,90	0,70	0,60
45-50	n	34 (3,04%)	58 (4,75%)	110 (6,27%)
	Media	1,46	1,41	1,39
	Mediana	1,30	1,40	1,40
	DS	0,84	0,27	0,43
	Max.	5,80	2,10	3,40
	Min.	0,80	0,90	0,70
50-55	n	98 (8,76%)	127 (10,41%)	227 (12,93%)
	Media	1,44	1,43	1,46
	Mediana	1,30	1,40	1,40
	DS	0,71	0,31	0,40
	Max.	5,90	2,30	4,30
	Min.	0,70	0,90	0,70
55-60	n	208 (18,60%)	237 (19,43%)	336 (19,14%)
	Media	1,39	1,59	1,58
	Mediana	1,40	1,60	1,55
	DS	0,36	0,51	0,36
	Max.	4,80	5,90	4,00
	Min.	0,60	0,70	0,60
60-65	n	279 (25,04%)	279 (22,87%)	395 (22,51%)
	Media	1,44	1,59	1,63
	Mediana	1,40	1,50	1,60
	DS	0,28	0,58	0,35
	Max.	3,00	8,00	3,00
	Min.	0,90	0,50	0,50
65-70	n	224 (20,03%)	242 (19,84%)	311 (17,72%)
	Media	1,45	1,63	1,71
	Mediana	1,40	1,60	1,60
	DS	0,28	0,50	0,43
	Max.	2,20	7,00	4,00
	Min.	0,80	0,80	0,70
70-75	n	164 (14,67%)	170 (13,93%)	218 (12,42%)
	Media	1,51	1,64	1,76
	Mediana	1,50	1,60	1,80
	DS	0,29	0,32	0,38
	Max.	2,40	2,50	3,00
	Min.	1,00	0,90	1,00
75-80	n	106 (9,48%)	79 (6,47%)	120 (6,84%)
	Media	1,55	1,69	1,72
	Mediana	1,60	1,60	1,75
	DS	0,32	0,37	0,35
	Max.	3,00	3,30	2,70
	Min.	1,00	1,10	0,90
TOTAL	n	1118 (100%)	1220 (100%)	1755 (100%)
	Media	1,45	1,58	1,61
	Mediana	1,40	1,50	1,60
	DS	0,39	0,47	0,40
	Max.	5,90	8,00	4,30
	Min.	0,60	0,50	0,50
		F= 49,74	p< 0,0001	

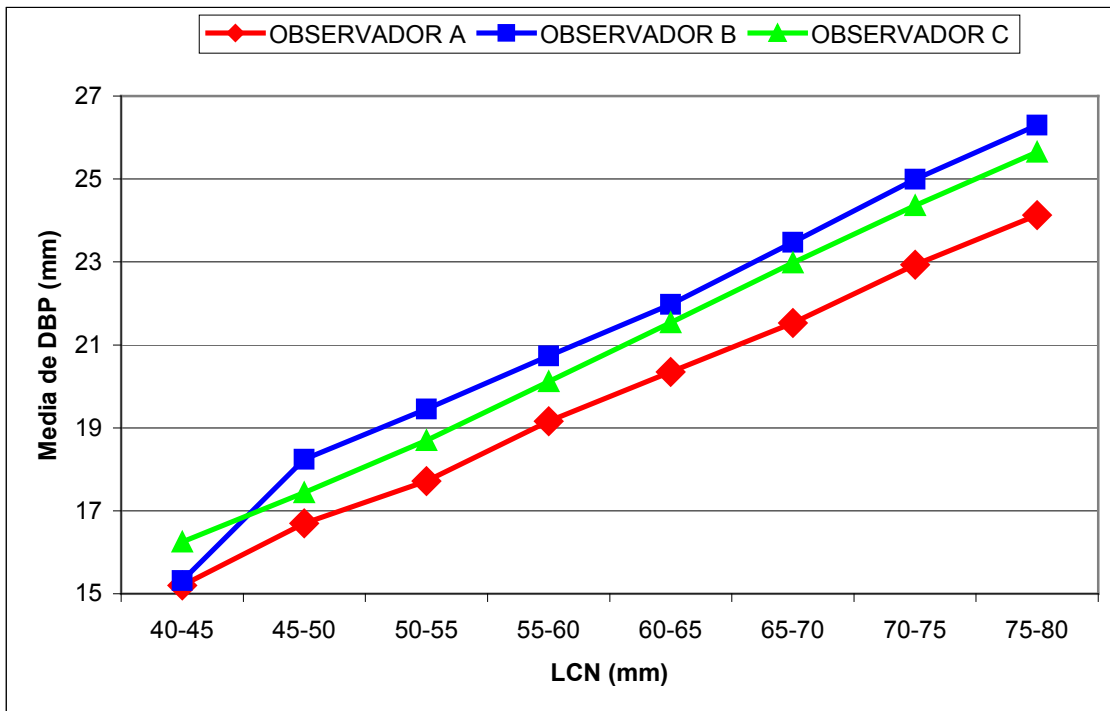


Figura 30: Medias del DBP distribuidas por intervalos de LCN en los tres observadores

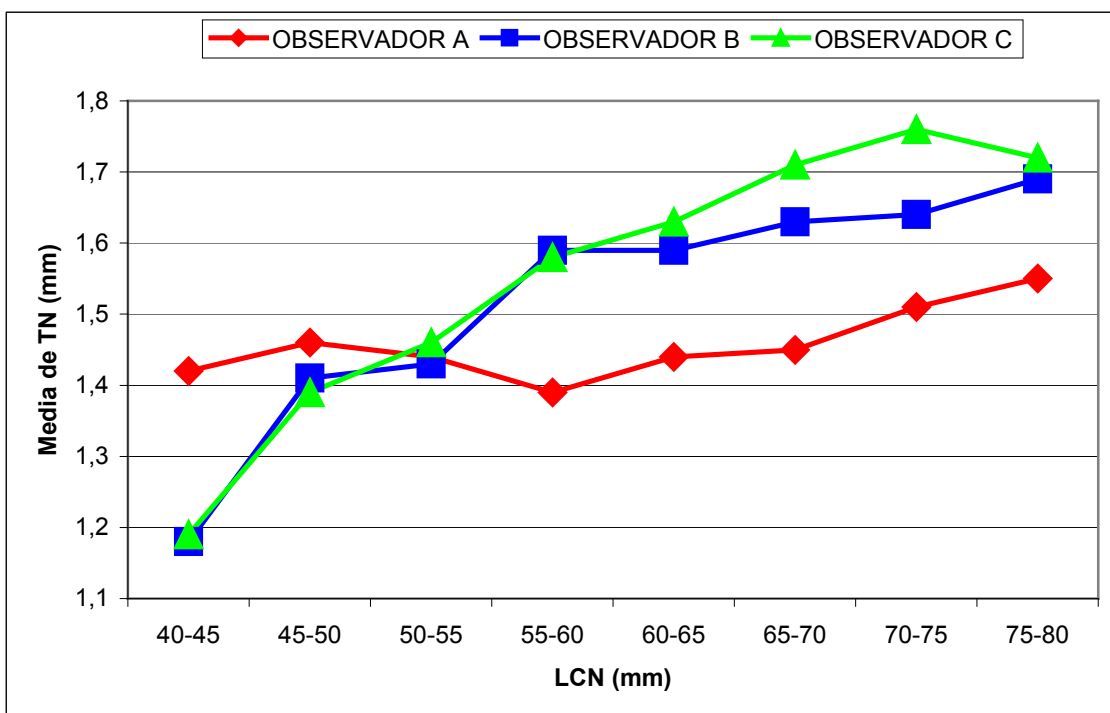


Figura 31: Medias de la TN distribuidas por intervalos de LCN en los tres observadores

**TABLA 30: VALORES DE LA LIKELIHOOD RATIO SEGÚN LA LCN Y OBSERVADOR**

INTERVALO LCN (mm)	PARÁMETRO	OBSERVADOR A	OBSERVADOR B	OBSERVADOR C
40-45	n	5 (0,45%)	28 (2,29%)	38 (2,16%)
	LR >1	1 (0,09%)[-0,08-0,26]	5 (0,41%)[0,51-0,77]	1 (0,06%)[-0,5-0,17]
	LR <1	4 (0,36%)[0,01-0,71]	23 (1,88%)[1,12-2,65]	37 (2,11%)[1,44-2,78]
45-50	n	34 (3,04%)	58 (4,75%)	110 (6,27%)
	LR >1	3 (0,27%)[-0,35-0,57]	1 (0,08%)[-0,79-0,24]	6 (0,34%)[0,07-0,61]
	LR <1	31 (2,77%)[1,81-3,73]	57 (4,67%)[3,49-5,86]	104 (5,86%)[4,82-7,03]
50-55	n	98 (8,76%)	127 (10,41%)	227 (12,93%)
	LR >1	4 (0,36%)[0,01-0,71]	5 (0,41%)[0,51-0,77]	11 (0,63%)[0,26-1,00]
	LR <1	94 (8,41%)[6,78-10,03]	122 (0,10%)[8,32-11,68]	116 (6,61%)[5,45-7,77]
55-60	n	208 (18,60%)	237 (19,43%)	336 (19,14%)
	LR >1	2 (0,18%)[-0,69-0,43]	11 (0,90%)[0,37-1,43]	9 (0,51%)[0,18-0,85]
	LR <1	206 (18,42%)[16,15-20,70]	226 (18,52%)[19,49-24,12]	227 (12,93%)[11,36-14,50]
60-65	n	279 (25,04%)	279 (22,87%)	395 (22,51%)
	LR >1	2 (0,18%)[-0,69-0,43]	13 (1,06%)[0,49-1,64]	14 (0,80%)[0,38-1,21]
	LR <1	227 (24,78%)[22,33-27,40]	266 (18,52%)[19,49-24,12]	381 (21,71%)[19,78-23,64]
65-70	n	224 (20,03%)	242 (19,84%)	311 (17,72%)
	LR >1	0	6(0,49%)[0,10-0,88]	14(0,80%)[0,38-1,21]
	LR <1	224 (20,03%)[17,69-22,38]	236 (19,34%)[17,13-21,56]	297 (16,92%)[15,17-18,68]
70-75	n	164 (14,67%)	170 (13,93%)	218 (12,42%)
	LR >1	1 (0,09%)[-0,86-0,26]	1 (0,08%)[-0,8-0,24]	5 (0,28%)[0,03-0,53]
	LR <1	163 (14,58%)[12,51-16,65]	169 (13,85%)[11,91-15,79]	213 (12,14%)[10,61-13,66]
75-80	n	106 (9,48%)	79 (6,47%)	120 (6,84%)
	LR >1	2 (0,18%)[-0,07-0,43]	2 (0,16%)[-0,63-0,39]	0
	LR <1	104 (9,30%)[7,60-11,00]	77 (6,31%)[4,95-7,68]	120 (6,84%)[5,66-8,02]
TOTAL	n	1118 (100%)	1220 (100%)	1755 (100%)
	LR >1	15 (1,34%)[0,67-2,02]	44 (3,61%)[2,56-4,65]	60 (3,42%)[2,57-4,27]
	LR <1	1103 (98,66%)[97,98-99,33]	1176 (96,40%)[95,35-97,44]	1695 (96,58%)[95,73-97,43]

La **tabla 31** muestra la distribución de los riesgos pre-test de Síndrome de Down , expresándose las frecuencias absolutas, las relativas y las acumuladas, así como el intervalo de confianza del 95% de las frecuencias relativas. Como era esperable no se han hallado diferencias significativas.

**TABLA 31: RIESGOS DE SINDROME DE DOWN. RIESGO PRE-TEST.**

	> 1/100	1/100-1/200	1/200-1/300	1/300-1/500	1/500-1/750	1/750-1/1000	≤ 1/1000
<b>OBSERVADOR A</b>	12 [0,47-1,68] (1,07%)	34 [2,03-4,05] (3,04%)	53 [3,49-5,99] (4,74%)	163 [12,51-16,65] (14,58%)	209 [16,41-20,98] (18,69%)	208 [16,32-20,88] (18,60%)	439 [36,40-42,13] (39,27%)
<b>Frecuencias acumuladas</b>	1,07%	4,11%	8,85%	23,43%	42,12%	60,72%	100%
<b>OBSERVADOR B</b>	18 [0,80-2,15] (1,47%)	38 [21,14-4,09] (3,11%)	66 [4,14-6,68] (5,40%)	171 [12,07-15,96] (14,00%)	222 [16,03-20,36] (18,20%)	248 [18,07-22,59] (20,33%)	458 [34,82-40,26] (37,54%)
<b>Frecuencias acumuladas</b>	1,47%	4,58%	9,98%	23,98%	42,18%	62,51%	100%
<b>OBSERVADOR C</b>	29 [1,05-2,25] (1,65%)	74 [3,28-5,16] (4,22%)	88 [3,99-6,03] (5,01%)	236 [11,85-15,04] (13,45%)	330 [16,97-20,63] (18,80%)	351 [18,13-21,87] (20,00%)	647 [34,61-39,12] (36,87%)
<b>Frecuencias acumuladas</b>	1,65%	5,87%	10,88%	24,33%	43,13%	63,13%	100%
<b>RIESGO PRE-TEST: riesgo por edad en el momento del parto</b>							

En la **tabla 32** hemos estudiado los riesgos post-test (es decir, según la edad más la TN) en los diferentes observadores, materializándose aquí las diferencias que habíamos detectado antes en las medidas de la LCN y de la TN. El observador A consigue un exceso de riesgos inferiores a 1/1000, en tanto que tiene una menor frecuencia de riesgos altos. Esta situación se concreta en unos riesgos superiores a 1/300 de 15 casos ( 1,35%) para el observador A, 36 casos ( 3,09%) para el B y 60 casos ( 3,41%) para el C.

**TABLA 32: RIESGOS DE SINDROME DE DOWN.RIESGO POST-TEST.**

	> 1/100	1/100-1/200	1/200-1/300	1/300-1/500	1/500-1/750	1/750-1/1000	≤ 1/1000
<b>OBSERVADOR A</b>	7 [0,16-1,09] (0,63%)	4 [0,01-0,71] (0,36%)	4 [0,01-0,71] (0,36%)	7 [0,16-1,09] (0,63%)	14 [0,60-1,90] (1,25%)	38 [2,34-4,46] (3,40%)	1044 [91,92-94,84] (93,38%)
<b>Frecuencias acumuladas</b>	0,63%	0,99%	1,35%	1,98%	3,23%	6,63%	100%
<b>OBSERVADOR B</b>	13 [0,49-1,64] (1,06%)	13 [0,49-1,64] (1,06%)	10 [0,31-1,32] (0,82%)	25 [1,25-2,84] (2,05%)	33 [1,79-3,61] (2,70%)	42 [2,42-4,46] (3,44%)	1085 [87,17-90,69] (88,93%)
<b>Frecuencias acumuladas</b>	1,06%	2,12%	3,09%	5,14%	7,84%	11,28%	100%
<b>OBSERVADOR C</b>	25 [0,87-1,99] (1,42%)	18 [0,55-1,50] (1,02%)	17 [0,51-1,43] (0,97%)	26 [0,92-2,04] (1,48%)	69 [3,02-4,84] (3,93%)	66 [2,87-4,65] (3,76%)	1534 [85,85-88,96] (87,40%)
<b>Frecuencias acumuladas</b>	1,42%	2,44%	3,41%	4,89%	8,82%	12,58%	100%
<b>RIESGO POST-TEST: riesgo por edad + TN</b>							



## **7.- Otras aportaciones de la ecografía en la semana 12 de gestación**

### **7.1.- Precisión en el cálculo de la fecha probable del parto.**

La medida de la longitud cefalo-nalga (LCN) mediante ecografía (ya sea vaginal o abdominal) antes de la semana 14 de embarazo permite datar la gestación con errores de  $\pm 4$  días, lo que constituye un instrumento valioso para todas los diagnósticos y decisiones relacionadas con la edad gestacional.

La consecuencia lógica es que así la predicción de la fecha probable de parto (FPP) es más precisa, una inferencia que vamos a tratar de analizar, al tiempo que nos puede llevar a valorar clínicamente si las diferencias en las mediciones de la LCN entre observadores se traducen en diferencias en las predicciones de la fecha del parto (17b, 83, 111, 112, 130, 136, 194, 207, 221, 232, 236, 284, 291, 317).

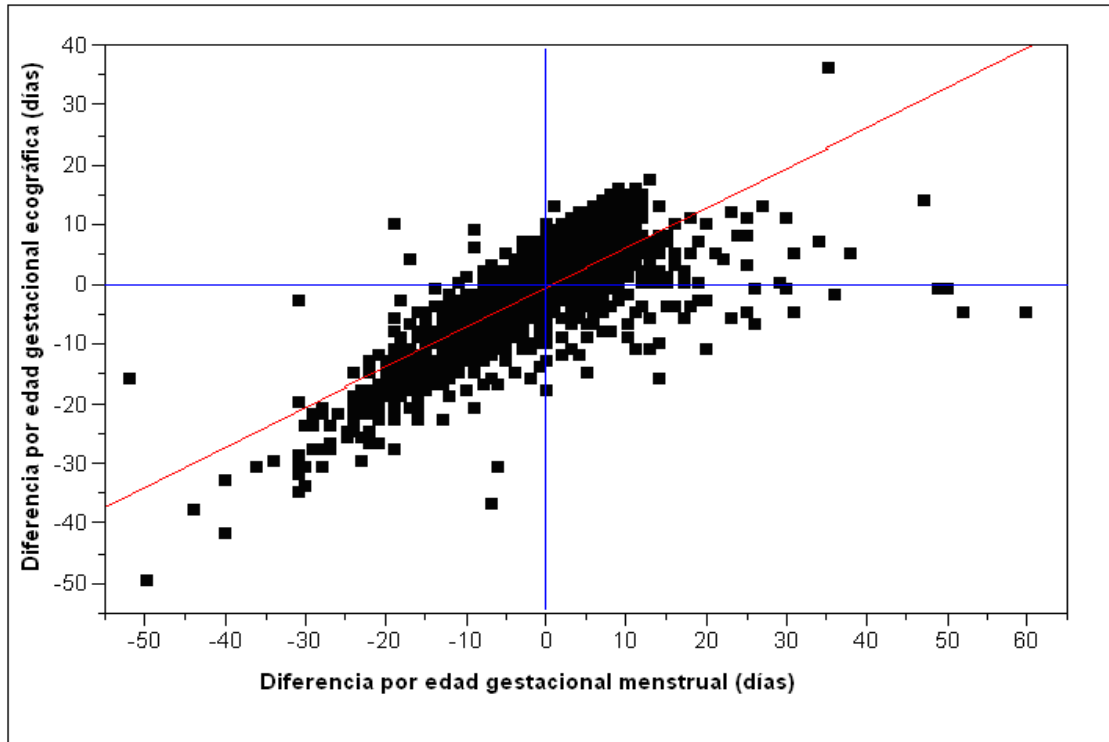
Para tratar de evitar diferencias debidas a anotaciones inadecuadas o a manipulaciones clínicas, en este estudio sólo están contempladas diferencias de predicción menores de 60 días, y partos de inicio espontáneo, con recién nacidos vivos, vigorosos y con un peso superior a 2500 g. El archivo de casos se redujo entonces a 2828 pacientes.

El cálculo de las diferencias en días se ha realizado mediante la fórmula:

Fecha del Parto – FPP calculada por la LCN

Fecha del Parto – FPP calculada por la FUR.

En la **figura 32** hemos expresado mediante una nube de puntos la distribución de los errores entre la fecha en que se produjo el parto y la estimada por la ecografía y la FUR (en sus valores positivos y negativos). Lógicamente, existe una correlación muy significativa entre ambas formas de estimar la edad gestacional.



**Figura 32: distribución de los errores entre la fecha del parto y la FPP calculada por ecografía y por amenorrea.**

En la **tabla 33** se expresan las frecuencias relativas de los distintos valores absolutos de error en la estimación, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

En la **tabla 34** se muestran las frecuencias acumulativas de estos errores.

**TABLA 33. DIFERENCIAS EN LA PREDICCIÓN DE LA FPP:  
FRECUENCIAS RELATIVAS**

<b>Diferencias (días)*</b>	<b>Por EG ecográfica</b>	<b>Por EG menstrual</b>
<b>0</b>	4,8% [3,9-5,7]	5,09% [4,1-6,1]
<b>1</b>	10,1% [8,8-11,4]	10,9% [9,5-12,2]
<b>2</b>	10,3% [9,0-11,7]	9,1% [7,9-10,4]
<b>3</b>	9,7% [8,4-11,0]	8,9% [7,6-10,1]
<b>4</b>	9,0% [7,7-10,2]	8,0% [6,8-9,2]
<b>5</b>	9,2% [8,0-10,5]	7,1% [6,0-8,2]
<b>6</b>	6,9% [5,8-8,0]	7,3% [6,1-8,4]
<b>7</b>	7,2% [6,1-8,3]	6,4% [5,3-7,5]
<b>8</b>	6,0% [5,0-7,1]	5,6% [4,6-6,6]
<b>9</b>	5,1% [4,1-6,1]	5,3% [4,1-6,3]
<b>10</b>	4,0% [3,1-4,8,0]	5,1% [4,1-6,1]
<b>11</b>	2,9% [2,2-3,7]	3,7% [2,9-4,5]
<b>12</b>	2,8% [2,1-3,5]	2,7% [2,0-3,5]
<b>13</b>	2,2% [1,5-2,8]	1,9% [1,3-2,5]
<b>14</b>	1,4% [0,9-1,9]	1,4% [0,9-2,0]
<b>15</b>	1,8% [1,3-2,4]	1,3% [0,8-1,8]
<b>16</b>	1,0% [0,6-1,4]	1,2% [0,7-1,7]
<b>17</b>	0,9% [0,5-1,3]	1,0% [0,6-1,4]
<b>18</b>	0,6% [0,3-1,0]	1,0% [0,6-1,4]
<b>19</b>	0,5% [0,2-0,8]	1,3% [0,8-1,8]
<b>≥20</b>	3,3% [2,6-4,1]	5,4% [4,4-6,4]
<b>*Valores absolutos</b>		

**TABLA 34. DIFERENCIAS EN LA PREDICCIÓN DE LA FPP:  
FRECUENCIAS ACUMULATIVAS**

Diferencias (días)*	Por EG ecográfica	Por EG menstrual
0	4,8% [3,9-5,7]	5,09% [4,1-6,1]
1	14,9% [13,4-16,5]	16% [14,4-17,6]
2	25,3% [23,3-27,2]	25,1% [23,2-27,0]
3	35,0% [32,9-37,1]	34% [31,9-36,1]
4	44,0% [41,8-46,2]	42% [39,9-44,2]
5	53,2% [51,0-55,4]	49,1% [46,9-51,3]
6	60,1% [58,0-62,2]	56,4% [54,2-58,6]
7	67,3% [65,2-69,3]	62,8% [60,7-64,9]
8	73,3% [72,4-75,3]	68,4% [66,4-70,5]
9	78,4% [76,6-80,2]	73,8% [71,9-75,7]
10	82,4% [80,8-84,1]	78,9% [77,1-80,7]
11	85,4% [83,8-86,9]	82,6% [80,9-84,2]
12	88,2% [86,7-89,6]	85,3% [83,8-86,9]
13	90,4% [89,1-91,2]	87,3% [85,8-88,7]
14	91,8% [90,6-93,0]	88,7% [87,3-90,1]
15	93,6% [92,5-94,7]	90,1% [88,7-91,4]
16	94,6% [93,6-95,6]	91,3% [90,0-92,5]
17	95,5% [94,6-96,4]	92,3% [91,1-93,4]
18	96,2% [95,3-97,0]	93,3% [92,2-94,4]
19	96,7% [95,7-97,4]	94,6% [93,6-95,6]
≥20	100%	100%
<b>*Valores absolutos</b>		

Asimismo, hemos querido analizar las diferencias en la predicción de la fecha del parto en cada uno de los observadores. Para ello, en las **figuras 33, 34 y 35** hemos expresado mediante una nube de puntos la distribución de los errores entre la fecha en que se produjo el parto y la estimada por la ecografía y la FUR (en sus valores positivos y negativos), en el observador A, B y C, respectivamente. Como era de esperar, existe una correlación muy significativa entre ambas formas de estimar la edad gestacional en los tres observadores.

En la **tabla 35** se expresan las frecuencias relativas de los distintos valores absolutos de error en la estimación, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%, en los tres observadores.

En la **tabla 36** se muestran las frecuencias acumulativas de estos errores.

En la **figura 36** hemos representado en una gráfica de líneas la distribución de las frecuencias acumulativas, sin hacer diferenciación por observadores. Se han diferenciado estas frecuencias acumulativas por observadores en la **figura 37**.

### OBSERVADOR A

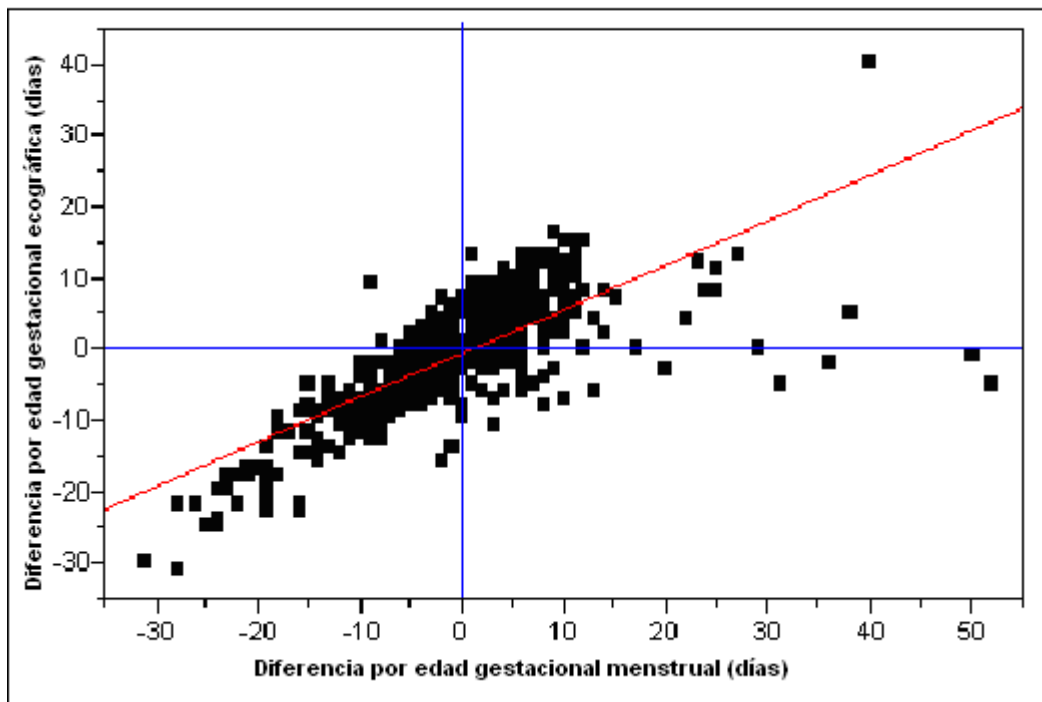


Figura 33: distribución de los errores entre la fecha del parto y la FPP calculada por ecografía y por amenorrea.

### OBSERVADOR B

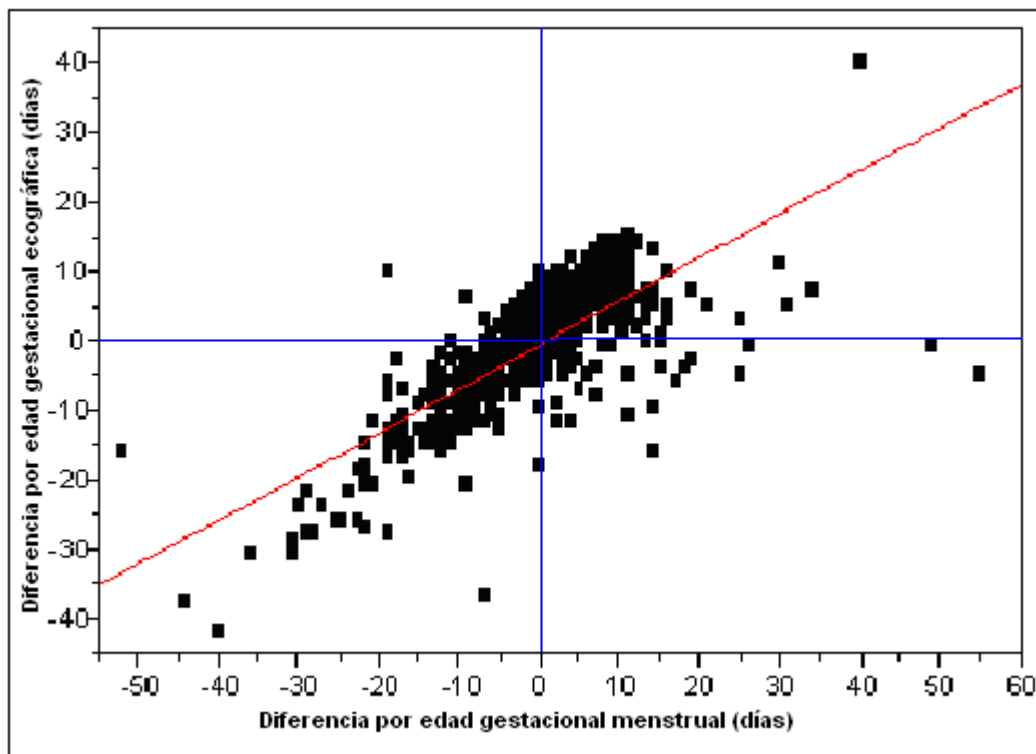
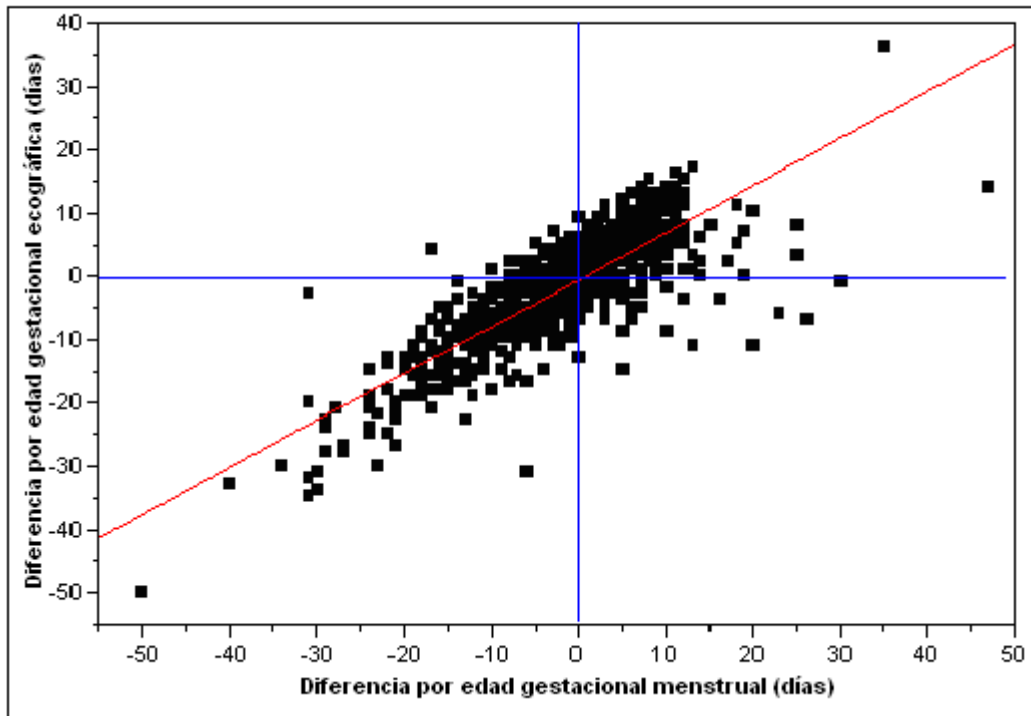


Figura 34: distribución de los errores entre la fecha del parto y la FPP calculada por ecografía y por amenorrea.

### OBSERVADOR C



**Figura 35: distribución de los errores entre la fecha del parto y la FPP calculada por ecografía y por amenorrea.**

**TABLA 35. DIFERENCIAS EN LA PREDICCIÓN DE LA FPP POR OBSERVADOR:  
FRECUENCIAS RELATIVAS**

<b>Diferencias (días)*</b>	<b>Por EG menstrual</b>	<b>OBSERVADOR A</b>	<b>OBSERVADOR B</b>	<b>OBSERVADOR C</b>
<b>0</b>	5,09% [4,1-6,1]	3,47% [1,93-5,00]	4,91% [3,16-6,65]	5,55% [4,03-7,08]
<b>1</b>	10,9% [9,5-12,2]	10,40% [7,84-12,96]	9,47% [7,11-11,84]	10,42% [8,38-12,45]
<b>2</b>	9,1% [7,9-10,4]	10,95% [8,33-13,56]	9,14% [6,81-11,46]	10,76% [8,70-12,83]
<b>3</b>	8,9% [7,6-10,1]	9,12% [6,71-11,53]	11,17% [8,63-13,71]	9,14% [7,22-11,06]
<b>4</b>	8,0% [6,8-9,2]	6,93% [4,81-9,06]	9,64% [7,26-12,02]	9,84% [7,85-11,82]
<b>5</b>	7,1% [6,0-8,2]	9,85% [7,36-12,35]	8,63% [6,36-10,89]	9,26% [7,33-11,19]
<b>6</b>	7,3% [6,1-8,4]	8,21% [5,91-10,51]	7,78% [5,62-9,94]	5,44% [3,93-6,95]
<b>7</b>	6,4% [5,3-7,5]	9,12% [6,71-11,53]	6,09% [4,16-8,02]	6,71% [5,04-8,38]
<b>8</b>	5,6% [4,6-6,6]	7,30% [5,12-9,48]	5,24% [3,45-7,04]	5,79% [4,23-7,34]
<b>9</b>	5,3% [4,1-6,3]	5,11% [3,26-6,95]	5,08% [3,31-6,85]	5,09% [3,63-6,56]
<b>10</b>	5,1% [4,1-6,1]	3,65% [2,08-5,22]	3,21% [1,79-4,64]	4,74% [3,33-6,16]
<b>11</b>	3,7% [2,9-4,5]	2,74% [1,37-4,10]	2,37% [1,14-3,59]	3,47% [2,25-4,69]
<b>12</b>	2,7% [2,0-3,5]	2,37% [1,10-3,65]	4,23% [2,61-5,85]	2,08% [1,13-3,03]
<b>13</b>	1,9% [1,3-2,5]	0,91% [0,12-1,71]	2,71% [1,40-4,01]	1,74% [0,86-2,61]
<b>14</b>	1,4% [0,9-2,0]	1,82% [0,70-2,94]	1,86% [0,77-2,95]	1,39% [0,61-2,17]
<b>15</b>	1,3% [0,8-1,8]	0,55% [-0,10-1,16]	2,03% [0,89-3,17]	1,74% [0,86-2,61]
<b>16</b>	1,2% [0,7-1,7]	1,09% [0,22-1,97]	1,01% [0,21-1,82]	1,27% [0,52-2,02]
<b>17</b>	1,0% [0,6-1,4]	0,73% [0,02-1,44]	0,68% [0,01-1,34]	0,92% [0,29-1,56]
<b>18</b>	1,0% [0,6-1,4]	0,18% [-0,17-0,54]	0,34% [-0,13-0,81]	0,81% [0,21-1,41]
<b>19</b>	1,3% [0,8-1,8]	3,10% [1,65-4,55]	0,68% [0,01-1,34]	0,58% [0,07-1,08]
<b>≥20</b>	5,4% [4,4-6,4]	3,10% [1,65-4,55]	3,72% [2,20-5,25]	3,24% [2,06-4,42]
<b>*Valores absolutos</b>				

**TABLA 36. DIFERENCIAS EN LA PREDICCIÓN DE LA FPP POR OBSERVADOR:  
FRECUENCIAS ACUMULATIVAS**

<b>Diferencias (días)*</b>	<b>Por EG menstrual</b>	<b>OBSERVADOR A</b>	<b>OBSERVADOR B</b>	<b>OBSERVADOR C</b>
<b>0</b>	5,09% [4,1-6,1]	3,47% [1,93-5,00]	4,91% [3,16-6,65]	5,55% [4,03-7,08]
<b>1</b>	16% [14,4-17,6]	13,87% [10,97-16,76]	14,38% [11,55-17,21]	15,97% [13,53-18,41]
<b>2</b>	25,1% [23,2-27,0]	24,82% [21,20-28,43]	23,52% [20,10-26,94]	26,74% [23,78-29,69]
<b>3</b>	34% [31,9-36,1]	33,94% [29,98-37,91]	34,69% [30,85-38,52]	35,88% [32,68-39,08]
<b>4</b>	42% [39,9-44,2]	40,87% [36,76-44,99]	44,33% [40,33-48,34]	45,72% [42,39-49,04]
<b>5</b>	49,1% [46,9-51,3]	50,73% [46,54-54,91]	52,96% [48,94-56,98]	54,98% [51,66-58,29]
<b>6</b>	56,4% [54,2-58,6]	58,94% [54,82-63,06]	60,74% [56,81-64,68]	60,42% [57,15-63,68]
<b>7</b>	62,8% [60,7-64,9]	68,06% [64,16-71,97]	66,83% [63,04-70,63]	67,13% [64,00-70,26]
<b>8</b>	68,4% [66,4-70,5]	75,36% [71,76-78,97]	72,08% [68,46-75,70]	72,92% [69,95-75,88]
<b>9</b>	73,8% [71,9-75,7]	80,47% [77,15-83,79]	77,16% [73,77-80,54]	78,01% [75,25-80,77]
<b>10</b>	78,9% [77,1-80,7]	84,12% [81,06-87,18]	80,37% [77,17-83,57]	82,75% [80,23-85,27]
<b>11</b>	82,6% [80,9-84,2]	86,86% [84,03-89,69]	82,74% [79,69-85,79]	86,23% [83,93-88,52]
<b>12</b>	85,3% [83,8-86,9]	89,23% [86,64-91,83]	86,97% [84,26-89,68]	88,31% [86,17-90,45]
<b>13</b>	87,3% [85,8-88,7]	91,60% [89,28-93,93]	89,68% [87,22-92,13]	90,05% [88,05-92,04]
<b>14</b>	88,7% [87,3-90,1]	92,52% [90,31-94,72]	91,54% [89,30-93,78]	91,67% [89,82-93,51]
<b>15</b>	90,1% [88,7-91,4]	94,34% [92,41-96,28]	93,57% [91,59-95,55]	93,40% [91,75-95,06]
<b>16</b>	91,3% [90,0-92,5]	94,89% [93,07-96,73]	95,58% [92,76-96,41]	94,67% [93,18-96,17]
<b>17</b>	92,3% [91,1-93,4]	95,98% [94,34-97,63]	95,26% [93,55-96,97]	95,60% [94,23-96,97]
<b>18</b>	93,3% [92,2-94,4]	96,71% [95,22-98,21]	95,61% [93,95-97,25]	96,41% [95,17-97,65]
<b>19</b>	94,6% [93,6-95,6]	96,90% [95,45-98,35]	96,28% [94,75-97,80]	96,99% [95,85-98,13]
<b>≥20</b>	100%	100%	100%	100%
<b>*Valores absolutos</b>				



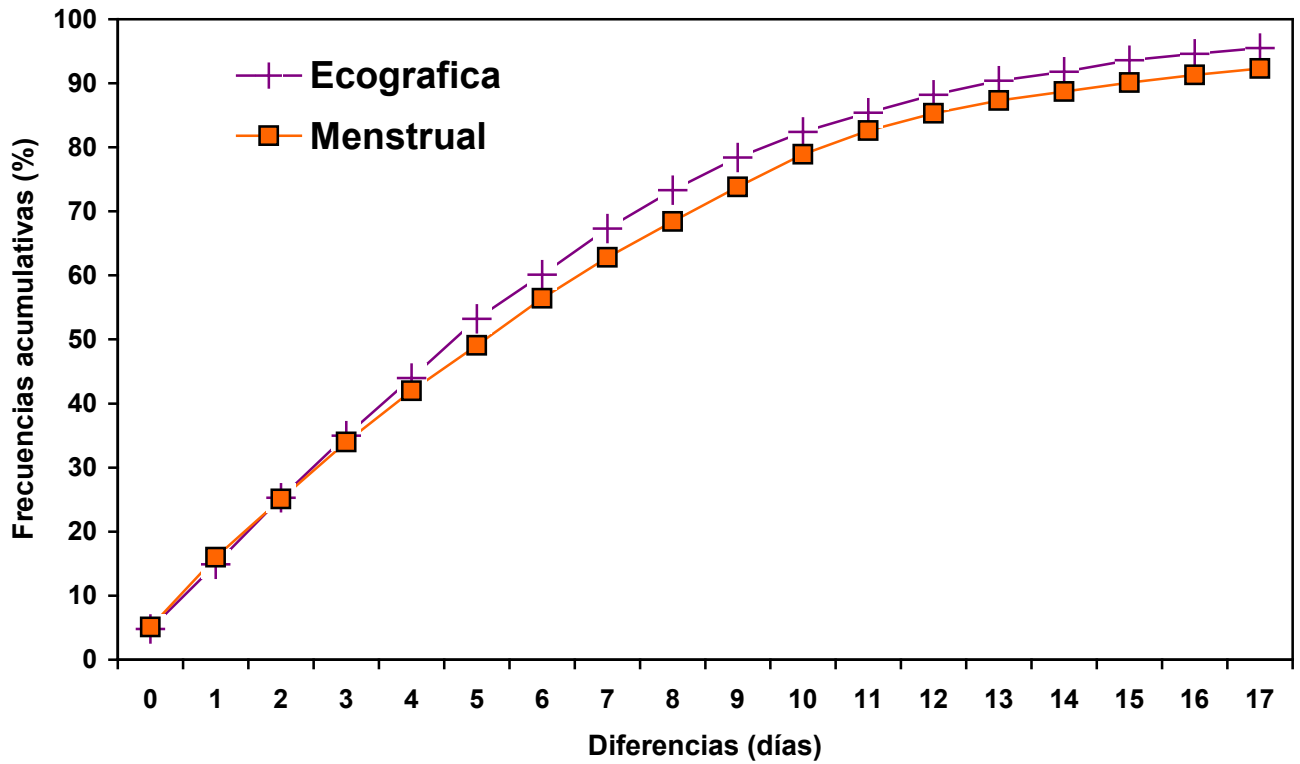


Figura 36: distribución de los errores entre la fecha del parto y la FPP calculada por ecografía y por amenorrea.

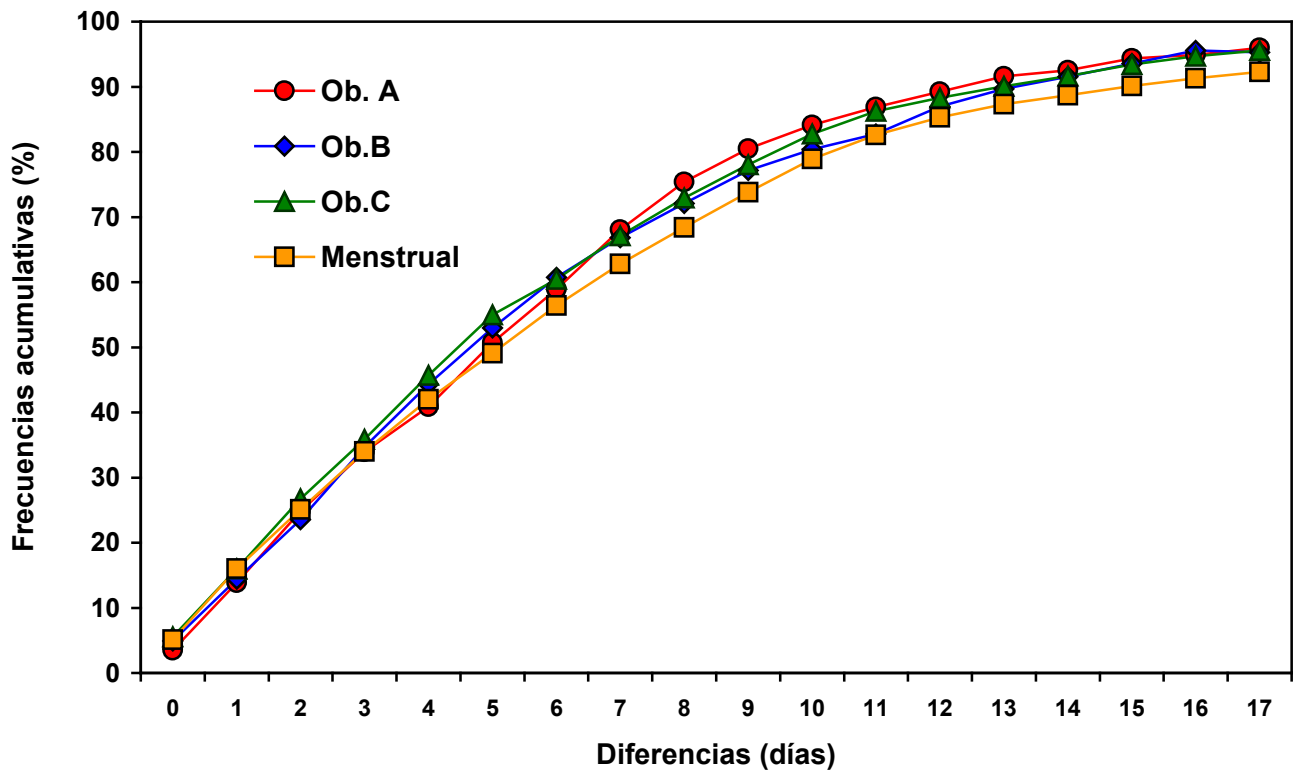


Figura 37: distribución de los errores entre la fecha del parto y la FPP calculada por ecografía (por los distintos observadores) y por amenorrea.

## **7.2.- Pronóstico perinatal de gestaciones con TN aumentada y cariotipo normal.**

Uno de los objetivos de este trabajo ha sido comprobar si en nuestra población se cumple la asociación descrita entre gestaciones cromosómicamente normales con TN aumentada y mal pronóstico de la gestación en general (11, 13, 23, 25, 43, 90-92, 99, 101, 108, 114, 127-129, 151, 152, 159, 162, 165, 168, 171, 198, 219, 247, 248, 252, 253, 268-270, 310, 326).

. Para ello, hemos diseñado un estudio casos-control, seleccionando dos grupos de pacientes:

**-Grupo 1 (grupo de casos):** pacientes con TN aumentada. Hemos seleccionado a las gestaciones con un MoM de la TN igual o superior a 1,5 (ya que es a partir de este valor del MoM cuando los Likelihood Ratios de la TN comienzan a ser superiores a la unidad, y por lo tanto a positivizar los riesgos). Tras descartar a las pacientes con cromosomopatías, contamos en este grupo con 100 pacientes.

**-Grupo 2 (grupo control):** del resto de pacientes que no tienen la TN aumentada hemos seleccionado otras 100 pacientes que fueran lo más similares posible en sus características (riesgo de base) a las del grupo 1. Para ello, por cada paciente del grupo 1 hemos seleccionado otra que fuera explorada el mismo día y cuya edad fuera lo más parecida posible a la de su homóloga. De esta manera, contamos en grupo 2 con 100 gestaciones cromosómicamente normales.

Al recopilar la información hemos conseguido averiguar el resultado final de la gestación en 97 de las 100 pacientes del grupo 1 y en 98 de las 100 del grupo 2. Para comparar los resultados perinatales en ambos grupos, hemos valorado una serie de variables clínicas:

- Abortos precoces (antes de la semana 12) y tardíos (entre la 12 y la 20 semana)
- Muertes fetales anteparto (a partir de la semana 22)
- Interrupciones de la gestación (IVEs)
- Identificación de malformaciones en el feto o recién nacido
- Partos pretérmino y recién nacidos de bajo peso
- Patología gestacional
- Caracteres del parto
- Caracteres de los recién nacidos (peso y vitalidad)
- Ingresos en UCI neonatal y otras patologías encontradas en el recién nacido.

### **7.2.1.- Pérdidas fetales e IVEs**

En la **tabla 37** se han recopilado los casos de abortos precoces y tardíos, interrupciones de la gestación y fetos muertos anteparto acontecidos en los dos grupos, calculándose los intervalos de confianza del 95% de las frecuencias relativas. En total, en el **grupo 1** se produjeron 5 abortos tardíos, 4 IVEs y 2 fetos

muerdos anteparto, mientras que en el **grupo 2** se contabilizó 1 aborto tardío, 2 IVEs y 1 feto muerto anteparto.

**TABLA 37: PÉRDIDAS FETALES E IVEs**

	<b>Abortos precoces n(%) [I.C.(95%)]</b>	<b>Abortos tardíos n(%) [I.C.(95%)]</b>	<b>IVEs n(%) [I.C.(95%)]</b>	<b>Fetos muertos anteparto n(%) [I.C.(95%)]</b>
<b>Grupo 1 (casos)</b>	0 (0%)	5 (5%) [0,73-9,27]	4 (4%) [0,16-7,84]	2 (2%) [-0,70-4,70]
<b>Grupo 2 (control)</b>	0 (0%)	1 (1%) [-0,95-2,95]	2 (2%) [-0,70-4,70]	1 (1%) [-0,95-2,95]

Las características de estos casos se resumen en la **tabla 38**. Cabe destacar en el **grupo 1** uno de los abortos diferidos en la semana 13 (caso nº4) en que ya se detectó un edema subcutáneo generalizado en la semana 12, así como un Síndrome de Prune-Belly detectado en la semana 13 (caso nº 5) y que acabó en aborto diferido en la semana 14. También en el grupo 1 se detectaron 4 malformaciones (2 higromas quísticos y 2 polimalformados), que acabaron en IVEs, así como 2 fetos muertos anteparto (a las 27 y 28 semanas de gestación).

En el **grupo 2** únicamente se detectaron 2 fetos malformados (que acabaron en IVE) y un feto muerto anteparto en la semana 24 de gestación.

### **7.2.2.- Malformaciones identificadas**

Ni prenatal ni postnatalmente se han identificado malformaciones en ninguno de los recién nacidos vivos. Las malformaciones identificadas en las interrupciones de la gestación o en las pérdidas fetales ya han sido detalladas en la **tabla 38**.

**TABLA 38: DESCRIPCIÓN DE LAS PÉRDIDAS FETALES E IVES**

Caso	Forma	Riesgos Down		LCN (mm)	TN (mm)	MoM	Hallazgos	
		Pre-test	Post-test					
GRUPO 1 (casos)	1	AT (12)	1/1145	1/572	47,9	2,1	1,6	Aborto diferido. Cariotipo no conocido
	2	AT (13)	1/917	1/13	60,0	3,7	2,4	Aborto diferido. Cariotipo no conocido
	3	AT (16)	1/326	1/2	48,9	3,4	2,6	Aborto diferido. Cariotipo no conocido
	4	AT (13)	1/318	1/0,46	55,3	5,9	4,0	Aborto diferido. Cariotipo no conocido. Edema subcutáneo generalizado en semana 12.
	5	AT (14)	1/630	1/315	58,7	2,5	1,6	Aborto diferido. Cariotipo no conocido. Síndrome de Prune-Belly detectado en semana 13.
	6	FMA (27)	1/1196	1/920	50,6	2,1	1,5	No malformaciones. Cariotipo no conocido.
	7	FMA (28)	1/495	1/247	58,0	2,4	1,6	Dismorfia facial. Cariotipo no conocido.
	8	IVE (13)	1/1162	1/2	48,0	5,8	4,4	Higroma quístico. Cariotipo 46 XY
	9	IVE (16)	1/1162	1/2	51,4	5,5	4,0	Higroma quístico. Cariotipo 46 XY
	10	IVE (20)	1/518	1/259	53,4	2,3	1,6	Arteria umbilical única. CIA Coartación aórtica Transposición grandes vasos Flujo reverso en ductus venoso Cariotipo 46 XY
	11	IVE (14)	1/473	1/10	67,2	4,0	2,3	Encefalocele posterior Megavejiga + megauréter Alteración de extremidades Cariotipo no conocido
GRUPO 2 (control)	12	AT (18)	1/351	1/1527	70,0	1,0	0,6	Aborto diferido. Cariotipo no conocido.
	13	FMA (24)	1/1080	1/6753	68,0	1,3	0,8	No malformaciones. Cariotipo no conocido.
	14	IVE (20)	1/521	1/2368	77,8	1,8	1,0	Ventriculomegalia en semana 20. Cariotipo 46 XY.
	15	IVE (20)	1/923	1/3183	53,2	1,5	1,1	Ventriculomegalia + labio leporino en semana 20. Cariotipo 46 XX.
IVE=interrupción de la gestación; AP=aborto precoz; AT=aborto tardío; FMA=feto muerto anteparto (..)=semana de finalización								

### **7.2.3.- Partos pretérmino y recién nacidos de bajo peso.**

En el **grupo 1** se produjeron 5 partos pretérmino (aunque todos ellos por encima de la semana 34 de gestación), de los cuales 3 fueron recién nacidos de bajo peso. También en este grupo nacieron 3 recién nacidos a término que resultaron ser de bajo peso. De estos 8 recién nacidos 6 requirieron ingreso en UCI neonatal, pero todos tuvieron buena evolución posterior y actualmente viven sanos.

En el **grupo 2** sólo se produjo un parto pretérmino (que no resultó ser de bajo peso) y 3 partos a término cuyos recién nacidos resultaron ser de bajo peso. De estos 4 casos, 2 recién nacidos requirieron ingreso en UCI, con buena evolución posterior.

En la **tabla 39** se resumen los caracteres de los 12 recién nacidos en que la gestación finalizó pretérmino, el recién nacido fue de bajo peso o se daban las dos circunstancias.

**TABLA 39: RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO Y DE BAJO PESO**

	Caso	Semana	Finalización	Sexo	Peso (g)	Apgar 1/5	Observaciones
GRUPO 1 (casos)	1	35	PE	F	2020	9/10	
	2	36+4	Cesárea	M	2830	9/10	
	3	36	PE	M	2300	10/10	Ingreso en UCI
	4	35+6	PE	M	2700	9/10	Ingreso en UCI
	5	35+1	PE	M	2300	9/10	Ingreso en UCI
	6	38+5	PE	M	2300	9/9	RCIU. Ingreso en UCI
	7	38+1	PE	M	2500	9/10	Ingreso en UCI
	8	38+3	PE	F	1860	8/9	RCIU. Ingreso en UCI
GRUPO 2 (control)	9	38+5	VE	M	2400	9/9	
	10	36+6	PE	M	2660	9/10	
	11	40	Cesárea	F	2340	9/9	Ingreso UCI
	12	37	PE	M	2220	9/10	Ingreso en UCI

M= masculino; F= femenino; PE= parto espontáneo; VE= vacuoextracción.

#### **7.2.4.- Patología gestacional**

En el **grupo 1** presentaron problemas durante la gestación 4 pacientes:

-Una presentó una RPM precoz a los 7 meses de gestación, que se solucionó con reposo. Terminó en un parto a término con un recién nacido sano, hembra de 3450g.

-Otra fue ingresada en el tercer trimestre por amenaza de parto prematuro (APP). Terminó en un parto pretérmino (35+1) de un recién nacido varón de 2300g, que fue ingresado en UCI por bajo peso. Tuvo buena evolución posterior y vive sano.

-La tercera patología fue un oligoamnios detectado en la semana 39, por lo que se indujo el parto, consiguiéndose el parto vaginal de un recién nacido hembra normal de 3080g, que vive sana.

-La cuarta paciente ingresó en la semana 27 de gestación por APP. La gestación acabó en una inducción en la semana 38 por oligoamnios, consiguiéndose el parto vaginal de un varón de 2700g, que vive sano.

En el **grupo 2** no se ha descrito patología gestacional. Únicamente hubo una paciente que tras el parto presentó una inversión uterina, la cual se solucionó inmediatamente en quirófano mediante la técnica de Van Vugt.

#### **7.2.5.- Caracteres del parto**

En la **figura 38** se resumen las formas de inicio y finalización del parto. No parecen existir diferencias significativas entre los dos grupos, pues si bien el número de cesáreas electivas es mayor en el grupo 1 el número global de cesáreas es equivalente en los dos grupos (11 en el **grupo 1** y 10 en el **grupo 2**)

## INICIO Y FINALIZACIÓN DEL PARTO

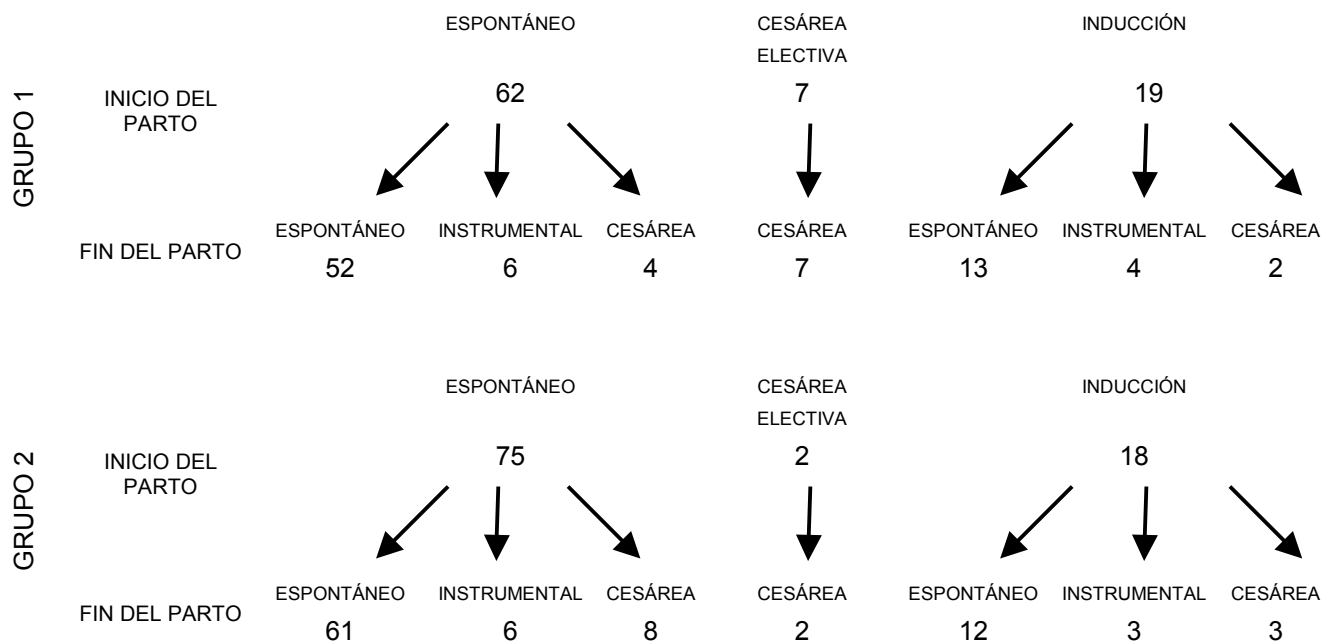


Figura 38: inicio y finalización del parto

### 7.2.6.- Caracteres de los recién nacidos

En el **grupo 1** el número de recién nacidos varones es de 46 (40,48%), mientras que en el **grupo 2** es de 45 (42,23%).

La distribución de los pesos de los recién nacidos en ambos grupos viene reflejada en la **tabla 40**.

**TABLA 40: DISTRIBUCIÓN DEL PESO DE LOS RECIÉN NACIDOS**

Peso (g)	Grupo 1 (casos) n (%)	Grupo 2 (control) n (%)
<2500	6 (6%)	3 (3%)
2500-3000	13 (13%)	17 (17%)
3000-3500	45 (45%)	46 (46%)
3500-4000	18 (18%)	25 (25%)
≥4000	5 (5%)	3 (3%)
Media	3238	3281,87
Mediana	3280	3300
DS	486,95	400,53
Máximo	4420	5140
Mínimo	1600	2220

En cuanto a la vitalidad de los recién nacidos, en el **grupo 1** sólo hubo 2 casos que presentaron al primer minuto de vida un índice de Apgar menor de 7, recuperándose ambos al quinto minuto de vida.

En el **grupo 2** no se produjo ningún caso con un índice de Apgar menor de 7.

### **7.2.7.- Ingresos en UCI neonatal y otros problemas de los recién nacidos**

En el **grupo 1** se produjeron 10 ingresos en UCI neonatal, de los cuales:

-El ingreso 1 se produjo por neumotórax y aspiración meconial. Vive sano.

-El ingreso 2 se produjo por distrés respiratorio, y el neonato precisó ingreso en UCI durante 20 días por neumonía e ictericia neonatal que precisó fototerapia. A los dos días del alta reingresó por un cuadro de anemia hemolítica que requirió transfusión. El alta se produjo a los 4 días, y los controles posteriores a los 6 meses y al año resultaron normales, habiendo desaparecido en la actualidad la anemia hemolítica. El desarrollo neurológico es normal.

-El ingreso 3 se produjo por bajo peso (2300g). Vive sano.

-El ingreso 4 se produjo por distrés respiratorio. Vive sano.

-El ingreso 5 se produjo por bajo peso (2300 g). Vive sano.

-El ingreso 6 se produjo por depresión neonatal. Vive sano.

-El ingreso 7 se produjo por bajo peso (2300 g). Vive sano.

-El ingreso 8 se produjo por bajo peso (2500 g). Vive sano.

-El ingreso 9 se produjo por bajo peso (1860 g). Vive sano.

-El ingreso 10 se produjo por distrés respiratorio. Vive sano.

En el **grupo 2** se produjeron sólo 2 ingresos en la UCI neonatal, de los cuales:

-El ingreso 1 se produjo por bajo peso (2340 g). Vive sano.

-El ingreso 2 se produjo por bajo peso (2220 g). Vive sano.

Así pues, sí que parece existir una mayor morbilidad en el grupo 1, aunque ninguna de las patologías que originaron los ingresos resultó ser excesivamente grave ni produjo secuelas.

# DISCUSIÓN

## 1.- Condiciones previas

Las condiciones que debe reunir un programa de cribado de un problema de salud han sido definidas por la OMS:

- a) La patología que se pretende buscar debe ser un problema de salud importante.
- b) La historia natural de esta patología, desde las fases de latencia a la de manifestación debe ser conocida adecuadamente.
- c) La patología debe tener un periodo de latencia o una fase prodrómica o inicial en la que se puede actuar para corregirla o evitarla.
- d) Se debe disponer de una prueba de screening adecuada.
- e) La prueba de screening debe ser aceptada por los individuos a los que se aplica.
- f) No debe considerarse la positividad a la prueba como una patología en sí misma, aunque en ocasiones así ocurra.
- g) Si el screening es positivo se debe disponer de pruebas que confirmen o excluyan el diagnóstico.
- h) Debe disponerse de un tratamiento eficaz para los casos en que se confirma el diagnóstico.
- i) El proceso debe mantenerse operativo continuamente, sin intermitencias.
- j) Debe disponerse de los recursos adecuados para todo el programa, desde el screening al tratamiento.
- k) Los costes resultantes de los diagnósticos positivos deben balancearse con posibles programas alternativos o el conjunto de los cuidados médicos.

Sin embargo, cuando diseñamos nuestro proyecto no reuníamos todas las condiciones necesarias, en especial las que se refieren en los apartados **g, h y j**.

La implementación de este programa no sólo pretendía dar respuesta a un problema de importancia creciente en el contexto de los riesgos reproductivos, sino que también podía ser un instrumento para ordenar la asistencia obstétrica de nuestra área desde un momento precoz de la gestación y, especialmente, generar las bases para introducir nuevas técnicas diagnósticas, en un entorno hospitalario anclado en el pasado, con unas raíces culturales poco evolucionadas, y con prácticas clínicas necesitadas de depurar, ordenar y actualizar.

En aquel momento no disponíamos aún de la tecnología suficiente para realizar la exploración ecográfica, ni de la capacidad para alcanzar el diagnóstico final en los casos con cribado positivo, ni de



“tratar”, para modificar el curso natural, los diagnósticos confirmados; es decir, carecíamos de un ecógrafo con la resolución adecuada, de medios para obtener los materiales necesarios para conocer el cariotipo fetal (ni siquiera mediante la realización de amniocentesis), y de la posibilidad de interrumpir las gestaciones en las que se confirmaba el diagnóstico de una cromosomopatía ya identificada en el proceso.

La tecnología ecográfica pudo conseguirse mediante la ayuda concedida por el FIS. Mientras nuestros esfuerzos por conseguir que el propio hospital se comprometiera a cubrir los gastos de laboratorio para el procesamiento de las amniocentesis resultaron totalmente infructuosos, el interés del proyecto fue percibido por los técnicos de la Consellería de Sanidad, que se convencieron de que el programa no sólo era defendible en términos económicos, sino también en términos éticos. De esta manera, se comprometieron a asumir los costes de las amniocentesis, situando su límite en un número de 60, lo que equivalía a cubrir los gastos de amniocentesis de aproximadamente un 4 % de las gestantes.

El beneficio económico de nuestra propuesta resultaba evidente, ya que un proceso de selección más precisa de los casos de riesgo de cromosomopatía permitiría disminuir el número de amniocentesis, mientras se detectarían un mayor número de fetos afectados, lo que reduciría tanto los gastos de los procedimientos diagnósticos como, más a largo plazo, también los derivados de la asistencia médica y social de los recién nacidos.

El beneficio ético, que usualmente pasa desapercibido, se explicaría porque un menor número de amniocentesis daría lugar a una disminución del número de pérdidas de fetos normales. Esta yatrogenia, mal percibida, en condiciones “óptimas” se sitúa en una pérdida por cada 200 amniocentesis. Sin embargo, es probable que en entornos menos evolucionados las cifras reales de yatrogenia lleguen a ser entre 2 y 4 veces superiores (141).

La posibilidad de realizar interrupciones de la gestación en los casos de cromosomopatías diagnosticadas no se consiguió en el propio centro, pues la mayoría del personal necesario para esas prácticas se declaró “objeto de conciencia”, pero los conciertos de la misma Consellería de Sanidad con clínicas dedicadas a estas interrupciones permitieron derivar y cumplir este precepto del cribado.

Al finalizar el primer año ya se pudo presentar a la Consellería de Sanidad un informe sobre los resultados del programa, donde se puso de manifiesto que había sido posible reducir en un 90 % el número de amniocentesis (sobre la referencia de criterio de la edad materna, que se seguía en el resto de hospitales de nuestro entorno), en tanto se había conseguido una tasa de detección de cromosomopatías del 100 % (que, con el criterio de la edad, no hubiera alcanzado el 50 %). Para ello, de las 60 amniocentesis posibles comprometidas con la Consellería sólo se realizaron 23.

La vía de obtención de los recursos obligó a que el programa fuera aprobado por el Comité de Ética Asistencial del hospital, lo que hizo que desde el principio su desarrollo estuviera precedido del consiguiente consentimiento informado, seguido de la explicación de los resultados post-cribado, y de su significado a nivel individual. Este proceder es un principio de ética clínica básica de los programas de cribado, un tanto descuidado en nuestro país, y que recoge la recomendación “e” de las directrices de la OMS que hemos referenciado. La verdad es que el “descuido” de este precepto no nace sólo de la cultura clínica de los profesionales, sino que también se sustenta en la falta de conciencia real de muchas pacientes. En ambos colectivos, profesionales y pacientes, se perciben los actos diagnósticos como rituales de seguridad, evitando pensar en las consecuencias de los falsos cribados positivos, o en la posibilidad de

los falsos negativos, los resultados equívocos, los costes económicos y emocionales y la yatrogenia (12, 49, 84, 117, 141, 170, 224, 293).

Si esta situación tiene importancia en cualquier prueba diagnóstica que se aplique a una población enferma, queda resaltada aún más cuando se trata de un programa de cribado, en el que la prueba se realiza en una población sana. En este caso, además, se trata de gestantes, por lo que las posibles repercusiones afectarían, al menos, a dos individuos.

## **2.- Necesidad y diseño del programa de cribado**

Desde el inicio de los años 80, con la masiva incorporación de la mujer al mundo laboral, se venía produciendo un retraso de su edad reproductiva. Esta situación aumentaba la frecuencia de la “añosidad” como factor de riesgo reproductivo, un concepto surgido en la obstetricia de los años 50. Esta idea se vio reforzada en los años 60 y 70, cuando se demostró que el Síndrome de Down era un problema genético, causado por un aumento del contenido de los cromosomas del par 21, y que esta circunstancia podía detectarse intraútero mediante la determinación del cariotipo fetal, siendo un problema cuya incidencia aumentaba con la edad (19, 95, 147, 208). Los 35 años fueron elegidos como el punto de corte que marcara un riesgo suficiente, asumible asistencialmente, para ofrecer la amniocentesis. Estas gestantes de 35 o más años suponían, entonces, el 5 % de la población de gestantes, y realizando una prueba invasiva a este grupo se conseguía una tasa de detección de Síndrome de Down del 30% (45, 71, 179, 180, 185, 259).

Hay que esperar hasta los años 80 para que este proceder fuera coherente en nuestro país, ya que dado que la condición de Down de un feto no es corregible, la única manera de modificar su curso natural era la interrupción de la gestación, lo cual no fue posible hasta 1985, con la Ley Orgánica 9/1985 de Reforma del Aborto, artículo 417 bis del Código Penal.

Mientras estos conceptos se desarrollaban en un entorno en el que la tasa de gestaciones en mujeres de 35 o más años apenas era del 5 %, a finales de los años 90 esta tasa ya se había triplicado, y con el inicio de nuestro programa pudimos comprobar que alcanzaba ya el 16 %. En 1999 nos encontrábamos en una situación clínica en la que el mantenimiento del concepto de riesgo basado sólo en la edad era inasumible, ya que si bien el aumento de la edad reproductiva permitía incrementar la tasa de detección de Síndrome de Down a más de un 40 %, los costes económicos de un 16 % de amniocentesis eran considerables. Además, en términos éticos esta alta tasa de amniocentesis suponía una yatrogenia tal que las pérdidas esperables de fetos normales serían iguales o superiores a los casos de Síndrome de Down que se lograran diagnosticar (141).

Esta situación, simulada a partir de la distribución de las edades de las primeras 1000 pacientes de nuestro programa, ampliada a 300000 gestaciones, se muestra en la **tabla 41**. La simulación que se realiza en esta tabla, en la que los riesgos de los recién nacidos según la edad en el parto se calcularon con el

modelo de Cuckle (70, 71, 72), muestra que los fetos que nacerían afectados por el Síndrome de Down serían unos 462, de los que 173 corresponderían a mujeres de 35 o más años, y que sería necesario realizar 37500 amniocentesis para detectar sólo esos 173 (37,4 %) nacidos con Síndrome de Down.

Los costes económicos de estas 37500 amniocentesis, considerando únicamente los procesamientos de laboratorio, a un coste aproximado de 100 € cada una, alcanzarían los 3.750.000 €.. Sin embargo, la yatrogenia de estas 37500 amniocentesis provocaría, al menos, la pérdida de 187 fetos normales (1 por cada 200 amniocentesis). Es decir que el número de pérdidas de fetos normales superaría (en nuestra simulación, en 14 casos) al número de Downs detectados. Estos datos, basados en la premisa de la menor yatrogenia atribuible a la amniocentesis, son lo suficientemente expresivos para rechazar el uso del criterio aislado de la edad a la hora de implementar un programa de despistaje de cromosomopatías, por lo que se hacía necesario buscar criterios adicionales, y entre nuestras posibilidades un programa basado en Translucencia Nucal (TN) resultaba el más asequible (18, 22, 69, 77, 82, 109, 153, 189, 229, 295).

<b>TABLA 41: ESTIMACIÓN DE RECIÉN NACIDOS CON SÍNDROME DE DOWN EN 300000 GESTACIONES</b>				
<b>Edad ( años )</b>	<b>Observados de 1000 ( % )</b>	<b>Estimados de 300.000</b>	<b>Riesgo Down atribuido 1 /</b>	<b>S. de Down estimados</b>
16	1 ( 0,1 )	300	1572	0,2
17	4 ( 0,4 )	1200	1565	0,8
18	11 ( 1,1 )	3300	1556	2,1
19	15 ( 1,5 )	4500	1544	2,9
20	19 ( 1,9 )	5700	1528	3,7
21	19 ( 1,9 )	5700	1507	3,8
22	12 ( 1,2 )	3600	1481	2,4
23	32 ( 3,2 )	9600	1447	6,6
24	34 ( 3,4 )	10200	1404	7,3
25	50 ( 5,0 )	15000	1351	11,1
26	63 ( 6,3 )	18900	1286	14,7
27	64 ( 6,4 )	19200	1208	15,9
28	75 ( 7,5 )	22500	1119	20,1
29	93 ( 9,3 )	27900	1018	27,4
30	84 ( 8,4 )	25200	909	27,7
31	92 ( 9,2 )	27600	796	34,7
32	76 ( 7,6 )	22800	683	33,4
33	57 ( 5,7 )	17100	574	29,8
34	70 ( 7,0 )	21000	474	44,3
<b>35</b>	<b>45 ( 4,5 )</b>	<b>13500</b>	<b>384</b>	<b>35,1</b>
<b>36</b>	<b>27 ( 2,7 )</b>	<b>8100</b>	<b>307</b>	<b>26,4</b>
<b>37</b>	<b>19 ( 1,9 )</b>	<b>5700</b>	<b>242</b>	<b>23,5</b>
<b>38</b>	<b>13 ( 1,3 )</b>	<b>3900</b>	<b>189</b>	<b>20,6</b>
<b>39</b>	<b>9 ( 0,9 )</b>	<b>2700</b>	<b>146</b>	<b>18,5</b>
<b>40</b>	<b>6 ( 0,6 )</b>	<b>1800</b>	<b>112</b>	<b>16,1</b>
<b>41</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>85</b>	<b>0</b>
<b>42</b>	<b>4 ( 0,4 )</b>	<b>1200</b>	<b>65</b>	<b>18,5</b>
<b>43</b>	<b>1 ( 0,1 )</b>	<b>300</b>	<b>49</b>	<b>6,1</b>
<b>44</b>	<b>1 ( 0,1 )</b>	<b>300</b>	<b>37</b>	<b>8,1</b>
<b>Total</b>	<b>996 ( 100 )</b>	<b>300000</b>		<b>462</b>

El programa de cribado iba a generar, además, una distorsión del riesgo percibido por las gestantes. Esto es común a todos los programas de cribado, en los que la paciente confunde el riesgo elevado con la casi total seguridad de que el problema está presente, y el riesgo bajo con la absoluta seguridad de que

“todo está bien”. Empleamos aquí el “todo”, porque existe otra confusión adicional, y es la selectividad del problema que se trata de descartar; pues la creencia popular es que el cribado permite excluir “todos” los problemas que pueden provocar patología perinatal, no sólo las aneuploidias. Lamentablemente, el consentimiento informado no logra ajustar a la realidad estas creencias en la totalidad de los casos (12, 49, 84, 117, 141, 170, 224, 293).

El diseño del programa consideró desde el primer momento la gran dependencia de sus resultados de dos factores:

- 1 La existencia de un 25-30 % de Síndromes de Down con TN normal.
- 2 La variabilidad de las mediciones ecográficas, con la enorme dependencia de los resultados de estas mediciones.

Mientras en la actualidad se utilizan ya en la mayoría de los hospitales de nuestro entorno cribados mixtos (ecográficos y bioquímicos), cuando iniciamos este programa, en el año 2000, la experiencia de la ecografía en el cribado era escasa, realmente inexistente en nuestro entorno, y tampoco la bioquímica estaba sólidamente establecida.

Para sortear estas dos debilidades de un cribado basado únicamente en mediciones ecográficas (20, 42, 218, 220), la prudencia nos aconsejó diseñar un sistema de cribado secuencial (36, 126, 134). Este planteamiento, propuesto años después por otros programas, resultaba en ese momento original. Por entonces, lo habitual en los programas de cribado era definir a los individuos como positivos o negativos. Nosotros generamos un tercer grupo de cribados dudosos. Los cribados positivos se definieron con un riesgo igual o superior a 1/200, con el criterio de compensar el riesgo de que naciera un feto con Síndrome de Down con la probabilidad de pérdida de una gestación normal debido a la yatrogenia de la amniocentesis. En definitiva, establecimos un punto de positividad sobre un criterio ético. Empíricamente se definió un cribado negativo como un riesgo inferior a 1/750, mientras que establecimos como cribados dudosos aquellos casos con riesgos situados entre 1/200 y 1/750. En este último grupo dejamos un amplio margen de riesgo, buscando captar aquí los casos con mediciones ecográficas inadecuadas o aquellos casos de fetos con Síndrome de Down y TN normal. En la práctica, este grupo acabó incluyendo un pequeño porcentaje de casos.

Mientras en el grupo de cribados positivos aconsejábamos la amniocentesis (nuevamente con el soporte del consentimiento informado), y en el de negativos no se recomendaba ninguna medida especial, faltaba plantearse la conducción de los casos dudosos. Para ello, aprovechamos que el laboratorio de un hospital cercano, el Hospital Dr. Peset Aleixandre, había introducido el cribado bioquímico del segundo trimestre y estaba interesado en colaborar con nosotros. Así, los casos de cribados dudosos en la semana 12 eran derivados al Hospital Dr. Peset para la realización del cribado bioquímico del segundo trimestre en la semana 16, y los valores obtenidos en este cribado se combinaban con las mediciones ecográficas del primer trimestre, obteniéndose en la semana 16 el resultado de este cribado secuencial, que se definía ahora como positivo si el riesgo global era mayor de 1/300.

En el diseño original de la memoria en que se solicitó la ayuda del FIS, los grupos de riesgo se asociaron a valores absolutos de la medida de la TN. Se establecían como positivos los cribados con TN

mayor de 2,5 mm, como negativos los cribados con TN menor de 2 mm. y como dudosos aquellos con una TN situada entre 2 y 2,5 mm. Sin embargo, mientras se desarrollaba el proceso administrativo de la ayuda solicitada, aparecieron nuevas publicaciones en las que se calculaba el riesgo individual de cada paciente. Para ello, se modificaba el riesgo basal por la edad multiplicándolo por la Likelihood Ratio (LR) de la TN medida (70, 71, 186). Este enfoque nos pareció más correcto, pues contemplaba en el procedimiento que la probabilidad de Síndrome de Down puede variar para un mismo valor absoluto de TN en función de diferencias en la edad gestacional y la edad de las pacientes. Por este motivo, decidimos adoptar en la versión definitiva de nuestro proyecto esta aproximación.

Resolvimos aplicar en nuestro programa los valores definidos en los trabajos de Nicolaides, tanto para el cálculo de las medianas correspondientes a las LCN (186), como para el análisis de las curvas de distribución de los logaritmos de los múltiplos de la mediana (MoM) de la TN en la población de fetos normales y en la población de fetos con Síndrome de Down, lo cual nos permitía el cálculo de las LR (70, 71).

Otra decisión sujeta a polémica fue la aplicación de la ecuación de Cuckle (70, 71, 72) para definir las Odds Ratios de Síndrome de Down según la edad materna en el momento del parto, sin modificarla mediante un factor de corrección para calcular el riesgo en el momento de la exploración (para lo cual hubiéramos tenido que incrementar el riesgo calculado en un 30%, al ser ésta la tasa de letalidad intrauterina descrita en el Síndrome de Down entre la semana 12 y la 40) (17, 68, 146, 235). Actuando así pretendíamos evitar el aumento de los falsos positivos en el programa, y por tanto reducir la yatrogenia. Por otra parte, esperábamos amortiguar la menor tasa de cribados positivos con un aumento de cribados dudosos que se reevaluarían con la bioquímica del segundo trimestre.

El establecimiento de un grupo de riesgo intermedio fue una decisión empírica, cuya operatividad real no puede inferirse de nuestros resultados, ya que la magnitud de la muestra que integra este grupo es reducida, dada la baja frecuencia del Síndrome de Down. Una aproximación semejante fue realizada años después por Nicolaides et al, aunque partiendo inicialmente de un cribado combinado del primer trimestre, que incluye la edad, la TN, la free  $\beta$ -hCG y la PAPP-A (su programa OSCAR) (26, 279, 187). El tamaño de su muestra alcanza los 75000 cribados y su criterio de positividad, más estricto, se sitúa en un riesgo mayor de 1/100. El de negatividad se sitúa en un riesgo menor de 1/1000, dejando como dudosos la fracción intermedia, a los que de forma inmediata va a reevaluar valorando la presencia de otros marcadores: el hueso nasal, la regurgitación tricuspídea o el flujo reverso de la onda A de la velocimetría del ductus venoso. A estos marcadores les asigna, respectivamente, unas LR de 49, 13 y 16, valores cuya positividad convierte siempre a los casos dudosos en casos positivos con riesgo mayor de 1/100. El 1,9 % de los casos fueron inicialmente positivos, pero en ellos se encontraba ya el 81,5 % de Síndromes de Down. El 82 % de los casos resultaron negativos, encontrándose en este grupo sólo el 3,1 % de los Down. Es decir que solo el 15,4 % de Down quedaban en este grupo intermedio; de ellos el 11 % en el grupo de riesgo 1/100-1/500 y el 4,3 % en el subgrupo 1/500- 1/1000. Así pues este diseño permite conseguir una tasa de detección del 97 %, igual o superior a la de modelos más complejos, manteniendo en la semana 12-13 el diagnóstico final y con una tasa de positivos total discretamente inferior al 5 %.

Han surgido durante la última década multitud de programas de cribado de aneuploidías, algunos de los cuales combinan las determinaciones bioquímicas del primer trimestre y la TN con determinaciones

bioquímicas del segundo trimestre. Las tasas de positivos llegan a reducirse a poco más del 1 %, y la tasa de detección alcanza casi el 99 %. El gran problema de esta estrategia, dejando aparte el aumento de los costes y las dificultades organizativas, es que retrasa al segundo trimestre la obtención del resultado final del cribado, lo que genera un conflicto ético si los resultados del primer trimestre son ya positivos. Debido a esto, el llamado test integrado no ha cosechado hasta el momento una buena aceptación por parte de las pacientes (41, 102, 143, 144, 167, 303, 306).

Ante la multitud de posibilidades existentes, el mejor programa es aquél que pueda completarse lo más precozmente posible, resulte fácil de organizar y genere los menores costes económicos y éticos (18, 22, 69, 77, 82, 109, 153, 189, 229, 295). La propuesta realizada por el grupo de Nicolaidis (187), que ya habíamos tratado de implementar nosotros, nos parece la más adecuada en nuestro medio, en nuestro contexto sociocultural y con los recursos de que disponemos (94, 289).

### **3.- La fiabilidad de las observaciones**

La metodología de las mediciones se fue estudiando y perfeccionando en una etapa previa al inicio del programa. Aunque la idea inicial era que el programa se pusiera en marcha el día 1 de Enero del año 2000, los retrasos administrativos impidieron que dispusiéramos de la tecnología adecuada hasta unos meses más tarde. Una vez ésta estuvo disponible, durante otros tres meses se estuvieron realizando mediciones de la LCN y de la TN, mientras se preparaba una memoria metodológica que después fue publicada.

Durante la fase de preparación y los primeros meses de desarrollo del programa, se organizó la realización de las mediciones de manera que los médicos encargados de ello trabajaran por parejas, de forma que la mutua observación y comentarios permitieran ajustar los procedimientos a los criterios más adecuados de una manera uniforme.

Cuando se inició propiamente el programa, el 15/06/00, todas las observaciones quedaban documentadas fotográficamente, grapándose las fotografías a las hojas de consentimiento informado de las pacientes.

Como en cualquier programa de cribado poblacional, consideramos una condición primordial y de obligado cumplimiento la realización de auditorías periódicas para evaluar la variabilidad entre observadores y reducirla en lo posible. (118, 179-181, 260, 296, 314). Por tanto, una vez finalizada la etapa de cribado que se recoge en esta tesis, se evaluó el comportamiento de las medidas de la LCN y la TN de cada uno de los observadores, comentando los resultados con los propios interesados (94). La continuidad del programa puso de manifiesto que esta acción tuvo escaso impacto en la calidad de las observaciones, ya que siguieron detectándose diferencias significativas entre observadores. Es éste un problema aún por resolver, ya que tanto la revisión comentada de las imágenes, como el análisis, comentado también, de la evolución de los logaritmos de los MoM TN pueden ser insuficientes para reducir la variabilidad entre los observadores y ajustar sus mediciones al modelo interno de control. La duda que tenemos es si aplicando referencias individualizadas para cada observador sus resultados sobre el riesgo serían realmente extrapolables, pues los comportamientos de los logaritmos de los MoM TN en la población de fetos

normales y fetos con Síndrome de Down se han obtenido sobre unas referencias diferentes y es difícil generar unas referencias completas individualizadas para cada observador.

#### **4.- Reclutamiento de pacientes**

Se consiguió una buena colaboración de los médicos y matronas de asistencia primaria y de centros de especialidades para que remitieran a nuestro centro a todas las gestantes que les llegaban alrededor de la semana 12. Esta referencia de la semana 12 se consideró óptima, pues era el centro del periodo de gestación en que se pretendía realizar la exploración. Las gestantes eran citadas desde estos centros periféricos, recibéndose mediante fax, cada mañana, el listado de pacientes. Este proceder permitía que una gestante pudiera ser incluida en estos listados hasta las últimas horas del día previo al que se consideraba adecuado para las mediciones ecográficas. Lamentablemente el hospital no mantuvo la dotación de fax para nuestro servicio, lo que llevó a que la citación de las pacientes tuviera que realizarse por otros medios, usualmente más complicados, de manera que aumentaron las dificultades para el reclutamiento rápido de las gestantes. Esto hizo que en algunos casos las gestantes llegaran cuando la LCN del feto era ya superior a los 85 mm. Sin embargo, por fortuna, la mayoría de las pacientes conseguían llegar a una edad gestacional adecuada.

El reclutamiento creció rápidamente. Ya durante los primeros 6 meses entraron en el cribado el 80 % de las gestantes que eran después asistidas en el hospital, una tasa de cobertura que alcanzó el 100 % en el año 2001 y que superó el 100 % en el año 2002. Realmente estas cifras se obtienen comparando el número de exploraciones con el número de partos que se atendieron anualmente. Así en el año 2001 se realizó el cribado en 35 pacientes más de las que finalmente dieron a luz en el hospital, pero en el año 2002 esta diferencia fue próxima a las 300 exploraciones. Aunque al completar los datos se encontró que habían pacientes que habían dado a luz en el hospital y que, sin embargo, no habían acudido al programa de cribado, el número total de partos progresivamente fue haciéndose mucho menor que el número de exploraciones de cribado que se realizaban. Todo esto es fiel reflejo de los movimientos de nuestra población de gestantes desde las consultas de atención prenatal hasta la asistencia al parto, acudiendo normalmente las gestantes con regularidad y presteza a las exploraciones ecográficas programadas pero prefiriendo otros hospitales con arquitecturas más agradables en el parto. Este trasiego de pacientes ha sido un gran obstáculo para conocer los resultados finales de la gestación en algunos casos y ha obligado a varias decenas de llamadas e indagaciones telefónicas, ocasionando la pérdida de parte de la información.

La independencia del reclutamiento respecto a la realización del programa permite considerar que existía "de facto" una randomización de pacientes para los observadores, pues el trabajo de éstos, aunque tenía cierta predominancia en algunos días de la semana, era en gran medida dependiente de las guardias asignadas, que tenían una ordenación independiente del propio programa. Las diferencias en el número de exploraciones realizadas por los diferentes observadores se deben probablemente a los periodos de licencia laboral que algunos solicitaban, al margen de las vacaciones y permisos habituales.



## **5.- Caracteres de las pacientes: la edad**

La distribución de la edad de las gestantes refleja la situación actual, de forma que el 16 % tienen una edad igual o superior a 35 años, un 4 % más del que se encontró en las primeras 1000 observaciones. El grupo de edad más numeroso fue el que se sitúa inmediatamente por debajo del punto de corte utilizado habitualmente: casi el 40 % tenían una edad entre 30 y 35 años. De esta manera, el porcentaje de población considerada de alto riesgo de aneuploidías, teniendo en cuenta únicamente el factor de la edad, es notablemente alto comparado con la distribución de la población de hace un par de décadas.

Ha sido ampliamente documentado el aumento con la edad del riesgo de trisomía 21, 18 y 13, pero no de Síndrome de Turner y triploidías (45, 71, 179, 180, 185, 259). Este aumento del riesgo de aneuploidías con la edad es común a todas las poblaciones, pero existen diferencias étnicas en el riesgo para cada grupo de edad. Así con una misma edad las tasas son más elevadas en las poblaciones de América Central, Méjico e Israel que en el referente europeo (51, 277).

La ecuación de Cuckle (70, 71, 72) fue la elegida para calcular en nuestro programa el riesgo basal según la edad, por haberse establecido en una población semejante a la nuestra. Se trata de una situación que con los intensos movimientos migratorios actuales hoy no sería tan correcta, pero seguramente las pequeñas diferencias étnicas no serían relevantes en los resultados del programa de cribado. Del mismo modo, hemos observado que en algunos programas de cribado comerciales los redondeos del riesgo son relevantes ya que a menudo las referencias numéricas suelen acabar en "0", y tampoco parece que estas pequeñas diferencias disminuyan de manera significativa la eficacia de estos programas a nivel poblacional.

## **6.- Las medidas ecográficas: LCN, TN y DBP**

La primera medida necesaria es la de la **LCN**, pues a partir de esta medición se establecía la edad gestacional ecográfica (221), que era la base para el cálculo de la fecha probable del parto (FPP), sobre la estimación de una duración de la gestación de 280 días a partir de la hipotética fecha de la última regla (FUR). Sobre esta FPP se calculaba la edad que tendría la gestante en el momento del parto, que ahora se convertía en la referencia para calcular el riesgo de Síndrome de Down. También la LCN era la base para calcular la TN esperada (186), un valor que era utilizado como denominador para establecer el MoM correspondiente al valor de la TN medida.

El rango de las medidas reales de la LCN estaba definido de antemano, de manera que éstas tenían que oscilar entre 40 y 80 mm, pero los grupos extremos han acabado teniendo un peso marginal, de forma que casi el 90 % de las exploraciones se hicieron con LCN entre 45 y 75 mm. Este rango de LCN se ha

trasladado a valores entre 44 y 84 mm en estudios posteriores (178, 319), pero durante este trabajo no hemos incluido valores menores de 40 mm ni mayores de 80 mm.

La primera consecuencia de la medida de la LCN fue establecer la edad gestacional real en casi el 1,6 % de las gestantes, que o bien no conocían una FUR de referencia o la que aportaban era totalmente irreal, pues difería en más de 4 semanas de la establecida por la LCN. Las correcciones menores de la edad gestacional fueron frecuentes, y todas se aplicaron para los cálculos de programa pero no para el manejo clínico de la gestación, en especial en términos de programación de una inducción del parto, salvo aquellas en que la diferencia entre la edad gestacional real y la menstrual superaba los 7 días, lo que ocurrió en 532 (12 %) casos. La precisión de la LCN para predecir el momento del parto será estudiada más adelante.

La importancia de una medición correcta de la LCN, en este programa, viene resaltada especialmente porque su valor es la base del cálculo de la mediana de la TN, aunque la oscilación de este valor, en el intervalo de LCN utilizado de 40 a 80 mm, es de sólo 0,7 mm (oscila entre 1,20 y 1,90 mm). El cálculo de esta mediana lo hemos realizado siguiendo la ecuación propuesta por Nicolaides (186), pues carecíamos de referencias propias. Sin embargo, el material estudiado nos ha permitido establecer nuestra propia ecuación para el cálculo de la misma, resultando eficiente un modelo relativamente sencillo, basado en una función cuadrática, mientras el modelo de Nicolaides se corresponde con una función logarítmica. El establecimiento de un modelo propio no nos ha precipitado a su aplicación posterior, pues el análisis de los valores para cada uno de los observadores nos sugiere que es el modelo de Nicolaides el que mejor se ajusta a los valores reales, con desviaciones que conviene corregir en nuestras mediciones en los valores más extremos de la LCN.

Las medidas reales de la **TN**, que se muestran en la **tabla 8**, constituyen la base fundamental de este trabajo. El cribado de aneuploidías, en especial de la trisomía 21, ha sido el origen de la introducción de una nueva exploración ecográfica en la semana 12 de gestación. Las primeras observaciones que acabarían dando lugar al desarrollo del concepto de TN aparecen en los años 80. Tras la exploración ecográfica en gestantes de alto riesgo previamente a la realización de una biopsia corial, Schmid y Saldovelli (241) describieron un "cojín" líquido de 4 a 7 mm de grosor en la espalda de algunos fetos en los que posteriormente, al conocer el cariotipo fetal, se comprobó la existencia de trisomía 21, 13, 18 y Síndrome de Turner. La trascendencia del trabajo de Schmid y Saldovelli fue escasa, así como las descripciones de casos aislados o los hallazgos en fetos de abortos precoces (254). En 1990 apareció el trabajo de Szabo y Gellen (281), que apuntaba a la posible utilidad de la medida sistemática de la TN. Este concepto se vio reforzado y más ampliamente desarrollado en 1992, en la serie de Nicolaides et al (182). Finalmente en 1997 Taipale et al (285) mostró su eficacia en el cribado en la población general de gestantes. Este último trabajo fue el detonante que nos llevó a diseñar nuestro programa, pues nos convenció de que se trataba de un instrumento eficaz y a nuestro alcance.

Mientras preparábamos nuestro diseño se publicó la extensísima serie de la Fetal Medicine Foundation (257), realizada sobre una población general de más de 100.000 pacientes, en la que se afianzaron los conceptos anteriores y se perfeccionó la aplicación matemática y estadística de estos hallazgos.

El momento que nos pareció más propicio para medir la TN sería la semana 12, descartándose las mediciones antes de la semana 10 o después de la 14, ya que existían indicios de que tenían menor capacidad discriminativa. Es entre los días 85 y 95 cuando la TN tiene unas dimensiones mayores. Después

tiende a disminuir aunque, probablemente, en los fetos con Síndrome de Down se mantendrían sus valores o, en algunos casos, aumentarían. El patrón de crecimiento y desaparición de la TN es común en todos los fetos normales aunque su secuencia y dimensión seguirían patrones individuales (33, 37, 39, 179, 180, 185, 197, 295, 307, 316, 321, 322).

La medida de la TN, para realizar el cribado del Síndrome de Down, del Síndrome de Turner y de las trisomías 13 y 18, se ha utilizado de diferentes formas:

- a) Valor absoluto de punto de corte ( 2,5; 3; 3,5.....mm )
- b) Valor referido a la edad gestacional, con frecuencia establecida por la LCN ( percentil 95 o 99 )
- c) Diferencia entre la medida observada y la mediana de referencia ( $\delta$ )
- d) Cociente entre la medida observada y la mediana de referencia (MoM)

El valor absoluto es la manera más sencilla de valorar la TN, por lo que fue su primera forma de aplicación. El valor límite se situó unas veces en 3 mm, otras en 2,5 mm y a veces hasta en 5 mm. Estas metodologías poco rigurosas llevaron a resultados contradictorios en cuanto a la eficacia de la TN en el cribado de aneuploidías. La mayoría de estos estudios se publicó entre 1990 y 1997, y estaban realizados sobre poblaciones de alto riesgo de cromosopatías (32, 40, 122, 182, 183, 203-205. 231. 282), siendo la vía abdominal la más frecuentemente adoptada en la ecografía. Cuando el punto de corte elegido era de 3 mm (20, 183, 285, 318), las sensibilidades descritas para el Síndrome de Down oscilaban entre el 33 y el 84 %, con una tasa de falsos positivos (TFP) situada entre el 0,4 y el 6,3 %. Con este mismo punto de corte pero con medición transvaginal, Szabó (282) conseguía una sensibilidad del 90 % con sólo el 1,6 % de TFP. Otros estudios con punto de corte en 2,5 mm conseguían sensibilidades que oscilaban entre el 50 y el 77 %, con una TFP situada entre el 0,9 y el 4,6 % (113). Después de 1997 lo más usual vino a ser elegir un punto de corte de 2,5 mm, obteniendo sensibilidades del 43 %, con el 1,5 % de TFP (113), o de 3 mm, con sensibilidades del 54 % y 0,6 % de TFP (285). El conjunto de estos estudios hacía presumir que, en la población general, la fijación del punto de corte en 3 mm posibilitaría alcanzar unas tasas de detección del 70 %, con una especificidad del 97 % (283).

Nuestro proyecto, como apuntábamos anteriormente, se basó inicialmente en valores absolutos de la medida de la TN. Así, se definían como negativos los casos con TN menor de 2 mm, como dudosos los casos con TN entre 2 y 2,5 mm y como positivos los casos en que la TN estaba por encima de 2,5 mm. Esta aproximación nunca fue utilizada en la práctica durante el desarrollo del programa pero hemos podido analizar el impacto que hubieran tenido diferentes puntos de corte en las **tablas 14, 15 y 16**, poniéndose de manifiesto que esta estrategia ya hubiera supuesto un buen avance sobre el valor discriminativo de la edad, el cual apenas hubiera llegado a detectar el 50 % de las aneuploidías. De esta manera, un valor de corte de 2 mm hubiera tenido una tasa de detección del 100 %, con poco menos del 10 % de cribados positivos, mientras que aumentando el punto de corte a 2,5 mm la tasa de detección alcanzaba el 90 % con menos de un 2 % de cribados positivos. Subir más el punto de corte a 3 mm conlleva una disminución importante de la tasa de detección, que se sitúa en el 60 %, mientras que la tasa de positivos decrece en menos de un 1 % respecto al corte en 2,5 mm.

La validez de esta sistemática radica en realizar las mediciones dentro de un rango estrecho de edad gestacional ya que, a medida que la edad gestacional aumenta, se va incrementando también la TN,

resultando más difícil la valoración de un valor absoluto de la misma. Debido a esto, resultaría más conveniente pasar a utilizar valores de corte ajustados al tamaño del embrión o a la edad gestacional, como veremos en la siguiente forma de aplicación.

Como la LCN de los fetos estudiados puede llegar hasta 84 mm, no parece lógico utilizar un estricto punto de corte del valor de la TN en todo este periodo, por lo que los valores del **percentil 95 o 99** han sido utilizados como valores de discriminación ajustados a la edad gestacional o la LCN (110, 134, 205, 278, 287). Esta forma de aplicación, si se utilizan valores de referencia propios, es muy útil ya que permite conocer de antemano el porcentaje de positivos situados alrededor del 5% o del 1% (según se utilice el percentil 95 o 99). Los estudios realizados con este planteamiento son escasos, aunque en la gran serie de la Fetal Medicine Foundation se obtiene una sensibilidad del 63% con el percentil 95 y del 72% con el percentil 99 (257).

La diferencia en milímetros entre la medida de la TN observada (TNo) y la de la esperada (TNe) se conoce como el **valor  $\delta$**  ( $\delta = TNo - TNe$ ). La TNe es el valor correspondiente a la mediana de la TN para el valor medido de la LCN. La primera aproximación para el despistaje aplicando este concepto mostraba que un  $\delta$  igual o mayor que 1 detectaba el 70,7% de los Síndromes de Down con sólo un 3,4% de TFP (205). Otros trabajos mostraron que con este punto de corte la sensibilidad sería únicamente del 59,3%, con un 6,76% de TFP (21). A falta de un conocimiento preciso de los datos, la observación de las tablas de los resultados de diferentes trabajos tiende a sugerir que el mejor punto de corte quedaría en algún valor del  $\delta$  entre 0,5 y 0,9 mm. Nuestros datos nos permiten calcular que un  $\delta$  mayor de 0,7 mm se da en 100 casos, es decir que hubieran habido un 2,3% de cribados positivos, y que se habrían detectado así el 90% de las aneuploidías, unos resultados muy semejantes a los que se obtendrían utilizando como punto de corte un valor absoluto de 2,5 mm.

El **múltiplo de la mediana (MoM)** es el cociente entre la TNo y la TNe ( $MoM = TNo/TNe$ ). Este concepto, de gran tradición en el diagnóstico prenatal desde los tiempos en que se introdujo la alfafetoproteína para el cribado de los defectos del tubo neural (95), puede aplicarse también en el despistaje de cromosopatías, encontrándose que su valor medio en los fetos con trisomía 21 era de 2,085 (3, 72).

Tras el análisis de todos estos factores se hizo pronto evidente que, sea cual sea la vía de introducción de la medida de la TN en el cribado de aneuploidías, la aplicación no podía realizarse de forma aislada, pues eso supondría ignorar la importancia de la edad materna como factor con gran peso específico en el cribado. La combinación de ambos riesgos, el definido por la edad materna y el definido por la TN, es posible al tratarse de factores independientes. Esto da lugar a la búsqueda de los valores de la LR de la TN (229).

La primera combinación entre el riesgo definido por la edad y la TN se basó en las LR obtenidas para diferentes valores absolutos de TN. En 1994 Nicolaidis et al (183) calculaba estas LR mediante 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 cromosopatía, según la edad y la semana de gestación) para los valores de TN. Pandya et al en 1994 (203) llevó a cabo la misma aproximación sobre 560 fetos de riesgo, en los que se llegaba a conocer el cariotipo al presentar la mayoría una TN de al

menos 3 mm en la ecografía de la semana 10 a 13 semanas. Las LR derivadas de la medida de la TN que proponen estos autores para el Síndrome de Down o para las otras trisomías son las siguientes (**tabla 42**):

<b>TABLA 42: LR PARA VALORES ABSOLUTOS DE LA TN</b>					
<b>TN</b>	<b>Nicolaides (1994)</b>		<b>Pandya (1994)</b>		
	<b>T21</b>	<b>T21/18/13</b>	<b>T21</b>	<b>T18/13</b>	<b>T21/18/13</b>
<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
<b>TOTAL</b>			<b>10</b>	<b>16</b>	<b>12</b>

Para los  $\delta$  TN de Pandya et al (205) y Biagiotti et al (21) se calcularon las LR, mediante el cociente entre el porcentaje de fetos afectados de Síndrome de Down y los no afectados para cada intervalo de  $\delta$  de la TN, proponiéndose los siguiente valores (**tabla 43**):

<b>TABLA 43: LR PARA VALORES DEL <math>\delta</math> TN</b>		
<b><math>\delta</math> TN</b>	<b>LIKELIHOOD RATIOS</b>	
	<b>Pandya (1995)</b>	<b>Biagiotti (1997)</b>
<0,1 mm	0,2	0,2
0,1-0,4 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
>2,4 mm	111,4	
2,5-2,9 mm	71,5	
>3 mm	143,8	

Utilizando un modelo de distribución gaussiana, Biagiotti et al (21) comparó la eficacia diagnóstica previsible de un programa de despistaje que combinara el riesgo por la edad materna con los definidos por las LR del  $\delta$  o de los MoM de la TN, evidenciándose que el uso de los MoM permitía una discreta mejoría

de las tasas de detección para un frecuencia predefinida de falsos positivos, y también una frecuencia menor de falsos positivos con la misma tasa de detección. A partir de esta evidencia decidimos, en nuestro programa, utilizar el modelo gaussiano de MoM, aplicando inicialmente las LR publicadas en el estudio de Cuckle et al (71) (**tabla 44**):

TABLA 44: LR PARA VALORES DE LOS MoM TN									
MoM	LR	MoM	LR	MoM	LR	MoM	LR	MoM	LR
0,5	0,43	1,0	0,22	1,5	1,3	2,0	12	2,5	120
0,6	0,23	1,1	0,29	1,6	2,0	2,1	19	2,6	180
0,7	0,17	1,2	0,40	1,7	3,1	2,2	30	2,7	280
0,8	0,16	1,3	0,58	1,8	4,8	2,3	47	2,8	440
0,9	0,18	1,4	0,85	1,9	7,5	2,4	73	2,9	680

Esta decisión puede ser motivo de cierta polémica, ya que posteriormente al inicio de nuestro programa aparecieron algunas publicaciones, sobre todo del grupo de Nicolaides, que propugnan el uso del  $\delta$  TN en lugar del MoM TN para el cálculo de las LR, argumentando que con el MoM TN se consigue una sobreestimación del riesgo en la semana 11 y una infraestimación del mismo en la semana 13 (179, 180, 188, 234, 273). En aquel momento nuestro programa estaba funcionando con excelentes resultados, y estimamos que introducir este cambio no produciría diferencias significativas en los mismos, por lo que decidimos mantener el diseño original.

En un momento posterior se aplicó el modelo correspondiente de distribución de funciones para calcular en cada caso la LR, aplicando los valores definidos por Nicolaides para la función de distribución de los valores del logaritmo del MoM en la población normal y en la población de fetos con Síndrome de Down (70, 71, 186).

Aunque la medida de la LCN es la referencia fundamental en el programa, se incluyó también la medida del **DBP**, con el fin de propiciar una observación detallada del polo cefálico para detectar precozmente las malformaciones severas del SNC, en especial la anencefalia y los encefaloceles (132). También estaba contemplada en nuestro programa la revisión de la anatomía fetal básica en la semana 12, con la idea de detectar otras anomalías fetales importantes que ya fueran visibles en este momento de la gestación (38, 52, 79, 80, 105, 131, 169, 179, 180, 228, 233, 312). De otro modo, su identificación podía quedar retrasada hasta el momento de la ecografía dismorfológica, que en nuestro medio se realiza en la semana 20.

## **7.- Múltiplos de la mediana y Likelihood Ratios**

Como ya se explicó anteriormente, para combinar el riesgo basal debido a la edad materna con el riesgo derivado de la TN medida es necesario multiplicar ese riesgo basal previo expresado en Odds Ratios por la LR derivada de la TN. Para el cálculo de esas LR en nuestro programa se han aprovechado las diferencias en las distribuciones de los MoM de los fetos normales y de los fetos con Síndrome de Down, cuyos logaritmos se distribuyen siguiendo un modelo gaussiano, lo que facilita la aplicación de modelos matemáticos (186). La observación de los MoM y de los valores que corresponden a las LR muestra que hasta un MoM de 1,4 la LR es inferior a la unidad, lo que hace que disminuya el riesgo derivado de la edad materna, mientras que un valor del MoM de 1,5 da lugar a una LR de 1,3, lo cual significa que ya se aumenta un 30 % el riesgo debido a la edad.

Los resultados muestran que en 137 observaciones las LR fueron superiores a 1, lo que significa que sólo en el 3,1 % de los casos la medida de la TN se traduce en un aumento de los riesgos pre-test (los debidos a la edad materna), mientras que en el 96,9 % se produce una disminución de los riesgos.

El efecto mayoritariamente reductor del riesgo de aneuploidías facilita la utilización de este tipo de cribado incluso en una parte de la población que rechazaría otras pruebas de diagnóstico prenatal, pues por sus convicciones religiosas o éticas no aceptarían nunca el aborto terapéutico. Estos grupos suelen tener unos comportamientos reproductivos que también rechazan la anticoncepción, lo que conlleva que se sucedan embarazos hasta edades avanzadas. Suelen ser conscientes de que en estas edades avanzadas los riesgos de aneuploidías son elevados, por lo que la disminución del riesgo que suelen producir la mayoría de las observaciones de la TN les resulta reconfortante. Evidentemente puede suceder la situación contraria, que ellos conocen y aceptan en todas sus consecuencias.

## **8.- Eficacia del programa de cribado**

Así, adoptando como punto de corte para la realización de una prueba invasiva un riesgo combinado definido por la edad y la TN igual o superior a 1/100, 1/200 y 1/300 se obtendrían respectivamente unas tasas de detección del 90%, 100% y 100%, unas TFP de 0,85%, 1,68% y 2,48% y unos VPP de 19,56%, 12,05% y 8,47%. El 1,05% de nuestras gestantes presentan un riesgo por edad y TN igual o superior a 1/100, mientras que el 1,90% de las gestantes presentan un riesgo por edad y TN igual o superior a 1/200, y el 2,70% de nuestras pacientes presentan un riesgo post-test igual o superior a 1/300, por lo que resulta evidente que con la utilización de riesgos como puntos de corte también se consigue disminuir de manera muy importante el número de pruebas invasivas y por tanto la yatrogenia, obteniéndose en general unos mejores resultados en cuanto a la eficacia diagnóstica del cribado que con la utilización de valores absolutos de la TN como puntos de corte. De todas las estrategias de cribado expuestas hasta ahora la que

conseguiría una mayor eficacia diagnóstica sería la realización de una prueba invasiva a aquellas gestantes con un riesgo por edad más TN igual o superior a 1/200.

Al analizar los resultados de la estrategia adoptada en nuestro programa de screening, descubrimos que con la realización de determinaciones bioquímicas en el segundo trimestre a las gestantes de riesgo intermedio (entre 1/200 y 1/750) se consigue una tasa de detección del 100% con una TFP de 2,16% y un VPP del 9,6% (con lo que para diagnosticar un caso de Síndrome de Down sería necesario realizar entre 10 y 11 amniocentesis). Cabe destacar que en las 179 amniocentesis realizadas en el periodo estudiado (sólo 75 por el resultado del programa y 104 por solicitud de la gestante, fuera de programa) no se objetivó yatrogenia (es decir, no se produjo ninguna pérdida fetal post-amniocentesis), cosa que atribuimos al azar. También observamos que la introducción de determinaciones bioquímicas en las pacientes de riesgo intermedio no aporta ninguna mejora a la eficacia del cribado, ya que no detectó ningún caso de aneuploidía, pero sí produjo un discreto aumento de la tasa de falsos positivos, un efecto debido en parte a haber adoptado como punto de corte un nivel de riesgo menor, situado ahora en 1/300.

Cabría también recalcar que, como ya se ha mencionado y por motivos de simplificación metodológica, hemos excluido de nuestro estudio todos los casos de gestaciones gemelares. Sin embargo, en estas pacientes sí se realizó el cribado siguiendo los criterios ya expuestos para gestaciones únicas, consiguiéndose una TD del 100% sin producirse yatrogenia.

Si a la luz de los resultados obtenidos hasta ahora deseáramos introducir algún cambio en nuestra estrategia de cribado para mejorar su eficacia diagnóstica, con los medios de que disponemos, serían plausibles dos estrategias diferentes: una consistiría en adoptar como punto de corte un riesgo por edad y TN igual o superior a 1/200, con los resultados expuestos anteriormente, sobre los que no debemos esconder que nos acompañó la fortuna; la otra, estimando que la fortuna tiene caducidad, consistiría en mantener un grupo de pacientes de riesgo intermedio en las que se determinarían en un segundo estadio del cribado otros marcadores ecográficos de aneuploidías (presencia del hueso nasal fetal, velocimetría Doppler del ductus venoso, regurgitación tricuspídea y/o ángulo frontomaxilar). No consideramos la introducción de la bioquímica porque en los momentos en que estaba en curso este trabajo parecía impensable disponer de ella en el hospital.

## **9.- Variabilidad entre observadores**

Un aspecto muy importante a valorar en esta estrategia de programa de cribado poblacional, y que también hemos estudiado, es el análisis de la variabilidad entre las mediciones de los diferentes observadores ecografistas. La debilidad tradicionalmente atribuida a las mediciones ecográficas ha estado siempre marcada por las diferencias entre observadores. Hace unos años estas diferencias permitían afirmar que el valor clínico de las medidas era limitado y que ni siquiera medidas tan grandes como el diámetro biparietal o el perímetro abdominal se salvaban de diferencias entre observadores amplias. Sin embargo, con el gran avance tecnológico que hemos vivido en los últimos años, la calidad de las imágenes ecográficas ha mejorado sustancialmente, por lo que la interpretación de las imágenes tiene mejores



referencias que disminuyen la subjetividad del observador. No obstante, no parece que este gran avance tecnológico se haya acompañado de una disminución proporcional en la variabilidad interobservador (93, 94, 149, 199, 202, 209, 255, 314).

Esta variabilidad en las medidas afectaría tanto a la LCN como a la TN, aunque la mayor magnitud absoluta de la LCN debe acarrear una variación menos importante. En referencia a la medida de la TN, se ha señalado con claridad que dos son los requisitos necesarios para que funcione como marcador en el cribado de cromosomopatías: el primero sería el interés del ecografista por su objetivo; el segundo es el entrenamiento y la formación reglada para la observación (107, 181, 209, 260, 296, 314, 324).

En nuestro estudio la formación de los ecografistas ha sido inicialmente autodidacta, basada en el estudio de la metodología publicada y en una experiencia adquirida en una fase previa, de entrenamiento, a la implementación del programa, seguida del contacto con otros grupos nacionales que habían desarrollado la técnica sobre población de alto riesgo. En cuanto al interés de los ecografistas por su trabajo, cabe señalar que en los tres casos se trató de una elección de participación libre.

Sin embargo, se observa con claridad que los resultados del programa de cribado son sustancialmente diferentes, presentando el observador A una tasa de tests positivos de menos de la mitad que las obtenidas por los otros dos observadores (lógico, ya que sus medidas de la TN son significativamente menores y las de la LCN significativamente mayores que las realizadas por los observadores B y C, no hallándose diferencias significativas en la edad y a edad gestacional menstrual en los tres grupos, y aceptando que la asignación de las pacientes fue aleatoria).

Las consecuencias de esta situación en la práctica han sido limitadas. Así, todos los observadores han sido capaces de detectar todos los casos de Síndrome de Down que se presentaron al cribado, por lo que no se ha afectado la sensibilidad del programa. En contraposición, una menor tasa de positivos se asocia a unos menores costes económicos y a una menor yatrogenia, al disminuir las técnicas invasivas, por lo que podría pensarse que el resultado óptimo es el que presenta el observador A. Sin embargo, la baja frecuencia de cromosomopatías ha facilitado que el azar nos haya favorecido, y que a pesar de las diferencias en la medida de la TN y en las tasas de tests positivos, se hayan detectado todos los casos. Si éste es el caso, a medida que aumente el número de pacientes sometidas al cribado es lógico pensar que se producirán fallos en la detección, en especial en el observador con menor tasa de cribados positivos. No obstante, pensamos que al menos parte del éxito en nuestras tasas de detección, a pesar de las diferencias entre observadores, sería también atribuible a la solidez con que se comporta nuestro programa en su aplicación poblacional, con la definición del grupo de cribados dudosos, que podría permitir amortiguar este efecto.

Cabría preguntarse cómo se podría corregir este efecto de la variabilidad de las medidas entre observadores, y si merece la pena adoptar estrategias para evitar estas discordancias.

Una primera tentativa para evitar discrepancias sería la reconsideración de los procedimientos y la reevaluación de su ejecución, buscando la aproximación metodológica, pero nuestra impresión es que este tipo de intervenciones no tienen resultados duraderos.

Una segunda tentativa consistiría en establecer referencias personales de TN tipo para cada observador, lo que sin afectar a la técnica de la medida se podría reconducir hacia el establecimiento de

riesgos más homogéneos, utilizando factores de corrección específicos para cada observador. En este caso nuestra duda sería si estos cambios de referencias no invalidarían el valor de todos los cálculos posteriores.

Independientemente de las medidas adoptadas para minimizar estas discrepancias, está universalmente aceptado que en cualquier programa de cribado poblacional resulta fundamental la realización de auditorías periódicas para analizar su eficacia pero también para detectar y corregir las diferencias entre observadores, y así poder ofrecer a los usuarios un sistema de cribado con una solidez y fiabilidad adecuadas (107, 118, 179-181, 260, 296, 314, 324).

## **10.- Predicción de la fecha del parto**

La medida de la LCN es la forma más precisa de establecer la edad gestacional durante las primeras 14 semanas de gestación, lo que supone una inestimable ayuda para realizar una valoración adecuada de todos los parámetros relacionados con la edad gestacional, en especial el crecimiento fetal (17b, 83, 111, 112, 194, 207, 221, 232, 236, 284, 291, 317).

La duración de la gestación se ha fijado en series muy extensas en 280 días tras la última menstruación o 266 tras la ovulación.

Una de las decisiones más frecuentes en la práctica clínica es la programación de la finalización de la gestación cuando su desencadenamiento no ocurre en el tiempo esperado, ya que en la gestación prolongada se produce un aumento progresivo de la mortalidad. Con este propósito, la ecografía precoz permite corregir las edades gestacionales mal establecidas debido a fechas menstruales desconocidas o erróneas o por retrasos en el momento de la ovulación. No creemos en adelantos más allá de 4 días, dentro del margen de error de esta ecografía.

Este contexto nos hizo prever que establecida mejor la edad gestacional con la ecografía, su precisión en la determinación del momento del parto (FPP) superaría a la de la fecha de la última regla, obviamente descartando antes los casos de desconocimiento o enorme error en la fecha de la última menstruación. Al mismo tiempo, podríamos evidenciar de forma objetiva la precisión de cada observador en la medición de la LCN, que utilizamos para este cálculo. Los resultados no han podido ser más desalentadores de forma que, globalmente, sólo en desviaciones de la FPP mayores de 20 días se encuentra una frecuencia significativamente más alta con el cálculo menstrual, pues se produce esta diferencia en el 5,4 % de los casos (IC: 4,4-6,4), mientras que con el cálculo ecográfico únicamente en el 3,3 % (IC: 2,6-4,1). Analizando esta precisión con las frecuencias acumulativas, no es hasta desviaciones de una semana en que se encuentra una diferencia significativa a favor de la predicción ecográfica, que de forma más o menos manifiesta se sigue manteniendo. Finalmente cuando se comparan las predicciones entre los diferentes exploradores no se producen en ningún momento diferencias significativas.

Reflexionando sobre estos resultados la decepción de la hipótesis inicial se atenúa en parte, pues debimos pensar que el momento del desencadenamiento del parto está sometido a más influencias que las que existen para el crecimiento fetal en las etapas precoces, cuando la utilizamos para fijar la edad gestacional. Así, además de las diferencias genéticas y polimorfismos implicados en el desencadenamiento del parto, existen otras influencias ambientales, tanto del entorno más alejado como del propio tracto genital femenino (130, 136).

## **11.- Pronóstico de gestaciones con Translucencia Nucal aumentada y cariotipo normal**

La presencia de una TN aumentada en la 11-13 semana de gestación no sólo es el marcador más potente de una posible aneuploidía, sino que también se ha relacionado, en los fetos euploides, con un gran número de malformaciones (sobre todo cardíacas) y síndromes genéticos de muy baja frecuencia. También con abortos, muertes perinatales, restricciones del crecimiento fetal, parto pretérmino y, en general, con un peor pronóstico de la gestación (11, 13, 23, 25, 43, 90-92, 99, 101, 108, 114, 127-129, 151, 152, 159, 162, 165, 168, 171, 198, 219, 247, 248, 252, 253, 268-270, 310, 326).

En esta gran variedad de anomalías fetales asociadas se han basado las diferentes hipótesis que han intentado explicar el origen de la TN aumentada: desde un desarrollo alterado o retrasado del drenaje linfático, a una función cardíaca anormal, o a alteraciones cuantitativas y cualitativas en la composición de la sustancia intercelular (14, 179, 180, 185).

Como hemos adelantado, aparte de estas patologías poco frecuentes, la TN aumentada también se ha relacionado con problemas más habituales, de aparición tardía, como el parto pretérmino o alguna de las expresiones de la insuficiencia placentaria: restricción del crecimiento fetal, preeclampsia, abrupcio placentae o hipoxia fetal.

A medida que aumenta la TN empeora el pronóstico perinatal, de manera que según el grosor de la misma es posible estimar las posibilidades de supervivencia intrauterina y parto de un recién nacido sano sin anomalías mayores, tal y como se refleja en la **tabla 45**.

**TABLA 45: TN Y PRONÓSTICO PERINATAL**

TN	Anomalías cromosómicas	Cariotipo normal		Recién nacido sano
		Muerte fetal	Anomalías mayores fetales	
< p 95	0,2 %	1,3 %	1,6 %	97 %
p 95-99	3,7 %	1,3 %	2,5 %	93 %
3,5-4,4 mm	21,1 %	2,7 %	10,0 %	70 %
4,5-5,4 mm	33,3 %	3,4 %	18,5 %	50 %
5,5-6,4 mm	50,5 %	10,1 %	24,2 %	30 %
≥ 6,5 mm	64,5 %	19,0 %	46,2 %	15 %

Hemos querido también investigar en nuestro trabajo si esta relación entre TN aumentada y mal pronóstico gestacional se cumple en nuestra población. Para ello nuestro estudio se ha ajustado, en este aspecto, a un diseño tipo caso-control, en el que no se han empleado valores absolutos de la TN sino sus valores relativos, definidos por el MoM. El grupo de los casos lo forman todos aquéllos en que el MoM TN

era superior a 1,5, eligiéndose este valor para recoger una muestra extensa en la que se inicia también el efecto de incremento de riesgo de Síndrome de Down. El grupo control se formaba eligiendo por cada paciente del grupo de casos otra paciente explorada el mismo día, con la edad cronológica materna más próxima al caso de referencia. A pesar de esta gran laxitud definitoria de la TN aumentada aún estamos en una situación de baja frecuencia, por lo que sólo hemos encontrado 100 casos (el 2,29% de nuestra población estudiada).

Esta mayor laxitud no hace desaparecer los otros significados de una TN aumentada, pues se observa que en el grupo de casos existe una mayor frecuencia de pérdidas fetales, malformaciones y patología gestacional leve, así como una mayor morbilidad neonatal (aunque ninguna de las patologías neonatales que originaron los ingresos en UCI resultó grave ni produjo secuelas). No se han hallado diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de partos pretérmino y recién nacidos de bajo peso, en la forma de finalización de la gestación, en el sexo, en el peso o en el índice de Apgar al primer y quinto minuto de vida de los recién nacidos. Así pues sólo aumentan las pérdidas fetales (precoces y tardías) y las malformaciones.

La baja frecuencia de los síndromes asociados a la TN aumentada con cariotipo normal y el reducido tamaño de la muestra, de una población obstétrica general, hace comprensible que no hayamos recogido ningún caso de patologías poco frecuentes o síndromes raros.

No obstante, una TN aumentada, cuando el cariotipo es normal, es un marcador de riesgo de cardiopatías, por lo que está cada vez más aceptado que en estos casos debería realizarse un estudio ecocardiográfico meticuloso por personal especializado, además de una ecografía dismorfológica especialmente detallada en la semana 18 - 22 de gestación (11, 90, 92, 99, 101, 108, 114, 128, 129, 151, 152, 219, 252, 253, 326). Si todo es normal y la TN desaparece el pronóstico general es bueno y más del 95 % de los fetos son normales, aunque cabría extender la búsqueda al estado de la función placentaria, valorando el patrón de crecimiento fetal y la situación hemodinámica de la placenta. Dado que en nuestra muestra la frecuencia de parto pretérmino no está aumentada, no nos parece necesario un seguimiento de la longitud del cérvix uterino. Sí podría estar indicada la realización de una ecografía intermedia en la semana 27 – 28 de gestación, en la que además de la valoración del crecimiento fetal y la función placentaria se revisara de nuevo la anatomía fetal, buscando detectar anomalías fetales que antes hubieran podido pasar desapercibidas o que típicamente aparecen más tardíamente en la gestación (como sería el caso de las anomalías renales).

## CONCLUSIONES

1. El cribado de aneuploidías basado únicamente en el criterio de la edad, con un punto de corte en 35 años en el momento del parto, supondría en nuestra población la realización de una prueba invasiva al 16% de las gestantes, alcanzándose así una tasa de detección (TD) de sólo el 50%, con un valor predictivo positivo (VPP) del 0,72%. Una estrategia de este tipo tendría una baja eficacia con unos elevados costes económicos y éticos.
2. Nuestro proyecto consistía en la implantación de un programa de cribado de aneuploidías en la población general de nuestro sector sanitario basado en la combinación de la edad materna con la medida de la TN. El programa fue fácilmente aceptado por nuestra población, con una tasa de incorporación en el segundo año superior al 100%.
3. La TN demuestra ser un buen marcador de aneuploidías, que permite conseguir una TD del 100% con una tasa de positivos del 9,60% para un punto de corte de 2 mm, y una TD del 60%, con una tasa de positivos del 0,64%, para un punto de corte de 3 mm.
4. Ya que el valor de la TN no se relaciona con la edad materna, decidimos en nuestro programa combinar los riesgos definidos por ambos factores. Así, utilizando como punto de corte un riesgo igual o superior a 1/200 se obtiene una TD del 100%, con una especificidad del 98,32% y un VPP de 12,05%, para una tasa de positivos del 1,68%.
5. Como un 25% de los fetos Down tienen una TN normal, se estableció un grupo de cribado dudoso para riesgos entre 1/200 y 1/750, que incluyó un 4,9% de casos, en los que se realizó un cribado bioquímico del 2º trimestre.
6. El cribado bioquímico positivizó el 10% de los casos de este grupo de riesgo intermedio. Sin embargo, en este grupo de pacientes no se detectó ninguna aneuploidía. Con la incorporación de las determinaciones bioquímicas del segundo trimestre en este grupo de cribados dudosos la TD final del programa quedó en un 100%, con una especificidad del 97,80% y un VPP de 9,6%, para una tasa de positivos del 2,16%.
7. En el 97% de los casos el riesgo resultante del cribado era inferior al riesgo basal establecido por la edad materna.
8. La biometría ecográfica necesaria para este cribado es en gran medida dependiente de la precisión de los observadores, encontrándose que existían variaciones en las mediciones realizadas por los mismos, que sólo se explican por las diferencias sistemáticas que generaba uno de ellos. Estas

diferencias influían significativamente en el resto de los resultados del cribado, pero no llegaron a afectar a la tasa de detección.

9. La ecografía de cribado también permite establecer la edad gestacional en aquellos casos en los que existían dudas o desconocimiento de la edad menstrual, pero salvo en esta situación la edad gestacional establecida por la medida de la LCN no predice mejor el momento del parto que la fecha de la última regla.
10. No existen diferencias entre los observadores en la predicción de la fecha probable de parto mediante la LCN.
11. La presencia de una TN aumentada, en fetos euploides, se ha relacionado con una mayor frecuencia de malformaciones fetales (sobre todo cardiopatías), síndromes genéticos de baja frecuencia y mal pronóstico perinatal en general. En nuestro estudio se ha podido comprobar en el grupo de pacientes con TN aumentada una mayor frecuencia de pérdidas fetales (precoces y tardías) y malformaciones. No se han recogido casos de síndromes genéticos raros o patología materno-fetal grave, pero sería esperable que aparecieran al aumentar la casuística.

# ANEXOS



## ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO



**Servei d'Obstetrícia i Ginecologia**  
**Unitat de Diagnòstic Prenatal**  
**Programa de cribatge precoç de cromosomopaties**  
Tfn. 963862900 ; 963987903

**Amb el suport del FIS y de la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana**

Las malformaciones y las cromosomopatías son las causa más frecuentes de retraso psicomotor. Aunque el riesgo de padecer estas patologías es mayor en algunos grupos de embarazadas, dado que también pueden ocurrir en embarazadas de bajo riesgo, cuyo número es mucho mayor que las de riesgo elevado, el mayor número de recién nacidos con estos problemas surge de las gestantes de bajo riesgo. Para actuar de forma eficaz se necesita, por tanto, estudiar todas las gestantes, que voluntariamente quieran, para buscar signos que reafirmen que su riesgo es muy bajo o por el contrario que aumenten este. Es en los casos en que el riesgo aumente y rebase cierto nivel cuando realizaremos las pruebas diagnósticas definitivas para conocer si existe o no el problema.

En este sentido hemos iniciado un programa que intenta redefinir el riesgo de todas las embarazadas de que el feto padezca alguna malformación o una cromosomopatía, en especial el síndrome de Down. El programa se inicia en la semana 12 con una ecografía en la que se mide la "translucencia nucal" del feto ( ver fotos ) y que, en combinación con la edad materna en el momento de la exploración puede dar tres resultados:

**Negativo:** Si el riesgo es menor de 1 / 750. No se aconseja realizar más estudios en este sentido.

**Positivo:** Si el riesgo es mayor de 1 / 200. Le aconsejariamos realizar una amniocentesis o biopsia corial.

**Dudoso:** Si el riesgo queda entre 1 / 200 y 1 / 750. Le aconsejariamos unas determinaciones bioquímicas en la semana 16 para redefinir nuevamente su riesgo. Si el riesgo se mantiene en este nivel lo recalculariamos definitivamente en la semana 20, mediante otra ecografía, y en este momento se considerarían positivos los riesgos mayores de 1 / 300

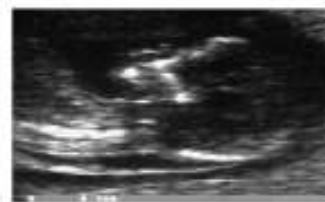
El establecer el riesgo de 1/200 como punto de corte para decidir una amniocentesis se justifica por que aproximadamente en 1 de cada 200 gestaciones en que se practica una amniocentesis se produce una pérdida fetal a consecuencia de la misma.

Los resultados finales patológicos que se alcancen, con frecuencia, seran problemas que cursan con graves taras físicas o psíquicas para el feto, una condición contemplada por el tercer supuesto de la ley 9/1985 de 5 de Julio, de despenalización del aborto.

Este programa de Cribaje y Diagnóstico de Cromosomopatías y Malformaciones está diseñado para diagnosticar más del 70 % de las mismas. Algunas malformaciones por no expresar los signos que se buscan o porque solo se manifiestan en fases más avanzadas de la gestación no se lograrán diagnosticar. Afortunadamente la mayoría de las alteraciones que pueden pasar desapercibidas son menos graves.



Translucencia Nucal normal



Translucencia Nucal aumentada

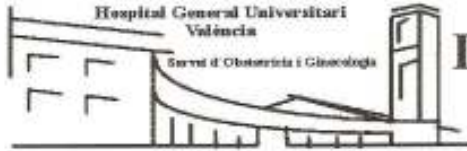
### **Solicitud de exploración:**

Dña \_\_\_\_\_ con DNI: \_\_\_\_\_ declara que ha comprendido el objetivo, las consecuencias y las limitaciones de someterse a los procedimientos de despistaje de cromosomopatías y malformaciones, tal y como se describen, y firma su aceptación.

Valencia a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Firma

## ANEXO 2: INFORME DE ECOGRAFÍA



### DIAGNOSTIC PRENATAL

Programa precoç

Apellidos y nombre : Fecha de nacimiento 22-11-1972

Fecha de exploración 08/02/2001 U.R. 14-11-2000 E.G. 12,3 semanas Edad : 28,2 años

Riesgo de S.de Down por la edad en el parto : 1 / 1040 Edadparto 28,78 años

Motivo de la exploración : Programa Médico :

Nº de embriones :  Embrión explorado :  LCN 46,0 mm.

TNtipo. LCN 1,3 mm. EG.LCNab. 11,3 semanas Traslucencia nucal TN 2,1 mm.

EG.LCNvag.11,3 semanas MoM.TN 1,7

Likelihood ratio 3,1

Riesgo de Down por la edad y la TN 1 / 336

FPP:E.M. 22/08/2001

FPP:LCNab 29/08/2001

FPP:LCNvag 29/08/2001

#### Revisión morfológica

Telefonos

Dia140: 10/04/2001

Cabeza : <input type="text"/>	Diametro biparietal : 18 mm
Plexo coroideo : <input type="text"/>	Hueso nasal <input type="text"/>
Torax : <input type="text"/>	Corazón : <input type="text"/>
Abdomen : <input type="text"/>	Estomago : <input type="text"/>
Columna : <input type="text"/>	Vejiga : <input type="text"/>
Extremidades superiores : <input type="text"/>	Placenta : <input type="text"/>
Extremidades inferiores : <input type="text"/>	Cordón umbilical : <input type="text"/>
Líquido amniótico : <input type="text"/>	

Observaciones : SE RECIBE SCREENING BIOQUIMICO AMNIOCENTESIS EL 14-3-01

Riesgo por edad y bioquímica 1 / 880

Riesgo de S.Down global 1 / 284

# BIBLIOGRAFÍA

- 1.- ACOG. Committee Opinion.nº 223: First-Trimester screening for fetal anomalies with nuchal translucency. October 1999.
- 2.- 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 - 460
- 3.- Alfirevic Z, Neilson J.P. Antenatal screening for Down's syndrome. *BMJ* 2004; 329; 811-812.
- 4.- Avgidou K, Papageorghiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides K.H. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1761–7.
- 5.- Axt-Fliedner R, Diler S, Georg T, Friedrich M, Diedrich K. Reference values of ductus venosus blood flow velocities and waveform indices from 10 to 20 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269 (3): 199-204.
- 6.- Aymerich M, Almazan C, Jovell A.J. 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; 8.
- 7.- Azuma M, Yamamoto R, Wakui Y, Minobe S, Satomura S, Fujimoto S. A novel method for the detection of Down syndrome with the use of four serum markers. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:197-201.
- 8.- Bahado-Singh R.O, Mendilcioglu I, Rowther M, Choi S, Oz U, Foyouzi Yousefi N, Mahoney M.J. Early genetic sonogram for Down syndrome detection. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1235-8.
- 9.- Bahado-Singh R, Oz U, Shahabi S, Omrani A, Mahoney M, Cole L. Urine hyperglycosylated hCG plus ultrasound biometry for detection of Down syndrome in the second trimester in a high-risk population. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 889 –94.
- 10.- Bahado-Singh R, Shahabi S, Karaca M, Mahoney M.J, Cole L, Oz U.A. The comprehensive midtrimester test: High-sensitivity Down syndrome test. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 803-8.
- 11.- Bahado-Singh R, Wapner R, et al. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1357–61.
- 12.- Baillie C, Mason G, Hewison J. Scanning for pleasure. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1223-4.
- 13.- Bekker M.N. A normal 20-week scan of a euploid fetus with a history of first-trimester increased nuchal translucency: caution or reassurance? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30 (1): 8-10.
- 14.- Bekker M.N, Twisk J.W.R, Bartelings M.M, Gittenberger-de Groot A.C, Van Vugt J.M.G. Temporal relationship between increased Nuchal Translucency and enlarged jugular lymphatic sac. *Obstet Gynecol* 2006; 108 (4): 846-853.
- 15.- Benn P. Improved antenatal screening for Down's syndrome. *The Lancet* 2003; 361: 794-5.
- 16.- Benke P.J, Carver V, Donahue R. Risk and recurrence of Down Syndrome. Online, 1995.
- 17.- Benn P.A, Egn J.F.X. Survival of Down syndrome in utero. *Prenat Diagn* 2000; 20: 432-33.
- 17b.- Verburg B.O, Mulder P.G.H, Hofman A, Jaddoe V.W.V, Witteman J.C.M, Steegers E.A.P. Intra- and interobserver reproducibility study of early fetal growth parameters. *Prenat Diagn* 2008; 28: 323–331.

- 18.- Berkowitz R.L, Cuckle H.S, Wapner R, D'Alton M.E. Aneuploidy Screening. What test should I use? *Obstet Gynecol* 2006; 107: 715–8.
- 19.- Bernabeu Egea I, Bovea Beltran C, Rodriguez Belmonte F, Matallin Evangelio P, Fernández Yuste G, Martínez Escoriza J.C. Estudio de las alteraciones cromosómicas detectadas por amniocentesis genética en nuestro medio. *Cienc Ginecol* 2001; 2: 77-81.
- 20.- 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 – 388.
- 21.- Biagiotti R, Periti E, Brizzi L, Vanzi E, Cariati E. Comparison between two methods of standarization for gestational age differences in fetal nuchal translucency measurement in first trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 248-252.
- 22.- Biggio J.R, Morris C, Owen J, Stringer J.S.A. An outcomes analysis of five prenatal screening strategies for trisomy 21 in women younger than 35 years. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 721-9.
- 23.- Bilardo C.M, Müller M.A, Pajkrt E, Clur S.A, van Zalen M.M, Bijlsma E.K. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30 (1): 11-18.
- 24.- Bilardo C.M, Muller M.A, Zikulnig L, Schipper M, Hecker K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17 (4): 288-94.
- 25.- Bilardo CM, Pajkrt E, de Graaf I, Bleker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 ; 11 (6 ) ; 401-406.
- 26.- Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides K.H. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 219–225.
- 27.- Borenstein M, Persico N, Dagklis T, Faros E, Nicolaides K.H. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 13 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30 (6): 819-823.
- 28.- Borenstein M, Persico N, Kaihura C, Sonek J, Nicolaides K.H. Frontomaxillary facial angle in chromosomally normal fetuses at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30 (5): 737-41.
- 29.- Borenstein M, Persico N, Strobl I, Sonek J, Nicolaides K.H. Frontomaxillary and mandibulomaxillary facial angles at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in fetuses with trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30 (7): 928-33.
- 30.- Borrell A, Antolin A, Costa D, Farre M.T. Martínez J.M, Fortuny A. Abnormal ductus venosus blood flow in trisomy 21 fetuses during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (6): 1612-7.
- 31.- Borrell A, Casals E, Fortuny A, Farre M.T, Gonce A, Sanchez A, Soler A, Cararach V, Vanrell J.A. First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study. *Prenat Diagn* 2004; 24: 541–545.
- 32.- Borrell A, Costa D, Martinez JM, Delgado RD, Farguell T, Fortuny A.: Criteria for fetal nuchal thickness cut-off: a re-evaluation. *Prenat Diagn* 1997; 17: 23 – 29.
- 33.- Borrell A, Costa D, Martinez JM, Farré MT, Cararach J, Fortuny A.: Natural evolution of nuchal thickness in trisomy-21 fetuses. *Obstet Gynecol.* 1998, 91: 78-81.
- 34.- Borrell A, Goncé A, Martínez J.M, Borobio V, Fortuny A, Coll O, Cuckle H. First trimester screening for Down syndrome with ductus venosus Doppler studies in addition to nuchal translucency and serum markers. *Prenat Diagn* 2005; 25 (10): 901-5.

- 35.- Borrell A, Martinez J.M, Serés A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003; 23: 921–926.
- 36.- Borrel A, Mercadé I, Casals E, Borobio V, Seres A, Soler A, Fortuny A, Cuckle H. Combining fetal nuchal fold thickness with second trimester biochemistry to screen for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30 (7): 941-5.
- 37.- Borrell A, Quintó L, Fortuny A, Borobio V, Mercadé I, Goncé A, Vanrell J.A. Translucencia nuchal y ductus venoso: valores de referencia en el primer trimestre de gestación. *Prog Obstet Ginecol* 2006; 49 (8): 434-40.
- 38.- 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: 82-85.
- 39.- Braithwaite J.M, Morris R.W, Economides D.L. Nuchal translucency measurements: frequency distribution and changes with gestation in a general population. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 1201-1204.
- 40.- 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.
- 41.- Breathnach F.M, Malone F.D, Lambert-Messerlian G, Cuckle H, Porter T.F, Nyberg D, Comstock C, Saade G, Berkowitz R, Klugman S, Dugoff L, Craigo S, Timor-Tritsch I, Carr S, Wolfe H, Tripp T, Bianchi D, D'Alton M, for the First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First- and second-trimester screening detection of aneuploidies other than Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 651–7.
- 42.- Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T, Martin M.A. 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.
- 43.- Brisset S, Romana S, Texier I, Lapierre J, North M, Vekemansand M, Morichon-Delvallez N. CGH analysis in a cohort of 17 chromosomally normal fetuses with an increased nuchal translucency. *Prenat Diagn* 2003; 23: 1017–1025.
- 44.- Bunduki V, Ruano R, Miguelez J, Yoshizaki C.T, Kahhale S, Zugaib M. Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 156–160.
- 45.- Carothers A.D, Hetch C.A, Hook E.B. International variation in reported live birth prevalence rates of Down syndrome, adjusted for maternal age. *J Med Genet* 1999; 36: 386-93.
- 46.- Castelli E, Todros T, Mattutino G, Torre C, Panattoni G. Light and scanning electron microscope study of nuchal translucency in a normal fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 514–520.
- 47.- Caughey A.B, Kuppermann M, Norton M.E, Washington A.E. Nuchal translucency and first trimester biochemical markers for Down syndrome screening: A cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1239-45.
- 48.- Caughey A.B, Lyell D.J, Washington E, Filly R.A, Norton M.E. Ultrasound screening of fetuses at increased risk for Down syndrome: how many missed diagnoses? *Prenat Diagn* 2006; 26: 22–27.
- 49.- Caughey A.B, Musci TJ, Belluomini J, Main D, Otto C, Goldberg J. Nuchal translucency screening: How do women actually utilize the results? *Prenat Diagn* 2007; 27: 119–123.
- 50.- Chasen S.T, Sharma G, Kalish R.B, Chervenak R.A. First-trimester screening for aneuploidy with fetal nuchal translucency in a United States population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 149–151.

- 51.- Chen M, Hang Lam L, Hoi Yin Tang M, Peng Lee C, Yuen Sin S, Tang R, Soo Wong H, Fun Wong S. The effect of ethnic origin on nuchal translucency at 10–14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2002; 22: 576–578.
- 52.- Chen M, Lam Y.H, Lee C.P, Tang M.H.Y. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities at 12 to 14 weeks in Hong Kong. *Prenat Diagn* 2004; 24: 92–97.
- 53.- Chen M, Lee C.P, Tang R, Chan B, Ou C.Q, Tang M.H.Y. First-trimester examination of fetal nasal bone in the Chinese population. *Prenat Diagn* 2006; 26: 703–706.
- 54.- Cheng P, Liu C, Chueh H, Lin C, Soong Y. First-trimester nuchal translucency measurement and echocardiography at 16 to 18 weeks of gestation in prenatal detection for trisomy 18. *Prenat Diagn* 2003; 23: 248–251.
- 55.- Chitty L.S, Kagan K.O, Molina F.S, Waters J.J, Nicolaidis K.H. Fetal nuchal translucency scan and early prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities by rapid aneuploidy screening: observational study. *BMJ* 2006; 1-4.
- 56.- Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan K, Nicolaidis KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:109–14.
- 57.- Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaidis K.H. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free  $\beta$ -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003; 23: 306–310.
- 58.- Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Tripsanas C, Nicolaidis K.H. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11 (6): 400-2.
- 59.- Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaidis K.: Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001, 358: 1665 – 1667.
- 60.- Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaidis K.H. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 135–137.
- 61.- Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaidis K.H. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 218–223.
- 62.- Cicero S, Sacchini C, Rembouskos G, Nicolaidis K.H. Sonographic markers of fetal aneuploidy—a review. *Placenta* 2003, 24, S88–S98.
- 63.- Cicero S, Sonek J.D, Mckenna D.S, Croom C.S, Johnson I, Nicolaidis K.H. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15–22 weeks' gestation *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 15–18.
- 64.- Cicero S, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Nicolaidis K.H. Maternal serum biochemistry at 11-13+6 weeks in relation to the presence or absence of the fetal nasal bone on ultrasonography in chromosomally abnormal fetuses: an updated analysis of integrated ultrasound and biochemical screening. *Prenat Diagn* 2005; 25 (11): 977-83.
- 65.- Clementschitsch G, Hansenorl G, Schaffer H, Steiner H. Comparison between two and three dimensional ultrasound measurements of nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 475-80.
- 66.- Comas C, Martinez JM, Ojuel J, Casals E, Puerto B, Borrell A.: First trimester nuchal edema as a marker of aneuploidia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995; 5 : 26 – 29.
- 67.- Crossley J.A, Aitkena D, Cameron A.D, McBridea E, Connora J.M. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's Syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002, Vol. 109, pp. 667–676.

- 68.- Cuckle H.:Down syndrome fetal loss rate in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1999; 19: 1177- 9.
- 69.- Cuckle H. Time for total shift to first-trimester screening for Down's syndrome. *The Lancet* 2001; 358: 1658-9.
- 70.- Cuckle H. Integrating antenatal Down's syndrome screening. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2001; 13:175-181.
- 71.- Cuckle H, Sehmi I. Calculating Down's syndrome risks. *Br J Obstet Gynecol* 1999 ; 106 : 371 – 372.
- 72.- Cuckle H, Wald N.J, Thompson S.G. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 387-402.
- 73.- Cusick W, Buchanan P, Hallahan T.H, Krantz D.A, Larsen J.W, Macri J.M. Combined first-trimester versus second-trimester serum screening for Down syndrome: A cost analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:745-51.
- 74.- Cusick W, Shevell T, Duchan L.S, Lupinacci C.A, Terranova J, Crombleholme J.W. Likelihood ratios for fetal trisomy 21 based on nasal bone length in the second trimester: how best to define hypoplasia? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30 (3): 271-274.
- 75.- De Graaf I.M, Muller M.A, van Zuylen-Vie A.A, Bleker O.P, Bilardo C.M. The influence of fetal position on nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 520-522.
- 76.- De Graaf I.M, Pajkrt E, Bilardo C.M, Leschot N, Cuckle H.S, van Lith J.M.M. Early Pregnancy screening for fetal aneuploidy with serum markers and nuchal translucency. *Prenat. Diagn.* 1999; 19: 458–462 .
- 77.- Del Barrio Fernández P, Ponce Salamanca S, Garrido Quijano A.B, Mateos Burguillo F, Martínez Cortés L, Bajo Arenas J.M. ¿Cuál sería la estrategia más adecuada para el despistaje prenatal de las aneuploidías? *Prog Diag Prenat* 2001;13(3):169-187.
- 78.- Down L.J. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clinical lectures and reports, London Hospital* 1866; 3:259-262.
- 79.- Economides DL, Braithwaite JM. First trimester ultrasonographic diagnosis of fetal structural abnormalities in low risk population. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105: 53-57.
- 80.- Economides DL, Whitlow BJ, Braithwaite JM.: Ultrasonography in the detection of fetal anomalies in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106: 516 – 523.
- 81.- Edwards A, Mulvey S, Wallace E.M. The effect of image size on nuchal translucency measurement. *Prenat Diagn* 2003; 23: 284–286.
- 82.- Egan J.F.X, Malakh L, Turner G.W, Markenson G, Wax J.R, Benn P.A. Role of ultrasound for Down syndrome screening in advanced maternal age.*Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1028-31.
- 83.- Eik-Nes S.H, Grøttum P, Gjessing H. Regarding. Term prediction with ultrasound: evaluation of a new dating curve for biparietal diameter. *Acta Obstetrica et Gynecologica.* 2006; 85: 1276-1279.
- 84.- Eiser J.S. Communication and interpretation of risk. *British Medical Bulletin* 1998; 54 (4): 779-790.
- 85.- Eppel W, Worda C, Frigo P, Lee A. Three- versus two-dimensional ultrasound for nuchal translucency thickness measurements: comparison of feasibility and levels of agreement. *Prenat Diagn* 2001; 21: 596–601.
- 86.- Faiola S, Tsoi E, Huggon I, Allan L, Nicolaides K.H. Likelihood ratio for trisomy 21 fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26 (1): 22-7.

- 87.- Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides K.H. Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free  $\beta$ -hCG and PAPP-A at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 151–155.
- 88.- Falcon O, Faiola S, Huggon I, Allan L, Nicolaides K.H. Fetal tricuspid regurgitation at the 11 + 0 to 13 + 6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27 (6): 609-12.
- 89.- Farkas L, Katic M, Forrest C. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: age-related changes of anthropometric proportion indices in the craneofacial regions. *Journal of craniofacial surgery* 2002; 13: 368-374.
- 90.- Favre R, Cherif Y, Kohler A, Hunsinger M.C, Bouffet N, Tanghe M, Cancellier M, Nisand I. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11-14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 239-43.
- 91.- Fukada Y, Yasumizu T, Hoshi K. Nuchal translucency association of size and persistence with fetal abnormalities. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 71: 281-282.
- 92.- Galindo A, Comas C, Martínez J.M, Gutierrez-Larraya F, Carrera J.M, Puerto B, Borrell A, Mortera C, de la Fuente P. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13: 163-70.
- 93- Gallagher P, Elliott S.T, Charnley R. Appraising surgeons learning sonography: measuring measurement variability. *Journal of clinical ultrasound* 2003; 31 (7): 364-368.
- 94.- Gallego Andrés A, Tomás Bosch F, Arastey Gil J, Sanz de Galdeano E, Aliaga R, Santonja J.J. La variabilidad en las mediciones ecográficas de la longitud cefalo-nalga y de la translucencia nuchal. Problemas en un programa de cribado. *Prog Obstet Ginecol* 2006; 49 (6): 305-15.
- 95.- Gardner R.J.M, Sutherland G.R. Chromosome abnormalities and genetic counselling. 2<sup>nd</sup> edition. New York: Oxford University Press, 1996.
- 96.- Gasiorek-wiens A, Tercanli S, Kozłowski P, Kossakiewicz A, Minderer S, Meyberg H, Kamin G, Germer U, Bielicki M, Hackelöer B.J, Sarlay D, Kuhn P, Klapp J, Bahlmann F, Pruggmayer M, Schneider K.T.M, Seefried W, Fritzer E, von Kaisenberg C.S. Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 645–648.
- 97.- Geirsson R.T. Ultrasound: the rational way to determine gestational age. *Fetal and Maternal Medicine Review* 1997; 9: 133-146.
- 98.- Germer U, Kohl T, Smrcek J.M, Geipel A, Berg G, Krapp M, Friedrich H.J, Diedrich K, Gembruch U. Comparison of ductus venosus blood flow waveform indices of 607 singletons with 133 multiples at 10–14 weeks gestation. An evaluation in uncomplicated pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266:187–192.
- 99.- Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 ; 18 (6) ;610-614.
- 100.- Gianferrari E.A, Benn PA, Dries L, Brault K, Egan JF, Zelop CM. Absent or shortened nasal bone length and the detection of Down syndrome in second-trimester fetuses. *Obstet Gynecol* 2007;109:371–5.
- 101.- Gicquel JM, Potier A, Camillieri JF, Grinneiser D, Rouault F. Congenital heart disease and nuchal translucency with normal karyotype. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998. 27 (6) ; 625-628.
- 102.- Gidiri M, McFarlane J, Holding S, Lindow SW. Maternal serum screening for Down syndrome: are women's perceptions changing?. *BJOG* 2007;114:458–461.



- 103.- Gjessing H.K, Grøttum P, Eik-nes S.H. A direct method for ultrasound prediction of day of delivery: a new, population-based approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 19–27.
- 104.- Lombardi CM, Bellotti M, Fesslova V, Capellini A. Fetal echocardiography at the time of the nuchal translucency scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 249-257.
- 105.- Guariglia L, Rosati P.: Transvaginal sonographic detection of embryonic-fetal abnormalities in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 238-232.
- 106.- Gyselaers W.A.J, Roets E.R.A, Van holsbeke J, Vereecken A.J, Van herck E.J.H, Straetmans D.P.I, Ombelet W.U.A.M, Nijhuis J.G. Sequential triage in the first trimester may enhance advanced ultrasound scanning in population screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 622–627.
- 107.- Gyselaers W.A.J, Vereecken A.J, Van herck E.J.H, Straetmans D.P.I, Ombelet W.U.A.M. audit. On nuchal translucency thickness measurements in Flanders, Belgium: a plea for methodological standarization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 511-515.
- 108.- Haak M, Twisk J, Bartelings M.M, Gittenberger-de Groot A.C, van Vugt J.M.G. Ductus venosus flow velocities in relation to the cardiac defects in first-trimester fetuses with enlarged nuchal translucency. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 727-33.
- 109.- Haddow J.E. Antenatal screening for Down syndrome: where are we and where next? *Lancet* 1998; 352: 336-337.
- 110.- Haddow J.E, Palomaki G.E. Down syndrome screening. *Lancet* 1996; 347: 1625.
- 111.- Hadlock F.P, Russell M.D, Deter L, Harrist R.B, Park S.K. Estimating fetal age: computer- assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 1984; 152: 497-501.
- 112.- Hadlock F.P, Yogesh P. S, Kanon D.J, Lindsey J.V. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology* 1992; 182:501-505.
- 113.- 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 Diag* 1998; 18: 29-34
- 114.- Hafner E, Schuller T, Metzenbauer M, Schuchter K, Philipp K. Increased nuchal translucency and congenital heart defects in a low-risk population. *Prenat Diagn* 2003; 23: 985–989.
- 115.- Hall H, Hunt P, Hassold T. Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. Commentary. *Current Opinion in Genetics & Development* 2006, 16: 323–329.
- 116.- Hang Lam Y, Hoi Yin Tang M, Peng Lee C, Yuen Sin S, Tang R, Soo Wong H, Fun Wong S. The effect of fetal gender on nuchal translucency at 10–14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2001; 21: 627–629.
- 117.- Herman A, Dreazen E, Herman A.M, Batukan C.E.M, Holzgreve W, Tercanli S. Bedside estimation of Down syndrome risk during first-trimester ultrasound screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 468–475.
- 118.- 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: 388-392.
- 119.- Herman A, Dreazen E, Samandarov A, Bukovsky I, Weinraub Z, Maymon R. On-to-on versus on-to-out nuchal translucency measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 126-130.
- 120.- Herman A, Maymon R, Dreazen E, Caspi E, Bukovsky I, Weinraub Z. Image magnification does not contribute to the repeatability of calliper placement in measuring nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 266-270.

- 121.- Hernández D, Fisher E.M.C. Down Síndrome genetics: unravelling a multifactorial disorder. *Hum mol Genet* 1996; 5: 1411-1416.
- 122.- 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: 365-368
- 123.- Moon M.H, Cho J.Y, Lee Y.M, Jung S, Yang J.H, Kim M.Y, Ryu M, Chung J.H, Park S.H. First-trimester screening for Down syndrome; the role of nasal bone assessment in the Korean population. *Prenat Diagn* 2003; 27 (9): 830-834.
- 124.- Howe D.T, Gornall R, Wellesley D, Boyle T, Barber J. Six year survey of screening for Down's syndrome by maternal age and mid-trimester ultrasound scans. *BMJ* 2000;320;606-610.
- 125.- Huggon I, De Figueiredo D.B, Allan L. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11 – 14 weeks of gestation. *Heart* 2003; 89:1071-1073.
- 126.- Hung J, Fu C, Yuan C, Chen C, Yang M, Shu L, Wu C. Nuchal translucence incorporated into a one-stage multifactorial screening model for down syndrome prediction at second-trimester pregnancy. *Ultrasound in Med. & Biol.*2003; 29 (12): 1667–1674.
- 127.- Hyett J.A. Increased nuchal translucency in fetuses with a normal karyotype. *Prenat Diagn* 2002; 22: 864–868.
- 128.- Hyett J, Moscoso G, Papapanagioutou G, Perdu M, Nicolaidis 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: 245-250.
- 129.- Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaidis KH.: Using fetal nuchal traslucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *Br Med J* 1999; 318: 81-85.
- 130.-Johnsen S.L, Rasmussen S, Sollienand R, Kiserud T. Fetal age assessment based on ultrasound head biometry and the effect of maternal and fetal factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 716–723.
- 131.- Johnson M.P, Johnson A, Holzgreve W, Isada N.B, Wapner R.J, Treadwell M.C, Heeger S, Evans M.I. First trimester cystic hygroma: cause and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 156-161.
- 132.- Johnson SP, Sebire NJ, Snijders RJM, Tunkel S, Nicolaidis KH.: Ultrasound screening for anencephaly at 10 - 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 11: 14-16.
- 133.- Kabilia G, Strickerb R, Strickerb R, Extermannb P, Bischofa P. First trimester screening for trisomy 21. Do the parameters used detect more pathologies than just Down syndrome? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2004;114: 35–38.
- 134.- Kadir R.A, Economides D.L. The effect of nuchal translucency measurement on second trimester biochemical screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 244-7.
- 135.- Kagan K.O, Avgidou K, Molina F.S, Gajewska K, Nicolaidis K.H. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol* 2006; 107 (1).
- 136.- Klebanoff M.A. Gestational age: not always what it seems. *Obstet Gynecol* 2007; 109 (4): 798-799.
- 137.- Koos B.J. First-trimester screening: lessons from clinical trials and implementation. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2006, 18:152–155.
- 138.- Korenberg J.R. Down Syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1994; 91: 4997-5001.

- 139.- Kornman L.H, Morssink L.P, Beekhuis J.R, DeWolf B.T, Heringa M.P, Matingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal anomalies in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996; 16: 797-805.
- 140.- Krantz D.A, Hallahan T.W, Orlandi F, Buchanan P, Larsen J.W, Macri J.M. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 207–13.
- 141.- Kuppermann M, Nease R.F, Learman L.A, Gates E, Blumberg B, Washington A.E. Procedure-related miscarriages and Down syndrome affected births: implications for prenatal testing based on women's preferences. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 511-516.
- 142.- Kurjak A, Kupesic S, Ivancic-Kosuta M. Three-dimensional transvaginal ultrasound improves measurement of nuchal translucency. *Perinat. Med.* 1999; 27: 97-102.
- 143.- Lambert-Messerlian G, Dugoff L, Vidaver J, Canick J.A, Malone F.D, Ball R.H, Comstock C.H, Nyberg D.A, Saade G, Eddleman K, Klugman S, Craigo S.D, Timor-Tritsch I.E, Carr S.R, Wolfe H.M, D'Alton M.E. First- and second-trimester Down syndrome screening markers in pregnancies achieved through assisted reproductive technologies (ART): A FASTER trial study. *Prenat Diagn* 2006; 26: 672–678.
- 144.- Weisz B, Pandya P, Chitty L, Jones P, Huttly W, Rodeck C. Practical issues drawn from the implementation of the integrated test for Down syndrome screening into routine clinical practice. *BJOG* 2007; 114: 493-497.
- 145.- Larose C, Massoc P, Hillion Y, Bernard J.P, Ville Y. Comparison of fetal nasal bone assessment by ultrasound at 11–14 weeks and by postmortem X-ray in trisomy 21: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 27–30.
- 146.- Leporrier N, Herrou M, Morello R, Leymarie P. Fetuses with Down's Syndrome detected by prenatal screening are more likely to abort spontaneously than fetuses with Down's Syndrome not detected by prenatal screening. *BJOG* 2003; 110: 18–21.
- 147.- Leshin L. Trisomy 21: the story of Down Syndrome. Online, 2003.
- 148.- Locatelli A, Piccoli M.G, Vergani P, Mariani E, Ghidini A, Mariani S, Pezzullo J.C. Critical appraisal of the use of nuchal fold thickness measurements for the prediction of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 192-7.
- 149.- Logghe H, Cuckle H, Sehmi I. Centre-specific ultrasound nuchal translucency medians needed for Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2003; 23: 389–392.
- 150.- Longo D, Defigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaidis K.H. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 143–147.
- 151.- Lopes L.M, Brizot M.L, Lopes M.A.B, Ayello V.D, Schultz R, Zugaib M. Structural and functional cardiac abnormalities identified prior to 16 weeks' gestation in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 470–478.
- 152.- Makrydimas G, Sotiriadis A, Huggon I.C, Simpson J, Sharland G, Carvalho J.S, Daubeney P.S, Ioannidis J. Nuchal translucency and fetal cardiac defects: a pooled analysis of major fetal echocardiography centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 89-95.
- 153.- 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: 490-496.
- 154.- Malone F.D, D'Alton M.E. First-trimester sonographic screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2003;102:1066 –79.

- 155.- Marical H, Douet-Guilbert N, Bages K, Collet M, Le Bris M.J, Morel F, De Braekeleer M. Second-trimester prenatal screening for trisomy 21 using biochemical markers: a 7-year experience in one cytogenetic laboratory. *Prenat Diagn* 2006; 26: 308–312.
- 156.- Martínez J.M, Echevarría M, Gómez O, del Río M, Borrell A, Puerto B, Fortuny A. Jugular vein and carotid artery blood flow in fetuses with increased nuchal translucency at 10–14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 464–469.
- 157.- Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides K.H. Screening for chromosomal abnormalities at 10 – 14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12 (6): 380-4.
- 158.- Matias A, Huggon I, Areias J.C, Montenegro N, Nicolaides K.H. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14 (5): 307-10.
- 159.- Mavrides E, Cobian-Sanchez 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 – 110.
- 160.- Mavrides E, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus. *BJOG* 2002; 109: 1015–1019.
- 161.- Maymon R, Dreazen E, Buckovsky I, Weinraub Z, Herman A. Does a 'notched' nuchal translucency indicate Down syndrome fetuses or other adverse pregnancy outcome? *Prenat Diagn* 2001; 21: 403–408.
- 162.- Maymon R, Dreazen E, Tovbin Y, Weinraub Z, Herman A. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10- 14 weeks of pregnancy. *Harefuah* 1999; 136 (11) ; 851- 855, 916, 915.
- 163.- Maymon R, Herman A, Dreazen E, Tovbin Y, Buckovsky I, Weinraub Z. Can nuchal cord cause transient increased nuchal translucency thickness? *Hum Reprod* 1999; 14: 556-559.
- 164.- Maymon R, Jauniaux E. Down's syndrome screening in pregnancies after assisted reproductive techniques: an update. *Reprod Biomed Online* 2002; 4 (3): 285-93.
- 165.- 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 – 2027.
- 166.- Maymon R, Levinsohn-Tavor O, Cuckle H, Tovbin Y, Dreazen E, Wiener Y, Herman A. Second trimester ultrasound prenatal thickness combined with nasal bone length: a new method of Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2005; 25: 906–911.
- 167.- Maymon R, Shulman A. Integrated first- and second-trimester Down syndrome screening test among unaffected IVF pregnancies. *Prenat Diagn* 2004; 24: 125–129.
- 168.- Maymon R, Tercanli S, Dreazen S, Sartorius G, Holzgreve W, Herman G. Comparison of pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency (NT) expressed in NT MoM or delta-NT. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 477–481.
- 169.- McAuliffe F.M, Fong K.W, Toi A, Chitayat D, Keating S, Johnson J. Ultrasound detection of fetal anomalies in conjunction with first-trimester nuchal translucency screening: A feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1260–5.
- 170.- Mennuti M.T, Driscoll D.A. Screening for Down's Syndrome — Too Many Choices? *N Engl J Med* 2003; 349: 1471-73.
- 171.- Michailidis GD, Economides DL.: Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 17: 102 – 105.

- 172.- Mongelli M, Chew S, Yuxin N.G, Biswas A. Third-trimester ultrasound dating algorithms derived from pregnancies conceived with artificial reproductive techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 129–131.
- 173.- Moon M.H, Cho J.Y, Lee Y.M, Lee Y.H, Yang J.H, Kim M.Y, Park S.H. Nasal bone length at 11–14 weeks of pregnancy in the Korean population. *Prenat Diagn* 2006; 26: 524–527.
- 174.- Muller F, Benattar C, Audibert F, Roussel N, Dreux S, Cuckle H. First-trimester screening for Down syndrome in France combining fetal nuchal translucency measurement and biochemical markers. *Prenat Diagn* 2003; 23: 833–836.
- 175.- Muller F, Dreux S, Lemeur A, Sault C, Desgres J, Bernard M, Giorgetti C, Lemay C, Mirallie S, Beauchet A. Medically assisted reproduction and second-trimester maternal serum marker screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2003; 23: 1073–1076.
- 176.- Müller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P, Dietl P. Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: correlation with short-term perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 860–866.
- 177.- Murta C.G, Moron A.F, Avila M.A, Weiner C.P. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17 (5): 308-14.
- 178.- Mulvey S, Baker L, Edwards A, Oldham J, Shekleton P, Wallace E.M. Optimising the timing for nuchal translucency measurement. *Prenat Diagn* 2002; 22: 775–777.
- 179.- Nicolaides K.H. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 313–321.
- 180.- Nicolaides K.H. Nuchal translucency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 45-67.
- 181.- Nicolaides K.H. In response to 'Certificate of competence in performing specific procedures or tests in screening practice'. *Prenat Diagn* 2004; 24: 315–320.
- 182.- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K.: Fetal nuchal traslucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br. Med J.* 1992; 304: 867-869.
183. - 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 – 786.
- 184.- Nicolaides K.H, Heath V. Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11–14 weeks. *Prenat Diagn* 2002; 22: 308–315.
- 185.- Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM.: The 11-14 week scan. The diagnosis of fetal abnormalities. The Parthenon Publishing Group. 1999.
- 186.- Nicolaides KH, Snijders RJM, Cuckle HS.: Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal screening. *Prenat. Diagn.* 1998; 14: 203 – 208.
- 187.- Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first trimester screening for trisomy 21 in 75.821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 221-226.
- 188.- Nix B, Wright D, Baker A. The impact of bias in MoM values on patient risk and screening performance for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2007; 27 (9): 840-845.
- 189.- Neilson J.P, Alfirevic Z. Optimising prenatal diagnosis of Down's syndrome. *BMJ* 2006; 332; 433-434.
- 190.- Nussbaun R.L, McInnes R.R, Willard H.F. Thompson and Thompson Genetics in Medicine. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia Saunders, 2001.

- 191.- Odibo A.O, Sehdev H, Stamilio D, Cahill A, Dunn L, Macones G. Defining nasal bone hypoplasia in second-trimester Down syndrome screening: does the use of multiples of the median improve screening efficacy? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:361.e1-361.e4.
- 192.- O'Callaghan S.P, Giles W.B, Raymond S.P. 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: 292-295.
- 193.- Oh C, Harman C, Baschat A. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a risk factor for adverse outcome in fetuses with normal nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30 (2): 192-196.
- 194.- Olesen A.W, Thomsen S.G. Prediction of delivery date by sonography in the first and second trimesters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 292-297.
- 195.- Orlandi F, Bilardo C.M, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C, Viora E. Measurement of nasal bone length at 11–14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 36–39.
- 196.- Orlandi F, Rossi C, Orlandi E, Jakil M.C, Hallahan TH, Macri V.J, Krantz D.A. First-trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess the presence or absence of the fetal nasal bone. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1107–11.
- 197.- 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- 211.
- 198.- Pajkrt E, Mol BW, Blecker OP, Bilardo CM.: Pregnancy outcome and nuchal translucency measurements in fetuses with normal karyotype. *Prenat Diagn* 1999; 12: 1104 – 1108.
- 199.- Pajkrt E, Mol B.W, Boer K, Drogtróp A.P, Bossuyt P.M, Bilardo C.M. Intra and inter operator repeatability of the nuchal translucency measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 297-301.
- 200.- Palomaki G.E, Wright D.E, Summers A.M, Neveux L.M, Meier C, O'Donnell A, Huang T, Knight G.J, Haddow J.E. Repeated measurement of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in Down syndrome screening: a validation study. *Prenat Diagn* 2006; 26: 730–739.
- 201.- Pandya P.: Nuchal traslucency thickness. In Nicolaidés KH, Sebire NJ, Snijders RJM. *The 11-14 week scan*. Pgs 14- 29. The Parthenon Publishing Group. 1999.
- 202.- Pandya P, Altman D.G, Brizot M, Pettersen H, Nicolaidés K.H. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 334-7.
- 203.- Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJM, Nicolaidés KH.: First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol*. 1994; 84: 420-423.
- 204.- Pandya PP, Kondylíos A, Hilbert L, Snijders RJM, Nicolaidés KH.: Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:15-19.
- 205.- Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaidés 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;102:957-962.
- 206.- Papageorgiou A.T, Avgidou K, Spencer K, Nix B, Nicolaidés K.H. Sonographic screening for trisomy 13 at 11 to 13+6 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194, 397–401.
- 207.- Parker A.J, Docker M.F, Davies P, Newton J.R. The reproducibility of fetal crown rump length measurements obtained with real time ultrasound systems compared with those of a conventional B-scanner. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88: 734-8.

- 208.- Patterson D. The integrated map of human chromosome 21. Etiology and pathogenesis of Down Syndrome. Wiley-Liss 1995: 45-49.
- 209.- Peckham C.S, Dezateux C. Issues underlying the evaluation of screening programmes. British Medical Bulletin 1998; 54 (4) 767-778.
- 210.- Penrose L.S. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. J Genet 1933; 27: 219-224.
- 211.- Perni S.C, Predanic M, Kalish R.B, Chervenak F.A, Chasen S.T. Clinical use of first-trimester aneuploidy screening in a United States population can replicate data from clinical trials. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 127-30.
- 212.- Plasencia W, Dagklis T, Pachoumi C, Kolitsi E, Nicolaidis K.H. Frontomaxillary facial angle at 11 + 0 to 13 + 6 weeks: effect of plane of acquisition. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29 (6): 660-5.
- 213.- Prefumo F, Condous G, Papageorgiou A, Thilaganathan B, Bourne T. Do early pregnancy ultrasound measurements correlate with fetal nuchal translucency at 11-14 weeks? Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27: 628-631.
- 214.- Prefumo F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester nuchal translucency, nasal bones, and trisomy 21 in selected and unselected populations. Am J Obstet Gynecol 2006; 194, 828-33.
- 215.- Prefumo F, Sethna F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First trimester ductus venosus, nasal bones and Down syndrome in a high-risk population. Obstet Gynecol 2005; 105 (6): 1348-1353.
- 216.- Prefumo F, Venturini P.I, de Biasio P. Effect of fetal gender on first-trimester ductus venosus blood flow. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22: 268-270.
- 217.- Ramos-Corpas D, Santiago J.C, Montoya F. Ultrasonographic evaluation of fetal nasal bone in a low-risk population at 11-13 + 6 gestational weeks. Prenat Diagn 2006; 26: 112-117.
- 218.- Reddy U.M, Mennuti M.T. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening. Executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development Workshop. Obstet Gynecol 2006; 107: 167-173.
- 219.- Rizzo G, Muscatello A, Angelini E, Capponi A. Abnormal cardiac function in fetuses with increased nuchal translucency. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 539-542.
- 220.- 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: 381-385.
- 221.- Robinson H.P, Fleming J.E.E. A critical evaluation of sonar crown-rump length measurements. Br J. Obstet Gynecol 1975; 82: 702-709.
- 222.- Rode L, Wøjdemann K.R, Shalmi A, Larsen S.O, Sundberg K, Nørgaard-Pedersen B, Christiansen M, Tabor A. Combined first- and second-trimester screening for Down syndrome: an evaluation of proMBP as a marker. Prenat Diagn 2003; 23: 593-598.
- 223.- Roizen N.J, Patterson D. Down's syndrome. Lancet 2003; 361: 1281-89.
- 224.- Rose N.C. On the current dilemma of Down syndrome screening. Obstet Gynecol 2006; 107: 2-3.
- 225.- Rosen T, D'Alton M, Platt L, Wapner R for the Maternal Fetal Medicine Foundation Nuchal Translucency Oversight Committee. First-trimester ultrasound assessment of the nasal bone to screen for aneuploidy. Obstet Gynecol 2007; 110 (2): 399-404.
- 226.- Rozenberg P, Bussieres L, Chevret S, Bernard J.P, Malagrida L, Cuckle H, Chabry C, Durand-Zaleski I, Bidat L, Lacroix I, Moulis M, Roger M, Jacquemot M.C, Bault J.P, Boukobza P, Boccara P, Vialat F,

- Giudicelli Y, Ville Y. Screening for Down syndrome using first-trimester combined screening followed by second-trimester ultrasound examination in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1379-87.
- 227.- Rotmensch S, Celentano C, Sadan O, Liberati M, Lev D, Glezerman M. Familial occurrence of isolated nonseptated nuchal cystic hygromata in midtrimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2004; 24: 260–264.
- 228.- Rustico MA, Benettoni A, D'Ottavio G, Fischer-Tamaro L, Conoscenti GC, Meir y, Natale R, Bussani R, Mandruzzato GP.: Early screening for fetal cardiac anomalies by transvaginal echocardiography in an unselected population: the role of operator experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 614 – 619.
- 229.- Sabrià J, Borrell A, Florensa A, Vila E, Cabrero D, Bach C. Cribado prenatal de aneuploidías. Metodología y recomendaciones para la aplicación de las distintas estrategias. *Progr Diag Trat Prenat* 2004; 16 (2): 83-96.
- 230.- Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaidis K.H. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 460–463.
- 231.- Sadovelli G, Binkert F, Acherman J, Schmid W.: Ultrasound screening for chromosomal anomalies in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1993; 513-518.
- 232.- Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Reilly M, Valentin I, Grunewald C. Ultrasound dating at 12–14 or 15–20 weeks of gestation? A prospective cross-validation of established dating formulae in a population of in-vitro fertilized pregnancies randomized to early or late dating scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 42–50.
- 233.- Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation—a randomised controlled trial in 39 572 pregnancies. *BJOG* 2006; 113:664–674.
- 234.- Santiago J.C, Ramos-Corpas D. Delta-NT and center-specific ultrasound nuchal translucency medians. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30 (7): 934-40.
- 235.- Savva G.M, Morris J.K, Mutton D.V, Alberman E. Maternal age-specific fetal loss rates in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 2006; 26: 499–504.
- 236.- Savitz D.A, Terry J.W, Dole N, Thorp J.M, Siega-Riz A.M, Herring A.H. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1660-6.
- 237.- Schaefer M, Laurichesse-Delmas H, Ville Y. The effect of nuchal cord on nuchal translucency measurements at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 271-273.
- 238.- Scheier M, Egle D, Himmel I, Ramoni A, Viertl S, Huter O, Marth C. Impact of nuchal cord on measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30 (2): 197-200.
- 239.- Schielen P.C.J.I, Van Leeuwen-Spruijt M, Belmouden I, Elvers L.H, Jonker M, Loeber J.G. Multi-centre first-trimester screening for Down syndrome in the Netherlands in routine clinical practice. *Prenat Diagn* 2006; 26: 711–718.
- 240.- Schluter P, Pritchard G. Mid trimester sonographic findings for the prediction of Down syndrome in a sonographically screened population. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:10–6.
- 241.-Schmid W, Saldovelli G. Prævention des Down-Syndroms. *Med Genet Informationsblatt SGMG* 1986; 17: 13-15.
- 242.- Schuchter K, Hafner K, Stangl G, Metzenbauer M, Hofinger D, Philipp K. The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2002; 22: 211–215.



- 243.- Schwarzler 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 – 1034.
- 244.- Scriven P.N, Flinter F.A, Brande P.R, Ogilvie M.C. Robertsonian translocations: reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis. *Human Reproduction* 2001; 16: 2267-2273.
- 245- Sen C. The use of first trimester ultrasound in routine practice. *J. Perinat. Med.* 29 (2001) 212-221.
- 246.- Senat M.V, Bernard J.P, Boulvain M, Ville Y. Intra- and interoperator variability in fetal nasal bone assessment at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 138–141.
- 247.- Senat M-V, Bussièrès L, Couderc S, et al. Long-term outcome of children born after a first-trimester measurement of nuchal translucency at the 99th percentile or greater with normal karyotype: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:53.e1-53.e6.
- 248.- Senat M, De Keersmaecker B, Audibert F, Montchamont G, Frydman R, Ville Y. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn* 2002; 22: 345–349.
- 249.- Serdar M.A, Tutuncu L, Olgun A, Hasimi A, Ozgurtas T, Erbil M.K. The effects of analytical factors on second trimester risk estimations. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2006; 93: 28-32.
- 250.- Shaffer L.S. Risk estimates for uniparental disomy following prenatal detection of a nonhomologous Robertsonian translocation. *Prenat Diagn* 2006; 26: 303–307.
- 251.- Shi Q, King R.W. Nondisjunction, aneuploidy and tetraploidy. *Nature* 2005; 437, 1038–1042.
- 252.- Simpson L.L, Malone F.D, et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 2007; 109:376-383.
- 253.- Simpson J.M, Sharkland G.K. Nuchal translucency and congenital heart defects: heart failure or not? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:30-36.
- 254.- Singh R.P, Carr D.H. The anatomy and histology of XO embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966; 155: 369-384.
- 255.- Smith-Bindman R, Hosmer W.D, Caponigro M, Cunningham G. The variability in the interpretation of prenatal diagnostic ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 326-332.
- 256.- Snijders RJM, Johnson S, Sebire N, Noble P, Nicolaides KH. First trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 216-26.
- 257.- Snijders RJM, Noble 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;351:343-346.
- 258.- Snijders RJM, Smith E. The role of fetal nuchal translucency in prenatal screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 577-85.
- 259- 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 – 170.
- 260.- Snijders RJM, Thom E.A, Zachary J.M, Platt L.D, Greene N, Jackson L.G y el Bun Study Group. First trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 353-9.
- 261.- Sonek J. Nasal bone in screening for trisomy 21: defining hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (4): 335-336.

- 262.- Sonek J, Borenstein M, Dagklis T, et al. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11-136 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:271.e1-271.e4.
- 263.- Sonek J, Borenstein M, Downing C, et al. Frontomaxillary facial angles in screening for trisomy 21 at 14-23 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:160.e1-160.e5.
- 264.- Sonek J, Cicero S, Neiger R, Nicolaides K.H. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1219–30.
- 265.- Sonek J.D, Mckenna D, Webb D, Croom C, Nicolaides K.H. Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 152–155.
- 266.- Sonek J.D, Nicolaides K.H. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:139-41.
- 267.- Souka A, Bakalis S.: Diagnosis of fetal abnormalities at the 11-14 week scan. Abnormal ultrasound findings. In Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM. The 11-14 week scan. Pgs 123- 147. The Parthenon Publishing Group 1999.
- 268.- Souka A, Heath V.: Increased nuchal translucency with normal karyotype. In Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM. The 11-14 week scan. Pgs 67- 93. The Parthenon Publishing Group 1999.
- 269.- Souka A, Snijders R.J.M, 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.
- 270.- Souka A.P, von Kaisenberg C.S, Hyett J.A, Sonek J.D, Nicolaides K.H. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1005–21.
- 271.- Souter V.L, Nyberg D.A, El-Bastawissi A, Zebelman A, Luthhardt F, Luthy D.A. Correlation of ultrasound findings and biochemical markers in the second trimester of pregnancy in fetuses with trisomy 21. *Prenat Diagn* 2002; 22: 175–182.
- 272.- Spencer K, Bindra R, Cacho A.M, Nicolaides K.H. The impact of correcting for smoking status when screening for chromosomal anomalies using maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2004; 24: 169–173.
- 273.- Spencer K, Bindra R, Nix A.B.J, Heath V, Nicolaides K.H. Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 142–148.
- 274.- Spencer K, Cowans N.J, Agvidou K, Molina F, Nicolaides K.H. First trimestre ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31 (1): 15-9.
- 275.- Spencer K, Cowans N.J, Molina F, Kagan K.O, Nicolaides K.H. First trimestre ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007, pendiente publicación.
- 276.- Spencer K, de Kok J.B, Swinkels D.W. Increased total cell-free DNA in the serum of pregnant women carrying a fetus affected by trisomy 21. *Prenat Diagn* 2003; 23: 580–583.
- 277.- Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong C.Y.T, Nicolaides K.H. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenat Diagn* 2005; 25: 365-9.

- 278.- Spencer K; Noble P; Snijders RJ; Nicolaidis 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.
- 279.- Spencer K, Spencer C, Power M, Dawsonc C, Nicolaidis K.H. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG* 2003; 110: 281–286.
- 280.- Stenhouse E, Crossley J, Aitken D, Brogan K, Cameron A, Connor J. First trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. *Prenat Diagn* 2004; 24 (10): 774-80.
- 281.- Szabó J, Gellén J.: Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet* 1990, ii, 1133.
- 282.- 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: 161-163.
- 283.- Taipale P, Hillesmaa V. Ultrasonographic screening for fetal chromosomal abnormalities in early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 563-572.
- 284.- Taipale P, Hillesmaa V. Predicting delivery date by ultrasound and last menstrual period in early gestation. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 189-194.
- 285.- Taipale P, Hillesmaa V, Salonen R, Ylostalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defect. *N Engl J Med*. 1997;337:1654-1657.
- 286.- Teoh M, Meagher S, Choong S, Shekleton P, Wallace E. The effect of image size on screen-positive rates for nuchal translucency screening. *BJOG* 2006; 113:479–481.
- 287.- Theodoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou S, Papaioannou S, Plachuras N, Makrydimas G.Evaluation of first trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998; 18: 133-137.
- 288.- 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 – 948.
- 289.- Tomás Bosch F, Gallego Andrés A, Arastey Gil J, Mahmoud Y, Sanz de Galdeano E, Santonja Lucas J.J. Posibilidades y limitaciones de una ecografía en la semana 12-13 de gestación: la translucencia nuchal en el cribado del síndrome de Down. *Prog Obstet Ginecol* 2003; 46 (2): 75-90.
- 290.- Toyama J.M, Brizot M.B, Liao A.W, Lopes I.M, Nomura R.M, Saldanha F.T.A, Zugaib M. Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 341–345.
- 291.- Tunon K, Eik-nes S.H, Grøttum P, Von Doring V, Kahn J.A. Gestational age in pregnancies conceived after in vitro fertilization: a comparison between age assessed from oocyte retrieval, crown-rump length and biparietal diameter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 41–46.
- 292.- Valinen Y, Rapakko K, Kokkonen H, et al. Clinical first-trimester routine screening for Down syndrome in singleton pregnancies in northern - Finland. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196;278.e1-278.e5.
- 293.- Van den Berg M, Timmermans D.R.M, ten Kate L.P, Van Vugt J.M.G, Van der Wal G. Informed decision making in the context of prenatal screening. *Patient Education and Counseling* 63 (2006) 110–117.
- 294.- Van den Hof M.C, Wilson R.D. SOGC clinical practice guidelines. Fetal soft markers in obstetric ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(6):592-612.
- 295.- Ville Y. Nuchal translucency in the first trimester of pregnancy: ten years on and still a pain in the neck? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 5-8.

- 296.- Ville Y. 'Ceci n'est pas une 'echographie': a plea for quality assessment in prenatal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 1–5.
- 297.- Ville Y. What is the role of fetal nasal bone examination in the assessment of risk for trisomy 21 in clinical practice?. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1-3.
- 298.- Vinkesteyn A.S.M, Ursem N, Struijk P, Wladimiroff J. Fetal heart rate and blood flow velocity variability in the presence of increased nuchal translucency: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 19–22.
- 299.- Vintzileos A.M, Guzman E.R, Smulian J.C, Yeo L, Scorza W.E, Knuppel R.A. Down syndrome risk estimation after normal genetic sonography. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1226-9.
- 300.- Vintzileos A, Walters C, Yeo L. Absent nasal bone in the prenatal detection of fetuses with trisomy 21 in a high-risk population. *Obstet Gynecol* 2003;101:905– 8.
- 301.- Wald N.J, Bestwick J.P, Morris J.K. Cross-trimester marker ratios in prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006; 26: 514–523.
- 302.- Wald N.J, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's Syndrome. *Health Technology Assessment* 1998; 2 (1).
- 303.- Wald N, Rodeck C, Hackshaw A, Rudnicka A. Correlations between nuchal translucency and serum markers in SURUSS. *Prenat Diagn* 2004; 24: 833–844.
- 304.- Wald N.J, Hackshaw A. Advances in antenatal screening for Down Syndrome. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2000; 14 (4): 563-580.
- 305.- Wald N.J, Huttly W. J, Hackshaw A.K. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003; 361: 835–36.
- 306.- Wald N.J, Rodeck C, Hackshaw A.K, Walters J, Chitty L, Mackinson A.M. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technology Assessment* 2003; 7: 11.
- 307.- Wald N, Rodeck C, Rudnicka A, Hackshaw A. Nuchal translucency and gestational age. *Prenat Diagn* 2004; 24: 150–153.
- 308.- Wapner R, Thom E, Simpson J.L, Pergament E, Silver R, Filkins K, Platt L, Mahoney M, Johnson A, Hogge W.A, Wilson R.D, Mohide P, Hershey D, Krantz D, Zachary J, Snijders R, Greene N, Sabbagha R, MacGregor S, Hill L, Gagnon A, Hallahan T, Jackson L. First-Trimester Screening for Trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003;349:1405-13.
- 309.- Warren W.D, Goringe K.L. A molecular model for sporadic human aneuploidy. *Trends in Genetics* 2006; 22 (4).
- 310.- Westin M, Saltvedt S, Almstrom H, Grunewald C, Valentin L. By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16 260 fetuses derived from an unselected pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 150–158.
- 311.- Whitlow BJ, Chatzipapa IK, Economides DL. The effect of fetal neck position on nuchal translucency measurement. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 872-876.
- 312.- 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 – 936.
- 313.- Whitlow B.J, Economides D.L. The optimal gestational age to examine fetal anatomy and measure nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 258-261.

- 314- Wøjdemann K.R, Christiansen M, Sundberg K, Larsen S.O, Shalmi A, Tabor A. Quality assessment in prospective nuchal translucency screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 641–644.
- 315.- Wright D, Bradbury I, Cuckle H, Gardosi J, Tonks A, Standing S, Benn P. Three-stage contingent screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006; 26: 528–534.
- 316.- Yagel S, Anteby E.Y, Rosen L, Yaffe E, Rabinowitz R, Tadmor O. Assessment of first trimester nuchal translucency by daily reference intervals. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 262-265.
- 317.- Yang H, Kramer M.S, Platt R.W, Blondel B, Bréart G, Morin I, Wilkins R, Usher R, How does early ultrasound scan estimation of gestational age lead to higher rates of preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:433-7.
- 318.- Zimmermann R, Hucha A, Saldovali 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: 1009-1014.
- 319.- Zohav E, Dunsky A, Segal O, Peled R, Herman A, Segal S. The effects of maternal age and fetal parameters on the quality of nuchal translucency measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 638-640.
- 320.- Zoppi M.A, Ibba R.M, Axiana C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2003; 23: 496-500.
- 321.- Zoppi M.A, Ibba R.M, Floris M, Manca F, Axiana C, Monni G. Changes in nuchal translucency thickness in normal and abnormal karyotype fetuses. *BJOG* 2003; 110: 584–588.
- 322.- Zoppi M.A, Ibba R.M, Floris M, Manca F, Axiana C, Monni G. Nuchal translucency measurement at different crown-rump lengths along the 10-to-14 week period for Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2005; 25: 411-6.
- 323.- Zoppi M.A, Ibba R.M, Floris M, Manca F, Axiana C, Monni G. Intracardiac assessment of left valve inflow in first trimester fetuses with increased nuchal translucency: preliminary observations in trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28 (1): 77-81.
- 324.- Zoppi M.A, Ibba R.M, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12 495 pregnancies in Sardinia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 649–651.
- 325.- 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 – 173.
- 326.- Zosmer N, Souter VL, Chan CSY, Huggon IC, Nicolaidis KH.: Early diagnosis of major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency. *Br J Obstet Gynecol.* 1999; 106: 829-833.

-