



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**MARCADORES ULTRASONOGRÁFICOS FETALES EN  
CROMOSOMOPATÍAS  
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL 2014-2015**

**PRESENTADA POR  
 AMADEO SÁNCHEZ GÓNGORA**

**ASESOR  
LUIS SANDRO FLORIÁN TUTAYA**

**TESIS  
PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO  
EN MEDICINA CON MENCIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**LIMA – PERÚ  
2016**



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada**  
**CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**MARCADORES ULTRASONOGRÁFICOS FETALES EN  
CROMOSOMOPATÍAS  
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL  
2014-2015**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO  
EN MEDICINA CON MENCIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTADO POR**

**AMADEO SÁNCHEZ GÓNGORA**

**ASESOR**

**MGTR. LUIS SANDRO FLORIÁN TUTAYA**

**LIMA, PERÚ**

**2016**

## **JURADO**

**Presidente:** Manuel Loayza Alarico, doctor en Salud Pública

**Miembro:** Rosa García Lara, maestra en Educación

**Miembro:** Zoel Huatuco Collantes, magíster en Políticas y Planificación en Salud

### **A mis padres**

Dadila y Amadeo, porque supieron guiarme con amor por los difíciles caminos en la vida; enseñándome el respeto y los valores que he aplicado en cada uno de mis actos, así como también por inculcarme la perseverancia y seguir adelante cuando las cosas parecen difíciles de lograr.

### **A mis amigos**

Irma Teresa y Fressia, por su desinteresado apoyo en la realización del presente trabajo. Para ambas mi más sincero reconocimiento por demostrarme que la amistad es incondicional.

Finalmente, a los maestros, que imprimieron en cada momento de nuestra formación universitaria sus conceptos y experiencia que se ven reflejadas en esta tesis.

## **Agradecimiento**

Un agradecimiento sincero a mi amigo y colega Elías Alexis Valladares, por sus valiosos consejos, por sus conocimientos, dedicación y paciencia para inculcar en mí, el espíritu de la investigación.

A Brigitte, por brindarme su comprensión y apreciar el esfuerzo realizado para la culminación de este anhelo.

A mi hijo, Liam Alessandro Amadeo, quien me regaló los momentos más bellos durante la realización de mi tesis con sus tiernos gestos y sonrisas, cual angelito, dándome fuerza para lograr el objetivo.

## ÍNDICE

	Pág.
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Resumen	vi
Abstract	vii
<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO</b>	3
1.1 Antecedentes	3
1.2 Bases teóricas	6
1.3 Definiciones de términos básicos	8
<b>CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	10
2.1 Hipótesis	10
2.2 Variables y su operacionalización	10
<b>CAPÍTULO III. METODOLOGÍA</b>	12
3.1 Tipo y diseño	12
3.2 Diseño muestral: población universo, tamaño de muestra, muestreo o selección de la muestra	13
3.3 Procedimientos de recolección de datos	13
3.4 Procesamiento y análisis de los datos	14
3.5 Aspectos éticos	16
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS</b>	17
<b>CAPÍTULO V: DISCUSIÓN</b>	26
<b>CONCLUSIONES</b>	30
<b>RECOMENDACIONES</b>	31
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	
<b>ANEXOS:</b>	
ANEXO 1: Ficha de recolección de datos	

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la utilidad de los marcadores ultrasonográficos entre las semanas 11<sup>+0</sup> – 13<sup>+6</sup> de embarazo para predecir cromosomopatías en gestaciones únicas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima – Perú entre el 01 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2015.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico de tipo validez de prueba diagnóstica.

**Resultados:** Se estudió 413 pacientes a quienes se les realizó evaluación ultrasonográfica entre las 11<sup>+0</sup> – 13<sup>+6</sup> semanas de gestación. El 6,3% (n = 26) de gestantes tuvo translucencia nucal aumentada (> 2.5mm) y esto aumentó en 3,24 (IC al 95%: 1,82 – 5,77; p < 0,001) veces el riesgo de Síndrome de Down, mientras el 3,6% (n = 15) de gestantes tuvo hipoplasia/ausencia del hueso nasal lo que aumentó en 4,91 (IC al 95%: 1,79 – 13,51; p < 0,001) veces el riesgo de trisomía 21. La curva ROC para la translucencia nucal tuvo una capacidad de predicción estadísticamente significativa (área = 0,98; IC 95%: 0,97 - 0,99) para el síndrome de Down. Un valor de translucencia de 3,05mm se consideró como el punto de corte óptimo por encima del cual se puede predecir síndrome de Down. No se registraron casos de ductus venoso con onda a reversa o ángulo facial > 90°.

**Conclusiones:** La medición de la translucencia nucal y la hipoplasia / ausencia del hueso nasal evaluadas por ultrasonografía entre las 11<sup>+0</sup> – 13<sup>+6</sup> semanas de embarazo predicen en forma confiable el síndrome de Down en gestaciones únicas.

**Palabras clave:** Marcadores, ultrasonografía, cromosomopatías.



## ABSTRACT

**Objective:** To determine the usefulness of ultrasonographic markers between 11<sup>+0</sup> - 13<sup>+6</sup> weeks of gestation in the prediction of chromosomal abnormalities in single gestations at the National Maternal Perinatal Institute of Lima - Peru between January 1, 2014 and 31 December 2015.

**Material and methods:** We carried out an observational, retrospective, cross-sectional, analytical study of the validity of a diagnostic test.

**Results:** It was studied 413 patients who underwent ultrasonographic evaluation between 11<sup>+0</sup> - 13<sup>+6</sup> weeks of gestation. 6.3% (n = 26) of pregnant women had increased nuchal translucency (> 2.5mm) and this increased by 3.24 (95% CI: 1.82 - 5.77, p <0.001) times the risk of Down syndrome, while 3.6% (n = 15) of pregnant women had hypoplasia / absence of nasal bone, which increased in 4.91 (95% CI: 1.79 - 13.51; p <0.001) fold the risk of Down syndrome. The ROC curve of nuchal translucency had a statistically significant predictive capacity (area under the curve = 0.98; 95% CI: 0.97 - 0.99) for Down syndrome. A translucency value of 3.05mm was considered as the optimal cutoff point above which Down's syndrome can be predicted. There were no cases of venous duct with reverse wave or facial angle > 90 °.

**Conclusions:** Measurement of nuchal translucency and hypoplasia/ absence of the nasal bone evaluated by ultrasonography between 11<sup>+0</sup> - 13<sup>+6</sup> weeks of gestation reliably predict Down syndrome in single gestations.

**Keywords:** Markers, ultrasonography, chromosomopathies.

## INTRODUCCIÓN

La asociación entre cromosomopatías y malformaciones, fundamenta que un porcentaje elevado de fetos que no tienen un cariotipo anormal se puedan identificar en un estudio sonográfico. Un examen ecográfico nos permite evaluar la anatomía fetal, pero también nos permite evaluar la presencia de marcadores ecográficos de anomalías cromosómicas o cromosomopatías.

Las cromosomopatías son causa frecuente de mortalidad prenatal y discapacidad intelectual en la infancia por lo que se busca herramientas que permitan la identificación de gestantes en alto riesgo para desarrollar estos trastornos. La detección temprana de las cromosomopatías permite determinar un riesgo diferente para cada paciente, facilitando al ginecoobstetra la oportunidad de interpretar ese riesgo y brindar a los padres un asesoramiento objetivo sobre las diferentes opciones de manejo.

Entre las 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> semanas de gestación, la tasa de detección de anomalías congénitas es de 23%, aunque algunos estudios reportan sensibilidades de hasta el 50%. No obstante, en la ex – Maternidad de Lima (Instituto Nacional Materno Perinatal) se desconoce la tasa de detección de anomalías cromosómicas mediante ultrasonido en la población de gestantes entre las 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> semanas

La falta de una información precisa de la tasa de detección de las anomalías cromosómicas en la institución no permitirá una adecuada planificación y programación de los recursos necesarios para el diagnóstico y manejo de esos casos, como procedimientos invasivos (biopsia de vellosidades coriales y su

correspondiente estudio genético), uso de ecocardiografía y capacitación del personal.

Para el presente estudio el problema fue: ¿Cuál es la utilidad de los marcadores ultrasonográficos entre las 11<sup>+0</sup> – 13<sup>+6</sup> semanas de embarazo para predecir cromosomopatías en gestaciones únicas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima durante el período del 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2015? y su objetivo general determinar la utilidad de los marcadores ultrasonográficos entre las 11<sup>+0</sup> – 13<sup>+6</sup> semanas de embarazo para predecir cromosomopatías en gestaciones únicas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima durante el período del 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2015.

## CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

### 1.1 Antecedentes de la investigación

Jou *et al.*<sup>1</sup> llevaron a cabo un estudio para evaluar la eficacia de la medición de la sonolucencia nucal en el tamizaje de la trisomía 21 en 1,249 fetos entre las 9-14 semanas de gestación. Usaron dos diferentes puntos de corte para el despistaje, un punto fijo de por lo menos 2.5 mm y otro relacionado con la longitud cráneo-caudal (LCC). Se consideró como fetos en alto riesgo de síndrome de Down aquellos con una medición en el percentil 95. Tres con translucencia nucal de 2.1 mm, 2.7 mm, y 4.0 mm presentaron síndrome de Down. Ambos métodos tuvieron una sensibilidad del 66.7%. Sin embargo, el uso de punto de corte relacionado con la LCC tuvo dos ventajas, una mayor especificidad (95.5% vs 93.8%) y un patrón de distribución más razonable para el tamizaje. Concluyeron que la medida de la translucencia nucal es una potencial herramienta para el despistaje del síndrome de Down en el primer trimestre y el uso de los puntos de corte relacionados con la LCC es más razonable.

Routi *et al.*<sup>2</sup> reportaron que en el primer trimestre del embarazo la translucencia nucal es el marcador básico de elección, no solo para descartar alteraciones cromosómicas, sino también por su asociación en fetos con cariotipo normal con una mayor probabilidad de presentar malformaciones, principalmente cardíacas. Concluyen que la valoración ideal del riesgo debe considerar la presencia de otros factores; como, los antecedentes familiares, la edad de la madre y los marcadores bioquímicos.

Has *et al.*<sup>3</sup> realizaron un estudio para evaluar la contribución del hueso nasal en el primer trimestre en la evaluación del despistaje del síndrome de Down. Entre los 1,807 fetos estudiados, 9 tuvieron trisomía 21. La prevalencia de ausencia de hueso nasal fue 0,39% en fetos cromosómicamente normales y 33,3% en fetos con síndrome de Down. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la ausencia del hueso nasal para trisomía 21 fue 33,3%, 99,6%, 30% y 99,7%; respectivamente. Concluyeron que la ausencia de hueso nasal tuvo una alta tasa de detección para la trisomía 21 en el despistaje durante el primer trimestre y la presencia del hueso nasal disminuiría potencialmente la necesidad de procedimientos invasivos.

Saucedo *et al.*<sup>4</sup> realizaron un estudio con el objetivo de estimar la sensibilidad de la medición de la translucencia nucal y compararla con el *screening* sérico del segundo trimestre usando una base de datos poblacionales y evaluar el efecto de la medición de la translucencia nucal sobre la edad gestacional al diagnóstico prenatal del síndrome de Down y el término del embarazo. Concluyeron que el principal efecto de una translucencia nucal incrementada fue un importante aumento en la identificación precoz del riesgo de la trisomía 21, principalmente en mujeres jóvenes, representando una ventaja importante porque varios estudios han demostrado que las gestantes prefieren un diagnóstico precoz del síndrome de Down.

Nazario *et al.*<sup>5</sup> señalaron que la evaluación ultrasonográfica del primer trimestre representa en la actualidad uno de los estudios fundamentales en el manejo obstétrico. Es uno de los mejores ejemplos de despistaje en medicina mediante el

cálculo del riesgo de cromosopatías y sumado a otras condiciones clínicas y obstétricas, se convierte en un potencial predictor de riesgo importante.

González *et al.*<sup>6</sup> realizaron un estudio con 29,334 gestantes para evaluar los resultados de medir la translucencia nucal por ecografía en el primer trimestre del embarazo como marcador de alteraciones cromosómicas. Encontraron que en 71 fetos con translucencia nucal incrementada, se confirmaron siete casos de cromosopatías, lo que brindó 14,6 % de sensibilidad; 99,8 % de especificidad, 18,4 % de valor predictivo positivo y negativo de 99,9 %. Las tasas de falsos positivos fueron muy bajas. Concluyeron que la elevada especificidad de la translucencia nucal la sitúa como un buen marcador temprano de riesgo de alteraciones cromosómicas, principalmente trisomía 18 y síndrome de Down, disminuyendo la indicación de procedimientos obstétricos invasivos y mejorando la detección de defectos fetales.

Varela *et al.*<sup>7</sup> realizaron un estudio descriptivo transversal en gestantes durante los años 2012 a 2014 con el objetivo de describir la utilidad de los marcadores ultrasonográficos en el período fetal precoz, como signos predictivos de cromosopatías. Encontraron relación entre la presencia de la translucencia nucal aumentada y la ausencia del hueso nasal con los resultados del estudio citogenético. La trisomía 21 fue la cromosopatía más frecuente (7,7%). Concluyeron que existe relación entre los marcadores ultrasonográficos del primer trimestre de la gestación y el diagnóstico prenatal citogenético, siendo la translucencia nucal y los quistes del plexo coroideo los signos sonográficos más frecuentes.

## 1.2 Bases teóricas

La Translucencia Nucal fetal (TN) es un acúmulo líquido a nivel del tejido celular subcutáneo de la nuca del feto la que puede o no ser tabicada y comprometer a todo el feto. Se observa en el primer trimestre de la gestación y al ultrasonido se visualiza como un área sonolúcida. Su medida se puede realizar por vía vaginal o transabdominal y debe obtenerse una imagen en corte longitudinal (sagital) del feto en posición neutra, con gran aumento que incluya cabeza y tórax superior. Los cálipers se colocan en el borde interno de la sonolucencia (entre la piel y el tejido blando de la columna vertebral y), midiendo el área más gruesa perpendicular a la longitud del cuerpo del feto; debiendo existir una separación entre amnios y la piel del feto. Se recomienda realizar varias mediciones, y para el análisis se considera el mayor grosor <sup>8</sup>.

La medición de la translucencia nucal fetal se realiza entre las semanas 11<sup>+0</sup> – 13<sup>+6</sup> según la fecha de la última menstruación; si no existe esta información, debe hacerse cuando la longitud cráneo-caudal (LCC) mida entre 45 y 84 mm<sup>9,10</sup>. En este período de la gestación se observan bien mediante la ultrasonografía otras malformaciones como la anencefalia y acrania, se visualiza el corte de 4 cámaras del corazón y la vejiga; asimismo en ese período se puede realizar la biopsia de vellosidades coriales y es menos peligrosa la evacuación uterina<sup>11</sup>.

Se ha descrito que la translucencia nucal se presenta en el 4,5 % de los fetos cromosómicamente normales y en el 86,1 % de las trisomías, cuando se midió entre 10-13 semanas de gestación, considerándose como medida normal un valor menor de 3 mm<sup>12</sup>.

La translucencia nucal (TN) del feto suele aumentar con la edad gestacional (longitud cráneo-caudal o LCC). Para una determinada LCC, la medición de la TN tiene una relación directamente proporcional con el riesgo de aneuploidias.

Conforme incrementa la edad gestacional, la translucencia nucal aumenta. La translucencia nucal sigue una distribución normal. Según la *Fetal Medicine Foundation*, se considera que la TN está aumentada de acuerdo a los siguientes valores: a) Mayor o igual de 2.3 mm para LCR entre 45 - 55mm; b) Mayor o igual de 2.5 mm para LCR entre 56-67mm; y c) Mayor o igual de 2.8 mm para LCR entre 68 - 84mm.

Pese a que en 1866 Down<sup>13</sup>, describió el hueso nasal hipoplásico en fetos con trisomía 21, la extrapolación de ese hallazgo al período prenatal se empezó a estudiar recién hace algunos años. La primera investigación observacional con 701 pacientes que tuvieron diagnóstico invasivo prenatal entre las semanas 11-14 documentó en el 73% de los fetos con síndrome de Down ausencia de hueso nasal, mientras que ese mismo hallazgo sólo se observó en el 0.5% de fetos con cariotipo normal<sup>14</sup>. Los mismos autores<sup>15</sup> después de tres años y habiendo aumentado su población a 5.851 casos, concluyeron que en mujeres caucásicas un 68.8% de los casos de trisomía 21 tienen ausencia del hueso nasal y ese hallazgo se encontró únicamente el 2.2% de fetos que presentaban cariotipo normal.

En el 60–70% de los fetos que presentan trisomía 21 no se visualiza el hueso nasal por ultrasonido entre las semanas 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup>; así como tampoco en el 2% de fetos con cariotipo normal. En casi el 80% de fetos con trisomía 21 se observa



doppler anormal del *ductus venoso*; así como en el 5% de fetos cromosómicamente normales. Asimismo, la frecuencia de otros marcadores ultrasonográficos (onfalocele, megavejiga, arteria umbilical única) aumenta en presencia de algunas cromosomopatías<sup>16</sup>.

La longitud del hueso nasal no es importante entre las semanas 11<sup>+0</sup> – 13<sup>+6</sup> y únicamente importa su ausencia o presencia<sup>17</sup>, la medida de la longitud del hueso nasal pasa a ser útil después de la semana 14. Diferentes autores<sup>18,19</sup> publicaron tablas de medidas de este marcador y su asociación con la trisomía 21. Kanellopoulos<sup>20</sup> y Senat<sup>21</sup> concluyeron que visualizar el hueso nasal a las 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> semanas no incrementa más tiempo a la evaluación, las variaciones son mínimas y se requiere de recursos humanos competentes y su uso rutinario exige adiestramiento y evaluaciones de control de calidad. Cicero *et al.*<sup>22</sup> concluyeron que es necesario un mínimo de 80 evaluaciones supervisadas por personal calificado para obtener la competencia certificada en valoración del hueso nasal.

Se ha visto que el hueso nasal es un marcador que no depende de la edad materna, de los niveles de  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A ni de la translucencia nual. Por lo mismo, puede usarse conjuntamente con dichas pruebas y al considerarlas todas, la sensibilidad para la detección de síndrome de Down incrementa hasta un 97% (con falsos positivos del 5%).<sup>23</sup>

### **1.3 Definición de términos básicos**

**Translucencia nual:** Representa el grosor del tejido celular subcutáneo normal del feto entre la columna vertebral y la piel que aparece compuesto de líquido y es eco negativo y es observada entre las 10 a 14 semanas de embarazo.

**Hueso nasal ausente:** Profundidad de la raíz nasal anormalmente pequeña o ausente. Su valoración es cualitativa, se realiza en un corte ecográfico determinado.

**Ductus venoso:** El ductus venoso es un vaso pequeño de la porción final de la vena umbilical que conecta con la vena cava inferior y es valorado ecográficamente durante el embarazo.

## **CAPÍTULO II: HIPOTESIS Y VARIABLES**

### **2.1 Formulación de la hipótesis**

Los marcadores ultrasonográficos entre las semanas 11<sup>+0</sup> – 13<sup>+6</sup> de embarazo son útiles para predecir cromosomopatías en gestaciones únicas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima – Perú entre el 01 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2015.

### **2.2 Variables y su operacionalización**

#### **Variables**

Edad materna

Edad gestacional

Longitud craneocaudal

Antecedente de aneuploidia

Translucencia nucal

Translucencia nucal aumentada

Hueso nasal ausente / hipoplásico

Onda a negativa del ductus venoso

Angulo facial > 90°

## Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Tipo	Escala de medición	Técnica de recolección de datos	Indicador categoría
<b>Presencia de cromosomopatías</b>	Alteración en la composición cromosómica de un individuo.	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de información contenida en las historias clínicas	0. No 1. Sí
<b>Translucencia nugal</b>	Grosor del tejido celular subcutáneo normal del feto entre la columna vertebral y la piel que aparece compuesto de líquido y es econegativo y se observa entre las 10 a 14 semanas de embarazo	Cuantitativa	De razón	Ficha de recolección de información contenida en las historias clínicas	
<b>Translucencia nugal aumentada</b>	Medición de la translucencia nugal vía ecográfica abdominal o transvaginal mayor de 2.5 mm	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de información contenida en las historias clínicas	0. > 2.5mm 1. ≤ 2.5mm
<b>Hueso nasal ausente o hipoplásico</b>	Falta de visualización del hueso nasal o longitud del mismo menor de 2.5 mm.	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de información contenida en las historias clínicas	0. No 1. Sí
<b>Angulo facial &lt; 90°</b>	Ángulo que forman el maxilar superior y el hueso frontal. Cuando este ángulo es mayor de 90° aumenta riesgo de que ese feto tenga trisomía 21.	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de información contenida en las historias clínicas	0. No 1. Sí
<b>Onda a del ductus venoso negativa</b>	La forma de la onda tiene 3 componentes: sístole ventricular (S), diástole ventricular (D) y sístole auricular (a). Entre las semanas 11 <sup>+0</sup> -13 <sup>+6</sup> la onda "a" ausente o reversa y el flujo anormal, están asociados con cromosomopatías, cardiopatías y muerte intrauterina súbita.	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de información contenida en las historias clínicas	0. No 1. Sí
<b>Antecedente de aneuploidia</b>	El antecedente de un producto del embarazo afecto de trisomía	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de información contenida en las historias clínicas	0. No 1. Sí
<b>Edad materna</b>	Edad cronológica determinada en años	Cuantitativa	De razón	Ficha de recolección de información contenida en las historias clínicas	

## CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

### 3.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional analítico, retrospectivo, transversal, de tipo validez de prueba diagnóstica. Se confirmó postnatalmente el diagnóstico de síndrome de Down en los neonatos de las mujeres a quienes se les evaluó la presencia de marcadores ultrasonográficos de cromosomopatías entre las 11<sup>+0</sup> – 13<sup>+6</sup> semanas de gestación.

**Diseño de estudio:** No experimental.

**3.2. Diseño muestral:** Población universo, tamaño de muestra, muestreo o selección de la muestra.

**3.2.1 Población universo:** Gestaciones únicas entre las 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> semanas que acuden al Instituto Nacional Materno Perinatal de la ciudad Lima-Perú entre el 1° de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2015.

### Criterios de inclusión

Gestantes en edad fértil de 11-49 años.

Fecha de última menstruación confiable y evaluación por ultrasonografía para determinación de marcadores de cromosomopatías entre las 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> semanas de gestación.

Parto institucional con seguimiento del neonato documentado en la historia clínica correspondiente.

Gestación única.

Historia clínica disponible y con la información necesaria completa.

## **Criterios de exclusión**

Embarazo múltiple

**3.2.2 Muestra:** Según los criterios de inclusión y exclusión ingresaran al estudio quienes cumplan estos criterios.

## **Tamaño de la muestra**

No se calculó el tamaño muestral porque se trabajó con la totalidad de gestantes a quienes se les realizó la evaluación por ultrasonido para determinar la presencia de marcadores de cromosopatías entre las 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> semanas durante el período de estudio.

## **3.2.3 Selección de la muestra**

La determinación de la muestra se realizó por identificación de casos consecutivos de la base de datos del Servicio de Medicina Fetal del Instituto Nacional Materno Perinatal.

**Unidad de análisis:** Gestante a quien se le realizó la evaluación por ultrasonido para determinar la presencia de marcadores de cromosopatías entre las 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> semanas.

## **3.3 Procedimiento de recolección de datos**

Durante el estudio se empleó el método prospectivo de recolección para recabar información de las fuentes secundarias (historias clínicas materna y perinatal), registrándola en el instrumento respectivo.

## **Instrumento**

Ficha para recolección de datos.

## **Técnicas**

Revisión de historias clínicas

Se verificó que la evaluación ecográfica haya seguido los parámetros establecidos por la Fundación de Medicina Fetal de Londres para la valoración de los marcadores de cromosomopatías.

### **3.4 Procesamiento y análisis de datos**

La información se consignó en una base de datos elaborada con ayuda del programa estadístico *IBM Statistics SPSS 23.0* considerando las variables del estudio y sus indicadores. Con el mismo programa se realizó el análisis descriptivo y analítico.

En el análisis descriptivo para las variables edad materna, presencia de cromosomopatías y medición de la translucencia nugal se emplearon medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar) y se calcularon los percentiles 95, 50 y 5 para las medidas de la translucencia nugal. a prueba de Kolmogorov-Smirnov se usó para demostrar la distribución normal de ambas variables.

Para analizar las variables antecedente de aneuploidia, translucencia nugal aumentada, hueso nasal ausente o hipoplásico, ángulo facial  $< 90^\circ$  y onda a del ductus venoso negativa se empleó frecuencias y porcentajes.

## **Análisis bivariado**

Para analizar la asociación entre la translucencia nucal (variable cuantitativa) y la presencia de cromosomopatías (variable categórica), se utilizó una prueba estadística paramétrica (T de student). La prueba Chi cuadrado demostró la asociación entre la translucencia nucal aumentada como variable categórica y la presencia de trisomía 21.

Se calculó el odds ratio (OR) para medir la probabilidad de cromosomopatías para los marcadores ecográficos translucencia nucal aumentada y hueso nasal ausente o hipoplásico.

Se determinaron los índices diagnósticos: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada uno de los marcadores ecográficos para la detección de cromosomopatías.

Para identificar el punto de corte óptimo de la medición de la translucencia nucal por sobre el cual se predice síndrome de Down se usó la curva ROC (operación característica del receptor).

En el análisis multivariado se realizó un análisis de regresión logística. Asimismo, se evaluó interacción y confusión de las variables. Las variables que en el análisis bivariado fueron estadísticamente significativas pasaron por la prueba de regresión logística múltiple, considerándose un valor  $p < 0.05$  como significativo.



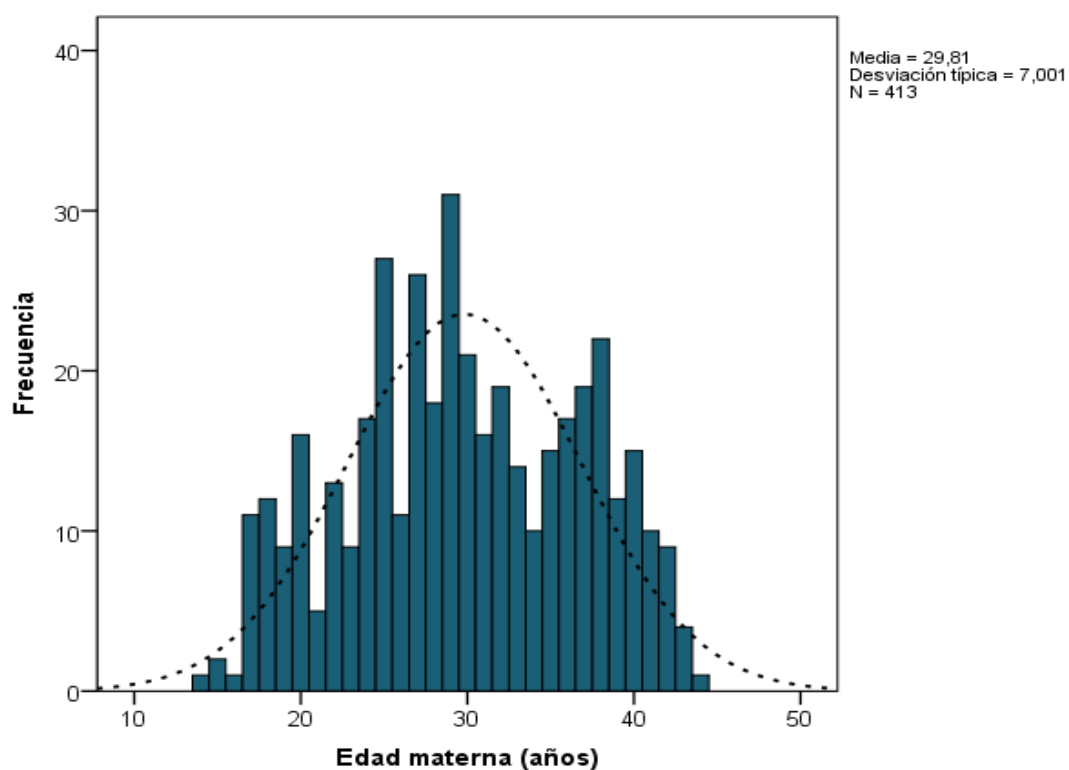
### **3.5 Aspectos éticos**

Dado que se realizó un estudio de tipo no experimental, no existieron riesgos físicos ni psicológicos, tampoco invasión de la privacidad, riesgo de muerte y/o afectación de la calidad de vida ni daños a terceros. La confidencialidad se protegió consignando un número para identificar a cada paciente, por lo cual no se registró nombres ni números de historias clínicas. Al término del estudio, éste se publicará como artículo científico y estará disponible para la población y la comunidad científica.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS

En el Servicio de Medicina Fetal del Instituto Nacional Materno Perinatal, durante el período de estudio, 413 gestantes cumplieron los criterios de inclusión.

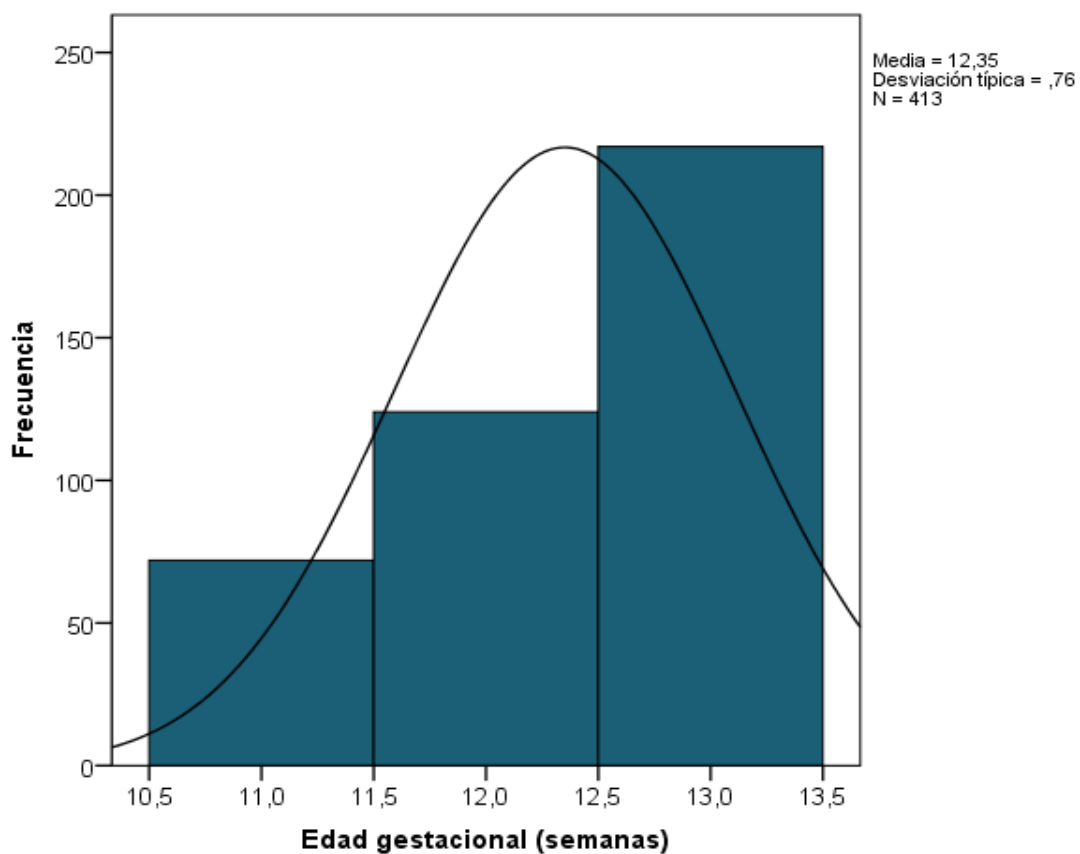
**Gráfico 1. Histograma de la edad materna de la población en estudio**  
**Instituto Nacional Materno Perinatal 2014 - 2015**



La edad media en este estudio de la población fue de 29,8 +/- 7,0 años y varió entre los 14 – 44 años, y no tuvo una distribución normal.

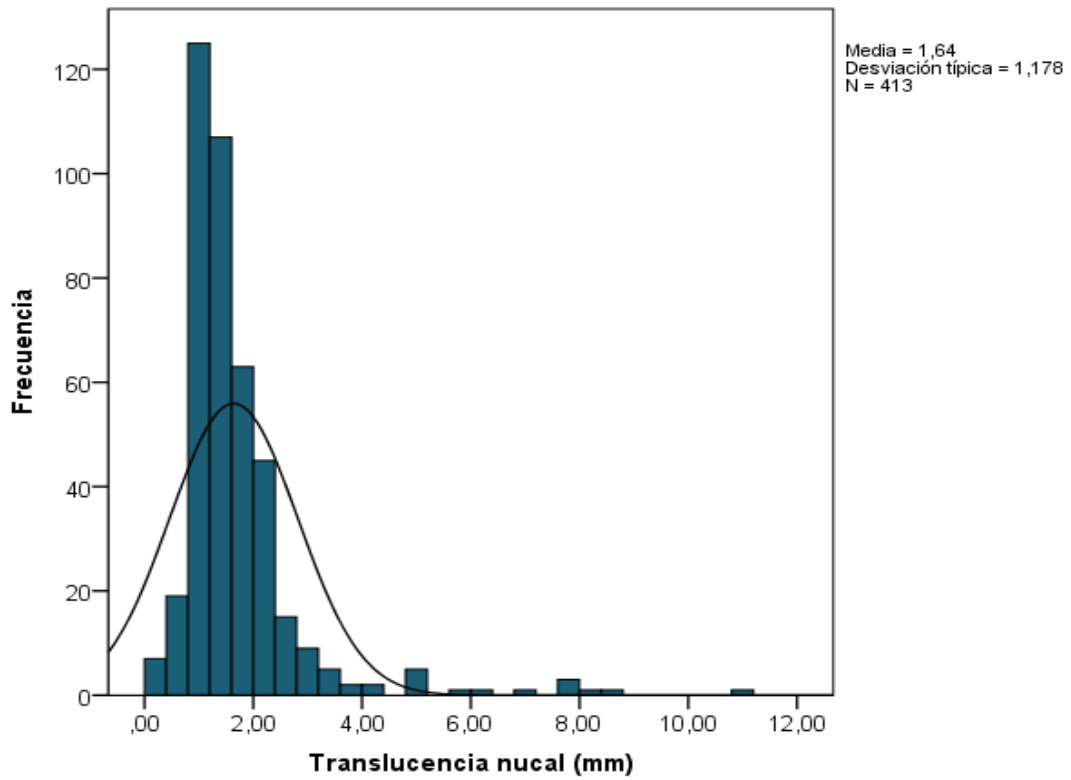
**Gráfico 2. Histograma de la edad gestacional en la población de estudio**

**Instituto Nacional Materno Perinatal 2014 - 2015**



La media de la edad gestacional fue 12,4 +/- 0,76 semanas en la población estudiada, con un rango entre las 11<sup>+0</sup> – 13<sup>+6</sup> semanas y no tuvo una distribución normal.

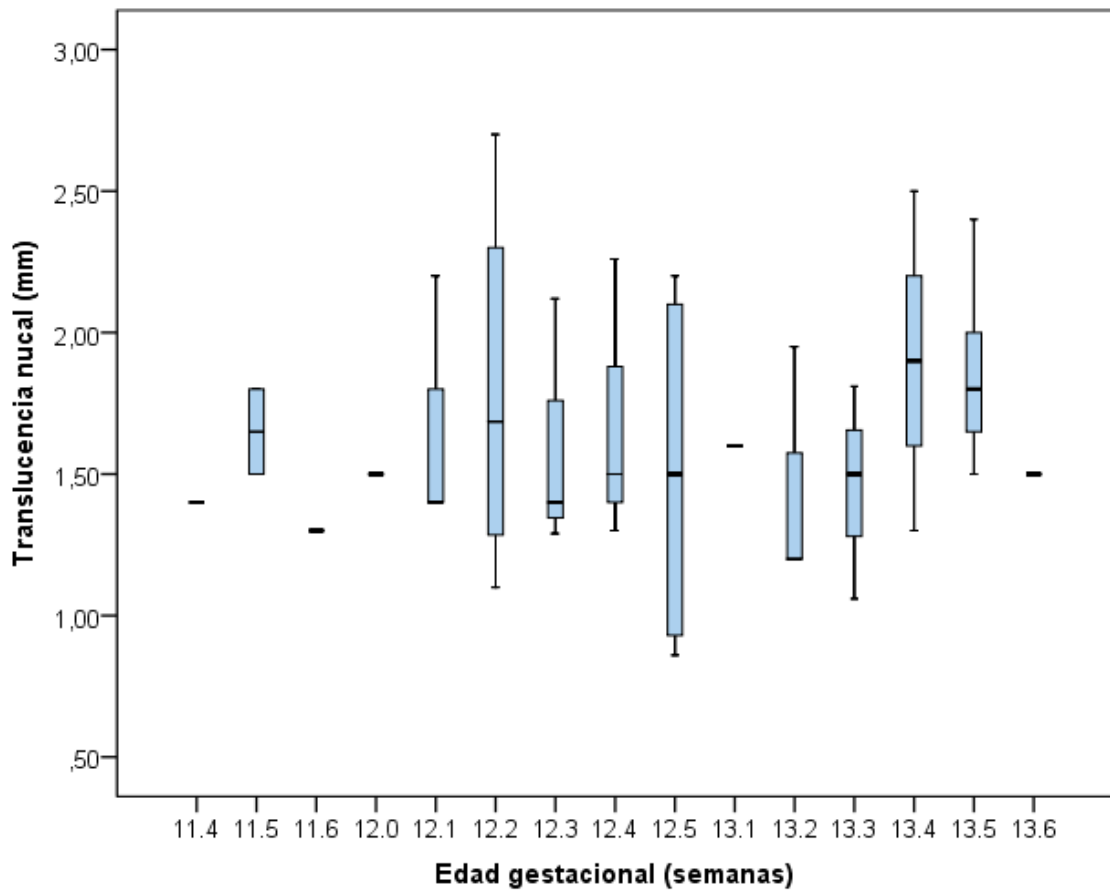
**Gráfico 3. Histograma de los valores de la translucencia nugal**  
**Instituto Nacional Materno Perinatal 2014 - 2015**



La translucencia nugal varió entre los 0,08 – 10,8 mm, con una media de 1,63 +/- 0,45 mm.

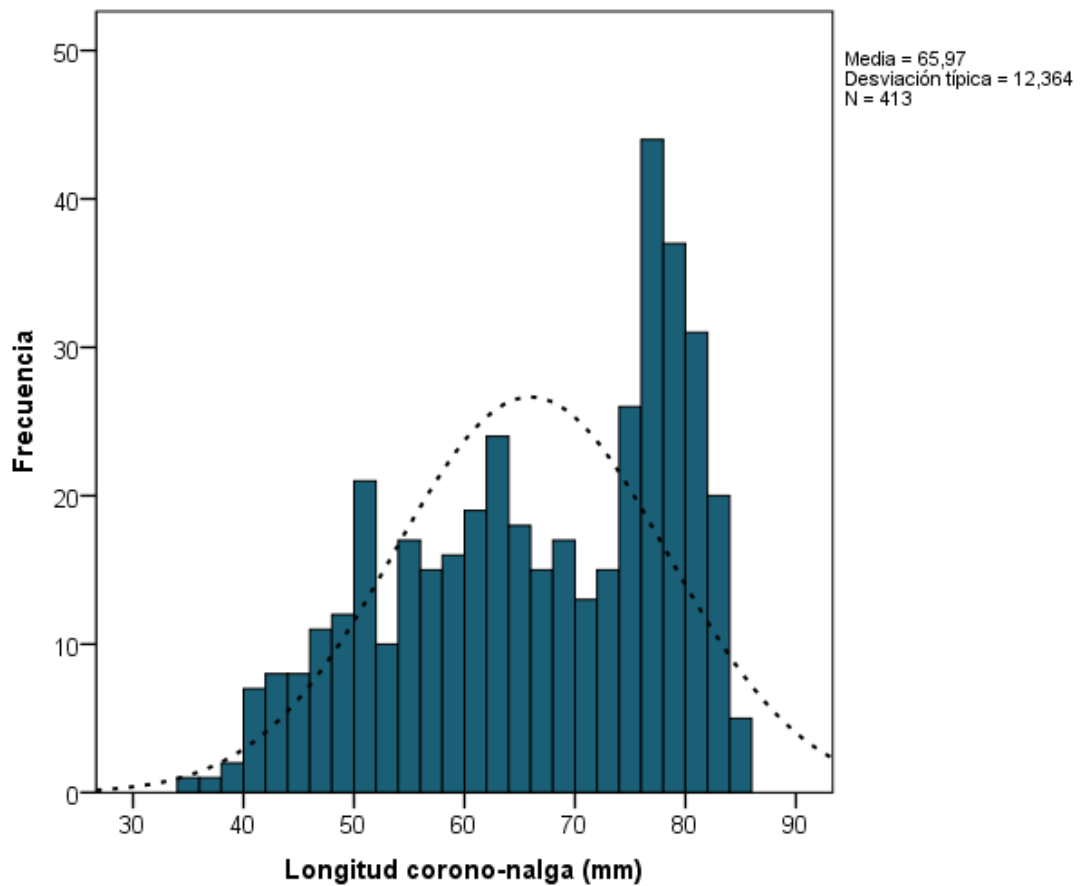
**Gráfico 4. Gráfico de cajas para los valores de translucencia nual según la edad gestacional**

**Instituto Nacional Materno Perinatal 2014 - 2015**



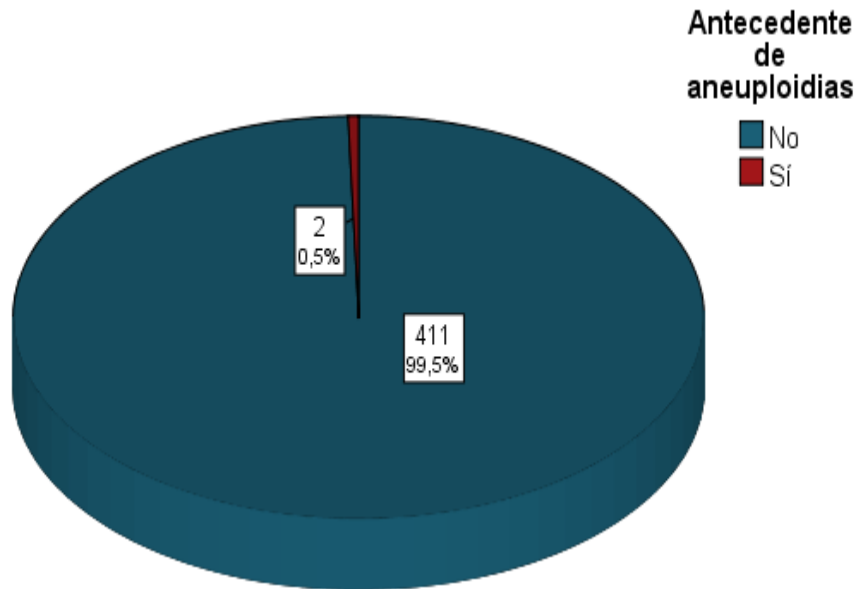
Se observa que los valores de la translucencia nual muestran un patrón ondulante en relación con la edad gestacional, teniendo una mayor incidencia de valores homogéneos entre las 12 y 13.3 semanas.

**Gráfico 5. Distribución de los valores de longitud corono-nalga al momento de la medición de la translucencia nugal**  
**Instituto Nacional Materno Perinatal 2014 - 2015**



La medición de la longitud corono-nalga varió entre los 35 y 84 milímetros, con una media de 66,0 +/- 12,4 milímetros. Los valores de la longitud corono-nalga no tuvieron una distribución normal.

**Gráfico 6. Distribución de la población estudiada según antecedente de aneuploidias. Instituto Nacional Materno Perinatal 2014 - 2015**



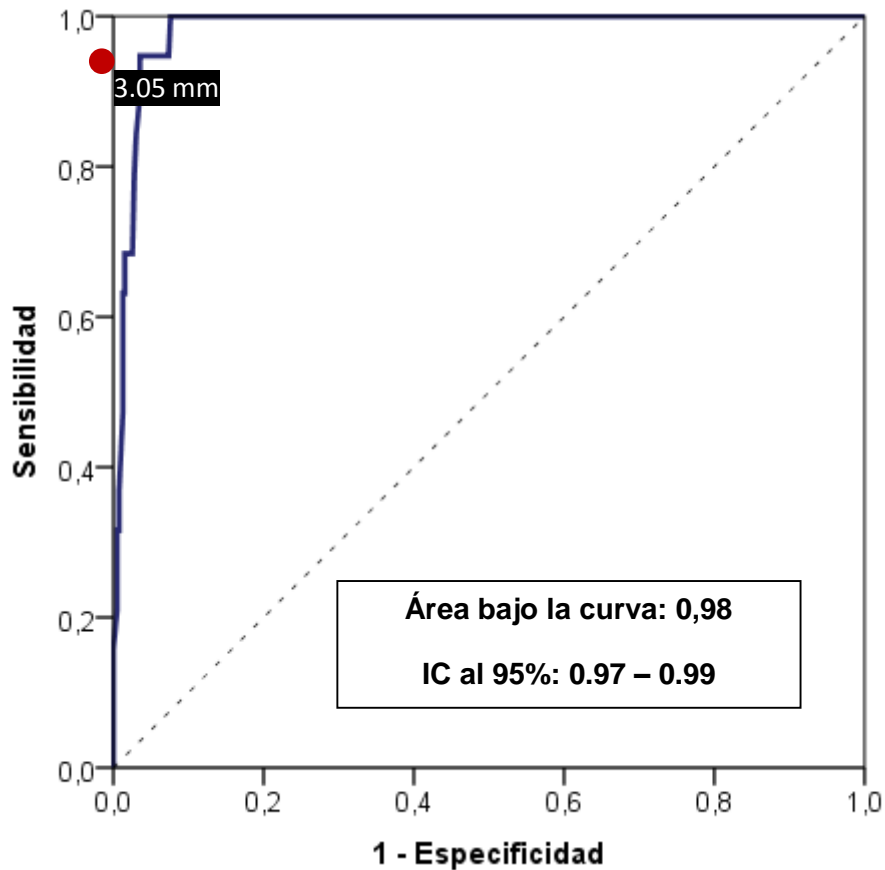
La figura 4 muestra que el 99,5% (n = 411) de pacientes estudiadas no tuvo antecedentes de aneuploidias, mientras que el 0,5% (n = 2) restantes si lo tuvo. No se registró información del ángulo facial > 90° ni de la presencia de onda a negativa del ductus venoso.

El 6,3% (n = 26) de gestantes tuvo translucencia nucal aumentada (> 2.5mm) y este hallazgo aumentó en 3,24 (IC al 95%: 1,82 – 5,77; p < 0,001) veces el riesgo de síndrome de Down.

El 3,6% (n = 15) de gestantes tuvo hipoplasia/ausencia del hueso nasal y este resultado aumentó en 4,91 (IC al 95%: 1,79 – 13,51; p < 0,001) veces el riesgo de síndrome de Down.

**Gráfico 7. Curva ROC para la predicción de síndrome de Down según la translucencia nugal. Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima - Perú.**

**Años 2014 - 2015**



El análisis de curva ROC de la translucencia nugal tuvo una capacidad de predicción estadísticamente significativa (área bajo la curva = 0,98; IC 95%: 0,97 - 0,99) para el síndrome de Down. Una prueba perfecta tendría un área bajo la curva de 1,0, mientras que un modelo con un valor de  $\leq 0,5$  se debería al azar. Un valor de 3,05 mm se consideró como el punto de corte óptimo de la translucencia nugal por encima del cual se puede predecir síndrome de Down.



**Tabla 1. Tabla de doble entrada de translucencia nucal aumentada en relación con el síndrome de Down**

**Instituto Nacional Materno Perinatal 2014 - 2015**

Translucencia nucal aumentada	Síndrome de Down		Total
	Si	No	
> 2.5mm	18	8	26
≤ 2.5 mm	1	386	387
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>394</b>	<b>413</b>

La tabla 1 permite relacionar las variables translucencia nucal aumentada en relación al síndrome de Down y sirve para mostrar en la tabla 2 los valores de los índices diagnósticos de la translucencia nucal.

**Tabla 2. Índices diagnósticos de la translucencia nucal para predecir síndrome de Down**

**Instituto Nacional Materno Perinatal 2014 - 2015**

<b>Índice diagnóstico</b>	<b>Valor</b>
Especificidad	97,9%
Sensibilidad	94,7%
Valor Predictivo Positivo	69,2%
Valor Predictivo Negativo	99,7%
Razón de Verosimilitud Positiva	4,51
Razón de Verosimilitud Negativa	5,41

**Tabla 3. Tabla de doble entrada del hueso nasal ausente / hipoplásico en relación con el Síndrome de Down**

**Instituto Nacional Materno Perinatal 2014 - 2015**

Hueso nasal ausente/hipoplásico	Síndrome de Down		Total
	Si	No	
Sí	12	3	15
No	7	391	398
Total	19	394	413

La tabla 3 permite relacionar las variables hueso nasal ausente/hipoplásico en relación al síndrome de Down sirviendo para mostrar en la tabla 4 los valores de los índices diagnósticos de la translucencia nucal.

**Tabla 4. Índices diagnósticos del hueso nasal ausente / hipoplásico para predecir síndrome de Down**

**Instituto Nacional Materno Perinatal 2014 - 2015**

Índice diagnóstico	Valor
Sensibilidad	63,1%
Especificidad	92,2%
Valor predictivo positivo	80,0%
Valor predictivo negativo	98,2%
Razón de verosimilitud positiva	8,1
Razón de verosimilitud negativa	0,40

## CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

El estudio de la genética humana comenzó hace más de 40 años cuando se descubrió que las células somáticas tenían 46 cromosomas. Las aberraciones cromosómicas más frecuentes de la práctica clínica son las aneuploidias, que resultan de la falla de separación de los cromosomas durante la meiosis o mitosis, lo cual hace que una de las células reciba ambos cromosomas de ese par<sup>1</sup>.

Las anomalías cromosómicas son una importante causa de muerte perinatal y discapacidad durante la infancia. De ellas, el síndrome de Down es la que con más frecuencia causa discapacidad a largo plazo. Este diagnóstico es la indicación más habitual durante la gestación para realizar procedimientos invasivos, con una tasa de aborto del 1%<sup>24</sup>.

Las cromosomopatías son la causa más importante de retraso mental, morbilidad a largo plazo y mortalidad infantil. Por su prevalencia (1/700 a 1/1800 nacidos vivos) y morbilidad asociada, el síndrome de Down es la más importante. La prevalencia de cromosomopatías en la institución se ha reportado en 1/478 nacimientos, cifra algo mayor a lo descrito en la literatura, lo cual se explica porque se trata de una institución nacional de referencia con alta capacidad resolutoria a donde son se refieren las gestantes con sospecha de estas entidades.

Las aneuploidias de mayor significado son las trisomías 13, 18, y 21; siendo ésta última la de mayor incidencia.

Desde 1996, la medición de la translucencia nugal progresivamente se ha convertido en una práctica establecida como prueba de despistaje para el

síndrome de Down, a lo que ha colaborado el importante progreso en el control de la calidad del despistaje por ultrasonido<sup>8</sup>.

Diferentes autores usando técnicas estandarizadas (siguiendo a las recomendaciones de la *Fetal Medicine Foundation*) han reportado una sensibilidad del 75 – 87% para la medición de la translucencia nucal aceptando 5% como tasa de falsos positivos<sup>25</sup>. Al parecer, estos estudios sobreestimarían el rendimiento de una prueba de despistaje en la práctica rutinaria en la población general. En general, pocos estudios han evaluado el diagnóstico prenatal del síndrome de Down en la población general y ninguno de estos estudios se enfocó en la medición de la translucencia nucal<sup>5,26</sup>.

La edad materna como marcador aislado es inefectiva, ya que la mayoría de las trisomías 21 se presentan en gestantes jóvenes<sup>27,28</sup>. Así, si se practicara un estudio citogenético a las pacientes a partir de 35 años, se diagnosticaría del 20 – 30% de casos de síndrome de Down, en tanto que en aquellas menores de 35 años se tendría el 70-80% de casos<sup>29</sup>, lo cual es concordante con el presente estudio donde la media de la edad de la población estudiada fue 29,8 años. Esta situación plantea la necesidad del uso de otros marcadores que detecten el riesgo en edades más precoces, por lo que las políticas de despistaje actuales combinan diferentes marcadores con el riesgo de la edad materna<sup>7</sup>. Por ello, en la actualidad, existe suficiente evidencia para afirmar que la edad materna como criterio único de selección de riesgo para cromosomopatías, es totalmente inadecuado.

A diferencia de lo reportado por la literatura biomédica, que señala que el antecedente de aneuploidías aumenta el riesgo de síndrome de Down<sup>2,4,14,16</sup>, en la

presente casuística sólo dos gestantes registraron el antecedente.

El 6,3% de la población estudiada (26 casos) presentó una translucencia nucal  $\geq$  2.5mm. Los puntos de corte a partir de los cuales se podría predecir síndrome de Down han variado entre 2.5 mm – 4 mm<sup>8,9</sup> y recientemente se emplean valores relacionados con la edad gestacional lo que hace que este marcador sea más útil. En el presente estudio el punto de corte del valor de la translucencia nucal para predecir síndrome de Down fue de 3,05 mm y se consideró que el área bajo la curva de la curva ROC observada para este valor de corte resultó de gran utilidad.

La translucencia nucal fue capaz de identificar el 69,2% (18/26) de los casos de trisomía 21 en la presente casuística, mientras que el hueso nasal ausente/hipoplásico identificó al 80% (12/15) de los neonatos con síndrome de Down, ambos marcadores ultrasonográficos con índices diagnósticos similares a los reportados en la literatura<sup>30,31</sup>. Esta sensibilidad en la literatura consultada oscila entre 69 y 90%<sup>9,27</sup>, considerándose que en promedio la translucencia nucal sola puede detectar alrededor del 80% de casos de síndrome de Down, y del 75% para otras cromosopatías. En la presente investigación se encontró una alta especificidad, lo que señala que el 97.9% y 92,2% de los fetos con valores normales de translucencia nucal y que presentan hueso nasal; respectivamente, no presentaron cromosopatías.

La detección aproximada para Síndrome de Down se reportó entre 75-80% (aunque 20-25% de los fetos con trisomía 21 pueden tener la translucencia nucal normal), valores algo superiores para translucencia nucal<sup>32,33</sup>, pero similar a la ausencia/hipoplasia del hueso nasal observado en esta casuística. En este contexto, la translucencia nucal para fetos con cariotipo normal es 2.0 mm, para

fetos con síndrome de Down y con trisomías 13 y 18 y aquellos con síndrome de Turner es 3.4 mm, 4.0 mm, 5.5 mm y 9.2 mm respectivamente, pudiendo desaparecer conforme el feto crece por lo que es importante realizar la medida en el momento adecuado.

Los resultados del presente estudio son plenamente consistentes con lo descrito en la bibliografía<sup>11-13</sup>, considerando que la translucencia nuchal aumenta en presencia de defectos congénitos<sup>34,35</sup>. Comas y cols<sup>12</sup> informaron 1,52 mm como media de la translucencia nuchal y 2,82 mm como percentil 95 para la semana 13, mientras que estos valores para la semana 14 fueron 2,04 mm y 3,10 mm; respectivamente.

La inclusión de la búsqueda de marcadores ultrasonográficos en el control prenatal en nuestro país permitirá establecer un riesgo individualizado de aneuploidias, e identificar a las pacientes con alto riesgo, que requerirán estudio citogenético prenatal.

## CONCLUSIONES

La translucencia nuchal aumentada evaluada por ultrasonografía vía abdominal entre las 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> semanas predice síndrome de Down en gestaciones únicas.

Un valor de la translucencia nuchal por encima de 3,05 mm medido por ultrasonografía vía abdominal entre las 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> semanas predice síndrome de Down en gestaciones únicas.

El hueso nasal ausente / hipoplásico evaluado por ultrasonografía vía abdominal entre las 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> semanas predice síndrome de Down en gestaciones únicas.

La translucencia nuchal y el hueso nasal ausente / hipoplásico son marcadores ultrasonográficos útiles en la predicción de cromosomopatías en el primer trimestre en gestaciones únicas, principalmente síndrome de Down, y su aplicación correcta incluye comprender el significado del aumento de la translucencia nuchal.

## RECOMENDACIONES

Conocer que la identificación de un valor positivo de la translucencia nucal lleva a buscar la presencia de otros marcadores ultrasonográficos de cromosomopatías.

Incluir dentro de la predicción de cromosomopatías entre las semanas 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> en gestaciones únicas a los marcadores ultrasonográficos ángulo facial > 90° y presencia de ductus venoso con onda a negativa.

Estandarizar la valoración de los marcadores ultrasonográficos en la predicción de cromosomopatías entre las 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> semanas en gestaciones únicas.

Analizar los riesgos en forma individual, lo que conducirá a una interpretación predictiva más cercana a su verdadero valor.



## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Jou HJ, Shih JC, Wu SC, Li TC, Tzeng CY, Hsieh FJ. First-trimester Down's syndrome screening by fetal nuchal translucency measurement in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2001; 100 (4): 257-61.
2. Ruoti M, González de Agüero R, Espinosa A, Beltrán P, Gallo M, Fabre E. Marcadores ecográficos de cromosopatías en el I trimestre de la gestación: translucencia nuchal. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2008; 6(1): 45-54.
3. Has R, Kaleililoglu I, Yuksel A, Ibrahimoglu L, Ermis H, Yildirim A. Fetal nasal bone assessment in first trimester Down syndrome screening. *Fetal Diagn Ther* 2008; 24(1):61-6.
4. Saucedo MC, DeVigan C, Vodovar V, Lelong N, Goffinet F, Khoshnood B. Measurement of nuchal translucency and the prenatal diagnosis of Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2009; 114(4): 829-38.
5. Nazario C, Ventura J, Flores E, Ventura W. La importancia de la ecografía a las 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> semanas de embarazo: actualización. *Anales Fac Med* 2011; 72, (3): 211-15.
6. González L, Rodríguez L, García N, Valero M, Herrera M, Jure V. Efectividad de la translucencia nuchal aumentada en la detección de embarazos con riesgo de cromosopatías. *Medisur* 2014; 12 (19):63-76.
7. Varela S, Pérez de Zayas K, Pimentel HI, Cruz M, Fernández Md. Marcadores ultrasonográficos como signos predictivos de cromosopatías en el período fetal precoz. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* 2016; 41(5).
8. Ville Y. 'Ceci n'est pas une echographie': a plea for quality assessment in prenatal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 1-5.

9. Prefumo F, Thilaganathan B. Agreement between predicted risk and prevalence of Down syndrome in first trimester nuchal translucency screening. *Prenat Diagn* 2002; 22: 917–8.
10. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M. Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 649-51.
11. Comas C, Torrents M, Munoz A, Antolin E, Figueras F. Measurement of nuchal translucency as a single strategy in trimosy 21 screening: should we use any other marker? *Obstet Gynecol* 2002; 100: 648-54.
12. Gasiorek-Wiens A, Tercanli S, Kozlowski P, Kossakiewicz A, Minderer S, Meyberg H, *et al.* German-Speaking Down Syndrome Screening Group. Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 645-48.
13. Down L. Observation on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866; 3: 259-62.
14. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 17; 358: 1665 - 67.
15. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 218-23.
16. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. 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: 219–25.

17. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Tripsanas C, Nicolaides KH. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 400-02.
18. Sonek JD, Mckenna D, Webb D, Croom C, Nicolaides K. Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:152-55.
19. Cicero S, Sonek JD, Mckenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides K. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:15-18.
20. Kanellopoulos V, Katsetos C, Economides DL. Examination of fetal nasal bone and repeatability of measurement in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:131-134.
21. Senat MV, Bernard JP, 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.
22. Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Séller M, Nicolaides K. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 135-37.
23. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2003; 23: 306-10.
24. Molina FS. Métodos de cribado de aneuploidías en diagnóstico prenatal Screening tests for fetal aneuploidy in prenatal diagnosis. *Diagn Prenat* 2011; 22: 92-6.

25. Nicolaides K H, Falcon O. La ecografía de las 11-13+6 semanas. Londres: Fetal Medicine Foundation; 2004.
26. Scott A. Nuchal translucency measurement in first trimester Down syndrome screening. *Issues Emerg Health Technol* 2007; 7 (100): 1-6.
27. Huizen ME, Pighetti M, Bijlsma EK, Knegt AC, Bilardo CM. Increased nuchal translucency thickness: a marker for chromosomal and genetic disorders in both offspring and parents. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26 (7): 793-94.
28. Manegold G, Bourdil L, Berg C, Schoetzau A, Gembruch U, Geipel A. Prenasal thickness to nasasl bone length ratio in normal and trisomy 21 fetuses at 11 – 14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2015; 35(11): 1079-84.
29. Salinas P. Hugo, Valdés R. Enrique, Carmona G. Sergio. Screening genetico prenatal para la deteccion de aneuploidias. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003; 68(6): 529-535.
30. Lozano JM, Sellers F, Orozco D, Fabregat A, Gómez JM, Llácer J, *et al.* Cribado cromosómico del primer trimestre. Resultados en gestaciones tras reproducción asistida. *Prog Obstet Ginecol* 2011; 54(4):162-167.
31. Dimitrova V, Markov D, Chernev T, Karag'ozova Zh, Mazneïkova V, Andonova S, *et al.* Ultrasound screening for Down síndrome and other chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency mesasurement between 11-14 weeks of gestation. *Akush Ginekol (Sofiia)* 2005; 44(1):32-7.
32. Tamsel S, Ozbek S Demirpolat. Ultrasound evaluation of fetal chromosome disorders. *Diagn Interv Radiol* 2007; 13(2):97-100.
33. Evans MI, Van Decruyes H, Nicolaides KH. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: the 'price' of inaccuracy. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22(6): 401-4.

34. Hernández E, Guzmán M, García R, Ahued JR. Prenatal diagnosis in the first trimester, whom and how?. *Ginecol Obstet Mex* 2002; 70: 607-12.
35. Jakobsen TR, Søgaard K, Tabor A. Implications of a first trimester Down síndrome screening program on timing of malformation detection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90(7): 728-36.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1: Ficha de recolección de datos

N° de Identificación: -----

Fecha de recolección: -----

Características demográficas:

Edad materna:.....años

Estado Civil:

1. Soltera
2. Casada
3. Conviviente
4. Divorciada/ Separada

Grado de instrucción:

1. Analfabeta
2. Primaria
3. Secundaria
4. Superior

Paridad:

1. Nulípara
2. Primípara
3. Multípara
4. Gran multípara

Variables de estudio:

Antecedente de aneuploidias:            0. No            1. Sí

Presencia de cromosopatías:            0. No            1. Sí

Translucencia nugal: .....            mm

Translucencia nugal aumentada:        0. No            1. Sí

Hueso nasal ausente o hipoplásico:    0. No            1. Sí

Onda a del ductus venoso negativa:    0. No            1. Sí