
Comparación de cribado combinado (ecográfico y bioquímico) de cromosomopatías en el primer y segundo trimestre de gestación en el hospital “Teodoro Maldonado Carbo”, Guayaquil – Ecuador.

Combined cribation (echographic and biochemical) comparison of chromosomal pathologies in pregnancy first and second quarters in “Teodoro Maldonado Carbo” hospital, Guayaquil – Ecuador.

MEJOR TESIS DOCTORAL XXXIX PROMOCIÓN DE MÉDICOS, 2007 – 2008, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL.

Shirley Catalina Franco Moncayo *

RESUMEN

Tipo de estudio: prospectivo, observacional, longitudinal. **Objetivo general:** comparar los hallazgos ecográficos con los del triple test como métodos de tamizaje para diagnóstico prenatal en mujeres de alto riesgo. **Metodología:** pacientes gestantes escogidas al azar ≥ 35 años atendidas en el área materno infantil del hospital “Teodoro Maldonado Carbo” del IESS, durante el período comprendido entre diciembre 2006 a mayo de 2007. Se les realizó a las 11-14 semanas de gestación (SG) el tamizaje ecográfico para cromosomopatías. Durante las 15 - 20 semanas el estudio bioquímico (triple test) en el laboratorio Medilabsa. A las 18 - 22 SG se les repitió el tamizaje ecográfico para cromosomopatías para confirmar resultados. **Resultados:** de las 31 pacientes valorados los productos obtenidos fueron: un aborto espontáneo a las 16.4 SG, (3.22%); dos pacientes presentaron productos con Síndrome de Down, (6.25%), primer producto reportó durante la valoración de la ecografía del primer trimestre TN > 3 mm, Triple test positivo riesgo 1:50, ecografía 3D presentó inserción baja de la oreja, sexo masculino; segundo producto reportó en la ecografía del primer trimestre TN 3.2mm, ductus venoso invertido, triple test positivo, riesgo 1:30. Eco 3D presentó inserción baja de las orejas, atresia duodenal, comunicación interauricular. **Conclusiones:** combinado ambos tamizajes (primer y segundo trimestre) para el diagnóstico de cromosomopatías, se presenta un mejor perfil de eficacia, seguridad y costo-eficiencia. Mediante ambos métodos no invasivos, inocuos, sin riesgos para el binomio madre - feto y poseen una amplia aplicación clínica.

Palabras clave: Tamizaje. Triple test. Ecografía. Translucencia nual.

SUMMARY

Study type: prospective, observational, and longitudinal. **General objective:** to compare echographic findings with those of the triple test as cribation methods for prenatal diagnosis in high risk women. **Methodology:** pregnant patients randomly chosen ≥ 35 years old seen in the maternal-infantile area of the “Teodoro Maldonado Carbo” IESS hospital from december/2006 to may/2007. At 11th-14th pregnancy weeks (PW) echographic cribation for chromosomal pathologies. At 15-20 weeks biochemical study (triple test) in Medilabsa laboratory. At 18-22 PW the echographic cribation for chromosomal pathologies was made once again to confirm results. **Results:** out of 31 assessed patients: one spontaneous abortion at PW 16.4 (3.22%); two Down’s Syndrome (6.25%), the first one in the 1st. quarter echography showed NT > 3 mm, positive risk 1:50 triple test; 3D echography showed low insertion of the ear, male. The second one showed in 1st quarter echography NT > 3.2 mm, inverted venous ductus, positive,risk 1:30 triple test; 3D echography showed low insertion of the ears, duodenal atresia, atrial septum defect. **Conclusions:** making a combination of both cribations (1st and 2nd quarters) for diagnosing chromosome pathologies, we have more efficiency, safety and better cost-benefit. Both methods are non invasive, innocuous, risk free for mother as well as for fetus and are extensively applied as a clinical procedure.

Key words: Cribation. Triple test. Echography. Nape translucence.

Introducción

Las anomalías congénitas son un grupo de alteraciones del desarrollo fetal, determinadas por diversas causas que actúan antes, durante o después de la concepción¹. Los agentes causales de los defectos congénitos pueden ser genéticos, ambientales o multifactoriales².

El diagnóstico prenatal se justifica, en primer lugar, por razones epidemiológicas, ya que hasta 5% del total de embarazos van a culminar con un feto portador de algún defecto congénito³; en la mayoría de los casos la alteración precoz de la morfogénesis, por el impacto del desequilibrio genómico, es tan severa que el índice de letalidad es muy elevado durante las primeras semanas de la gestación⁴. La prevalencia de anomalías cromosómicas en abortos espontáneos del primer trimestre es del 60%⁵. En América Latina las anomalías congénitas ocupan entre el segundo y quinto lugar como causa de muerte en menores de un año, y contribuyen de manera significativa a la morbilidad y mortalidad infantil⁶.

Desde la introducción de la ecografía por el escocés Sir Ian Donald, en 1950⁷, para su uso en obstetricia, se ha convertido en una herramienta imprescindible en la evaluación de la anatomía fetal en todas las etapas de la gestación⁸. En la práctica moderna, cerca del 85% de las malformaciones pueden reconocerse antes del parto⁹. En los años 90 se describió como el exceso de la piel de los individuos con síndrome de down podía visualizarse mediante eco con un aumento de TN en las 11-14 SG¹⁰. Su grosor se ha combinado con la edad materna para ofrecer un método más eficaz de screening¹¹.

La posibilidad de detección de anomalías fetales mediante cribado bioquímico en muestras de suero materno se inició en 1972 con la introducción de los niveles aumentados de AFP (alfa feto proteína) durante el segundo trimestre en gestaciones con defectos del tubo neural¹². La relación entre la presencia de síndrome de down y el descenso de los niveles séricos maternos de AFP durante el segundo trimestre abrió el camino para el cribado bioquímico y el desarrollo de su metodología. La introducción posterior de nuevos marcadores como el incremento de gonadotropina coriónica humana (hCG)¹³ y descenso de uE3 (estriol no

conjugado) para el diagnóstico, dio origen al triple screening¹⁴.

La combinación de marcadores séricos maternos y la medición de la TN aumentan la sensibilidad de detección¹⁵.

Planteamiento del problema

¿Combinando la medición de la Translucencia Nucal en el primer trimestre de gestación con los marcadores séricos maternos en el segundo trimestre se aumentan la detección de cromosopatías?

Objetivos

Objetivo general

Comparar los hallazgos ecográficos con los del triple test como métodos de tamizaje para diagnóstico prenatal en mujeres de alto riesgo.

Objetivos específicos

1. Determinar con que frecuencia se diagnóstica por tamizaje ecográfico cromosopatías.
2. Establecer la efectividad del triple test en el segundo trimestre de embarazo para el screening de cromosopatías.
3. Correlacionar los diagnósticos ecográficos prenatales con el neonato.

Metodología

Tipo de Estudio: prospectivo, observacional, longitudinal.

Universo: total de pacientes embarazadas examinadas en el área de consulta externa del área materno infantil del hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo", del IESS, Guayaquil - Ecuador.

Muestra: pacientes gestantes escogidas al azar con 35 años o más de edad, en el área materno infantil del hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo", que durante el período establecido cumplan con los siguientes criterios.

Criterios de Inclusión:

- Afiliadas al IESS
- Previo consentimiento informado
- Gestantes iguales o mayores a 35 años
- 11-14 semanas de gestación.

Criterios de Exclusión:

- No Afiliadas al IESS
- Pacientes que no quisieron colaborar con el estudio.
- Gestantes > 14 SG

Procedimientos

El estudio fue realizado en el área materno infantil del hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” entre diciembre 2006 y mayo del 2007, en aquellas pacientes que cursaban entre las 11 – 14 semanas de gestación; fueron escogidas al azar pacientes de 35 años o más que colaboraron con la investigación.

La Investigación se empezó a las 11 – 14 semanas de gestación, que se les realizó tamizaje ecográfico para cromosopatías. Este examen fue realizado por la ecografista de planta quien les repitió el examen entre las 18 y 20 semanas por el mismo médico. A las 15 - 20 semanas se realizó el estudio bioquímico (triple test) en el Laboratorio Medilabsa; este examen consiste en la determinación de estriol materno, fracción libre de la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica y alfa feto proteína relacionándolos con el peso materno, raza, presencia o no de diabetes, si es o no fumadora. Las pacientes continuaron en control prenatal hasta la terminación de su embarazo.

Definición y operacionalización de las variables

Variable general	Variable intermedia	Indicadores
Estado fetal	Marcador ecosonográfico de 11 – 14 semanas de gestación.	Translucencia nucal
Estado fetal	Marcador ecosonográfico de 11 – 14 semanas de gestación.	Hueso nasal
Estado fetal	Marcador ecosonográfico de 11 – 14 semanas de gestación.	Ductus venoso
Estado fetal	Marcador ecosonográfico de 11 – 14 semanas de gestación.	Malformaciones asociadas:

		<ul style="list-style-type: none"> • Higroma quístico • Hidrops fetal • Defectos del tubo neural • Cardíacas, renales, defectos de la pared abdominal
Estado fetal	Triple test	Marcador bioquímico de 15 – 20 semanas de gestación. Alfa fetoproteína (AFP)
Estado fetal	Triple test	Marcador bioquímico de 15 – 20 semanas de gestación. Estriol no conjugado (uE3)
Estado fetal	Triple test	Marcador bioquímico de 15 – 20 semanas de gestación. Gonadotropina coriónica humana (hCG)
Estado fetal	Marcador ecosonográfico 18 – 22 semanas de gestación	Engrosamiento nucal.
Estado fetal	Marcador ecosonográfico 18 – 22 semanas de gestación	Hiperecogenicidad intestinal
Estado fetal	Marcador ecosonográfico 18 – 22 semanas de gestación	Malformaciones Asociadas <ul style="list-style-type: none"> • Atresia duodenal • Quistes del plexo coroideo.

Fuente: the South Australian Maternal Serum Antenatal Screening Programme, Women’s and Children’s Hospital, North Adelaide 5006.

Procesamiento de la información

Los resultados obtenidos serán registrados en formulario desarrollado para el efecto. La base de datos será ingresada a excell para la elaboración de tablas y gráficos, luego procesada en minitab 15 statistical software.

Resultados

Para la realización del presente estudio se tomó como muestra 31 pacientes que cumplían con los

critérios de inclusión establecidos, de las cuales se obtuvo los siguientes resultados, tabla 1.

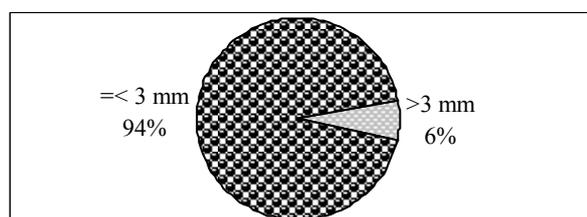
Tabla 1
Edad materna

	Edad
Promedio	38.9
Mediana	38
Moda	36
Max	47
Min	35

Fuente: área materno infantil, hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo".

La edad materna promedio fue 38 años con 9 meses, con un mínimo de 35 años y máximo de 47 años, lo que corrobora, lo propuesto en la bibliografía revisada, es decir que la edad materna avanzada (= 35 años) predispone a la no disyunción cromosómica y por tal motivo se asocia al nacimiento de niños con cromosopatías (particularmente trisomías 21, 18 y 13). Gráfico 1.

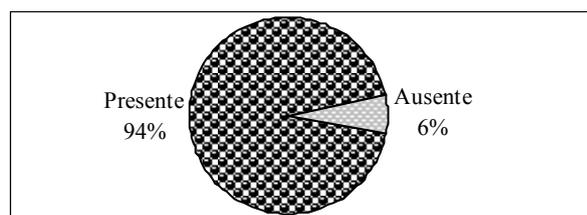
Gráfico 1
Translucencia nucal



Marcadores ecográficos 11-14 semanas de gestación.
Fuente: Departamento de ecografía, hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo".

En el gráfico 1 se ilustra el porcentaje de las 31 pacientes, que cursaban entre 11 – 14 SG, en los resultados de la ecografía el 2 (6%) presentaron translucencia nucal > 3 mm, 29 (94%) presentaron translucencia nucal < 3 mm. De acuerdo a la literatura, la translucencia nucal es el mejor marcador ultrasonográfico aislado para el rastreo de trisomía 21. Gráfico 2.

Gráfico 2
Huesos nasales

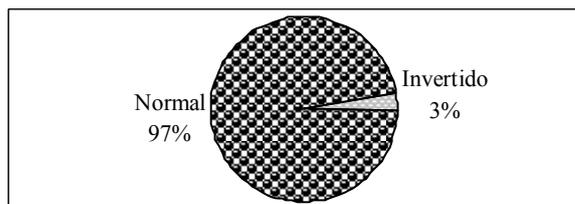


Fuente: Departamento de ecografía, hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo".

Durante el tamizaje ecográfico a las 11 – 14 SG se reportó la ausencia de hueso nasal 2 pacientes (6%) en ambos fetos que reportaron TN \geq a 3 mm, lo que coincide con lo propuesto en 1866 por Langdon Down quien observó que una característica común de los pacientes con trisomía 21 era una hipoplasia o ausencia de la nariz.

Gráfico 3.

Gráfico 3
Ductus venoso



Fuente: Departamento de Ecografía del hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo".

De los dos pacientes que presentaron translucencia nucal aumentada y hueso nasal ausente un feto fue portador de ductus venoso invertido, 30(97%) este flujo anormal del ductus se asocia a anomalías cromosómicas, cardiopatías y resultados perinatales adversos. Tablas 2 y 3.

Tabla 2

Malformaciones asociadas	
Ausente	100%

Fuente: Departamento de ecografía del hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo", IESS, Guayaquil.

Tabla 3
Triple test

AFP	uE3	Hcg	AFP MoM	uE3 MoM	hCG MoM
16.3	1.9	39824	0.45	0.68	4.44
34	4.84	347000	0.77	0.75	2.8

Múltiplos de la media.

Fuente: laboratorios Medilabsa.

Valores de cada marcador bioquímico (AFP; uE3, hCG) y corregidos mediante el método prisca (MoM) relacionando el peso materno, raza, presencia o no de diabetes, si es o no fumadora de los pacientes que fueron portadores de síndrome de down. Tabla 4.

Tabla 4

Paciente	Riesgo por edad	Riesgo triple test	Edad materna
1	1:50	1:167	39
2	1:55	1:50	43
3	1:81	1:331	36
4	1:49	1:30	45
5	1:33	1:221	44

Fuente: laboratorios Medilabsa.

Comparación de cribado combinado (ecográfico y bioquímico) de cromosopatías en el primer y segundo trimestre de gestación en el hospital “Teodoro Maldonado Carbo”, Guayaquil – Ecuador.

El presente cuadro estima el riesgo de triple test para escrutinio de síndrome de Down, relacionándolo con el riesgo por la edad materna, el corte del mismo fue 1:376, de los cuales los pacientes portadores de trisomía 21, presentaban un riesgo para triple test mayor al riesgo proporcionado por la edad materna. Tabla 5 y gráfico 4.

Tabla 5

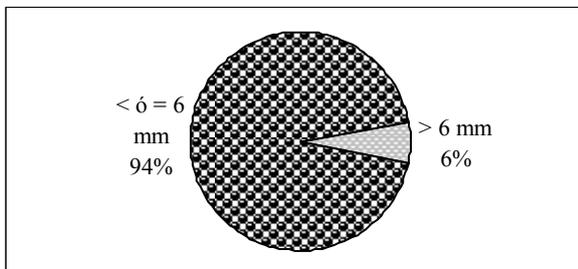
Pacientes que presentaron riesgo DTN	Porcentaje
1	3.22%

Resultados del triple test para defectos del tubo neural.

Fuente: laboratorios Medilabsa

Gráfico 4

Marcadores ecográficos 18-22 semanas



Fuente: Departamento de ecografía, hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”, IESS, Guayaquil.

Para confirmación de los resultados obtenidos en el screening ecográfico del primer trimestre, se procedió a realizar ecografía del segundo trimestre donde los mismos pacientes que presentaron una TN aumentada, a las 18-22 SG presentaron un pliegue nucal $> \leq 6$ mm. Tabla 6, gráfico 5 y 6.

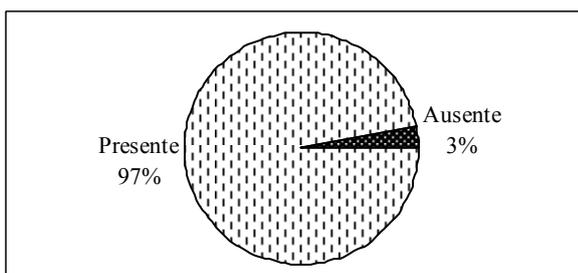
Tabla 6

Hiperecogenicidad intestinal	
Ausente	100%

Malformaciones asociadas.

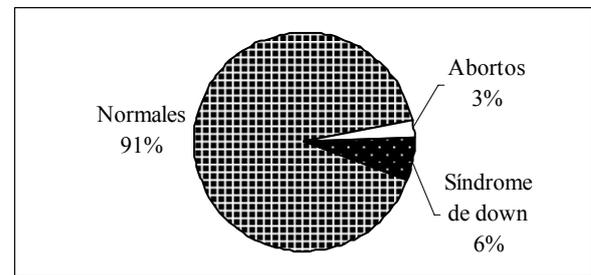
Fuente: Departamento de ecografía del hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” IESS, Guayaquil.

Gráfico 5



Fuente: Departamento de ecografía, hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”, IESS, Guayaquil.

Gráfico 6
Porcentaje de los resultados obtenidos



Fuente: Área materno infantil, hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”.

Para la realización del presente estudio se tomó como muestra 31 pacientes de los cuáles los productos obtenidos fueron dos que presentaron síndrome de down (6%); ambos de sexo masculino; uno de ellos presentó comunicación interauricular, y atresia duodenal; una paciente tuvo pérdida espontánea a las 16.4 SG, (3%); los demás pacientes tuvieron productos normales (91%). Tabla 7.

Tabla 7

Marcadores bioquímicos y ecográficos de las pacientes que tuvieron productos con síndrome de Down

TN	Ductus venoso	Hueso nasal	Riesgo trisomía 21	Riesgo por edad	Edad materna	Pliegue nucal	Atresia duodenal
3.4 mm	Norma	Ausente	1:50 por encima del corte	1:55	43	6 mm	Ausente
3.2 mm	Invertido	Ausente	1:30 por encima del corte	1:49	45	6.2 mm	Presente

Fuente: Departamento de ecografía, hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo, IESS; Laboratorio Medilabsa.

El cuadro muestra los resultados obtenidos en el screening del primer y segundo trimestre de gestación para el diagnóstico de cromosopatías.

Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo triple test. Tabla 8.

Tabla 8

Sensibilidad	100 %
Especificidad	89,66 %

Fuente: laboratorio Medilabsa.

Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de translucencia nucal. Tabla 9.

Tabla 9

Sensibilidad	100%
Especificidad	89,66%

Fuente: laboratorio Medilabsa.

Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de huesos nasales. Tabla 10.

Tabla 10

Sensibilidad	66%
Especificidad	100 %

Fuente: laboratorio Medilabsa.

Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo para el pliegue nucal. Tabla 11.

Tabla 11

Sensibilidad	100%
Especificidad	89,66%

Fuente: laboratorio Medilabsa.

Discusión

En el presente estudio se tomó una muestra de 31 pacientes de los cuales 6%, (n=2), presentaron síndrome de Down, 3% (n=1); abortó espontáneamente a la 16,4 SG, 91% (n=28), grupo restante no presentó resultados portadores de cromosomopatías. A pesar de una muestra pequeña se reportaron 2 neonatos portadores de síndrome de Down de los 31.

Durante el screening ecográfico realizado a las 11-14 SG, se observó la presencia de TN > 3mm en ambos productos portadores de trisomía 21, 6% (n=2), 94% (n=29) TN < ó = 3 mm. Sin duda la medición de la TN ha sido el factor más importante que ha permitido la búsqueda de fetos con riesgo de anomalías cromosómicas en el primer trimestre¹⁶. Este estudio demostró una sensibilidad de 100%, valor predictivo negativo 100%, lo que contradice lo propuesto por Nicolaides y Colaboradores quien manifiesta en su estudio una sensibilidad de 90% para la medición de TN. Algunas críticas mencionan que el aumento en la sensibilidad a esta edad gestacional, está dado por los fetos afectados que se perderán en cuanto avance el embarazo¹⁷.

Lo que corrobora la presencia de la medida de TN 2,9 mm. En el feto abortado en el primer trimestre. Al examinar los huesos nasales mediante el screening ecográfico a las 11-14 semanas de gestación se demostró: 6.45% (n=2), ausencia de hueso nasal y, 94% (n=29) presencia de hueso nasal. Los 2 fetos portadores de síndrome de Down presentaron ausencia de huesos nasales; en este estudio obtuvimos una sensibilidad de 66%, valor predictivo negativo 96%, contrario de lo propuesto por otros estudios que proponen la ausencia del hueso nasal en un 73% de fetos con síndrome de Down y en solo un 0.5% de los que presentaban un cariotipo normal¹⁸. Como podemos ver de los 2 pacientes con trisomía 21, uno de ellos presenta ductus venoso invertido, que confirma la asociación de malformaciones cardíacas con aumento de translucencia nucal¹⁹.

Los valores de los marcadores bioquímicos (AFP; uE3, hCG MoM) aislados de los neonatos que presentaron síndrome de down fueron: El primer feto: AFP MoM 0.45, uE3 MoM 0,68; hCG MoM de 4.44 , y el segundo feto presentó valores de: AFP MoM: 0.77, uE3 MoM: 0.75, hCG MoM 2.8, el primero presentó valores similares a lo propuesto por la literatura mundial AFP MoM <0.5; uE3 MoM < 0.5; hCG MoM > 2.5;²⁰ sin embargo los valores del segundo feto poseen diferencias significativas; puede ser por el análisis aislado de los marcadores por lo que se deben de estudiar en conjunto para aumentar el índice de detección de trisomía 21²¹.

En el screening bioquímico de cromosomopatías a las 15-20 semanas de gestación, se detectaron 5 casos con riesgo para trisomía 21 por encima del corte (1:376)²² de los cuales, 2 fueron positivos para síndrome de Down, proporcionando una sensibilidad de 100%, lo que refuta la sensibilidad (60 – 70 %) proporcionada por Knight y col. 1992. Durante el cribaje ecográfico a las 18-22 semanas de gestación se confirmó que los fetos portadores de una translucencia nucal mayor a 3mm a las 11-14 semanas, presentaban un pliegue superior a 6mm, lo que determina como marcador mayor²³ en este período de gestación la presencia de trisomía 21. Al combinar las dos pruebas de tamizaje durante el primer y segundo trimestre de gestación aumenta la detección para aneuploidías²⁴, ratificando lo formulado por estudios retrospectivos obteniendo tasas de detección de 90 y 80%, para una tasa de falsos positivos del 5%²⁵.

Conclusiones

1. La medida de la TN del feto a las 11-14 semanas de gestación presenta una sensibilidad de 100%; por tanto la capacidad del test para detectar la enfermedad es elevada.
2. La Ausencia de huesos nasales en los fetos portadores de trisomía 21 demostró una sensibilidad de 66%, valor predictivo Negativo 96%.
3. El triple test a las 15 – 20 semanas de gestación presentó una sensibilidad de 100%.
4. La ecografía para cribaje de cromosopatías a las 18 -22 semanas de gestación presenta una alta sensibilidad.
5. Los resultados confirman la eficacia del cribado ecográfico a las 11 – 14 semanas y el cribado sérico materno realizado a la 15 – 20 semanas de gestación para las anomalías cromosómicas fetales.
6. Concluyo: combinado ambos tamizajes (realizados en el primer y segundo trimestre) para el diagnóstico de cromosopatías se presenta mejor un perfil de eficacia, seguridad y costo-eficiencia. Mediante ambos métodos no invasivos, inocuos, sin riesgos para el binomio madre – feto, poseen una amplia aplicación clínica.

Referencias bibliográficas

1. Bonthron D, FitzPatrick D, Porteous M, Trainer A. Chromosome Abnormalities in: Clinical Genetics. A case-based approach. 1st Ed. London WB Saunders pp22-26. 1998.
2. Snijders R, Sebire N, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational-age specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther*; 10: 356-67. 1995.
3. Brambati B, Tului L, Bonacchi I, Shrimanker K, Susuki Y, Grudzinskas J. Serum PAPP-A and free beta-hGC are first trimester screening markers for Down syndrome. *Prenat Diagn*; 14: 1043-7. 1994.
4. Nicolaides KH, Sebire N, Snijders R. Nuchal translucency and chromosomal defects in: The 11-14 week scan. The diagnosis of fetal abnormalities. Diploma in fetal medicine series Ed. KH Nicolaides. 1st Ed. London the Parthenon Publishing Group pp 3-65. 1999.
5. 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*; 5: 161-3. 1995.
6. Nicolaides KH. Screening for fetal chromosomal abnormalities: need to change the rules. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 4: 353-4. 1994.
7. Lacassie Y. Síndrome y malformaciones en Pediatría de J. Maneghello .Public Medit. 1398 .- 1404.
8. M Bueno avances en genética humana del genotipo del gen. *Anales de Pediatría ponencias*. Junio: 65-67, 1994.
9. Snidjers R, Nicolaides K. Ultrasound markers for fetal chromosomal defects. In Nicolaides, K (ed.) *Frontiers in fetal medicine series*. The Parthenon Publishing Group. London, 1996.
10. Nicolaides K.Snidjers R, Gosden C et al. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet Vol*. 340: Sep. 19, 1992.
11. Bencerraf B. Sonographic Diagnosis of Syndromes of The fetus. In *Sonography in Obstetrics a Gynecology*. Fleischer A, Manning F, Jeanty P, Romero R (Eds.). Appleton & Lange, Fifth edition, 1996.
12. Martínez JM, Echevarría M, Borrell A, Puerto B, Ojuel J, Fortuny A. Fetal heart rate and nuchal translucency in detecting chromosomal abnormalities other than Down syndrome. *Obstet Gynecol*; 92(1):68-71. 1998.
13. 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*; 304:867-9. 1992.

14. Puerto B, Martínez J. Sonographic and haemodynamic screening of aneuploidies. In Pellicer A, Simon C. (eds.) Prenatal Diagnosis. Cuadernos de medicina reproductiva. Panamericana. Vol. 7. N° 1: 79-101. 2001.
15. Gross S, Bombard A. Muestreo del feto aneuploide. In Perry K, Roberts W. Uso de la ultrasonografía en la práctica obstétrica General. Clin Obstet Gynecol; 3: 547-67. 1998.
16. Parra J, Salamero F. Indicadores Ecograficos de Cromosomopatía. In Bajo Arenas J. (ed.) Ultrasonografía Obstétrica. Marban; 117-37. 1998.
17. Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. J Med Genet; 35(3): 222-4. 1998.
18. Brambati B, Macintosh MCM, Teisner B et al. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal karyotype. Br J Obstet Gynecol; 100:324-6. 1993.
19. Bray I, Wright DE, Davies C, Hook EB. Joint estimation of Down syndrome risk and ascertainment rates. A metanalysis of nine published data sets. Prenatal Diagn; 18:9-20. 1998.
20. Szab J, Gellen J Szemer G. "First - trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over under 35 years old" Ultrasound obstetric gynecol; 5: 161-3. 1995.
21. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. BJOG; 109:667-76. 2002.
22. Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. Clin Lectures and Reports, London Hospital; 3:259-62. 1866.
23. Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. Prenat Diagn; 14:729-38. 1994.
24. Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. SMFM 2004.
25. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol; 191:45-67. 2004.

Dra. Shirley Catalina Franco Moncayo
Teléfonos: 593-04-2246718; 097688773
Correo electrónico: shirleyfranco_2211@hotmail.com
Fecha de presentación: 30 de abril de 2008
Fecha de publicación: 30 de junio de 2008
Traducido por: Dr. Gonzalo Clavijo.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL