

**Valor predictivo de la translucencia nuchal como marcador indirecto de defectos congénitos en gestantes de La Habana.**

Predictive value of nuchal translucence as an indirect marker of congenital defects for pregnant in Havana.

*José Pérez Trujillo,<sup>I</sup> Alicia Martínez de Santelices Cuervo,<sup>II</sup> José A. Oliva Rodríguez,<sup>III</sup> Jorge Bacallao Gallestey.<sup>IV</sup>*

**Resumen**

Se realizó un estudio observacional analítico, de corte transversal, que incluyó a las gestantes con tiempo gestacional de 10,0 a 14,0 semanas, atendidas en el Centro Provincial de Genética Médica de La Habana. A los fetos de estas embarazadas, incluidas en el periodo de enero de 2002 hasta enero de 2009, se les midió la translucencia nuchal. Se encontró asociación estadística entre los defectos congénitos y el aumento en la medida de la translucencia nuchal en las gestantes estudiadas. Se evidenció su valor predictivo mediante el uso de las curvas de característica operativa relativa. Se calculó una probabilidad predictiva, que incluyó el valor de la translucencia nuchal, la edad gestacional y la longitud céfalo-caudal, la cual mostró mayor capacidad predictiva que el valor de la translucencia nuchal usada de forma aislada, lo cual debe ser tenido en cuenta al estimar el riesgo específico de cada gestante. Se obtuvo el rango de valores de la translucencia nuchal de menor riesgo mediante el empleo de árboles de clasificación.

**Palabras clave:** translucencia nuchal, valor predictivo, defectos congénitos

---

<sup>I</sup> Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Centro Provincial de Genética Médica de Artemisa. Cuba. E-mail: jose.perez@infomed.sld.cu

<sup>II</sup> Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora Asistente. Centro Nacional de Genética Médica, La Habana. Cuba.

<sup>III</sup> Doctor en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Consultante. Centro Provincial de Genética Médica de La Habana. Cuba.

<sup>IV</sup> Doctor en Ciencias de la Salud. Licenciado en Matemática. Profesor Titular. Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis. La Habana. Cuba.

---

## **Abstract**

An analytical observational transversal study was carried out including pregnant women with pregnancy times from 10,0 to 14,0 weeks, all of them taken care of in the provincial Center of Medical Genetics in Havana. All fetuses of these pregnant women, included in the period from January 2001 to January 2009, had their nuchal translucence measured. A statistical relation between the number of congenital defects and the increase in the measure of nuchal translucence was found in the pregnant women under study. Its predictive value was evidenced by means of the relative operative characteristic curves. A predictive probability was calculated including the value of nuchal translucence, gestational age and the cephalic-caudal length that showed a greater predictive value than the nuchal translucence by itself, a fact that must be taken into account when estimating the specific risk of each pregnant woman. A least risk range of values for nuchal translucence was obtained by applying the classification trees method.

**Keywords:** Nuchal translucence, predictive value, congenital defects.

## **Introducción**

El advenimiento de la ecografía en la Medicina Fetal constituye hoy en día una de las herramientas más importantes para el diagnóstico prenatal. El examen ecográfico detallado de la anatomía fetal permite detectar por un lado las malformaciones: "anomalías morfológicas o estructurales de un órgano o sistema resultante de un desarrollo intrínsecamente anormal"<sup>1</sup> y por otro, los marcadores ecográficos: "alteraciones que no pueden ser catalogadas como malformaciones, pero que constituyen signos de alerta que obligan a descartar la presencia de una alteración fetal."<sup>2</sup>

Las alteraciones cromosómicas y las anomalías estructurales fetales son condiciones genéticas relativamente frecuentes. Las malformaciones congénitas contribuyen de forma importante a la mortalidad durante la vida intrauterina, en el periodo perinatal y en etapas tempranas de la vida. Constituyen la primera causa de muerte infantil en los países desarrollados y la prevalencia es aún mayor en los subdesarrollados.<sup>3</sup> En nuestro país, estas representan la segunda causa de muerte en el primer año de vida,<sup>4</sup> por tanto es importante realizar un diagnóstico prenatal certero y precoz.

La Translucencia Nucal (TN) se define como el espacio normal anecoico que puede ser visualizado ecográficamente en el primer trimestre en el dorso del cuello fetal, entre la piel y la columna cervical. Esta medición se inició en los años 90 con los

trabajos de Nicolaidis y col.<sup>5,6</sup> Este espacio puede incrementarse en múltiples alteraciones cromosómicas, en especial el Síndrome Down (SD) y otros defectos congénitos (DC).

En la actualidad, la medición de la TN entre las 11 y 13,6 semanas de gestación, constituye el mejor marcador ultrasonográfico aislado para el rastreo de la trisomía 21, con una sensibilidad que varía entre 70 y 80%. Cuando el cariotipo fetal es normal, una TN aumentada sigue estando asociada con mayor frecuencia a cardiopatías graves, alteraciones esqueléticas y numerosos síndromes genéticos.<sup>7</sup>

Los criterios para determinar el punto de corte a partir del cual considerar como positiva la TN han evolucionado desde su primera descripción. Se confeccionaron curvas de normalidad para cada población, elaboradas por semana de gestación, expresando los rangos normales como derivados de la media de las mediciones efectuadas, escogiendo como punto de corte el 95 percentil.<sup>8</sup>

Cuando se realiza diagnóstico prenatal citogenético en pacientes evaluadas de alto riesgo, por la edad materna o por antecedentes de importancia, se detectan cromosomopatías únicamente en el 25 al 30% de los casos.<sup>4</sup> De ahí la importancia de la búsqueda de otros métodos de pesquisa como los marcadores ecográficos. Demostrar el valor predictivo de la TN como marcador indirecto de la salud fetal y contribuir a la estandarización de sus valores en la población cubana, para la que solo disponemos como estudio serológico en el diagnóstico prenatal de la cuantificación de alfafeto proteína en suero materno, constituiría una herramienta valiosa en el asesoramiento genético, al contar con un elemento de alta sensibilidad, lo cual eleva la calidad de la medicina materno-fetal que brindamos.

## **Métodos**

Se realizó un estudio observacional analítico, de corte transversal, con el objetivo de determinar el valor predictivo de la TN como marcador indirecto de la salud fetal en las gestantes atendidas en la consulta de referencia nacional conducida por el profesor José A. Oliva del Centro Provincial de Genética Médica de La Habana, durante el periodo comprendido desde enero del año 2002 a enero de 2009.

El universo de estudio estuvo constituido por 978 gestantes que asistieron a la mencionada consulta, a las que se les realizó medición de la TN entre las 10,0 y 14,0 semanas de edad gestacional (EG). Se seleccionaron 856 gestantes de los municipios de La Habana: Plaza, Playa, Centro Habana, Habana Vieja, Habana del Este, San Miguel del Padrón, 10 de Octubre, La Lisa, Marianao, Cotorro, Boyeros, Arroyo Naranjo, Guanabacoa y Regla que cumplían con los criterios de inclusión.

La medición de la TN se efectuó en todos los casos por el mismo observador, utilizando el mismo equipo e iguales requisitos para la técnica, situación que minimiza sesgos de selección.

Se confeccionó una base de datos utilizando un libro de Microsoft Excel que facilitó organizar la información para su posterior análisis, donde se incluyeron datos generales como nombre, edad, dirección particular, policlínico, consultorio médico de la familia, teléfono, EG, longitud céfalo-caudal (LCC), valor de TN, resultado de cariotipo, resultado de examen clínico y diagnóstico definitivo del producto de la gestación.

Los productos de la concepción fueron distribuidos en tres grupos. El primero incluyó los productos normales, el segundo estuvo constituido por los que presentaron cromosomopatías y el tercero por los que poseían otros DC.

En el análisis estadístico se aplicó el software SPSS versión 15.0. Se empleó el modelo de curva característica operativa relativa (COR) para determinar la capacidad predictiva de la TN y su asociación con los DC. Se calculó el área bajo la curva (ABC) por ser el mejor indicador de la capacidad predictiva del *test*, independiente de la prevalencia de la enfermedad en la población de referencia y en base al cual se pueden establecer comparaciones entre diferentes pruebas diagnósticas.<sup>4-7</sup> Se utilizaron el modelo de regresión logística binaria y el árbol de clasificación como modelos de predicción.

Se aplicó la estadística descriptiva para el cálculo de la media de los valores de la TN como medida de tendencia central según EG en cada grupo.

Se respetaron los principios bioéticos en el curso de la investigación, así como la confidencialidad de los datos personales de los participantes. Los padres de los pacientes que portan algún DC u otra condición genética que fue necesario evaluar clínicamente, conocieron los aspectos fundamentales y la importancia del estudio. Su participación requirió consentimiento informado, el cual se desarrolló como un proceso de comunicación en el momento que fueron contactados para realizar el examen físico y culminó con la firma del documento escrito.

El protocolo de esta investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Centro Nacional de Genética Médica.

## Resultados

En la muestra estudiada, más del 97 % de los productos del parto resultaron sanos. En el 1,5 % de los nacidos se diagnosticaron otros DC y en el 0,8 % aberraciones cromosómicas. Estas últimas se presentaron en 7 productos de la gestación, 6 de ellos fueron Síndrome Down en los que se realizó confirmación diagnóstica prenatalmente a través del estudio cromosómico. Las gestantes menores de 37 años de edad representaron el 74,6 % del total. De los casos diagnosticados como SD, 3 fueron en gestantes mayores de 37 años y en todos los casos el hallazgo de un valor positivo de TN fue utilizado como elemento en el asesoramiento genético para la toma de decisión de la pareja sobre el diagnóstico prenatal citogenético.

La tabla 1 enumera las condiciones patológicas de la anatomía fetal encontradas en los productos durante las exploraciones ecográficas. Se detectaron anomalías morfológicas en 13 de los casos valorados.

**Tabla 1.** Condiciones patológicas de la anatomía fetal encontradas en los productos durante las exploraciones ecográficas y su valor de Translucencia Nucal.

Casos	Valor de la TN	Patología
Caso 1	1,7	Hidrocefalia*
Caso 2	2,1	Fibrosis Quística**
Caso 3	3,3	Hernia Diafragmática*
Caso 4	3	Megavejiga*
Caso 5	2,1	Pie Varo
Caso 6	1,8	Encefalocele*
Caso 7	0.9	Microcefalia*
Caso 8	1,5	Plagiocefalia
Caso 9	2	Comunicación Interauricular
Caso 10	0,7	Riñón poliquístico tipo I *
Caso 11	1.4	Encefalocele*
Caso 12	1,8	Riñón Multiquístico*
Caso 13	1	Cardiopatía Congénita**

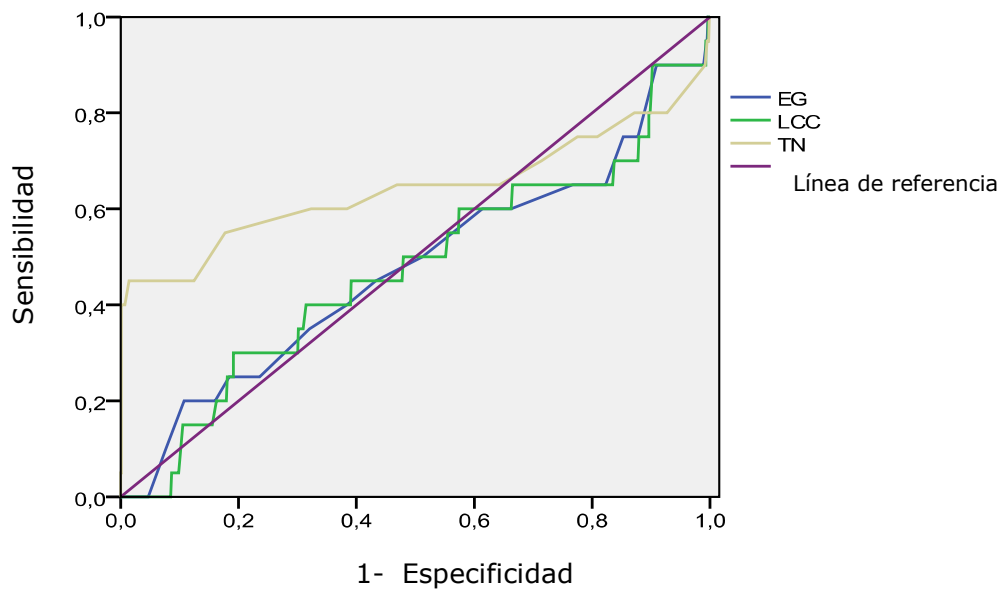
\* Caso que se interrumpe

\* \* Caso que Fallece

**Fuente:** Registros e Historias Clínicas del Centro Provincial de Genética de Ciudad de La Habana. 2002-2009

La figura 1 representa una curva COR que analiza la capacidad predictiva que tienen las variables: EG, TN y LCC. Se puede apreciar que la única curva que se ubica por encima de la línea de la clasificación aleatoria es la que corresponde a la TN. En ningún caso las curvas de la EG o de la LCC muestran influencia alguna en el producto del embarazo.

**Figura 1.** Curva característica operativa relativa indicativa del valor predictivo de la Translucencia Nucal.



**Fuente:** Base de datos del estudio.

La tabla 2 muestra los resultados del ABC de las variables EG, LCC y TN. Se aprecia que el ABC para la translucencia nucal es de 0,64. Esto demuestra su capacidad predictiva, con unos intervalos de confianza del 95 % de 0,46 a 0,82; siendo el resultado superior al que cabría esperar por azar. En este caso el ABC en el resto de las variables analizadas se encuentra por debajo de 0,50 y no rebasan la línea de referencia, por tanto no poseen ningún valor predictivo.

**Tabla 2.** Área bajo la curva COR del valor predictivo de la Translucencia Nucal.

Variables	Área Bajo la curva.	Error estándar <sup>a</sup>	Significancia Asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95 %	
				Límite Inferior	Límite Superior
EG	<b>0,477</b>	0,74	0,728	0,331	0,623
LCC	<b>0,475</b>	0,74	0,706	0,331	0,620
TN	<b>0,64</b>	<b>0,09</b>	<b>0,03</b>	<b>0,464</b>	<b>0,819</b>

a. Bajo la suposición no paramétrica.

b. Hipótesis nula= 0.5

**Fuente.** Base de datos del estudio.

La tabla 3 refleja los resultados del modelo de regresión logística binaria en el que se incluyó la EG y LCC como variables de control. Al igual que en la curva COR antes analizada sigue siendo evidente que las variables EG y LCC no hacen ningún aporte en relación a la predicción de los DC y la TN sí hace un aporte significativo a esta predicción.

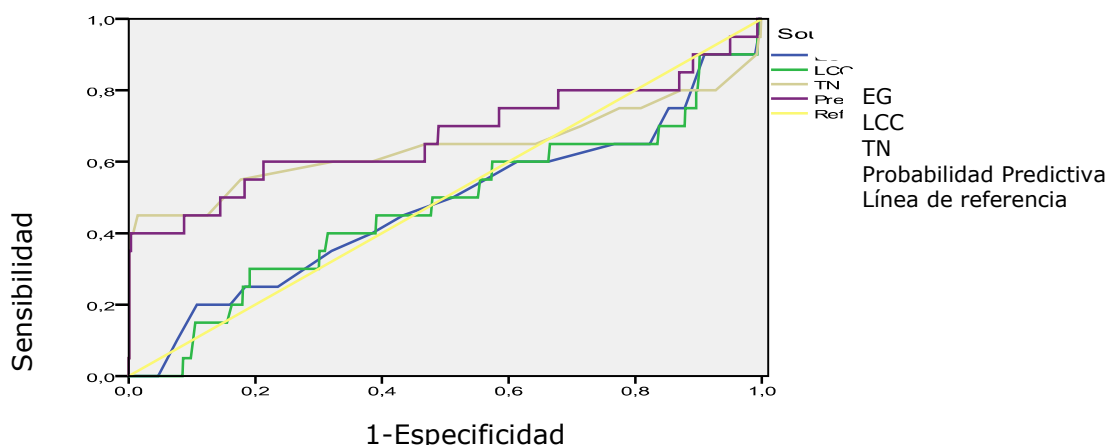
**Tabla 3.** Modelo de regresión logística binaria que incluye la EG y LCC como variables de control.

Variables	B	Desviación estándar	Wald	Significación	Expo. B	Intervalo de confianza asintótico al 95 % de Exp. (B)	
						Límite Inferior	Límite Superior
Paso1 <sup>a</sup> EG	<b>-0,401</b>	1,268	0,100	0,752	0,669	0,056	8,030
LCC	<b>-0,016</b>	0,096	0,027	0,870	0,985	0,816	1,187
TN	<b>2,43</b>	<b>0,53</b>	<b>21,41</b>	<b>0,000</b>	<b>11,41</b>	<b>4,07</b>	<b>32</b>
Constante	-2,472	10,097	0,060	0,807	0,084	-	-

a. Variable (s) pertenecientes al paso 1: EG, LCC, TN.

**Fuente.** Base de Datos de la muestra estudiada.

La figura 2 permite advertir que la curva COR que corresponde a la probabilidad predictiva, ahora calculada en el modelo a partir de los tres predictores, se ubica por encima, incluso que la de la TN tomada aisladamente.



La tabla 4 describe el ABC de la curva COR para la capacidad predicha o predictiva. Se observa que la probabilidad predicha es 0,67 mientras que la capacidad predictiva de la TN aislada es de 0,64. En nuestra opinión, la probabilidad predicha calculada en este estudio reafirma que es necesario tomar en cuenta, tanto la edad gestacional como la longitud cefalocaudal, al hacer un pronóstico del riesgo individual, como también lo describen otros estudios<sup>54,55</sup> y no basarse únicamente en un punto de corte fijo.

**Tabla 4.** Área bajo la curva COR del valor predictivo de la probabilidad predicha.

Variables	Área Bajo la curva.	Error estándar <sup>a</sup>	Significancia Asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95 %	
				Límite Inferior	Límite Superior
EG	0,477	0,74	0,728	0,331	0,623
LCC	0,475	0,74	0,706	0,331	0,620
TN	0,64	0,09	0,03	0,464	0,819
Probabilidad predictiva	0,67	0,08	0,01	0,512	0,832

a. Bajo la suposición no paramétrica.

b. Hipótesis nula= 0,5

**Fuente:** Base de Datos de la muestra estudiada.



En la tabla 5 se observan las sensibilidades y especificidades que se obtienen para distintas elecciones de los puntos de corte, tanto de la TN como de la probabilidad estimada con el modelo logístico. Se puede apreciar que la columna de la extrema derecha contiene, no la especificidad, sino su complemento con respecto a 1. De manera que para una sensibilidad fija, digamos 75%, la especificidad que se obtiene utilizando la probabilidad predictiva es mayor que usando la TN (0,42 vs 0,21, justo el doble).

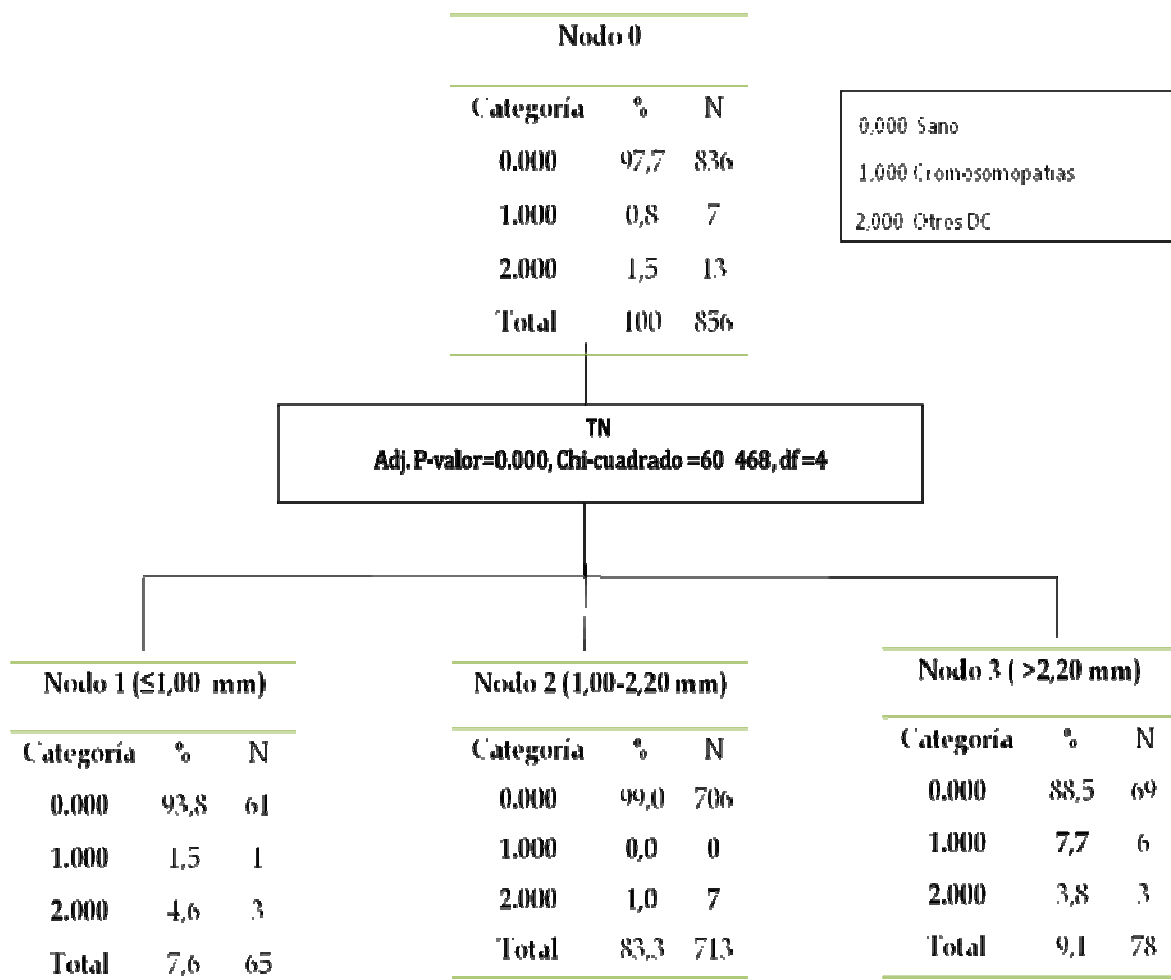
**Tabla 5.** Sensibilidad y especificidad de la Translucencia Nucal según distintos puntos de corte.

<b>Variables</b>	<b>Positivo si mayor o igual <sup>a</sup></b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>1-Especificidad</b>
TN	1,150	0,80	0,87
	1,250	0,75	0,81
	<b>1,35<sup>a</sup></b>	<b>0,75</b>	<b>0,78</b>
	1,45 <sup>a</sup>	0,70	0,71
	1,550	0,65	0,64
	1,650	0,65	0,56
	1,75 <sup>a</sup>	0,65	0,47
	1,850	0,60	0,38
	1,95 <sup>a</sup>	0,60	0,32
	Probabilidad Predictiva	0,004	0,58
0,009		0,8	0,68
<b>0,12</b>		<b>0,75</b>	<b>0,58</b>
0,155		0,7	0,49
0,162		0,65	0,47
0,31		0,6	0,21

**Fuente:** Base de datos de la muestra estudiada.

La figura 3 representa el árbol de clasificación, este construye una partición del recorrido del valor de la TN en tres ramas: por debajo de 1 mm; entre 1,00 mm y 2,20 mm y por encima de 2,20 mm. Para un valor de TN por encima de 2,20 mm se elevan sustancialmente las cromosomopatías, con respecto a las ramas que reflejan los rangos de 1 a 2,20 mm y menor de 1 mm. El rango de valores de la translucencia nucal más seguro fue el que tuvo una medición entre 1 mm y 2,20 mm.

**Figura 3.** Árbol de clasificación según los grupos de recién nacidos sanos, con cromosomopatías u otros defectos congénitos.



**Fuente:** Base de datos de la muestra estudiada.

La tabla 6 reporta los valores de la media obtenidos y las desviaciones estándar de los grupos en estudio, mediante la aplicación de la estadística descriptiva. Es significativo señalar el valor de la media para la TN en el grupo de las cromosomopatías, que fue de 2,629 con una desviación estándar de 0,7455 y una EG media de 12,5 semanas.

**Tabla 6.** Medias y desviaciones estándar de las variables EG, LCC y TN de los grupos en estudio.

<b>Diagnóstico definitivo del producto</b>		<b>EG</b>	<b>LCC</b>	<b>TN</b>	<b>Probabilidad predictiva</b>
Sano	Media	<b>12,360</b>	<b>60,540</b>	<b>1,692</b>	<b>0,021</b>
	N	836	836	836	836
	Desviación Estándar	0,7949	10,7450	0,4088	0,024
Cromosomopatías	Media	<b>12,514</b>	<b>62,957</b>	<b>2,629</b>	<b>0,154</b>
	N	7	7	7	7
	Desviación Estándar	1,0590	13,6334	0,7455	0,094
Otros defectos congénitos	Media	12,054	56,269	1,838	0,094
	N	13	13	13	13
	Desviación Estándar	1,0252	13,3812	0,8352	0,172
Total	Media	12,356	60,495	1,702	0,23
	N	856	856	856	856
	Desviación Estándar	0,8008	10,8118	0,4293	0,035

**Fuente:** Base de datos de la muestra estudiada.

### Discusión

La medición de la TN ha demostrado en numerosos estudios que incluyen a más de 100.000 pacientes, que tiene una sensibilidad de entre 40 y 80%, con un índice de falsos positivos de 4,3%.<sup>9</sup>

Además de su importancia en la detección de trisomía 21, la TN aumentada puede identificar una alta proporción de otras anomalías cromosómicas y se asocia con defectos mayores de corazón, grandes arterias, displasias esqueléticas, hernia diafragmática y síndromes genéticos.<sup>10,11</sup>

Es nuestro estudio es de señalar la presencia de 2 casos con cardiopatía congénita que no modificaron el valor de la TN. Se plantea que muchas cardiopatías no provocan disturbios en el flujo cardiaco, ni insuficiencia cardiaca en etapa prenatal.<sup>12</sup>El hecho de que encontráramos un feto con un defecto cardiaco menor sin repercusión hemodinámica, pudiera explicar que el valor de la TN no se modificara. El otro caso fue un recién nacido que falleció, con diagnóstico postnatal presuntivo de hipoplasia de cavidades izquierdas, al que no se le realizó necropsia por decisión de los padres, por lo que no se pudo obtener un diagnóstico preciso. Se describe que no todos los DC son capaces de modificar la medida de la TN; es

necesario que el mecanismo fisiopatológico que origina un defecto también modifique la medida de la TN.<sup>13</sup>

El análisis de curvas COR fue utilizado para mostrar la precisión global de la sensibilidad y la especificidad de la TN para el diagnóstico de DC. El hecho de que la TN sea la única curva que sobrepase la línea de la clasificación aleatoria y no lo hagan las curvas de la EG ni de la LCC, nos permite interpretar que la TN es la única variable que utilizada de forma aislada posee capacidad predictiva sobre los defectos congénitos. Cuando en la curva COR se incluyeron las tres variables y se le llamó probabilidad predictiva o predicha al nuevo valor, se demostró un valor predictivo diferente al de la TN usada aisladamente. Este aspecto coincide con otros estudios, donde se plantea que el valor de la TN como predictor está en función de la EG y de la LCC. La literatura revisada plantea que el 95 percentil de la TN aumenta de forma lineal con la medida de la LCC. De manera que el valor de la TN está en 2,1 mm cuando LCC es de 45 mm y es de 2,7 mm cuando la LCC es de 84 mm.<sup>14</sup> La TN se incrementa con la EG y la LCC; por lo tanto, para determinar el grado de desviación con respecto a los valores de la media es esencial tener en cuenta el tiempo de gestación. Según lo expuesto, la medida de la TN se debe realizar entre 45 mm de LCC como mínimo y 84 mm de LCC como máximo; la medida ideal es de 11+0 a 13+6 semanas de EG.<sup>15</sup>

Establecer un punto de corte óptimo es un reto, pues los valores de sensibilidad y especificidad se mueven dentro de un rango en el cual es difícil establecer un valor que pueda ser útil en el diagnóstico de un mayor número de casos y que por otra parte no genere un número elevado de falsos positivos. Los análisis estadísticos de la investigación demuestran el valor predictivo de la TN y que este parámetro está en función de la EG y LCC, aspecto que debe ser tenido en cuenta al estimar el riesgo específico de cada gestante.

El empleo de los árboles de clasificación mostró la relación lineal de la TN con el riesgo, de manera que, cuanto más alto es el valor de la medida de la TN, mayor es el riesgo de presentar un DC. El modelo es mucho más fácil de interpretar e incluye relaciones no lineales. Se puede observar entonces que el rango más seguro es el intermedio, donde no aparece ningún defecto cromosómico.

Se obtuvo el valor de la media de la translucencia nucal, la longitud céfalo-caudal y la edad gestacional de los tres grupos estudiados. Estos resultados de la media son plenamente consistentes con los hallazgos de este estudio, teniendo en cuenta que la TN se incrementa con la presencia de defectos congénitos. Comas y cols.,<sup>16</sup> en la

semana 11 informaron valores de 1,52 mm de media y el 95 percentil en 2,82 mm, en tanto que en la semana 14 de 2,04 mm y 3,10 mm respectivamente. Actualmente la mayoría de los autores adoptan valores relativos de acuerdo a la EG o la LCC, como son los valores delta o los múltiplos de la mediana (MoM).<sup>17</sup> Su uso puede estimar el riesgo específico para cada paciente y permite integrar el riesgo basado en la TN con datos bioquímicos. La inclusión de los marcadores bioquímicos en la atención prenatal en nuestro país permitiría estimar un riesgo más individualizado para cromosomopatías, e identificar las pacientes de mayor riesgo, tributarias de estudio prenatal citogenético, aspecto que tendría una repercusión económica mediante disminución de los costos.

Podemos concluir que la TN constituye una valiosa herramienta de detección de DC en el primer trimestre, su correcta aplicación incluye comprender que el criterio de la TN aumentada, considerando un valor único de corte de 3.0 mm, no es adecuado para evaluar el riesgo individual. Es preciso que se adopten diferentes límites superiores de normalidad de acuerdo con la EG para diferentes medidas de la LCC. De este modo, la tasa de detección de DC en el primer trimestre se elevaría. Entender que el hallazgo de un valor positivo de la TN nos conduce a la búsqueda de otros marcadores y al análisis de riesgos individuales, nos permitirá una interpretación más próxima a su verdadero valor predictivo.

### **Referencias bibliográficas**

1. Díaz Recaséns J, Plaza Arranz J, Fernández Moya JM. Malformaciones congénitas: clasificación y formas comunes. En: Cabero Roura L. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.
2. Carreras Moratonas E, Higuera Sanz T. Marcadores ecográficos de cromosomopatías En: Cabero Roura L. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.
3. Mueller RF, Young ID. Genética y anomalías congénitas. En: Emery's Genética Médica. Madrid: Marbán; 2001.
4. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico del MINSAP. La Habana. Cuba [en línea] 2005. URL disponible en <http://bvs.sld.cu/cgi-bin/wxis/anuario>.
5. Nicolaides KH, Azar G, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency ultrasound screening for chromosome defects in first trimester of pregnancy. BMJ 1992; 304:867-869.

6. Devine P, Malone F. First trimester screening for structural fetal abnormalities: Nuchal translucency sonography. *Semin Perinatol.* 1999; 23:382-392.
7. Scott A. Nuchal translucency measurement in first trimester Down syndrome screening. *Issues Emerg Health Technol.* 2007;7(100):1-6.
8. Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. The utility of detailed first trimester ultrasound examination in abnormal fetal nuchal translucency. *Prenat Diagn.* 2008;28:1037-1041.
9. Frey Tirri B, Troeger C, Holzgreve W, Tercanli S. Quality management of nuchal translucency measurement in residents. *Ultraschall Med.* 2007;28 (5):484-8.
10. Timmerman E, Pajkrt E, van Zalen-Sprock MM, Robles de Medina PG, Bilardo CM. OP09.13 The impact of additional anomalies at the 11-14 weeks scan on the prediction of fetal outcome in fetuses with enlarged nuchal translucency. 18th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Chicago 2008, Aug. Abstract. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:340.
11. Hyett J, Snoek J, Nicolaides KH. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1455-1456.
12. Vogel M, Sharland GK, McElhinney DB, *et al.* Prevalence of increased nuchal translucency in fetuses with congenital cardiac disease and a normal karyotype. *Cardiol Young.* 2009;19(5):441-445.
13. Haak MC, Van Vugt JM. Pathophysiology of increased nuchal translucency: a review of the literature. *Hum Reprod Update.* 2003 Mar-Apr; 9 (2):175-84.
14. Evans MI, Van DH, Nicolaides KH. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: the 'price' of inaccuracy. *Fetal Diagn Ther.* 2007; 22(6):401-404.
15. Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet.Gynecol.* 2006;107(1):6-10.
16. Comas C, Muñoz A, Torrents M, Antolín E, Palacio M, Devesa R, *et al.* Screening precoz de cromosomopatías mediante ecografía y Doppler. *Prog Diagn Prenat.* 1998;10:450-63.
17. Spencer K, Bindra R, Nix AB, Heath V, Nicolaides KH, Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:142-148.