

Programa de Diagnóstico Prenatal Ultrasonográfico de Defectos Congénitos en la provincia Matanzas. 2008-2010.

Congenital defects ultrasonographic prenatal diagnosis program in Matanzas province: 2008-2010.

Juan C. Perdomo Arrién,^I Elsa Luna Ceballos,^{II} María E. Domínguez Pérez,^{III} Maite Castro López,^{IV} Dairys L. Rodríguez Falcón,^V Maryela Landa Muñiz,^{VI} Odalys Ravelo García,^{VII} Aurora Núñez Portal,^{VIII} Miriam Monzón Tortolot,^{IX} Pedro de la Paz Muñiz.^X

Resumen

Se presentan los resultados más relevantes de la aplicación del Programa de Detección de Defectos congénitos mediante Ultrasonografía prenatal en el período comprendido entre los años 2008 a 2010 en la provincia Matanzas, con el objetivo de conocer aspectos relacionados con sus resultados. Los mismos se muestran a través de figuras diseñadas según las variables evaluadas y su correspondiente análisis. Se aprecia el notable impacto sobre la calidad de vida de la población matancera devenido en creciente consolidación de este programa desde sus inicios. Se pudo garantizar por esta vía información sobre el desarrollo de la concepción a 39 592 mujeres cubriendo el 96,60 % de las gestaciones del primer trimestre y el 98,37 % para el segundo, lo cual permitió realizar el diagnóstico de 299 afecciones fetales y en el resto brindar la seguridad de un feto estructuralmente sano. Los principales defectos diagnosticados fueron los del tubo neural y de la pared anterior del abdomen aislados en los estudios del primer trimestre, mientras que las malformaciones renales, cardiovasculares y del Sistema Nervioso Central lo fueron para el segundo trimestre, a partir de lo cual se encausaron acciones para el asesoramiento genético y la atención integral a las parejas por un equipo de trabajo multidisciplinario.

Palabras clave: Diagnóstico prenatal, ultrasonido, defectos congénitos.

Abstract

In this article the most relevant results of the application of the Prenatal Ultrasonography Congenital Defects Detection Program in Matanzas province during 2008-2010 are presented and discussed. These results are displayed in figures according to the evaluated variables and are afterwards analyzed. Remarkable impacts on the quality of life of Matanzas population are attributed to the increasing consolidation of this program from its beginning. Through this method, data on the conception development in 39 592 women, covering 96,60 % of pregnancies in the first trimester and 98,37 % for the second one could be achieved, allowing to diagnose 299 fetal diseases and guaranteeing the existence of structurally healthy fetuses in the rest of the analyzed cases. The main defects diagnosed in the first trimester were those related to the neural tube closure and the anterior abdomen wall, while renal, cardiovascular and Central Nervous System malformations were typically found in the second trimester. Considering these findings, proper genetic counseling actions and an integral treatment for couples were applied by a multidisciplinary work team.

Keywords: Prenatal diagnosis, ultrasound, congenital defects.

^I Máster en Ciencias en Atención Integral a la Mujer. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Matanzas. Cuba. E-mail: arrien.mtz@infomed.sld.cu.

^{II} Máster en Ciencias en Atención Integral a la Mujer. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Matanzas. Cuba.

^{III} Máster en Ciencias en Genética Médica. Especialista de Segundo Grado en Radiología. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Matanzas. Cuba.

^{IV} Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Matanzas. Cuba.

^V Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Matanzas. Cuba.

Introducción

Desde su introducción en la década de los 50 el ultrasonido obstétrico se ha convertido en un componente integral del diagnóstico y manejo prenatal, para poder estudiar la estructura fetal por un medio no invasivo.¹⁻⁵

Los equipos de ultrasonido fueron mejorando en calidad así como la experiencia de los profesionales, de manera que en estos momentos desde la atención comunitaria hasta el tercer nivel de atención, la ultrasonografía en obstetricia, ginecología y en el diagnóstico prenatal, llega a todas las gestantes.⁶

Elabordaje del diagnóstico prenatal por ultrasonografía en nuestra provincia, en sus disímiles momentos, ha sido encausado desde diferentes disciplinas médicas entre las que se destacan: la Imagenología, la Obstetricia, la Cardiología y también la Medicina General Integral, desde donde se han calificado valiosos recursos humanos, que confluyen hoy junto a la red de asesores genéticos en la provincia y sobre quienes descansa la responsabilidad de esta compleja tarea. Justo es mencionar los ingentes esfuerzos del país por garantizar el equipamiento necesario en todos los niveles de salud. El ultrasonido del primer trimestre así como el de control, de segundo trimestre o de pesquisaje, como es popularmente conocido en nuestro país, ha sido garantizado en estos años en el nivel primario de atención en cada uno de los 13 municipios con que cuenta la provincia a toda gestante entre las 11 a 13,6 semanas y 20 a 24 semanas de edad gestacional respectivamente. En los casos en que ha sido necesario un seguimiento ultrasonográfico más estricto por cualquiera de las razones establecidas, las embarazadas son remitidas a niveles de atención secundarios o terciarios donde se les indica la realización del ultrasonido de mayor alcance y una evaluación más especializada.

Métodos

Se empleó la documentación existente en el centro Provincial de Genética Médica a través de los registros de Diagnóstico Prenatal de Defectos Congénitos (RE-

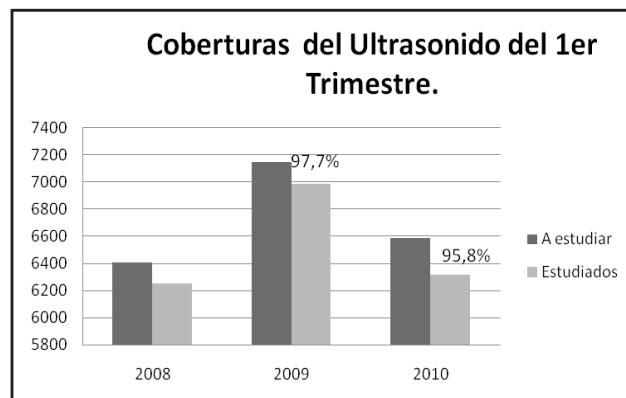
CUPREMAC), las historias clínicas de los pacientes, así como de los registros de estudios anatomo-patológicos de donde se extrajo la información presentada. Para realizar la descripción, utilizamos la estadística descriptiva, y como modelo de resumen utilizamos el método de porcentaje elaborándose gráficos donde se presentaron las distribuciones de frecuencias y análisis porcentual de las variables.

Resultados

Estudios Ultrasonográficos del Primer Trimestre. Matanzas 2008-2010.

Tal como muestra la figura 1 el uso de la ultrasonografía del 1er trimestre permitió cubrir como promedio el 96,60 % de nuestras gestaciones en estos años. En el año 2010 se observa un discreto decrecimiento que atribuimos a captaciones tardías, pues se trata de una población ampliamente educada en las ventajas tempranas de este estudio.

Figura 1. Coberturas del ultrasonido de 1er trimestre. Matanzas 2008-2010.



Fuente: Registros Provinciales de Diagnóstico Prenatal. CPGM Mtzas

En cuanto a los defectos congénitos diagnosticados por ultrasonografía prenatal, en nuestra muestra, 43 de ellos fueron posibles durante el primer trimestre de la concepción tal como muestra la figura 2, lo que representó el 14,38 % del total de todos los

^{VI} Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Matanzas. Cuba.

^{VII} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Centro Provincial de Genética Médica. Matanzas. Cuba.

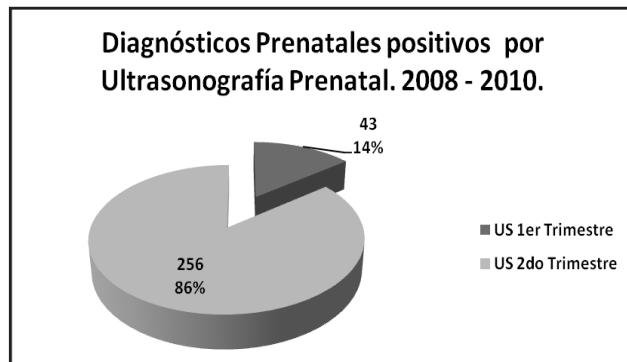
^{VIII} Especialista de Primer Grado en Radiología. Centro Provincial de Genética Médica. Matanzas. Cuba.

^{IX} Especialista de Primer Grado en Oftalmología. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Matanzas. Cuba.

^X Especialista de Primer Grado en Cardiología. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Matanzas. Cuba.

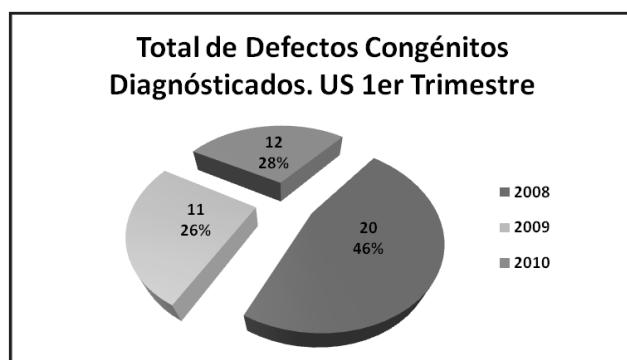
diagnósticos positivos logrados por el programa de ultrasonografía prenatal en este período, mientras que en la figura 3 observamos los porcentajes con que contribuyó cada año dentro del total (43) de defectos diagnosticados en esta etapa, siendo el año 2008 el de mayor significación.

Figura 2. Diagnósticos Prenatales por Ultrasonografía. 2008-2010.



Fuente: Registros Provinciales de Diagnóstico Prenatal. CPGM Mzras.

Figura 3. Defectos congénitos diagnosticados por US primer trimestre. 2008-2010.

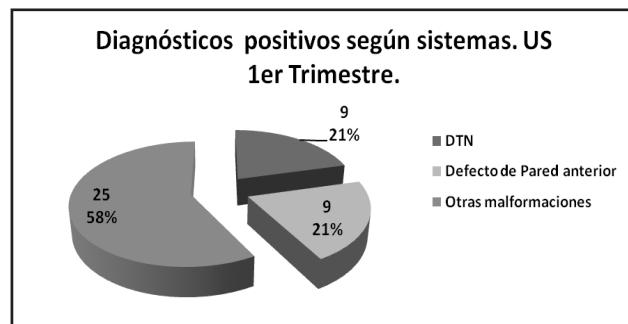


Fuente: Registros Provinciales de Diagnóstico Prenatal. CPGM Mzras.

Respecto a los tipos de defectos congénitos diagnosticados en nuestra muestra por esta técnica, la figura 4 nos indica que fueron los defectos de tubo neural y los de cierre de pared anterior del abdomen los más identificados como defectos independientes en un 20 % (9 casos) para cada uno de ellos, dentro de los que se destacan los fetos acráneos o exencéfalos, encefaloceles, onfaloceles y gastosquisis; sin embargo, existe un grupo muy heterogéneo considerado como el de “Otras malformaciones” (25 casos) para un 58 % donde confluyeron un grupo de defectos como los higromas quísticos de cuello, defectos del SNC o

signos indirectos de valor predictivo como las alteraciones placentarias, quistes de cordón persistentes, arteria umbilical única y otros.

Figura 4. Diagnósticos Prenatales por Ultrasonografía según sistemas. 2008-2010.



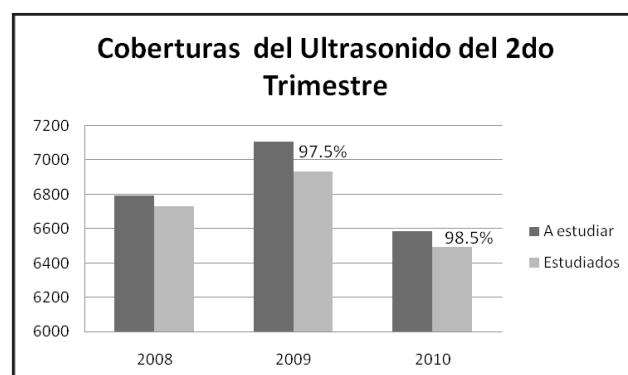
Fuente: Registros Provinciales de Diagnóstico Prenatal. CPGM Mzras.

Estudios Ultrasonográficos del Segundo Trimestre. Matanzas 2008- 2010.

Durante el segundo trimestre de la gestación, 256 malformaciones congénitas fueron detectadas entre las 20 y 24 semanas de embarazo: el 85,6 % del total de los diagnósticos realizados en estos años, lo cual mostramos en la figura 2.

La figura 5 nos permite entonces observar cómo en nuestra serie de estos últimos tres años de trabajo la cobertura para la ultrasonografía prenatal del segundo trimestre osciló en un 98,37 % en este período.

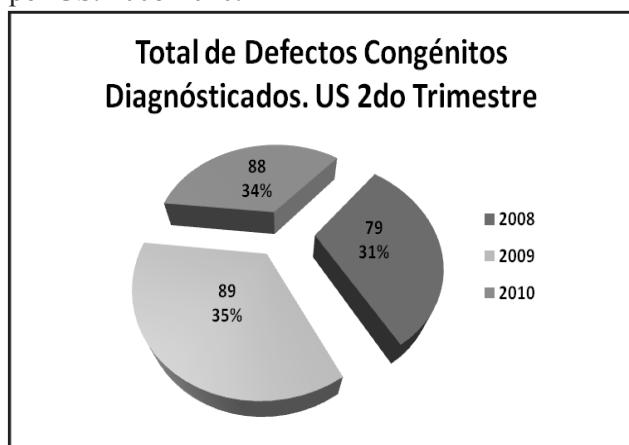
Figura 5. Coberturas del Ultrasonido del segundo trimestre. 2008-2010.



Fuente: Registros Provinciales de Diagnóstico Prenatal. CPGM Mzras.

El comportamiento del diagnóstico prenatal del segundo trimestre ha sido estable en estos tres años, como se observa en la figura 6, y ya en el año 2010 se logró incrementar hasta un 35 % el número de diagnósticos prenatales positivos con 89 casos.

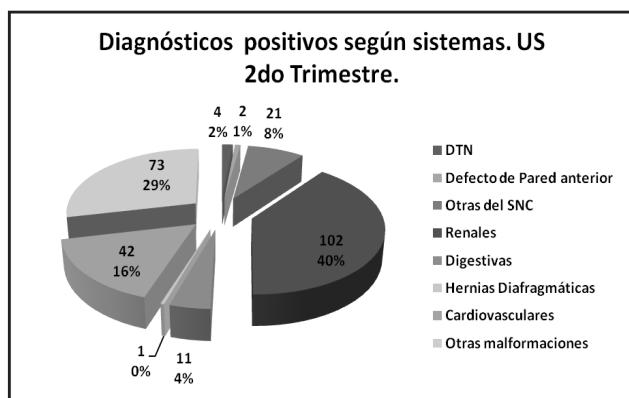
Figura 6. Total de defectos congéndiagnosticados por US. 2008-2010.



Fuente: Registros Provinciales de Diagnóstico Prenatal. CPGM Mtzas

Las malformaciones aisladas que con mayor frecuencia se diagnosticaron por ultrasonografía prenatal del segundo trimestre fueron las renales, en 102 pacientes (39,8 %) de los casos seguidos, las cardiopatías congénitas en 42 pacientes (16,4 %) y las del SNC en 21 pacientes (8,2 %), mientras que en el grupo de las -otras malformaciones- se incluyeron 73 (28,5 %) donde se destacaron los tumores sacrocoxígeos, las displasias óseas, enfermedades adenomatoideas quísticas de pulmón, higromas quísticos, displasias óseas y defectos de reducción de miembros entre otros. (Figura 7)

Figura 7. Diagnósticos positivos por US según sistemas. 2008-2010.



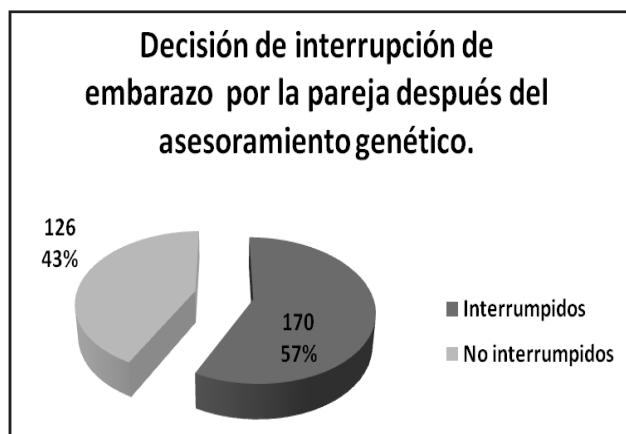
Fuente: Registros Provinciales de Diagnóstico Prenatal. CPGM Mtzas

Especial connotación entre los defectos congénitos de sistemas anatómicos determinados tuvieron las displasias quísticas renales, hidronefrosis de diversos grados, agenesias renales, defectos septales amplios, transposición de grandes vasos, tetralogías de Fallot,

hipoplasia de cavidades izquierdas, hidrocefalias severas aisladas o asociadas a DTN, holoprosencefalias, atresias digestivas y las gastrosquisis.

La figura 8 por su parte nos refiere cuales fueron las opciones de las parejas previas al diagnóstico prenatal y al asesoramiento genético ofrecido. En 170 casos (56,8 %), las parejas optaron por la interrupción electiva de la gestación y en el 42 % restante (126 casos), los padres optaron por la continuación de la gestación.

Figura 8. Opciones de la pareja ante el Diagnóstico Prenatal. 2008-2010.



Fuente: Registros Provinciales de Diagnóstico Prenatal. CPGM Mtzas.

Discusión

Desde hace más de dos décadas se dispone de la posibilidad de evaluar ultrasonográficamente los embarazos desde sus inicios. El ultrasonido del primer trimestre fue incorporado en la provincia a partir del año 1998 formando parte de estudios poblacionales de corto alcance hoy extendidos a toda la provincia y más consolidados. Sus objetivos se encaminan a la evaluación prenatal precoz de la anatomía embrionaria y fetal, sobre todo de extremo valor para aquellos embarazos donde el riesgo genético estimado de hijo afecto es bajo y se puede establecer la pesquisa por este medio no invasivo.

La importancia del estudio ecográfico temprano desde el punto de vista genético radica en el conocimiento de que aproximadamente el 50 % de las anomalías ecográficas halladas en fetos aneuploidos son transitorias y desparecen después; esta reversibilidad obliga a una valoración cautelosa de su valor predictivo como marcador de aneuploidías y apoya la indicación del estudio abdominal o transvaginal. Por tanto, se han propuesto dos tipos de estudios en el 1er trimestre: uno en el que se valora la condición embrionaria

y otro para la detección de marcadores indirectos de cromosomopatías y malformaciones fetales.⁶

Entre los signos indirectos del 1er trimestre, se describen las alteraciones del saco gestacional, de la vesícula vitelina, del volumen de líquido amniótico, anomalías placentarias, del cordón, de la frecuencia cardíaca fetal, todas de mucho valor por considerarse predictores de alteraciones perinatales y de cromosomopatías cuando se realiza este tipo de estudio.

En cuanto a los marcadores ecográficos de este tiempo se describen la translucencia nucal (TN) incorporada en la década de los 90 que unido a la edad materna permite identificar hasta el 75 % de fetos cromosómicamente afectados sobre todo para la trisomía del par 21 y también defectos cardiovasculares, que en la provincia de Matanzas comienzan en al año 1998 como parte de un pequeño estudio poblacional diseñado para un área de salud y que ya hoy es ampliamente empleada como sucede en todo el país.

Según Nicolaides el mejor momento para los estudios de marcadores indirectos entre las semanas 11 y 14 de gestación y teniendo en cuenta la tasa de falsos positivos con que este estudio puede relacionarse se hizo necesario unificar el valor de corte en estos años sugiriendo como valor 3mm.⁷ Otros autores, como Oliva, coinciden en que el período óptimo es entre las 11 y 13,6 semanas con una tasa de detección entre 98 a 100 % que disminuye a un 90 % después de las 14 semanas, por ser un marcador transitorio que tiende a desaparecer en el segundo trimestre y estima el mismo rango.⁶

En nuestra muestra hemos asumido la etapa comprendida entre 11,6 y 12 semanas y en nuestra provincia empleamos como valor de corte a partir de la cifra de 2,5 mm en adelante utilizando de elección la vía transabdominal que es la sugerida internacionalmente aunque cuando no se ha logrado la medición o ha ofrecido dudas hemos empleado la vía transvaginal para obtener mejores imágenes.

A criterio nuestro el éxito de la TN unida a otros marcadores como el hueso nasal, el ductus venoso, los focos ecogénicos intracardíacos, la hiperecogenicidad intestinal, las hidronefrosis, la regurgitación tricuspidia y el ángulo frontomaxilar, radica en la verdadera estimación del tiempo gestacional, la habilidad del operador, además de una correcta interpretación de sus valores y conducta posterior como parte del asesoramiento genético a ofrecer para seguridad de la pareja.

Una de las ventajas del examen ultrasonográfico de este tiempo de gestación es el poder conocer precozmente la presencia de malformaciones severas en el

producto de la concepción en las madres de bajo riesgo y mucho más, en aquellas donde los antecedentes indagados, en el período preconcepcional durante la evaluación del riesgo, permiten avisar la ocurrencia o recurrencia predeterminada de un defecto estructural de naturaleza genética particularmente cromosómica y así poder ofrecer a la pareja un asesoramiento genético temprano y efectivo que les facilite, si así lo desean, la interrupción de la gestación, minimizando los riesgos obstétricos y psicológicos para la madre. Según diferentes autores y dentro de ellos Souka y cols. (2006) un examen detallado de la anatomía fetal en este tiempo permite detectar la mitad de los defectos estructurales fetales mayores en gestantes de bajo riesgo, lo cual permite una tasa de detección de alrededor de un 40 %.⁸

Es reconocido que entre los defectos congénitos que más se asocian con los marcadores del primer trimestre se hallan los defectos de tubo neural, los de cierre de pared anterior del abdomen, cardiovasculares, renales y otros síndromes genéticos bien delineados como: Noonan y Smith Lemli Opitz, y dentro de los cromosómicos las trisomía 21 (relación entre 60 y 90 %), 13, 18, alteraciones del cromosoma X, desórdenes neuromusculares, otros con limitación de la movilidad fetal y conectivopatías en los cuales se asocian alteraciones del tejido linfático y la aparición del edema subcutáneo a nivel de la nuca.

Por otra parte, el desarrollo del ultrasonido de alta resolución en el segundo trimestre y su aplicación en el examen de la anatomía fetal fue extendido a la provincia a partir de la década del 80 y nos ha permitido la descripción cada vez más segura de las estructuras fetales en la búsqueda de defectos congénitos del desarrollo. No es posible referirse a la ultrasonografía prenatal diagnóstica sin considerar el impacto que ha tenido en los últimos años el reconocimiento de variaciones anatómicas sutiles, conocidas como "marcadores suaves" asociados a la presencia en el feto de alteraciones cromosómicas o síndromes genéticos que han permitido ampliar el valor de esta técnica en este tiempo de embarazo con fines diagnósticos y del asesoramiento genético, pues permiten modificar un riesgo previamente establecido de aneuploidías cuando la presencia de varios de ellos en un mismo feto es evaluada acertadamente en dependencia del contexto poblacional. Un solo marcador incrementa el riesgo por 1,5 %, pero de existir una malformación estructural, el riesgo de aneuploidía es mucho mayor según describen autores.⁶

El diagnóstico prenatal del segundo trimestre también ha ido aparejado en estos últimos años a las venta-

jas que ofrecen los marcadores bioquímicos predictivos de defectos congénitos y aneuploidías como lo es la cuantificación de Alfafetoproteína para defectos abiertos en el feto o los estudios combinados de otros marcadores con la edad materna para la evaluación del supuesto riesgo. Algunos defectos congénitos pueden ser sospechados primero por un marcador positivo y después confirmados mediante la ultrasonografía prenatal, por lo que ambos se complementan en un intento de mejorar las posibilidades de detección y así ha ocurrido con los defectos de tubo neural abiertos, otras malformaciones del SNC o en el propio diagnóstico prenatal de la trisomía 21 que hemos observado en estos años de estudio.

Para este último, hemos tenido en cuenta durante la atención a las gestantes el uso combinado de los marcadores suaves y los bioquímicos, que permiten hasta un 50 a 60 % de detección, pero lo más importante de estos hallazgos ultrasonográficos es que se han propuesto como de gran valor potencial para seleccionar dentro de toda la población a aquellas gestantes con mayor riesgo de afectación fetal y las posibilidades de un asesoramiento genético más personalizado para el completo conocimiento del problema, la posibilidad de elegir por la pareja otros estudios prenatales como lo es el diagnóstico cromosómico en líquido amniótico o vellosidades coriónicas y poder tomar algunas decisiones de ser necesarias .

Entre los marcadores suaves ampliamente usados hoy se hallan la mensuración del pliegue nucal, el acortamiento de huesos largos, la hipoplasia de falange media del 5to dedo, la presencia del hueso nasal, las pielectasias, la hiperecogenicidad intestinal, los focos intracardíacos ecogénicos, los quistes de plexo coroides y otros.

El estudio de los marcadores es hoy todo un complejo capítulo dentro del diagnóstico prenatal en la Medicina Materno Fetal que si bien ha representado un gran paso de avance por su ayuda en las decisiones para el asesor genético, sigue resultando muy difícil su interpretación exacta.

Cuando un estudio es normal el riesgo teórico disminuye pero aumenta ante la presencia de dos marcadores o más y este conocimiento incorporado en estos últimos tres años sin dudas, en gran medida, nos ha facilitado el diagnóstico de muchos defectos congénitos.

En nuestra serie la cobertura para la ultrasonografía prenatal del segundo trimestre osciló en un 98,37 % en este período, resultado de un sostenido trabajo de 28 años en el capítulo de la medicina fetal en la provincia, unido a las posibilidades que ha ofrecido

el completamiento en toda la red provincial con el equipamiento necesario, así como la formación y recalificación de nuevos recursos humanos junto a una mejor evaluación del riesgo desde los catorce Servicios Municipales de Genética Médica de que dispone, integrados al nivel de atención de salud primario con un enfoque cada vez más salubrista .

Cuando por el examen ultrasonográfico se ha detectado una anomalía estructural en el feto, se ha hecho necesario ampliar el universo de la exploración en busca de otras malformaciones asociadas pues ello depende de la naturaleza del defecto. El papel de nuestros asesores genéticos ha sido imprescindible pues son ellos quienes orientan al ultrasonidista de la posible naturaleza del defecto, de lo cual dependerá siempre el asesoramiento genético y el establecimiento del pronóstico y la conducta a seguir.

Un soporte importante al diagnóstico prenatal por ultrasonido lo ha sido la Red Cardiopediátrica Provincial, gracias a la cual se ha podido realizar una mejor valoración de las gestantes en riesgo de defectos congénitos cardiovaseulares corroborando el diagnóstico en 42 fetos con cardiopatías complejas en estos años, el 16,4 % de todos los diagnósticos de esta etapa. Los estudios prenatales muestran que 30 a 40 % de los defectos cardíacos detectados ultrasonográficamente se corresponden con anomalías cromosómicas sobre todo del tipo síndrome Down y trisomía 18.⁶ En varios de estos defectos el estudio ecográfico se adelantó al resultado prenatal citogenético, sobre todo para los defectos septales amplios y tronconales en gestantes con estudios citogenéticos previos.

En todos los diagnósticos realizados en los que la pareja optó por la interrupción de la gestación existió una correlación anatomopatológica total en su mayoría y parcial en algunos diagnósticos prenatales realizados, donde se evidenciaron otras dismorfias o defectos menores de muy difícil visualización ultrasonográfica por integrar síndromes genéticos o cromosómicos específicos. De igual forma, en el total de los recién nacidos con algún antecedente prenatal se pudo corroborar el defecto mediante la ultrasonografía postnatal inmediata al nacimiento.

En 170 casos, el 56,8 %, una vez realizado el diagnóstico del defecto y sospechado el criterio de incompatibilidad con la vida y aún más si se asociaba a un mal pronóstico neonatal, las parejas optaron por la interrupción voluntaria de la gestación, previo asesoramiento genético y evaluación de los riesgos y beneficios.

En el 42 % restante, 126 casos, los padres decidieron por la continuación de la gestación bajo el estricto

respeto al principio ético de la autonomía a la libre elección o donde no existieron criterios médicos para la culminación del embarazo por tratarse de defectos compatibles con la vida con futuras posibilidades intervencionistas o porque la expresión del defecto ocurrió en edades gestacionales avanzadas, esto último en escasas pacientes, tal como puede observarse en algunas hidrocefalias de debut tardío.

En tales casos se garantizó un estricto seguimiento del embarazo por un equipo de trabajo multidisciplinario que ofreció a las gestantes y neonatos todas las garantías de una atención especializada y oportuna en centros de atención terciarios para garantizar en todo lo posible calidad de vida a ambos, mientras que para aquellas parejas en las que la culminación del

embarazo fue su elección, les fue asegurado el asesoramiento genético posterior. De hecho todo ello les ha permitido una mejor orientación diagnóstica con fines reproductivos.

Podemos concluir que durante el período que comprenden los años 2008 a 2010 se pudo garantizar en la provincia, mediante esta técnica de diagnóstico prenatal, información sobre el desarrollo de la concepción en gestaciones del primer y segundo trimestre y que la ultrasonografía prenatal ha permitido el diagnóstico de anomalías en fetos en estos años y ha contribuido a un mejor asesoramiento genético de la pareja, brindándoles ayuda en la toma de decisiones en relación con los embarazos.

Referencias bibliográficas

- Miller CE: Elevated Maternal Serum AFP and normal ultrasound: What next? Seminars in ultrasound CT MR. 1993;14:31-9.
- Garmel SH, D'Alton ME: Diagnostic Ultrasound in Pregnancy: an overview. Seminars in Perinatology. 1994;18: 117-132.
- Sprigg A: Fetal malformations diagnosed antenatally 2: ultrasound diagnosis of fetal structural anomalies. British Journal of Hospital Medicine. 1995; 54:447-451.
- Benacerraf BR: The second-trimester fetus with Down syndrome: detection using sonographic features. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996;7:147-155.
- Bulas DI, Fonda JS: Prenatal evaluation of fetal anomalies. Pediatric Clinics of North America. 1997;44:537-553.
- Rodríguez OJ: Ultrasonografía Diagnóstico fetal, obstétrica y ginecológica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p 4-22.
- Nicolaides,K.H.: Screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2003;21:313-21.
- Souka AP, Pilalis A, Kavalakis I, Antsaklis P, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A.: Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. Am J Obstet Gynecol. 2006;194:393-6.