



Translucencia nucal

Drs. Patricio Donoso P.¹, Rodrigo Sandoval P.¹, Jorge Gutiérrez P.¹, Eduardo Carstens U.¹,
Jorge Sánchez C.¹, Waldo Sepúlveda L.^{1,2}

1. Unidad de Medicina Fetal, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital San José;

2. Centro de Medicina Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes

Introducción

Se conoce como translucencia nucal (TN) al máximo grosor de la zona anecogénica subcutánea ubicada entre la piel y las partes blandas que recubren la espina cervical del feto⁽¹⁾ (Figura 1). En los últimos años la medición rutinaria de la TN ha tomado gran importancia en la práctica obstétrica, ya que el aumento del grosor de esta región ha demostrado ser el marcador ultrasonográfico más efectivo de trisomía 21 (síndrome de Down) y de muchas otras anomalías cromosómicas⁽²⁻⁵⁾ (Figura 2). Esta observación ha permitido desarrollar un *screening* masivo de aneuploidía en el primer trimestre del embarazo, el que se basa en el grosor de la TN ajustada según edad gestacional y edad materna, lo que logra detectar más del 80% de los fetos cromosómicamente anormales⁽⁶⁾. En nuestro medio, el *screening* de aneuploidía mediante la medición de la TN fue presentado en 1995⁽⁷⁾, fecha desde la cual se ha incorporado progresivamente en el

protocolo ultrasonográfico del primer trimestre del embarazo en varios centros nacionales^(8,9). El presente trabajo tiene como objeto revisar la literatura sobre este tema y establecer el marco teórico para la implementación de este *screening* en nuestro medio.

Técnica

Para medir adecuadamente la TN se debe cumplir con los siguientes requisitos: 1) obtener un buen corte sagital del feto, similar al que se obtiene para medir la longitud céfalo-nalgas; 2) magnificar la imagen hasta que el feto ocupe a lo menos el 75% de la pantalla; 3) medir el máximo grosor del espacio anecogénico entre la piel y el tejido que recubre la columna cervical del feto, colocando la línea transversal del caliper en el borde interno de la piel; y 4) tener especial cuidado en diferenciar la piel fetal del amnios⁽⁶⁾. Es recomendable utilizar equipos ultrasonográficos de alta resolución que dispongan de cine-loop para facilitar la obtención de la imagen. Esto permite

obtener fácilmente el máximo grosor de la TN una vez que el feto se mueve y se separa del amnios (Figura 1). En estas condiciones es posible obtener imágenes adecuadas utilizando la vía transabdominal en más del 95% de los casos.

Edad gestacional

Es importante destacar que el *screening* de aneuploidía se debe realizar después de la semana 10, ya que previo a esa edad gestacional no existen métodos de diagnóstico prenatal disponibles. De esta manera, no parece adecuado ofrecer un método de *screening* si no se puede realizar un test diagnóstico validado a aquellas mujeres que tengan resultados anormales⁽¹⁰⁾. Por lo tanto, la TN se debe medir entre las 10 y 14 semanas de gestación, lo que corresponde a una longitud céfalo-nalgas de 38 a 85 mm⁽⁶⁾. Ya que esta ventana es relativamente amplia y en esta fecha ocurren cambios morfológicos importantes en el feto, varios autores han tratado de determinar si este



Figura 1. Translucencia nucal normal. El amnios está claramente separado de la piel del feto.



Figura 2. Translucencia nucal aumentada. El asterisco indica el amnios.



margen puede estrecharse para obtener mejores resultados. Un estudio reciente comparó el porcentaje de éxito en obtener la TN a diferentes edades gestacionales como así también la factibilidad de evaluar complementariamente la anatomía fetal⁽¹¹⁾. Fue posible medir la TN entre las 10 y 13 semanas en un 98% de los casos, porcentaje que disminuyó a un 90% a la semana 14. En cuanto a la anatomía fetal, fue posible excluir malformaciones mayores en un 6% de los casos a la semana 10, en un 75% a la semana 11, en un 96% a la semana 12 y en un 98% a las semanas 13 y 14. Conjugando ambos parámetros, se concluyó que el mejor momento para realizar el examen es entre las semanas 12 y 13, fechas en que se logra medir la TN y efectuar una adecuada evaluación de la anatomía fetal en sobre un 95% de los casos⁽¹¹⁾.

Valores normales

Inicialmente se consideró una TN anormal a aquella que media ≥ 3 mm, independiente de la edad gestacional en que ésta era evaluada⁽¹⁾. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que la TN aumenta progresivamente a medida que aumenta la edad gestacional, por lo que ha sido necesario construir nomogramas según la longitud céfalo-nalgas para su correcta evaluación⁽³⁾. Algunos autores han propuesto utilizar múltiples de la media o intervalos de referencia en lugar de valores absolutos, lo que permitiría disminuir los resultados falsos positivos^(12,13). Estudios más detallados han demostrado que la TN aumenta un 17% semanal y un 96% de los valores normales se encuentran entre 0.5 y 2 múltiples de la media⁽¹⁴⁾. Sin embargo, no se ha logrado establecer claramente la ventaja de reemplazar valores absolutos por valores dependientes de la edad gestacional para mejorar el rendimiento de esta

técnica en la detección de aneuploidía^(15,16). Además, estos últimos métodos tienen la limitación de que cada centro debe construir sus propias tablas de normalidad.

Reproducibilidad

Antes de implementar un método de screening es relevante determinar la reproducibilidad de la técnica. Un estudio encontró diferencias interobservador significativas en un 18% de los casos⁽¹⁷⁾. Sin embargo, el grupo que introdujo esta técnica en la práctica clínica estableció una variabilidad intraobservador e interobservador menor de 0.54 mm y 0.62 mm, respectivamente, en el 95% de los casos⁽¹⁸⁾. Según este último estudio, el principal factor que explica esta alta reproducibilidad es el lugar donde se colocan los cálipers y no la generación de la imagen⁽¹⁸⁾. Otros autores han demostrado que la reproducibilidad no depende de la magnificación de la imagen⁽¹⁹⁾ pero sí mejora sustancialmente cuando el ultrasonografista está adecuadamente entrenado⁽²⁰⁾. Más aún, evidencias recientes han mostrado que la posición fetal (flectada, neutra y deflectada) puede modificar significativamente la medición, encontrándose que la mejor reproducibilidad se obtienen en la posición neutra o de reposo fetal⁽²¹⁾.

Screening precoz de aneuploidia

El concepto de *screening* ultrasonográfico de aneuploidia en el primer trimestre mediante la medición de la TN fue originalmente propuesto en 1992 por Nicolaidis y cols.⁽¹⁾, quienes correlacionaron el grosor de la TN con el resultado del cariotipo fetal en una población de alto riesgo referida para biopsia de vellosidades coriales, principalmente por edad materna avanzada. En el estudio original, este grupo demostró que fetos con

TN ≥ 3 mm tienen un riesgo 10 veces mayor que el correspondiente al riesgo basal de aneuploidia determinado por edad materna⁽¹⁾. En un estudio posterior con 1273 embarazos, este mismo grupo encontró que un 84% de los fetos con trisomía 21 tenían TN ≥ 3 mm en comparación con un 4% de fetos euploides⁽²⁾. Al combinar la medición de la TN y la edad materna lograron detectar un 85% de los fetos con trisomía 21, lo cual resultaba ser superior a lo reportado previamente para otros métodos de *screening* que utilizan la edad materna avanzada (detección 20-30%) y la edad materna asociada con *screening* bioquímico materno (detección 50-60%). También lograron determinar que a medida que aumenta la TN mayor es el riesgo de trisomía 21, de tal forma que una TN de 3 mm aumenta el riesgo basal de trisomía 21 de acuerdo a la edad materna en 3 veces, una TN de 4 mm en 18 veces, una TN de 5 mm en 28 veces, y una TN ≥ 6 mm en 36 veces⁽²²⁾. Sin embargo, debido a que la asociación entre TN aumentada y trisomía 21 no depende de la edad materna, este grupo ha enfatizado en los últimos años la incorporación de la edad materna como variable independiente en el cálculo del riesgo individual de aneuploidía⁽³⁻⁶⁾. Diversos trabajos posteriores han confirmado esta relación, comunicando una sensibilidad global del método de un 77% para trisomía 21 y 67% para otras aneuploidías, variando según los diferentes estudios entre el 57% y 88%⁽²³⁻²⁶⁾.

Debido a que la experiencia inicial con la TN fue obtenida en población de alto riesgo de aneuploidia fue necesario evaluar el rendimiento de esta técnica en la población obstétrica general. En este último grupo los resultados han sido contradictorios. Un estudio prospectivo en 1368 embarazos no seleccionados encontró que un 6% de los fetos



examinados tenían TN ≥ 3 mm y sólo uno de los tres fetos con trisomía 21 fue detectado con este examen. Este grupo concluyó que el rendimiento de la TN es inferior al triple test en sangre materna como método de *screening* de trisomía 21⁽²⁷⁾. No obstante, el mayor estudio en población obstétrica no seleccionada (n= 20.804 embarazos) concluyó que la combinación de la edad materna con TN aumentada permite la detección del 78% de los casos de trisomía 21 con un 5% de falsos positivos⁽³⁾. El hecho fundamental para obtener un buen rendimiento fue la preparación adecuada de los ultrasonografistas, quienes debieron recibir entrenamiento teórico y práctico antes de realizar las mediciones. Otros estudios en población general han podido establecer una detección entre un 65-91% de las trisomías⁽²⁸⁻³⁰⁾. Finalmente, el informe final del estudio multicéntrico del Reino Unido, con más de 100.000 embarazos examinados, estableció que la combinación de edad materna y TN permite la detección de un 82% de las trisomías 21 y un 78% de otras anomalías cromosómicas⁽⁶⁾.

Actualmente, uno de los grandes retos diagnósticos es mejorar el rendimiento de la TN en la detección de fetos cromosómicamente anormales en el primer trimestre. En el estudio multicéntrico del Reino Unido se estableció que es necesario ofrecer estudio citogenético prenatal a 30 mujeres con riesgo de aneuploidía superior a 1 en 300 para detectar un caso de trisomía 21⁽⁶⁾. En este sentido, se han evaluado diferentes métodos para mejorar el rendimiento de la TN, dentro de los que destaca el estudio de la frecuencia cardíaca fetal y de parámetros circulatorios fetales con ultrasonografía Doppler color. La incorporación de la frecuencia cardíaca al cálculo de riesgo ha demostrado mejorar detección de trisomías 21 y 18 de

un 62% a un 75% y de un 27% a 81% para otras anomalías cromosómicas^(31,32). Asimismo, el estudio Doppler del cordón umbilical y ductus venosus puede mejorar sustancialmente la detección de aneuploidía, lo que permitiría disminuir el porcentaje de resultados falsos positivos^(33,34). Algunos autores han cuestionado la implementación de un programa de *screening* de aneuploidía en el primer trimestre basado en las diferentes resultados obtenidos en grupos seleccionados y en población obstétrica general^(10,17,27,35). Además, una crítica válida es el hecho que la TN tiende a identificar preferentemente a aquellos fetos que tienen mayor probabilidad de ser abortados espontáneamente en la primera mitad del embarazo^(10,36). No obstante, estudios de análisis de costos establecen que la implementación de un programa de *screening* de aneuploidía en el primer trimestre de la gestación permite disminuir significativamente la realización de procedimientos invasivos al seleccionar en forma más adecuada a las mujeres de mayor riesgo⁽³⁷⁾. Sin embargo, estos estudios se han basado en el hecho que el diagnóstico de trisomía 21 permite acceder a la terminación electiva del embarazo en un número sustancial de casos, lo que no permite extrapolar dichos resultados a nuestra realidad.

Marcadores bioquímicos

Pese a que la utilidad de los marcadores bioquímicos en suero materno, tales como la gonadotropina coriónica humana (hCG), alfa-fetoproteína y estriol no conjugado, en el segundo trimestre está bien documentada en la literatura, su rol en la detección de anomalías cromosómicas en el primer trimestre sólo surge a partir de 1995 al demostrarse un incremento en la detección de aneuploidías al combinar la TN, edad materna y la medición de β -

hCG en suero materno⁽³⁸⁾. Sin embargo, este mismo grupo no logró demostrar utilidad en la medición de alfa-fetoproteína sérica materna entre las 10 y 13 semanas. Los mismos autores comunicaron posteriormente un mejor rendimiento al asociar la TN con la fracción A de la proteína plasmática materna relacionada con el embarazo (PAPP-A) en la detección de síndrome de Down⁽³⁹⁾. En concordancia con dicha publicación, otros autores han encontrado que la combinación de una TN ≥ 3 mm con niveles disminuidos de PAPP-A tiene un alto valor predictivo positivo para aneuploidía⁽⁴⁰⁾. Otro estudio comunicó una sensibilidad de un 85% para la detección de trisomía 21 al combinar el uso de TN, edad materna, PAPP-A y β -hCG⁽⁴¹⁾. Finalmente, Spencer y cols. comunicaron una sensibilidad de 89% en la detección de trisomía 21 utilizando la misma combinación, lo cual representa un incremento de un 16% por sobre la combinación de TN y edad materna en ausencia de marcadores bioquímicos⁽⁴²⁾.

Es nuestra opinión que los marcadores bioquímicos en suero materno durante el primer trimestre parecen mejorar la detección de aneuploidía. Sin embargo, este porcentaje es sólo marginal al obtenido sólo con TN y edad materna y el costo de su implementación lo hace difícilmente incorporable en nuestro medio.

Translucencia nucal aumentada con cariograma normal

Hay que ser enfático en destacar que la mayoría de fetos con TN aumentada no tienen anomalías cromosómicas asociadas. Esto ha obligado a estudiar otros factores que se asocian a un aumento de la TN en el primer trimestre del embarazo, dentro de las que destacan alteraciones fetales, tanto genéticas como estructurales. Fetos con TN



aumentada tienen una mayor incidencia de aborto espontáneo en comparación con aquellos con TN normal. Al respecto, un estudio encontró que entre un 2-4% de los fetos con TN de 3-4 mm abortan espontáneamente, lo que aumenta a un 13% si la TN es de 5 mm o más⁽²²⁾. También se ha comunicado un incremento significativo en el hallazgo de defectos cardíacos y esqueléticos cuando la TN es >3.5 mm (10% versus 2% en fetos con TN normal)⁽⁴³⁾. Un estudio que incluyó 4233 gestaciones no seleccionadas encontró un 23% de malformaciones cardíacas severas en fetos con TN aumentada y cariograma normal⁽²⁶⁾. Souka y cols. comunicaron una elevada prevalencia de defectos genéticos y estructurales en fetos con TN nual elevada⁽⁴⁴⁾ (Tabla I). En otro estudio, Bilardo y cols. encontraron un 10% de anomalías estructurales, 4% de síndromes genéticos, 8% de desordenes monogénicos y un 32% de resultado perinatal desfavorable en fetos con TN ≥ 3 mm⁽⁴⁵⁾.

Dentro de las anomalías detectadas en fetos con TN aumentada han cobrado especial importancia las anomalías cardíacas, ya que su detección prenatal es difícil y el contar con esta información antes del nacimiento resulta crítico para lograr un mejor resultado perinatal. Al respecto, Hyett y cols. reportaron una sensibilidad de un 56% y valor predictivo negativo de un 99% para la detección de anomalías cardíacas mayores cuando la TN se encontraba sobre el percentil 95 para la edad gestacional⁽⁴⁶⁾. Dicho estudio demostró un rendimiento superior a la visión de cuatro cámaras entre las 16-20 semanas para el diagnóstico de anomalías cardíacas mayores, que de acuerdo a estudios recientes sólo detectaría un 26% de éstas⁽⁴⁷⁾. Por lo tanto, de acuerdo con este estudio, el hallazgo de una TN >3.5 mm en fetos con cariograma normal constituye una indicación

de ecocardiografía fetal en el segundo trimestre.

Estudios recientes han relacionado el incremento de la TN con otros factores tales como una circular de cordón umbilical al cuello fetal. Schaefer y cols.⁽⁴⁸⁾ encontraron que la presencia de una circular de cordón puede causar resultados falsos positivos (8% en su serie de 320 gestaciones). Maymon y cols.⁽⁴⁹⁾, en una publicación posterior, reportan otros dos casos de aumento de TN

en fetos con cariotipo y anatomía normal en los que detectaron, mediante estudio Doppler color, una circular al cuello fetal. Basado en esta experiencia, estos autores plantean el uso del Doppler color para descartar circular de cordón, ya que podría determinar un resultado falso positivo. En caso de encontrarse, se ha sugerido medir la TN sobre y bajo la circular y emplear la medición menor para el cálculo del riesgo de aneuploidia⁽⁵⁰⁾.

Embarazos gemelares

En las gestaciones múltiples el diagnóstico prenatal es complicado debido a que los métodos de *screening* utilizados, tales como la serología materna y técnicas invasivas, pueden dar resultados inciertos. El rendimiento de la TN en la detección de aneuploidia en embarazos gemelares es similar al obtenido en embarazos únicos⁽⁴⁾. Sin embargo, resulta fundamental determinar la corionicidad previo a la medición de la TN⁽⁵¹⁾, ya que esta técnica tiene una menor especificidad en gestaciones monocoriónicas debido a que el incremento de la TN en este grupo puede ser secundario a un desbalance hemodinámico como primer signo de síndrome de transfusión fetofetal^(52,53). El cálculo del riesgo individual de aneuploidia en gestaciones gemelares también puede ayudar a determinar el momento óptimo para realizar estudios invasivos. Un riesgo de aneuploidia de 1 en 50 obliga a ofrecer biopsia de vellosidades coriales. En cambio, un riesgo menor hace aconsejable la amniocentesis en el segundo trimestre debido a su menor complejidad y riesgo⁽⁵⁴⁾. En gestaciones monocoriales, debido a que los dos fetos tienen el mismo genotipo, el riesgo de aneuploidia es similar al que correspondería si fuese un embarazo único. Es decir, o ambos fetos son sanos o ambos son portadores de aneuploidia. En

Tabla I.
Anomalías fetales y síndromes genéticos en fetos cromosómicamente normales con TN aumentada entre las 10-14 semanas*

Anencefalia

Encefalocele
Ventriculomegalia
Quiste de Dandy-Walker
Holoprosencefalia
Microcefalia
Microftalmia
Quiste laríngeo
Higroma quístico
Defectos cardíacos mayores
Hernia diafragmática
Gastroquisis

Obstrucción intestinal

Atresia duodenal
Hidronefrosis
Riñón multiquístico
Agenesia renal
Espina bifida
Cifoescoliosis
Diatematomelia
Deformación aquínésica
Tálipes
Síndrome de Jarcho-Levin
Síndrome de Joubert
Síndrome de Nance-Sweeney
Síndrome de Noonan
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Atrofia muscular espinal
Displasia tanatofórica
Triginocefalia 'C'
Asociación VACTER

* Tomado de Souka et al.⁴⁴

cambio, las gestaciones bicoriales concentran preferentemente embarazo bicigóticos, por lo que el riesgo de aneuploidía se duplica en casos de gemelos no idénticos, ya que existe la posibilidad de que sólo uno de los fetos tenga aneuploidía pero no el otro y viceversa. Por lo tanto, en el caso de embarazos monocoriónicos se aconseja utilizar el riesgo del feto con menor TN y en el caso de embarazos bicoriónicos se debe establecer el riesgo individual para cada uno de ellos⁽⁵⁰⁾.

Ventajas adicionales

Aunque el principal propósito de la medición rutinaria de la TN es la detección precoz de trisomía 21, el hecho de realizar un estudio ultrasonográfico entre las 11 y 14 semanas de gestación tiene grandes ventajas desde el punto de vista obstétrico. En primer lugar, la medición de la longitud céfalo-nalgas permite establecer con seguridad la edad gestacional con un rango de error de aproximadamente 4 días. En forma similar, la confirmación de viabilidad fetal en esta fecha asegura un buen pronóstico de la gestación en sobre el 95% de los casos. Debe recordarse que la gran mayoría de los abortos espontáneos en la especie humana ocurren antes de la semana 10, dentro de los cuales las aberraciones cromosómicas no-viables son responsables de un 50-60% de los casos⁽⁵¹⁾. Otra ventaja es la detección precoz de los embarazos múltiples y su corionicidad. En este sentido, la determinación de la corionicidad es altamente confiable en esta fecha, ya que los embarazos bicoriales presentan el signo lambda fácilmente reconocible a esta edad gestacional, independiente de la localización placentaria, mientras que los embarazos monocoriales no lo tienen⁽⁵¹⁾. La detección de un embarazo monocorial es además importante, ya que un 12% abor-

tará antes de la semana 24 como consecuencia de transfusión fetofetal, lo que contrasta con una mortalidad de 2% encontrada en gestaciones bicoriales en esta misma fecha⁽⁵²⁾. Finalmente, debido a la mejoría en la resolución y calidad de imagen de los equipos actualmente disponibles, es también factible realizar un estudio anatómico fetal para la detección de anomalías estructurales mayores, tales como anencefalia, onfalocelo y uropatía obstructiva^(44,56).

Conclusiones

De la presente revisión podemos concluir lo siguiente: (1) Hay evidencia contundente que demuestra que la TN es el mejor método de *screening* prenatal en la detección de aneuploidía; (2) con entrenamiento adecuado la medición de la TN tiene un elevado porcentaje de éxito y la diferencia porcentaje de éxito y la diferencia intraobservador e interobservador es mínima; (3) la TN aumenta con la edad gestacional, por lo que el uso de nomogramas para cada edad gestacional parece ser la forma más adecuada de establecer parámetros de normalidad o anormalidad; (4) el mejor momento para medir la TN es la semana 12-13, ya que en esta fecha se puede realizar además una adecuada evaluación de la anatomía fetal; (5) el uso de determinaciones bioquímicas maternas en conjunto con la medición de la TN puede mejorar su rendimiento en la detección de aneuploidía en el primer trimestre de la gestación; (6) fetos con TN >3.5 mm y cariotipo normal tienen una mayor prevalencia de defectos cardíacos, por lo que dicho hallazgo es una indicación de ecocardiografía fetal en el segundo trimestre de la gestación; y (7) el examen ultrasonográfico entre las 11-14 semanas debería ser incorporado como parte integral del control prenatal, ya que aparte del *screening* de aneuploidía ofrece ventajas importantes para el manejo

subsecuente del embarazo.

Bibliografía

- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J* 1992; 304:867-9.
- Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency thickness: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:782-6.
- Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:957-62.
- Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepúlveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:999-1003.
- Snijders RJM, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 1996; 7:216-26.
- Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 352:343-6.
- Sepúlveda W. Screening ultrasonográfico a las 11-14 semanas de gestación. Conferencia oficial, I Congreso Chileno de Ultrasonografía. Santiago, Noviembre 1995.
- Sepúlveda W, Be C, Bravo M. Anomalías cromosómicas en el primer trimestre del embarazo: correlación entre hallazgos ultrasonográficos y cariotipo por biopsia de vellosidades coriales. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1997; 62:268-74.
- Sepúlveda W, Be C, Bravo M, Youtton R. Rendimiento de la



- translucencia nuchal en 120 biopsias de vellosidades coriales. *Rev Chil Ultrasonog* 1999; 2:15-8.
10. Chitty LS, Pandya PP. Ultrasound screening for fetal abnormalities in the first trimester. *Prenat Diagn* 1995; 17:1269-81.
 11. Whitlow BJ, Economides DL. The optimal age to examine fetal anatomy and measure nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:258-61.
 12. Pajkrt E, Bilardo C, Van Lith J, Mol B, Blecker O. Nuchal translucency measurement in normal fetuses. *Obstet Gynecol* 1995; 86:994-7.
 13. Brailhwaite J, Morris R, Economides D. Nuchal translucency measurements: frequency distribution and changes with gestation in a general population. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:1201-4.
 14. Schuchter K, Wald N, Hackshaw A, Hafner E, Leibbart E. The distribution of nuchal translucency at 10-13 weeks of pregnancy. *Prenat Diagn* 1998; 18:281-6.
 15. Pajkrt E, Mol B, Van Lith J, Blecker O, Bilardo C. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a high-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:156-62.
 16. Yagel S, Anteby E, Rosen L, Yaffe E, Rabinowitz R, Tadmor O. Assessment of first-trimester nuchal translucency by daily reference intervals. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:262-5.
 17. Roberts L, Bewley S, Mackinson A, Rodeck C. First trimester translucency: problems with screening the general population 1. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:381-5.
 18. Pandya PP, Altman D, Brizot ML, Petterson H, Nicolaidis KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:334-7.
 19. Herman A, Maymon R, Draezen E, Caspi E, Bukovsky I, Weinraub Z. Image magnification does not contribute to the repeatability of caliper placement in measuring nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:266-70.
 20. Pajkrt E, Mol BWJ, Boer K, Drogtop AP, Bossuyt PMM, Bilardo CM. Intra- and inter-observer repeatability of the nuchal translucency measurement. (Submitted).
 21. Whitlow BJ, Chatzipapas I, Economides D. The effect of fetal neck position on nuchal translucency measurement. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:872-6.
 22. Pandya PP, Kondyliou A, Hilbert L, Snijders RJM, Nicolaidis KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:15-9.
 23. Szabo J, Gellen J, Szemere G. First trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:161-3.
 24. Comas M, Martinez JM, Ojuel J, Casals E, Puerto B, Borrel A, Fortuny A. First-trimester nuchal edema as a marker of aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:26-9.
 25. Brambati B, Cislighi C, Tului L, Alberti E, Amidani M, Colombo U, Zuliani G. 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.
 26. Taipale P, Hillesmaa V, Salonen R, Ylostalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997; 337:1654-8.
 27. Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population 2. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:386-8.
 28. Hafner E, Schuchter K, Leibbart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10-13 in 4233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn* 1998; 18:29-34.
 29. Theodoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou C, Papaioannaou S, Plachouras N, Makrydimas G. Evaluation of first trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998; 18:133-7.
 30. Pajkrt E, Van Lith JM, Mol BW, Blecker OP, Bilardo CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:163-9.
 31. Hyett JA, Noble PL, Snijders RJM, Montenegro N, Nicolaidis KH. Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:239-44.
 32. Martinez JM, Echeverria M, Borrell A, Puerto B, Fortuny A. Fetal heart rate and nuchal translucency in detecting chromosomal abnormalities other than Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1998; 92:68-71.
 33. Martinez JM, Borrel A, Antolin E et al. Combining nuchal translucency with umbilical Doppler velocimetry for detecting fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:11-4.
 34. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaidis KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:380-4.
 35. Kornman LH, Morsink L, Beekhuis J, Heringa M, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996; 16:797-805.
 36. Hyett JA, Sebire NJ, Snijders RJM, Nicolaidis KH. Intrauterine lethality of trisomy 21 fetuses with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:101-3.
 37. Vitzileos AM, Anath C, Fisher A, Smulian J, Day-Salvatore D, Beazoglou T. An economic evaluation of first-trimester genetic sonography for prenatal detection of Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1998; 91:535-9.
 38. Brizot M, Snijders RJM, Butler J,



- Bersinger N, Nicolaidis KH. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:127-32.
39. Brizot M, Snijders RJM, Bersinger N, Kuhn P, Nicolaidis KH. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:918-22.
40. Zimmermann R, Hucha A. Serum parameters and nuchal translucency in first trimester screening for fetal chromosomal abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:1009-14.
41. De Basio P, Siccardi M, Volpe G, Famularo L, Santi F, Canini S. First trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free beta-HCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy—the combined test. *Prenat Diagn* 1999; 19:360-3.
42. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders RJM, Nicolaidis KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:231-7.
43. Brady A, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton M, Nicolaidis KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks gestation. *J Med Genet* 1998; 35:222-4.
44. Souka A, Snijders R, Novakov A, Soares W, Nicolaidis KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:391-400.
45. Bilardo C, Pajkrt E, de Graaf I, Mol B, Blecker O. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:401-6.
46. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders RJM, Nicolaidis KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *Br Med J* 1999; 318:81-5.
47. Tegnander E, Eik-Nes SH, Johansen OJ, Linker DT. Prenatal detection of heart defects at the routine fetal examination at 18 weeks in a non-selected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:372-80.
48. Schaefer M, Laurichesse-Delmas H, Ville Y. The effect of nuchal cord on nuchal translucency measurement at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:271-3.
49. Maymon R, Herman A, Dreazen E, Towbin Y, Bukovsky I, Weinraub Z. Can nuchal cord cause transient increased nuchal translucency thickness? *Hum Reprod* 1999; 14:556-9.
50. Nicolaidis KH, Sebire NJ, Snijders RJM. The 11-14 weeks scan. The diagnosis of fetal abnormalities. London: Parthenon Publishing 1999.
51. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaidis KH. The lambda sign at 10-14 weeks as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:421-3.
52. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaidis KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104:1203-7.
53. Sebire NJ, D'Ercole C, Hughes K, Carvalho M, Nicolaidis KH. Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:86-89.
54. Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, Papapanagiotou G, Nicolaidis KH. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:887-90.
55. Eiben B, Bartels I, Bahr-Porsch et al. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet* 1990; 47:656-63.
56. Sepulveda W, Rocha M, Dezerega V, Gutiérrez J, Sandoval R, Carstens E. Anomalías congénitas en el primer trimestre del embarazo: diagnóstico ultrasonográfico, significado clínico y manejo. *Rev Chil Ultrasonog* 1999; 2:87-92.

Correspondencia:

Dr. Waldo Sepúlveda L.
 Centro de Medicina Fetal
 Clínica Las Condes
 Lo Fontecilla 441. Santiago
 Email: waldosep@hotmail.com