

Translucencia nucal fetal y *ductus venosus* como marcadores ecográficos de cromosomopatías.

Victor Díaz, Ramón Guevara y Julio Brito

Maternidad "Concepción Palacios", Caracas, Venezuela.

Palabras clave: Translucencia nucal, *ductus venosus*, cromosomopatías.

Resumen. Las cromosomopatías son patologías relativamente frecuentes. Es necesario buscar nuevos métodos de pesquisa para su diagnóstico precoz. El objetivo de este trabajo fue estimar la validez de la medición de la translucencia nucal fetal y la alteración del Doppler del *ductus venosus*, como marcadores ecográficos de cromosomopatías. Se evaluaron 228 gestantes de alto riesgo obstétrico con embarazos entre 11 y 14 semanas. Posteriormente el genetista procesó la amniocentesis o valoró el producto de la gestación. Se excluyeron 28 pacientes por falta de seguimiento; la muestra definitiva fue de 200 gestantes. Se observaron 5 fetos con translucencia nucal aumentada y 4 presentaron *ductus venosus* patológico, de quienes se confirmaron 3 cromosomopatías (1,5%). El incremento de la translucencia nucal presentó una sensibilidad del 100% y especificidad del 98,98%. El *ductus venosus* anormal presentó una sensibilidad del 100% y especificidad de 99,49%. La translucencia nucal y el *ductus venosus* son excelentes marcadores de cromosomopatías.

Nuchal translucency and *ductus venosus* as ultrasound markers of chromosomal abnormalities.

Inves Clin 2008; 49(4): 523 - 532

Key words: Nuchal translucency, *ductus venosus*, chromosomal abnormalities.

Abstract. Chromosomal abnormalities are frequent pathologies. We must find new methods for early prenatal diagnosis. Therefore we propose to assess the effectiveness of nuchal translucency thickness and abnormal Doppler of *ductus venosus* as ultrasound markers of aneuploidies. We evaluated 228 high risk pregnancies between 11 and 14 weeks. Later amniocentesis or newborn evaluation by a genetist was made. 28 patients were lost at follow up; the definitive sample was 200 pregnancies. Nuchal translucency thickness was

increased in 5 fetuses, of these 4 presented abnormal Doppler of *ductus venosus*. Chromosomal anomalies were confirmed in 3 of these fetuses, for an incidence of 1.5%. Nuchal translucency thickness increased had: 100% sensitivity and 98.98% specificity. Abnormal Doppler of *ductus venosus* had: 100% sensitivity and 99.49% specificity. Nuchal translucency thickness and Doppler of *ductus venosus* are excellent markers of chromosomal abnormalities

Recibido: 09-05-2007. Aceptado: 16-05-2008.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones cromosómicas y las anomalías estructurales fetales son complicaciones relativamente frecuentes; por tanto, es importante realizar un diagnóstico prenatal certero y precoz (1, 2). Actualmente la evaluación integral, morfológica y fisiológica del feto durante el primer trimestre constituye el eje fundamental de la medicina fetal embrionaria. Dentro de ésta, destacan la evaluación ultrasonográfica de la translucencia nuchal (TN) y la velocimetría Doppler del *ductus venosus*. Estas mediciones se iniciaron en los años 90 con los trabajos de Nicolaides y col. (3); en Venezuela los primeros trabajos fueron publicados en el año 2000 por Díaz y col. (4) y Zurita y col. (5), quienes encontraron una fuerte asociación entre las alteraciones de la translucencia nuchal y el Doppler del *ductus venosus* en las cromosopatías, así como en los defectos estructurales y funcionales del corazón fetal.

Cuando se realizan estudios de cariotipo genético en pacientes de alto riesgo, seleccionados por la edad materna o por antecedentes de importancia, se detectaron únicamente 25 a 30% de las cromosopatías (6, 7). De allí la importancia de la búsqueda de otros métodos de pesquisa como los marcadores ecográficos y serológicos.

La translucencia nuchal se define como el espacio normal anecoico que puede ser visualizado ecográficamente en el primer trimestre en el dorso del cuello fetal, entre la piel y la columna cervical (8). Este espa-

cio puede incrementarse en múltiples alteraciones cromosómicas, en especial el síndrome de Down y alteraciones estructurales principalmente cardíacas, coartación de la aorta, hernia diafragmática, artrogriposis congénita, entre muchas otras (3). Se han establecido valores normales absolutos o en percentiles (Fig. 1) para definir su incremento, con una tasa de detección de 39-100% y falsos positivos de 5-6% (6, 8-19).

Las razones para un rango tan amplio de detección incluyen principalmente diferencias entre las poblaciones y en la técnica de medición. Estos problemas fueron superados por Snijders y col. (13), quienes demostraron en más de 100.000 gestantes evaluadas que, combinando la medida de la translucencia nuchal, según la longitud craneo rabadilla (CRL) con la edad materna, la tasa de detección fue del 77%, con una tasa de falsos positivos de apenas el 5%.

La técnica ecográfica descrita por Snijders y col. (13, 18) para la medición de la TN es la siguiente:

- Obtención de la imagen por médicos calificados en la realización de este tipo de ecosonogramas.
- Escogencia de acercamiento transabdominal o transvaginal individualizado basado en la experiencia del ecografista, edad de gestación y hábitos corporales de la paciente.
- Inclusión de fetos entre 11-14 semanas (CRL: 45 a 84 mm).
- Examen del feto en plano medio sagital. Se debe asegurar que la posición del cuello fetal sea neutral, porque la

medición en casos de cuellos hiperextendidos resulta en una sobreestimación de 0,6 mm, y la medición en casos de cuellos hiperflexionados resulta en una submedición de 0,4 mm.

- Magnificar la imagen en el ultrasonido hasta que el feto abarque por lo menos el 75% de lo visible en la pantalla (Fig. 2).
- Esperar los movimientos fetales para distinguir entre la piel fetal y la membrana amniótica.
- Ubicar correctamente los calipers en los bordes internos, perpendicular a la columna fetal.
- Obtener por lo menos tres medidas separadas y utilizar el valor mayor.
- Continuar registrando, por lo menos 20 minutos antes de concluir como un estudio fallido.

Schwarzler y col. (20), utilizaron la evaluación de la translucencia nucal de rutina como parte del control prenatal, y concluyen en señalar el gran valor que tiene la pesquisa de aneuploidías a través de este método; sin embargo, no encontraron una asociación definitiva con las cardiopatías fetales, a pesar que, por las bases fisiopatológicas, suponen que debería existir una correlación.

El *ductus venosus* es una estructura anatómica fetal de 20 mm de longitud al final del embarazo y constituye un área de cortocircuito fisiológico durante la vida intrauterina; comunica la sangre oxigenada que proviene de la vena umbilical hacia la aurícula derecha y a través del foramen oval hacia la aurícula izquierda, debido a su alta velocidad. La evaluación del mismo, por velocimetría Doppler, produce una onda trifásica que ha sido descrita por Kiserud y col. (21). Esta onda de velocidad de flujo (OVF), se obtiene en un corte sagital durante el período de inmovilidad fetal. El Doppler color se pulsa para visualizar la circulación venosa fetal desde la vena umbilical, vena cava inferior hasta la mitad de la vena hepá-

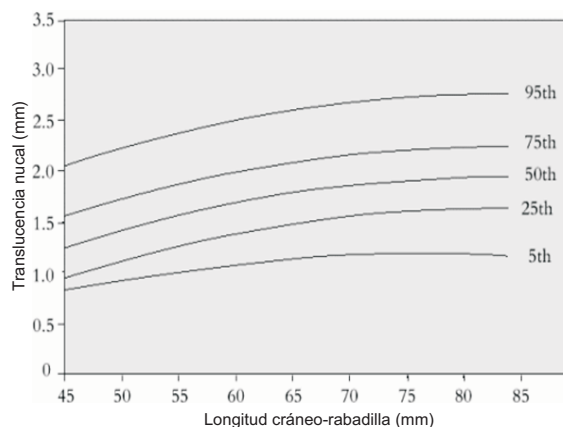


Fig. 1. Incremento de la translucencia nucal según CRL, según Snijders y col. (13).



Fig. 2. Forma correcta de medir la translucencia nucal.

tica, con la finalidad de identificar el sitio donde existe un flujo de alta velocidad o turbulencia denominado aliasing, en el espacio subdiafragmático. Luego se activa el Doppler pulsado y se coloca el volumen muestra (con un ángulo menor a 30 grados) en el lugar seleccionado para observar la OVF. Ésta tiene una morfología trifásica donde la onda S representa la sístole ventricular, la onda D la diástole ventricular y la onda A la contracción atrial. La presencia de una onda A borrada o en reversa se considera patológica (21-24) (Fig. 3). Borrell y col. (22) encontraron alteración de la OVF

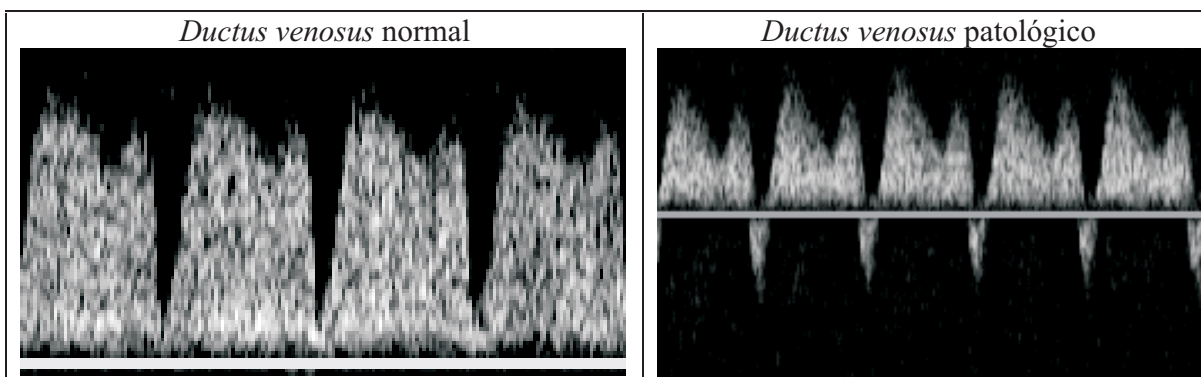


Fig. 3. Morfología de la onda del *ductus venosus* normal y patológico.

en fetos afectados con trisomía 21, detectando hasta un 73% de cromosopatías por este método. Matias y col. (23) diagnosticaron defectos cardíacos mayores en fetos con translucencia nucal aumentada y *ductus venosus* patológico, pero con cariotipo fetal normal. No obstante, Zoppi y col. (24) evaluaron en conjunto la translucencia nucal y la velocimetría del *ductus venosus* y concluyeron que la probabilidad de cromosopatía en un feto con aumento de la translucencia nucal es mayor cuando se encuentra patológica la onda del *ductus venosus*.

Estudios preliminares sugieren que la evaluación del *ductus venosus* es un método complementario importante para el diagnóstico de cromosopatías y en combinación con la translucencia nucal mejora la validez del método, reduciendo la necesidad de utilizar métodos invasivos (2, 3, 21-26). En vista de la preocupación de médicos y padres de establecer métodos precoces de diagnóstico prenatal que sean rápidos, confiables, seguros, accesibles y que permitan reducir la aplicación de métodos invasivos, se evaluó la validez de la medición de la translucencia nucal fetal y las alteraciones de la OVF del *ductus venosus* como indicadores diagnósticos de alteraciones cromosómicas durante el primer trimestre del embarazo, previa evaluación y aceptación por el Servicio de Investigaciones y el Comité de Bioética de nuestra institución.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal. La muestra estuvo conformada por gestantes que acudieron al Servicio de Alto Riesgo Obstétrico de la Maternidad "Concepción Palacios", entre agosto del 2002 y agosto del 2003. Solamente se incluyeron aquellas pacientes cuya edad de gestación estuviese comprendida entre 11 y 14 semanas (CRL de 45 a 84 mm), escogidas al azar, a quienes se les realizó una historia clínica detallada. Se excluyeron a las embarazadas que presentaban alguna de las siguientes características: amenaza de aborto, óbito fetal, anhidramnios, gemelaridad o falta de seguimiento.

Las pacientes fueron informadas de la finalidad de la investigación y consignaron, por escrito, el consentimiento antes de participar en el estudio.

Al momento del ingreso en el estudio, a las pacientes se les realizó un ultrasonido especial dirigido, con un equipo marca MEDISON SonoAce 6000 color®, utilizando en todos los casos la sonda endovaginal de 7,5 Mhz, para la determinación tanto de la translucencia nucal como del *ductus venosus*.

En cada caso se procedió a realizar un estudio anatómico detallado y la medición de la longitud cráneo rabadilla (CRL). Para la obtención de la TN se siguieron las recomendaciones antes descritas (13, 18). Los

valores se ubicaron en la curva diseñada por Snidjer y col. (18) para correlacionarlos con el CRL. Se consideró la translucencia nucal aumentada o patológica cuando el valor obtenido estaba por encima del percentil 95 para un CRL dado (Fig. 1).

Para el registro de la onda de velocidad de flujo del *ductus venosus* se siguieron las instrucciones antes descritas; se registraron al menos 4 ciclos cardíacos. Se tuvo sumo cuidado de no obtener registros de las venas hepáticas media e izquierda o de la vena cava inferior. Estas estructuras se encuentran estrechamente cercanas al sitio de localización del *ductus venosus* y sus ondas de velocidad de flujo normalmente presentan ausencia de flujo o flujo retrógrado durante la sístole auricular, pero con picos de velocidad mucho menores. La ausencia de flujo o la presencia de flujo en reversa durante la contracción atrial en el *ductus venosus* fue considerada patológica (21-24) (Fig. 3).

Los estudios ecográficos fueron realizados por 2 operadores calificados. El máximo tiempo de exposición al Doppler fue de 5 minutos, apegado a las pautas internacionales de seguridad publicadas por Borell y col. (22).

Se le indicó a la embarazada realizar estudio del cariotipo fetal ante cualquier anomalía estructural, edad materna mayor de 35 años, antecedentes personales de cromosomopatías en embarazos anteriores, translucencia nucal y *ductus venosus* anormal o simplemente ansiedad materna.

Posterior a la resolución de la gestación, un pediatra o genetista calificado realizaron un examen físico detallado del producto de la gestación (óbito, aborto, o recién nacido), con el objetivo de evaluar el fenotipo y detectar la presencia de algún signo sugestivo de cromosomopatía. Se efectuaron estudios de cariotipo fetal y/o ecocardiografía, según indicaciones.

Todos los datos obtenidos fueron resumidos en frecuencias absolutas, porcenta-

jes, media y su desviación estándar, comparados mediante X^2 para $p < 0,05$ (cuyo valor en la tabla es 3,84) y la significancia mediante test de Fisher, son presentados en tablas y/o figuras diseñadas para tal fin.

RESULTADOS

Entre agosto del 2002 y agosto del 2003 acudieron 1.781 pacientes al Servicio de Alto Riesgo Obstétrico de la Maternidad "Concepción Palacios"; de éstas, 228 gestantes cumplían con los criterios de inclusión, 28 pacientes fueron excluidas del estudio por falta de seguimiento, por lo cual la muestra final estuvo constituida por 200 pacientes.

En relación a las características epidemiológicas de las pacientes estudiadas, la edad materna promedio fue de $27,8 \pm 6,94$ años; sin embargo 42 embarazadas (21%) tenían 35 o más años de edad. El promedio de la edad de gestación al momento de la realización del estudio se ubicó en $12,17 \pm 1,09$ semanas.

Los antecedentes patológicos que predominaron fueron la hipertensión arterial crónica (3,5%) y el asma bronquial (2,5%). Con respecto a los antecedentes gineco-obstétricos, los más frecuentes fueron: la cesárea anterior (20%) y la pérdida fetal recurrente (17). El 2% tenía antecedentes de cromosomopatías.

Al realizar el examen ecográfico, se logró obtener en todos los casos la proyección ideal tanto para la medición de la translucencia nucal como para la onda de velocidad de flujo del *ductus venosus*, durante la primera visita y en el tiempo estipulado.

La Fig. 4 muestra los resultados de la translucencia nucal en función del CRL. De 200 mediciones, 195 (97,5%) estaban ubicadas entre los percentiles 5-95 y sólo 5 (2,5%) eran mayores al percentil 95.

El estudio de la onda de velocidad de flujo de *ductus venosus* fue normal en 196

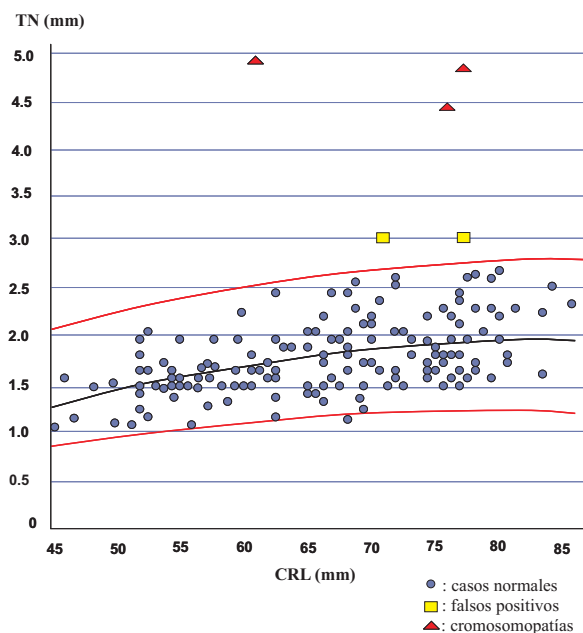


Fig. 4. Valores de la translucencia nucal en relación al CRL.

gestantes (98%); sólo 4 pacientes (2%) presentaron onda de flujo reverso durante la contracción atrial y no hubo ningún caso de onda A borrada.

Se realizaron 38 amniocentesis para el estudio del cariotipo fetal, lo que representa un 19% de estudios genéticos; como se puede observar en la Tabla I las indicaciones más frecuentes fueron: edad materna avanzada y la presencia de marcadores ecográficos.

De los 200 embarazos, 5 (2,5%) terminaron en abortos, 1 óbito fetal y 194 recién nacidos vivos (8 pretérminos y 186 a térmi-

no). Se examinó el fenotipo de los productos de la concepción en todos los casos estudiados.

El estudio genético y el examen físico detectó 3 casos de cromosomopatías: dos trisomías 21 y un caso de monosomía X (45,X), lo que representa el 1,5% de la población estudiada.

Uno de los casos de cromosomopatías se presentó en una paciente mayor de 35 años y los otros 2 en pacientes de menos de 35 años, resultado estadísticamente no significativo.

En los tres casos de cromosomopatías la translucencia nucal se ubicó por encima del percentil 95 y además presentaron onda A reversa al estudio Doppler del *ductus venosus*. Hubo 2 casos en los que la translucencia nucal fue mayor al percentil 95 con cariotipo normal; uno de ellos también presentó flujo diastólico en reversa de la onda A (Tabla II).

La sensibilidad de ambos marcadores para la detección de cromosomopatías fue del 100%, con una especificidad de 98,98 y 99,49% para la translucencia nucal y el *ductus venosus* respectivamente, con un valor de predicción positivo de 60 y 75% y un valor de predicción negativo del 100% para ambos métodos (Tabla III).

DISCUSIÓN

Las pruebas invasivas para el diagnóstico prenatal de aneuploidías reportan el

TABLA I
INDICACIONES DE AMNIOCENTESIS

Indicación	Frecuencia	%
Edad materna	22	11
Presencia de marcadores	5	2,5
Antecedente de cromosomopatías	4	2
Angustia materna	4	2
Pérdida fetal recurrente	3	1,5
Total	38	19

TABLA II
RELACIÓN ENTRE LOS CASOS CON MARCADORES ECOGRÁFICOS PRESENTES Y EL CARIOTIPO

	Cariotipo	Translucencia nucal	<i>Ductus venosus</i>
Casos 1, 2 y 3	Anormal	Aumentada	Anormal
Caso 4	Normal	Aumentada	Anormal
Caso 5	Normal	Aumentada	normal

TABLA III
SENSIBILIDAD DE LOS MARCADORES ECOGRÁFICOS PARA LA DETECCIÓN DE CROMOSOMOPATÍAS

	Sensibilidad	Especificidad	Valor de predicción positivo (%)	Valor de predicción negativo (%)
Translucencia nucal	100%	98,98%	60	100
<i>Ductus venosus</i>	100%	99,49%	75	100
Translucencia nucal más <i>ductus venosus</i>	100%	98,48%	75	100

diagnóstico definitivo, pero llevan incluido un riesgo de morbilidad y de pérdida fetal que, junto con las implicaciones económicas, representan razones importantes para que este método no pueda ser ofrecido a la totalidad de la población de embarazadas. Por lo tanto, resulta evidente la necesidad de desarrollar pruebas de pesquisa precoces que permitan detectar pacientes de alto riesgo para cromosomopatías, con la finalidad de realizarle las pruebas sólo a este grupo.

El presente estudio se realizó en el primer trimestre de embarazo siguiendo una línea mundial de investigación (13, 16, 18, 20) como lo es el diagnóstico prenatal temprano. La muestra quedó constituida por pacientes no sólo de alto riesgo por sus antecedentes personales y obstétricos, sino también alto riesgo de aneuploidías debido a que 40% presentaban antecedentes sugestivos de cromosomopatías (21% tenía más de 35 años, 2% antecedentes de cromosopatías y 17% pérdida fetal recurrente).

La edad de gestación en la que se realizó la medición de la translucencia nucal y

la determinación de la onda de velocidad de flujo del ductus fue similar a la que utilizaron los diversos estudios previos, desde las 11 semanas hasta las 14 semanas. La longitud cráneo-rabadilla mínima fue de 45 mm y la máxima de 84 mm (13-19, 20-26).

Desde el punto de vista técnico se obtuvo la proyección ecográfica ideal en 100% de los casos, tanto para la medición de la translucencia como del *ductus venosus* durante la primera visita por vía transvaginal, sin requerir de exploraciones sucesivas ni excediendo del tiempo máximo de exploración, sobre todo con el Doppler color.

Se utilizaron tablas internacionales para correlacionar el CRL y los resultados de la medición de la translucencia nucal, pues no existen normogramas nacionales. Se pudo observar que se mantiene una progresión homogénea (Fig. 4) muy similar a la de los trabajos previos (18, 27) lo que confirma que la vía transvaginal y transabdominal son comparables. Esto es debido a la poca variabilidad biológica en las mediciones del CRL durante el primer trimestre, que es independiente de la raza o el sexo fe-

tal; aunado a que la medida de la TN tampoco se ve afectada de forma clínicamente relevante por la paridad, consumo de tabaco, control de la diabetes, sangrado al comienzo del embarazo o vía de exploración (13, 18, 27).

La medida de la translucencia nucal superó el percentil 95 para el CRL en 5 de los fetos estudiados (2,5%). Al evaluar los resultados, 3 presentaron cromosomopatías y 2 presentaron cariotipos normales para una tasa de falsos positivos del 1,01% inferior a la obtenida internacionalmente (8-19).

El análisis de la velocimetría Doppler del *ductus venosus* demostró onda A reversa en 4 gestantes (2%), de las cuales 3 presentaron alteraciones cromosómicas. Resulta llamativo que en este estudio no se encontraran casos con onda A borrada. La ecocardiografía prenatal y neonatal realizada al paciente con alteración de la OVF del DV y TN aumentada con cariotipo normal no demostró patología cardiovascular estructural o funcional alguna.

El 19% de las pacientes fueron sometidas a estudio genético para el análisis del cariotipo fetal; la principal indicación fue edad materna avanzada, lo cual caracteriza nuestra población como de riesgo según la literatura internacional, cuyo porcentaje es de 2,2 a 5% (7, 13, 18). Se puede aseverar que si sólo se hubiera hecho amniocentesis a las pacientes con TN aumentada o DV anormal, se hubiesen realizado 5 amniocentesis con la detección igual de todas las cromosomopatías.

Las alteraciones cromosómicas encontradas en el presente estudio fueron 2 trisomías 21 (47,XY + 21) y 1 monosomía 45,X, para una frecuencia total de cromosomopatías de 1,5%, concordante con los resultados de estudios previos a nivel nacional (4, 5).

De los 3 casos de cromosomopatías, 2 se encontraron en pacientes de menos de 35 años y 1 en una paciente mayor de 35

años, lo que demuestra la baja sensibilidad de la edad materna sola como indicación de estudios genéticos, a pesar que se sigue utilizando a nivel mundial (19).

Al evaluar la validez diagnóstica de la prueba, ambos marcadores ecográficos en forma individual se encontraron positivos en todos los casos de cromosomopatías, para una sensibilidad de 100% y especificidad mayor del 99%, resultados similares a los descritos por otros autores (3). Además, al combinar la translucencia nucal aumentada y el *ductus venosus* anormal se disminuyeron los falsos positivos y se mejoró el valor predictivo positivo de la prueba, al compararla con la translucencia nucal sola, como lo señala Zoppi y col. (24) y Matias y col. (28). Aún no está claramente establecido si existe una relación causal entre el aumento del grosor de la TN y la OVF anormal en el DV. Sin embargo, un sustrato fisiopatológico común para ambos signos pudiera plantearse en este estudio por la presencia de una elevada correlación entre la presentación simultánea de ambos signos en los fetos con cariotipos anormales. La hipótesis de una disfunción cardíaca transitoria como uno de los mecanismos subyacentes a la retención de líquido nucal, pudiera asimismo explicar la disfunción diastólica responsable del flujo borrado o en reversa en la circulación venosa central durante la contracción auricular (28, 29).

Por lo anteriormente expuesto, resulta evidente que aún hace falta dilucidar si las alteraciones en la onda de flujo del *ductus venosus* y la TN engrosada son o no variables independientes, ya que si ese fuera el caso podrían combinarse en un intento para mejorar la tasa de detección de aneuploidías y disminuir los falsos positivos, como en este trabajo.

Se sabe que existe preocupación acerca de la exactitud del estudio Doppler del *ductus venosus*, debido a la posibilidad de que se produzcan errores metodológicos

que pudieran llevar a una mala interpretación de los resultados. Así, la superposición de señales originadas de estructuras vasculares adyacentes, pudiera causar dificultades en distinguir una OVF normal, de una anormal. Es por esto que limitar la exploración del *ductus venosus* a una sola medición puede producir un sesgo en la estimación de la incidencia de las OVF realmente patológicas (25). Es importante resaltar que estas dificultades técnicas comprometen la exactitud de este marcador y pueden afectar negativamente su importancia, así, la única manera de evitarlas es con la práctica y entrenamiento adecuado. En el presente estudio se logró realizar las evaluaciones sin mucha dificultad y, al detectar un *ductus venosus* anormal, se exploraba también la vena cava inferior para comparar las ondas.

En conclusión, la medición del grosor de la translucencia nucal fetal y la evaluación de la morfología de la OVF del *ductus venosus* han probado ser un método de pesquisa efectivo para la detección de los fetos con un riesgo aumentado para cromosomopatías. Se recomienda su utilización y entrenamiento adecuado de la técnica, para ser utilizado en centros especializados y disminuir la realización de pruebas invasivas.

REFERENCIAS

1. **Moore K.** Causas de las malformaciones congénitas. En: Moore K eds. Embriología Clínica. 4ta Ed. México: Editorial Interamericana SA; 1998. P 144 -170.
2. **Mueller R, Young I.** Genética y anomalías congénitas. En: Mueller R, Young I eds. Genética Médica. 10ma Ed. España: Editorial Marban; 2001. P 223-264.
3. **Nicolaides KH, Azar G, Mansur C, Marks K.** Fetal nuchal translucency ultrasound screening for chromosome defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304: 867-869.
4. **Díaz-Guerrero L, Sosa-Olavarria A.** Onda de velocidad de flujo Doppler del *ductus venosus* del feto normal y el portador de patologías cromosómicas y cardíacas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2000; 60:89-96.
5. **Zurita J, Larrazábal N, Arias E, Arias E.** Marcadores ecográficos para cromosomopatías translucencia nucal y OVF Doppler del *ductus venosus* Ultrasonido en Medicina 2002; 18: 35-38.
6. **Benacerraf BR, Miller WA, Frigoletto FD.** Sonographic detection of fetuses with trisomy 13 and 18: Accuracy and limitations. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 404-410.
7. **Pajkrt E, Van-Lith Jm, Mol BW, Bleker O, Bilardo M.** Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 163-169.
8. **Devine P, Malone F.** First trimester screening for structural fetal abnormalities: Nuchal translucency sonography. *Semin Perinatol* 1999; 23:382-392.
9. **Hafner E, Schuchter K, Lieblart E, Phillip K.** Results of rutin fetal nuchal translucency measurement at weeks 10-13 in 4233 unselect pregnant women. *Prenat Diagn* 1998; 18:29-34.
10. **Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM, Rodeck C.** First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:386-388.
11. **Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, De Wolf BTHM, Heringa HP, 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.
12. **Taipale P, Hiilesma V, Salonen R, Ylostalo P.** Increased nuchal translucency as marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997; 337:1654-1658.
13. **Snijders RJ, 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. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998; 352:343-346.

14. **Theodoropoulos P, Lolis D, Papaioannou C, Papaioannou S, Plachouras N, Makrydimas G.** Evaluation of first trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998; 18: 133-137.
15. **Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, Brizot M, Nicolaidis 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.
16. **Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH.** First trimester nuchal translucency: problems with screening the general population. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:381-385.
17. **Schulte-Vallentín M, Schindler H.** Non echogenia nuchal oedema as marker in trisomy 21 screening. *Lancet* 1992; 339: 1053-1057.
18. **Snijders R, Nicolaidis K.** Ultrasound markers for fetal chromosomal defects. The Parthenon Publishing Group 1996; p 63-120.
19. **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; 5:161-163.
20. **Schwarzler P, Carvalho J, Senat M.** Screening for aneuploidies and heart abnormalities with nuchal translucency at 10-14 weeks. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:1029-1034.
21. **Kiserud T, Eik-Nes S, Blass H, Hellevih L.** Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 1991; 338:1412-1414.
22. **Borrell A, Antolin E, Costa D, Farre MT, Martinez J, Fortuny A.** Abnormal ductus venosus blood flow in trisomy 21 fetuses during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1612-1619.
23. **Matias A, Hugón I, Areias C, Montenegro N, Nicolaidis KH.** Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14:307-310.
24. **Zoppi M, Putzolu M, Ibba R.** First-trimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17:52-57.
25. **Bilardo C, Müller M, Zikulnig L.** 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; 17:288-294.
26. **Antolin E, Comas C, Torrents M.** The role of ductus venosus blood flow for assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:295-300.
27. **Braithwaite JM, Economides DL.** The measurement of nuchal translucency with transabdominal and transvaginal sonography-success rates, repeatability and levels of agreement. *Br J Radiol* 1995; 68: 720-723.
28. **Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaidis K.** Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:380-384.
29. **Souka A, Snidjer R, Novakov A, Soares W, Nicolaidis K.** 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.