



## Defectos congénitos asociados con translucencia nucal aumentada

Elvia Cristina Mendoza-Caamal,\* Patricia Grether-González,\*\* Mariana Hernández-Gómez,\* Mario Guzmán-Huerta,\*\*\* Mónica Aguinaga-Ríos\*\*\*\*

Nivel de evidencia: II-1

### RESUMEN

**Antecedentes:** la translucencia nucal es un tamiz para trisomía 21 que ha demostrado asociación con otras alteraciones cromosómicas, síndromes genéticos y defectos congénitos.

**Objetivo:** evaluar el resultado perinatal de los pacientes con translucencia nucal igual o mayor al percentil 95, durante el tamiz ultrasongráfico del primer trimestre y del cariotipo fetal.

**Material y método:** serie de casos en la que se evaluaron fetos con translucencia nucal igual o mayor al percentil 95 mediante cariotipo fetal, ultrasonido estructural en el segundo trimestre, ecocardiografía fetal y valoración genética al nacimiento, atendidos en el servicio de Genética del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

**Resultados:** a 48 fetos con translucencia nucal igual o mayor al percentil 95 se les evaluó el cariotipo, que fue normal en 39 (81%) casos y anormal en 9 (19%) casos; de ellos, tres padecían trisomía 21, tres monosomía X, dos trisomía 18 y uno 47,XYY. De los pacientes con cariotipo normal, en 13 (33%) se detectaron anomalías por ultrasonido del segundo trimestre; de ellos, 12 tuvieron defectos congénitos mayores entre los que se observaron cinco casos con datos de cardiopatía corroborados por ecocardiografía anormal. De los 26 fetos con cariotipo y ultrasonido normal, sólo dos tuvieron defectos menores.

**Conclusiones:** el incremento de la translucencia nucal se asocia frecuentemente con anomalías cromosómicas y diversos defectos congénitos, principalmente cardiopatías y síndromes genéticos. Nuestros resultados concuerdan con lo publicado en la bibliografía respecto a la importancia del seguimiento integral de todos los pacientes con translucencia nucal aumentada, aun cuando muestren cariotipo normal, debido al riesgo de sufrir otros defectos congénitos o síndromes.

**Palabras clave:** translucencia nucal, anomalías cromosómicas, defectos congénitos.

### ABSTRACT

**Background:** Nuchal translucency is widely used to screen for trisomy 21 in the first trimester of pregnancy. It has also been associated with other chromosomal abnormalities, genetic syndromes and congenital defects.

**Objective:** To evaluate the perinatal outcome of patients who showed nuchal translucency greater or equal to 95<sup>th</sup> percentile during the first trimester ultrasound screening, which underwent fetal karyotype.

**Material and method:** Case series. Fetuses with nuchal translucency greater or equal to 95<sup>th</sup> percentile were evaluated by fetal karyotype, second-trimester structural ultrasound scan, fetal echocardiography and postnatal clinical genetic evaluation, attended in the servicio de Genética of the Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

**Results:** 48 fetuses were evaluated. The karyotype was normal in 39 (81%) and abnormal in 9 (19%) cases of which three had trisomy 21, three monosomy X, two trisomy 18 and one 47,XYY. In the cases with normal karyotype, 13 (33%) showed an abnormal second trimester ultrasound scan; among them, 12 had major congenital defects, 5 of them had abnormal cardiac findings that were confirmed by fetal echocardiography. In the group of 26 fetuses with normal karyotype and ultrasound, only 2 patients had minor birth defects.

**Conclusions:** Increased fetal nuchal translucency is frequently associated with chromosomal abnormalities and several congenital defects, mostly heart defects and genetic syndromes. Our findings are in accordance with other published reports where a complete follow-up of all patients with increased nuchal translucency is recommended even if they have a normal karyotype, due to the increased risk of having other congenital defects or syndromic entities.

**Key words:** nuchal translucency, chromosomal abnormalities, congenital defects.

## RÉSUMÉ

**Antécédents:** la clarté nucale est un tamis pour trisomie 21 qui a montré association avec d'autres altérations chromosomiques, syndromes génétiques et défauts congénitaux.

**Objectif:** faire l'évaluation du résultat périnatal des patientes avec clarté nucale égale ou supérieure au percentile 95, pendant le tamis ultrasonographique du premier trimestre et du caryotype fœtal.

**Matériel et méthode:** série de cas dans laquelle on a évalué des fœtus avec clarté nucale égale ou supérieure au percentile 95 à l'aide du caryotype fœtal, ultrason structurel dans le deuxième trimestre, échocardiographie fœtale et valorisation génétique à la naissance, accueillis au service de Génétique de l'Institut National de Périnatalogie Isidro Espinosa de los Reyes.

**Résultats:** on a évalué le caryotype de 48 fœtus avec clarté nucale égale ou supérieure au percentile 95, il a été normal dans 39 (81%) cas et anormal dans 9 (19%) cas; dans ceux-ci, trois souffraient trisomie 21, trois monosomie X, deux trisomie 18 et un 47, XYY. Parmi les patients avec caryotype normal, dans 13 (33%) on a détecté des anomalies par ultrason du deuxième trimestre; de ceux-ci, 12 ont eu des défauts congénitaux majeurs, parmi lesquels on a observé cinq cas avec des données de cardiopathie corroborées par échocardiographie anormale. Entre les 26 fœtus avec caryotype et ultrason normal, seulement deux ont eu des défauts mineurs.

**Conclusions:** la croissance de la clarté nucale est fréquemment associée avec des anomalies chromosomiques et divers défauts congénitaux, principalement cardiopathies et syndromes génétiques. Nos résultats s'accordent avec ce qui est publié dans la bibliographie à propos de l'importance du suivi intégral de tous les patients avec clarté nucale augmentée, même lorsqu'ils montrent caryotype normal, du fait du risque de souffrir d'autres défauts congénitaux ou syndromes.

**Mots-clés:** clarté nucale, anomalies chromosomiques, défauts congénitaux.

## RESUMO

**Antecedentes:** A translucência nucal é uma peneira para trissomia 21 o que foi demonstrado associação com outras alterações cromossômicas, síndromes genéticas e defeitos congênitos.

**Objetivo:** Avaliar o resultado perinatal dos pacientes com translucência nucal igual ou maior que um percentual de 95, durante ultra-som do primeiro trimestre e do cariótipo fetal.

**Material e método:** Série de casos a que se avaliaram fetos com translucência nucal igual ou maior que o percentual de 95 mediante cariótipo fetal, ultrason estrutural no segundo trimestre, ecocardiograma fetal e valoração genética ao nascimento, atendidos no serviço de Genética do Instituto Nacional de Perinatologia Isidro Espinoza de los Reyes.

**Resultados:** Foram avaliados os cariótipos de 48 fetos com translucência nucal igual ou maior ao percentual de 95, o normal foi de 39 (81%) dos casos e anormal em 9 (19%) dos casos; três deles padeciam de trissomia 21, três monossomia X, dois trissomia 18 e um 47, XYY. Dos pacientes com cariótipo normal, em 13 (33%) foram detectadas anomalias por ultrason do segundo trimestre; onde 12 tiveram defeitos congênitos maiores entre os que foram observados cinco casos com dados de cardiopatia corroborados por ecocardiografia anormal. Dos 26 fetos com cariótipo e ultrason normal, somente dois tiveram defeitos menores.

**Conclusões:** O incremento da translucência nucal é associado freqüentemente com anomalias cromossômicas e diversos defeitos congênitos, principalmente cardiopatias e síndromes genéticas. Nossos resultados concordam com o publicado na bibliografia respeito a importância do seguimento integral de todos os pacientes com translucência nucal aumentada, ainda que tenha cariótipo normal, devido ao risco de sofrer outros defeitos congênitos ou síndromes.

**Palavra chave:** Translucência nucal, anomalias cromossômicas, defeitos congênitos.

---

\* Curso de alta especialidad en Genética Perinatal.

\*\* Jefa del departamento de Genética.

\*\*\* Jefe del departamento de Medicina Materno Fetal.

\*\*\*\* Médica genetista, investigadora en Ciencias Médicas.  
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Correspondencia: Dra. Patricia Grether González. Departamento de Genética, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Montes Urales 800, colonia Virreyes, México 11000, DF.

Recibido: febrero, 2010. Aprobado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: Mendoza-Caamal EC, Grether-González P, Hernández-Gómez M, Guzmán-Huerta M, Aguinaga-Ríos M. Defectos congénitos asociados con translucencia nucal aumentada. Ginecol Obstet Mex 2010;78(10):533-539.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

**L**as alteraciones cromosómicas aparecen en alrededor de 1% de los recién nacidos vivos, en 5% de las muertes perinatales y en 50-65% de los abortos espontáneos del primer trimestre.<sup>1</sup> Los defectos congénitos tienen una frecuencia de 2-3% en recién nacidos vivos, y son la segunda causa de mortalidad infantil en México; las cardiopatías congénitas ocupan el primer lugar.<sup>2</sup>

Durante décadas se han buscado marcadores ultrasonográficos y bioquímicos tempranos que orienten acerca del bienestar fetal. Uno de los primeros y principales marcadores ultrasonográficos para anomalías cromosómicas es la translucencia nucal, que se define como la acumulación subcutánea de líquido en la región posterior del cuello del feto en el primer trimestre del embarazo.

La translucencia nucal se usa ampliamente como tamiz para trisomía 21 por su fuerte asociación con ésta.<sup>3-7</sup> El seguimiento de los pacientes con translucencia nucal aumentada y cariotipo normal ha permitido identificar que no sólo está asociada con diferentes anomalías cromosómicas, sino también con diversos defectos congénitos, principalmente cardiopatías, síndromes genéticos, retraso en el desarrollo psicomotor y otras anomalías fetales, como anemia e hipoproteinemia fetal.<sup>8-11</sup>

El objetivo de este trabajo fue evaluar el resultado perinatal de los pacientes con translucencia nucal igual o mayor al percentil 95 para la longitud cráneo-caudal, durante el tamiz ultrasonográfico del primer trimestre, y que acudieron al servicio de Genética para que les realizaran un cariotipo fetal.

## MATERIAL Y MÉTODO

La medición de la translucencia nucal se realizó mediante ultrasonografía transabdominal, en el departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, por médicos certificados de acuerdo con las guías de la *Fetal Medicine Foundation*.<sup>3</sup> Los pacientes que resultaron con translucencia nucal igual o mayor del percentil 95, según las gráficas de la *Fetal Medicine Foundation*,<sup>4</sup> se enviaron al servicio de Genética de la misma institución para asesoramiento genético.

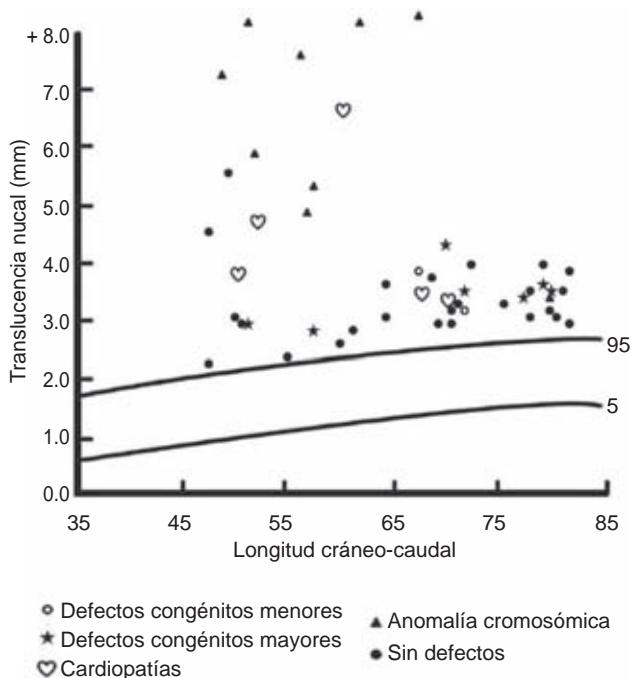
En este estudio se incluyeron pacientes con asesoramiento genético y consentimiento informado que decidieron realizarse un procedimiento invasivo (amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales) para la obtención del cariotipo fetal. Subsecuentemente se realizó un ultrasonido estructural transabdominal entre las 18-20 semanas de gestación. A los fetos con datos sugerentes de cardiopatía en el ultrasonido se les realizó una ecocardiografía fetal. Finalmente, al nacimiento un médico genetista efectuó una exploración física detallada, y se realizaron estudios de laboratorio y gabinete complementarios en los casos que lo requirieron. El desarrollo psicomotor se evaluó mediante la escala de Denver en los casos que acudieron a seguimiento.

Para el análisis de los resultados se establecieron dos grupos: pacientes con cariotipo anormal y pacientes con cariotipo normal, y se realizó una subdivisión del último grupo de acuerdo con los hallazgos encontrados. El diseño

del estudio fue serie de casos y los datos se analizaron por estadística descriptiva.

## RESULTADOS

Se evaluaron 48 fetos con translucencia nucal aumentada (Figura 1) a quienes se les realizó cariotipo fetal mediante biopsia de vellosidades coriales (18 casos) o amniocentesis (30 casos). Se identificaron 9 fetos con cariotipos anormales que corresponden a 19%.



**Figura 1.** Translucencias nucales.  
Tomada de Snijders, et al., 1998.<sup>4</sup>

En el grupo de pacientes con cariotipo anormal, los resultados fueron: trisomía 21 (3 casos), monosomía X (3 casos), trisomía 18 (2 casos) y 47,XYY (1 caso), (Cuadro 1). La media de la edad materna fue de 35.9 años (26-40) y la translucencia nucal media de 6.9 mm (2.8-11.5).

El grupo de pacientes con cariotipo normal lo conformaron 39 pacientes, que correspondieron a 26 fetos masculinos y 13 femeninos. La media de la edad materna fue de 30.2 años (18-41) y la translucencia nucal media

de 3.3 mm (2.2-6.4). En este grupo, el ultrasonido estructural detectó anomalías en 13 de los 39 fetos (33%) y la ecocardiografía fetal resultó anormal en 5 de ellos.

La exploración física y los estudios complementarios al nacimiento detectaron que 14 de los 39 recién nacidos (36%) tenían defectos congénitos (Cuadro 2); de ellos, 12 (31%) fueron mayores y 2 (5%) menores. En el grupo de defectos congénitos mayores, 5 (13%) correspondieron a diferentes tipos de cardiopatías.

La translucencia nucal media en el grupo de cardiopatías fue de 4.3 mm (3.2-6.4), 4 casos tuvieron cardiopatía

aislada y en 1 caso se integró el diagnóstico posnatal de síndrome de Cornelia de Lange.

En 14 de los 30 pacientes con cariotipo normal sin defectos congénitos mayores fue posible evaluar el desarrollo psicomotor mediante la escala de Denver, la translucencia nucal media en este grupo fue de 3.4 mm (2.7-5.7), las edades de los pacientes se encontraban entre los 6 y 22 meses. La escala de Denver reveló retraso en el desarrollo psicomotor leve en un paciente.

Cuatro pacientes tuvieron un evento perinatal adverso, 2 partos pretérmino, 1 restricción en el crecimiento intrauterino y prematuridad, y 1 aborto espontáneo a las 20 semanas de gestación sin defectos aparentes, según el estudio patológico.

El 54% (21/39) de los pacientes con cariotipo normal nacieron a término y no mostraron anomalías en las evaluaciones. Los resultados se resumen en la Figura 2.

## DISCUSIÓN

Los defectos congénitos son una causa importante de morbilidad y mortalidad durante el periodo perinatal y en la infancia temprana. En México, el INEGI reporta los defectos congénitos como la segunda causa de muerte de niños entre uno y cuatro años de edad. Por esto existe un gran interés en detectarlas tempranamente, para desarrollar mejores alternativas de manejo pre y posnatal.<sup>2</sup>

En la década de 1990 se introdujo la medición de la translucencia nucal como método de tamizaje ultrasonográfico de trisomía 21, que debe realizarse entre las 11 y 13.6 semanas de gestación.<sup>3,4,6</sup> La medición de la translucencia nucal junto con el doble marcador sérico, conforman el tamiz prenatal de primer trimestre, que debe ofrecerse a toda paciente embarazada, independientemente de la edad materna.<sup>7</sup> Hoy en día, la translucencia nucal se considera el marcador ultrasonográfico de patología fetal más importante.

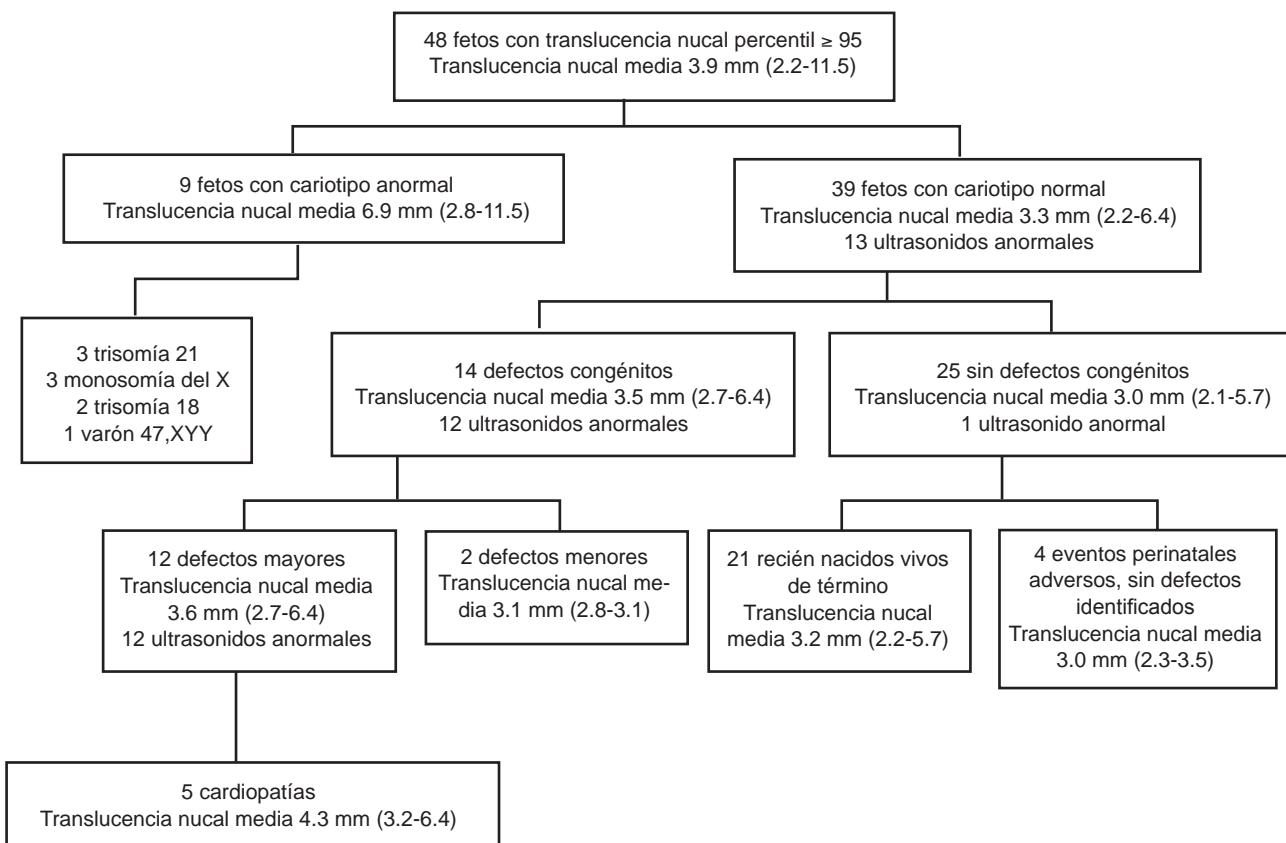
En este estudio se encontró que 19% de los pacientes con translucencia nucal igual o mayor del percentil 95 tuvieron alteración cromosómica; dos estudios han reportado frecuencias similares entre 19 y 27.7%, utilizando como punto de corte una translucencia nucal mayor de 3 mm.<sup>5,6</sup> Sin embargo, otros reportes mencionan gran variabilidad, entre 11 y 88%, lo que puede deberse a diferencias en la distribución de la edad materna de las poblaciones estudiadas, así como en la definición del grosor mínimo anormal

**Cuadro 1.** Anomalías cromosómicas

N	LCC (mm)	Translucencia nucal (mm)	Cariotipo
1	56.3	5.36	47,XY,+21
2	52.6	5.92	47,XX,+21
3	61.6	8.1	47,XX,+21
4	51.1	8.9	45,X
5	47.7	7.1	45,X
6	70.4	11.57	45,X
7	55.8	5.01	47,XX,+18
8	55	7.5	47,XX,+18
9	80.5	2.81	47,XXX

**Cuadro 2.** Defectos congénitos

N	Translucencia nucal (mm)	Diagnóstico
<b>Defectos congénitos mayores</b>		
1	2.9	Asociación VACTER
2	3.1	Hernia diafragmática
3	6.44	Síndrome de Cornelia de Lange con tetralogía de Fallot
4	3.91	Tronco arterioso y canal atrio-ventricular
5	3.21	Comunicación IV y cabalgamiento aórtico
6	4.84	Tetralogía de Fallot
7	3.2	Cardiopatía cianógena en estudio
8	3.13	Probable error innato del metabolismo
9	2.92	Onfalocele con contenido de hígado y asas intestinales
10	4.1	Estenosis uretero-pélvica y pie equino varo izquierdo
11	2.74	Dilatación pielocalicial
12	2.98	Criotorquidia bilateral
<b>Defectos congénitos menores</b>		
13	3.18	Arteria umbilical única
14	2.86	Apéndice preauricular derecho



**Figura 2.** Alteraciones cromosómicas y defectos congénitos en fetos y recién nacidos con translucencia nucal aumentada en el primer trimestre del embarazo

de la translucencia nucal.<sup>3</sup> La media para la edad materna y la translucencia nucal fueron mayores en este grupo en comparación con el grupo con cariotipo normal, lo cual apoya los trabajos que refieren que la edad materna mayor de 35 años es un factor de riesgo para aneuploidía fetal, y que a mayor grosor de la translucencia nucal, mayor es la probabilidad de alteración cromosómica.<sup>3,8</sup>

Existen diferentes teorías que explican la fisiopatología del incremento de translucencia nucal en pacientes con alteración cromosómica, una de ellas es por alteraciones en la matriz extracelular debido a sobreexpresión génica; otra está relacionada con cambios hemodinámicos condicionados por anomalidades cardíacas encontrados en fetos con alteraciones cromosómicas; la más aceptada es el desarrollo retrasado o alterado del sistema linfático yugular, demostrado en fetos con diferentes tipos de aneuploidía.<sup>12</sup>

Los fetos con monosomía del X par fueron los que tuvieron mayor incremento en la translucencia nucal, debido a que en esos fetos se ha encontrado ausencia o hipoplasia de vasos linfáticos periféricos.<sup>12</sup>

Diferentes estudios han demostrado que existe una relación directa entre el incremento de la translucencia nucal y la cardiopatía congénita.<sup>13,14</sup> En este trabajo la frecuencia de cardiopatía fue de 13% en pacientes con cariotipo normal, la cual es mayor a la referida en otros estudios que reportan frecuencias de 4.9 a 10.6% con translucencia nucal mayor al percentil 95 y 99.<sup>14</sup> La translucencia nucal media en nuestro grupo de defectos cardíacos fue mayor respecto a la translucencia nucal media de los nacidos sin defectos congénitos (4.3 contra 3.2), dato que confirma que el riesgo de defectos cardíacos aumenta conforme se incrementa la translucencia nucal en fetos con cariotipo normal. En cuatro de nuestros casos la

cardiopatía fue aislada y en uno de los pacientes apareció como parte de un síndrome monogénico. Estos datos refuerzan la importancia del seguimiento por ecocardiografía fetal y por ultrasonido en el segundo trimestre, en fetos con antecedente de translucencia nucal aumentada y cariotipo normal.

Existe una amplia lista de defectos congénitos y enfermedades genéticas asociadas con el incremento de translucencia nucal; en algunos casos es difícil establecer la relación fisiopatológica entre ellos.<sup>8</sup> En este estudio, 36% de los pacientes con cariotipo normal tuvieron algún tipo de defecto congénito; sin embargo, únicamente 31% correspondieron a defectos congénitos mayores, en 9 de ellos sí se ha reportado una asociación con el incremento de la translucencia nucal.

En los cuatro pacientes referidos con cardiopatía aislada, el incremento de la translucencia nucal fue secundario a los cambios hemodinámicos fetales.<sup>12-14</sup> En la asociación VACTER y en la hernia diafragmática se ha propuesto que la translucencia nucal se incrementa debido a una compresión mediastinal, en el primer caso por distensión del fondo ciego de la atresia esofágica y en el segundo por la herniación intratorácica de las vísceras abdominales. Esta compresión mediastinal aumenta la impedancia del retorno venoso, lo que favorece la congestión venosa de la cabeza y el cuello.<sup>12,15,16</sup>

Un paciente tuvo al nacimiento acidosis metabólica, rápido deterioro neurológico, hepatomegalia y culminó en muerte neonatal temprana, por lo que se sospechó un error innato del metabolismo. En la bibliografía existen diversos reportes que establecen una relación entre el incremento en la translucencia nucal y algunos errores innatos del metabolismo; sin embargo, se desconoce la base fisiopatológica.<sup>12,17</sup>

En pacientes con onfalocele se ha propuesto que el flujo sanguíneo anormal a través de los vasos umbilicales condiciona cambios hemodinámicos que incrementan la translucencia nucal. Se requieren más estudios para corroborar esta teoría.<sup>18</sup>

Por último, el paciente con síndrome de Cornelia de Lange tenía cardiopatía, lo que pudo haber condicionado el incremento de translucencia nucal; sin embargo, existen reportes en la bibliografía de pacientes con este síndrome sin cardiopatía que han cursado con aumento en la translucencia nucal, por lo que la base fisiológica aún no se ha dilucidada por completo.<sup>19</sup>

En este estudio se encontraron tres pacientes con defectos congénitos mayores (estenosis uretero-pélvica con pie equino varo izquierdo, dilatación pielocaliceal y criotorquidia bilateral), y dos con defectos congénitos menores (arteria umbilical única y apéndice preauricular derecho) en los que fue difícil establecer una relación fisiopatológica con el aumento de la translucencia nucal, por lo que consideramos que su aparición quizás sea una coincidencia.

Existen reportes que refieren la asociación de translucencia nucal aumentada y retraso en el desarrollo psicomotor.<sup>20</sup> En cuatro de nuestros pacientes fue posible valorar el desarrollo psicomotor y se encontró un paciente con retraso en el desarrollo psicomotor leve, que además padecía restricción en el crecimiento intrauterino y prematuridad, por lo que consideramos que el retraso tiene mayor relación con las últimas dos condiciones que al propio aumento de la translucencia nucal. La asociación entre el incremento en la translucencia nucal y el retraso en el desarrollo psicomotor es aún controvertida, ya que no existe una teoría que explique esta relación.<sup>20</sup>

Los estudios recientes<sup>11</sup> sugieren la asociación de translucencia nucal aumentada con eventos perinatales adversos; en nuestro estudio hubo cuatro eventos adversos que correspondieron a dos pacientes prematuros, uno con restricción en el crecimiento intrauterino y prematuridad, y un aborto espontáneo a las 20 semanas de gestación. En los cuatro casos se identificó patología materna asociada (dos pacientes con preclampsia, una con hipertensión arterial crónica y tabaquismo, y otra con incompetencia istmo-cervical, respectivamente) que condicionó los efectos adversos, por lo que éstos no pueden considerarse consecuencia directa del incremento de la translucencia nucal.

Finalmente, 26 de los 39 fetos con cariotipo normal tuvieron un ultrasonido estructural normal; en estos pacientes se encontraron únicamente dos defectos congénitos menores al nacimiento, que correspondieron a un apéndice preauricular derecho y a una arteria umbilical única. Por eso consideramos que es importante informar a los padres que la mayoría de los pacientes con translucencia nucal aumentada, cariotipo normal y ultrasonido estructural normal, no padecerán defectos congénitos mayores. Al comparar la translucencia nucal media del grupo de pacientes nacidos vivos de término sin defectos (3.2 mm), con el grupo de cariotipo anormal (6.9 mm), y

el de defectos congénitos mayores (3.6 mm), se establece que la probabilidad de tener un hijo con alteraciones cromosómicas o defectos congénitos mayores aumenta conforme se incrementa la translucencia nucal.

## CONCLUSIONES

Con base en estos resultados se sugiere el seguimiento pre y posnatal de todos los pacientes con translucencia nucal igual o mayor al percentil 95, con la finalidad de descartar defectos congénitos asociados. Este estudio apoya la recomendación de otorgar asesoramiento genético a todas las pacientes embarazadas con translucencia nucal igual o mayor al percentil 95, para realizar los estudios necesarios y poder establecer un adecuado pronóstico fetal.

## REFERENCIAS

1. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Principios de citogenética clínica. Genética en Medicina. 5<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson, 1996;p:59.
2. Zubieta-Ruiz B, Sánchez-Márquez P, Castillo-Cruz RA. Enfermedades genéticas y defectos al nacimiento. Impacto en la morbilidad y mortalidad pediátrica. *Acta Pediatr Mex* 2009;30(4):220-225.
3. Nicolaides KH, Falcón O. La ecografía de las 11-13.6 semanas. Londres: Fetal Medicine Foundation, 2004.
4. Snijders RJ, Noble PL, Sebire NJ, et al. UK multicenter project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks' gestation. *Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet* 1998;352:343-346.
5. Pandya PP, Kondylios A, Hilbert L, et al. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:15-19.
6. Cheng C, Bahado-Singh RO, Chen S, et al. Pregnancy outcomes with increased nuchal translucency after routine Down syndrome screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;84:5-9.
7. Grether G, Aguinaga R. Tamiz genético prenatal: marcadores bioquímicos del primer y segundo trimestres. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77(2):S27-46.
8. Souka AP, Krampf E, Bakalis S, et al. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9-17.
9. Hippala A, Eronen M, Taipale P, et al. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:18-22.
10. Bilardo CM, Pajkrt E, de Graaf I, et al. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:401-406.
11. Saldanha FA, Brizot ML, Moraes EA, et al. Increased fetal nuchal translucency thickness and normal karyotype: prenatal and postnatal follow-up. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55(5):575-580.
12. Haak MC, Van Vugt JM. Pathophysiology of increased nuchal translucency: a review of the literature. *Hum Reprod Update* 2003;9:175-184.
13. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, et al. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:610-614.
14. McAuliffe FM, Hornberger LK, Winsor S, et al. Fetal cardiac defects and increased nuchal translucency thickness; a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;189:1486-1490.
15. Brown RN, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency: possible association with esophageal atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:531-532.
16. Sebire NJ, Snijders RJ, Davenport M, et al. Fetal nuchal translucency thickness at 10±14 weeks' gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943-946.
17. De Biasio P, Prefumo F, Casagrande V, et al. First-trimester sonography of physiological midgut herniation and early diagnosis of omphalocele. *Prenat Diagn* 2006;26(1):77-80.
18. Van Zalen-Sprock RM, Vugt JM, van Geijn HP. First-trimester sonography of physiological midgut herniation and early diagnosis of omphalocele. *Prenat Diagn* 1997;17:6:511-518.
19. Huang WH, Porto M. Abnormal first trimester fetal nuchal translucency and Cornelia de Lange syndrome. *Obstet Gynecol* 2002;99:956-958.
20. Senat MV, Bussières L, Couderc S, et al. Long-term outcome of children born after a first-trimester measurement of nuchal translucency at the 99<sup>th</sup> percentile or greater with normal karyotype: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:53.e1-53.e6.