

Síndrome de Down y su pesquisa durante el primer trimestre de la gestación

Down Syndrome and Screening During Pregnancy First Trimester

Yovany Enrique Vázquez Martínez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2523-3308>

Lourdes María Carrillo Bermúdez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6317-0945>

María Teresa Lemus Valdés² <https://orcid.org/0000-0001-9427-4085>

¹Hospital Ginecobstétrico "Ramón González Coro". La Habana, Cuba.

²Centro Municipal de Genética Médica. Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yovany@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La pesquisa prenatal de anomalías cromosómicas, mediante el uso de marcadores epidemiológicos y ecográficos del primer trimestre permite identificar gestantes con riesgo incrementado de síndrome de Down.

Objetivos: Analizar la edad materna, la translucencia nucal, el ductus venoso y el hueso nasal, durante el cribaje del primer trimestre, en las gestantes que se realizaron diagnóstico prenatal citogenético, con el fin de evaluar la efectividad del mismo en la detección temprana del síndrome Down y su utilidad para la reducción del número de pruebas invasivas.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal y se analiza una muestra de 3439 gestantes a las que se realizó el estudio citogenético indicado en el Centro Provincial de Genética Médica de La Habana, en el período comprendido entre el 3 de enero de 2006 y el 30 de diciembre de 2008.

Resultados: La edad materna avanzada mostró una sensibilidad de un 87 % del test y una tasa de falsos positivos de 99 %. La translucencia nuchal se comportó con una sensibilidad de 10 %. El hueso nasal no mostró asociación con los cariotipos positivos para síndrome de Down. Al no realizarse sistemáticamente la presencia del ductus venoso, no se pudo establecer una asociación estadística. La estimación de riesgo de síndrome de Down basada únicamente en la edad materna avanzada determina una alta tasa de falsos positivos. Por lo que este marcador, unido a la evaluación de los marcadores ecográficos del primer trimestre para recalcular el riesgo individual, puede aumentar la efectividad en el diagnóstico y disminuir el número de pruebas invasivas.

Conclusiones: La estimación de riesgo de síndrome de Down basada únicamente en la edad materna avanzada determina una alta tasa de falsos positivos. Por lo que este marcador, unido a la evaluación de los marcadores ecográficos del primer trimestre para recalcular el riesgo individual, puede aumentar la efectividad en el diagnóstico y disminuir el número de pruebas invasivas.

Palabras clave: síndrome de Down; marcadores ecográficos; diagnóstico prenatal; edad materna avanzada; translucencia nuchal.

ABSTRACT

Introduction: The prenatal investigation of chromosomal abnormalities through the use of epidemiological and echographic markers on the first trimester, allows to identify pregnant women with an increased risk of Down syndrome.

Objectives: To analyze maternal age, nuchal translucency, venous ductus and nasal bone, during the first trimester screening, in pregnant women who underwent prenatal cytogenetic diagnosis, in order to evaluate effectiveness in early detection of Down syndrome and the value for reducing the number of invasive tests.

Methods: A descriptive retrospective cross-sectional study was carried out and a sample of 3439 pregnant women was studied. The cytogenetic study ordered at Havana Provincial Center for Medical Genetics was carried out from January 3, 2006 to December 30, 2008.

Results: Advanced maternal age showed 87% sensitivity and 99% of false positive rate. Nuchal translucency accounted 10% of sensitivity. The nasal bone showed no association with positive karyotypes for Down syndrome. A statistical association of the venous ductus presence could not be established since the search was not systematically.

Conclusions: The estimation of Down syndrome risk based solely on advanced maternal age determines high false positive rate. Therefore, this marker, together with the evaluation of the first trimester ultrasound markers for recalculating the individual risk, can increase the diagnostic effectiveness and decrease the number of invasive tests.

Keywords: Down syndrome; ultrasound markers; prenatal diagnosis; advanced maternal age; nuchal translucency.

Recibido: 22/05/2019

Aceptado: 07/06/2019

Introducción

En 1866 *Langdon Down* realizó la observación de un subgrupo de pacientes con una serie de rasgos faciales particulares y retraso mental en el departamento ambulatorio del London Hospital.⁽¹⁾ A finales de la década de 1950, se evidenció que un cromosoma acrocéntrico extra estaba presente en personas con el síndrome Down, resultando en un número diploide de 47.⁽²⁾

Actualmente se conoce que esta cromosomopatía resulta cuando el brazo largo del cromosoma 21, o un fragmento de este, presenta tres copias en lugar de dos. Esto puede ocurrir como resultado de tres mecanismos diferentes: no disyunción (94 % de los casos), translocación *robertsoniana* (3,6 %) y mosaicismo (2,4 %).⁽²⁾

La mayor parte de las aberraciones cromosómicas se generan como nuevas mutaciones, principalmente por errores de disyunción meiótica durante la gametogénesis, produciendo distintas trisomías y monosomías. El síndrome de Down es la cromosomopatía más frecuente, con una incidencia de aproximadamente 1 por cada 500 a 800 nacidos vivos. Este síndrome está asociado con una disparidad entre el crecimiento físico y la habilidad cognitiva y con una serie de características faciales. Adicionalmente, cerca del 50 % de los pacientes que padecen de síndrome de Down sufren de defectos congénitos cardiovasculares y son propensos a padecer enfermedades como el Alzheimer, la leucemia y la epilepsia.⁽³⁾ Aproximadamente 20 % de los pacientes muere cerca de los 5 años de edad, pero más de la mitad tienen una expectativa de vida por encima de los 50 años.⁽²⁾

El diagnóstico prenatal del síndrome de Down fue realizado por primera vez en la década del 70 del siglo XX, utilizando el criterio de avanzada edad materna o antecedentes de aneuploidía. Posteriormente, en la década del 80 fue descubierta la asociación entre el síndrome de *Down* y los niveles anormales de determinados marcadores séricos y se comenzó a implementar el examen de suero materno, que elevó aún más la tasa de detección.⁽²⁾

En los años noventa del pasado siglo XX, se introdujo el cribado mediante la combinación de la edad materna y el grosor de la translucencia nucal fetal (TN) realizado entre las 11 y 13 semanas más 6 días de gestación. Este método ha demostrado ser capaz de identificar alrededor del 75 % de los fetos afectados con síndrome Down, con una tasa de falsos positivos de aproximadamente 5 %.⁽⁴⁾

La detección del síndrome de *Down* ha sido el objetivo prioritario en el diagnóstico prenatal de las cromosopatías por su elevada frecuencia, por el retraso mental severo que conlleva y por su prolongada supervivencia postnatal.

En Cuba, durante el primer trimestre se realiza la determinación del riesgo utilizando marcadores epidemiológicos y ecográficos.

En el presente trabajo tenemos como objetivo analizar la edad materna, la translucencia nucal, el ductus venoso y el hueso nasal, como parte de nuestro cribaje del primer trimestre, en las gestantes que se realizaron diagnóstico prenatal citogenético, para evaluar su efectividad en la detección temprana del síndrome Down y su utilidad para la reducción del número de pruebas invasivas.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal. El universo poblacional lo constituyeron todas las gestantes a las que se realizó el estudio citogenético del material obtenido mediante amniocentesis o cordocentesis, indicado en la consulta de Citogenética del Departamento Provincial de Genética Médica de La Habana, Cuba perteneciente al Hospital Ginecobstétrico "Ramón González Coro", durante el período comprendido entre el 3 de enero de 2006 y el 30 de diciembre de 2008.

Se revisaron 4967 historias clínicas de la consulta de Citogenética del Departamento Provincial de Genética de la ciudad de La Habana correspondientes a las consultas realizadas durante el período señalado.

Se seleccionó una muestra de 3439 pacientes que dieron su consentimiento para ello y cumplían con los siguientes requisitos.

Criterios de inclusión:

1. Examen ultrasonográfico entre las 10 y las 13,6 semanas de edad gestacional, para evaluar los marcadores de cromosomopatías,
2. Estudio prenatal citogenético realizado,
3. Historia clínica de la paciente que contenga los datos necesarios referentes a: edad, motivo de indicación del estudio citogenético, semanas de gestación al momento de realizárselo y resultado del cariotipo.

Criterios de exclusión:

1. No disponer de la información que nos permita dar salida a los objetivos propuestos.

Los datos cromosómicos fetales se obtuvieron del cariotipo fetal mediante prueba invasiva (amniocentesis o cordocentesis), previo consentimiento informado de las gestantes, y fueron analizados en los laboratorios de citogenética del Centro Provincial y del Centro Nacional de Genética Médica, ambos certificados para este tipo de estudio. Se reflejó como resultado normal, todo aquel no afectado por la trisomía 21 y como síndrome de Down todo aquel que lo presentaba.

Para la recolección de los datos se confeccionó una planilla a partir de la revisión de los registros de amniocentesis y cordocentesis, así como de las historias clínicas.

Se creó una base de datos con el auxilio del sistema *Microsoft Excel* del paquete *Microsoft Office 2007* para el almacenamiento y posterior procesamiento de la información.

Se empleó la estadística descriptiva para hacer una caracterización general de la muestra en estudio. Para dar cumplimiento a los objetivos se utilizó el test de chi cuadrado con la prueba exacta de *Fisher*, las razones de disparidad (*Odds Ratio*) se calcularon por regresión logística según el método de estimación de máximo-verosímiles.

Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico *SPSS* Versión 13.1. En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo -siempre que fue posible- de los marcadores del primer trimestre de la gestación, como predictores de la ocurrencia de defectos cromosómicos.

Operacionalización de las variables

Las variables fueron utilizadas con el fin de predecir el riesgo de las gestantes de tener un feto con síndrome de Down.

Estas son variables por naturaleza cuantitativas continuas, que en algunos casos fueron llevadas a una escala cualitativa nominal, con valores dicotómicos (positivos o negativos) para su evaluación en esta investigación.

Variabes independientes:

1. Edad materna en el momento del estudio citogenético,
2. Translucencia nual: Se realizó su medición según las disposiciones técnicas establecidas por la Fundación de Medicina Fetal de Londres. Se valoró cualitativamente utilizando como punto de corte 3 mm, y a partir de este se consideran como patológicos y cuantitativamente mediante el uso de tablas percentiladas propuestas por *Nicolaidis*.⁽⁴⁾ Se consideraron como positivos, valores por encima del 95 percentil,
3. Ductus venoso: Su medición se realizó sobre la misma base que la variable anterior. Se valoró cuantitativamente, utilizando similares tablas percentiladas y se consideraron como patológicos los valores por encima del 95 percentil y cualitativamente basados en el criterio si hay ausencia o inversión de la onda A,

4. Hueso nasal: Medición realizada con similares normativas. Evaluación realizada mediante las tablas comentadas; se considera el percentil 5 como punto por debajo del cual era patológica dicha medida y cualitativamente basado en la ausencia de dicho hueso.

Variables control:

1. Edad gestacional en el momento de realizarse el proceder: en semanas cumplidas a partir de la fecha de la última menstruación. Valorada de forma cuantitativa discreta.

Variables dependientes:

1. Diagnóstico citogenético: La clasificación del diagnóstico quedó conformada de la siguiente forma:
 - Cariotipo normal (CN) y anomalías balanceadas,
 - Cariotipo positivo: síndrome de Down.

Resultados

Esta investigación abarcó una muestra de 3439 gestantes cuyas edades oscilaron entre los 19 y 46 años, encontrándose el mayor grupo de ellas (2148) entre los 35 y 39 años, que representaron el 62 % de la muestra.

A continuación, se muestra la distribución de las pacientes, según la edad y el resultado del estudio citogenético. Se consideró el grupo de gestantes de 35 años o más (2947) como de edad materna avanzada, el cual representó el 85,7 % de la muestra. De estas pacientes, 34 (1,15 %) presentaron un diagnóstico positivo de síndrome de Down y las restantes 2913 (98,8 %) con cariotipo normal. Se muestra, además, que la sensibilidad para la edad materna avanzada fue de 87 % (Tabla 1).

Tabla 1 - Edad materna según el cariotipo

Edad materna	Resultado de cariotipo		Total	Riesgo	OR
	Síndrome de Down	Cariotipo normal			
Menores de 35 años	5	487	492(14 %)	1/98	0,8
De 35 a 39 años	19	2129	2148(62 %)	1/114	0,68
De 40 a 44 años	13	766	779(23,4 %)	1/61	1,43
45 años y más	2	18	20(0,6 %)	1/10	5,03
Total	39 (1,1 %)	3400 (98,9 %)	3439 (100 %)	-	-

Sensibilidad: 10 %; Especificidad: 98 %; Valor predictivo positivo 5 %; Valor predictivo negativo 99 %; *Odds ratio*: 5,0

Se realiza un análisis descriptivo de los valores de translucencia nual en la muestra estudiada empleando los puntos de corte preestablecidos y definidos en la metodología. Se observa que de las 3439 gestantes 73 presentaron valores elevados de translucencia nual, de estas, 69 gestantes (94,5 %) fueron de cariotipo normal y 4 (5,5 %) presentaron cariotipo fetal de síndrome de Down. Por otra parte, de las 3366 gestantes con valores normales de translucencia nual, 35 (1 %) presentaron diagnóstico citogenético de trisomía 21. La translucencia nual en esta muestra se comportó con una sensibilidad de 10 % (Tabla 2).

Tabla 2 - Translucencia nual

Translucencia nual	Resultado de cariotipo		Total
	Síndrome de Down	Cariotipo Normal	
Aumentada	4	69	73
Normal	35	3331	3366
Total	39	3400	3439

Sensibilidad: 10 %; Especificidad: 98 %; Valor predictivo positivo 5 %; Valor predictivo negativo 99 %; *Odds ratio*: 5,0

En las 3439 gestantes de la muestra fue evaluado el valor de la asociación de la translucencia nugal y la edad materna avanzada con relación al diagnóstico de síndrome de Down. De las cuatro gestantes con valores de translucencia nugal aumentados y diagnóstico citogenético de síndrome de Down, dos de ellas tenían una edad materna avanzada, y de las 35 gestantes con valores normales de translucencia nugal y diagnóstico de trisomía 21, nueve de cada 10 tenía una edad materna avanzada. (32; 91,4 %) (Tabla 3).

Tabla 3 - Valor de la asociación de la translucencia nugal y edad materna avanzada con relación al diagnóstico de síndrome de Down

Translucencia nugal	Edad materna avanzada		Sin edad materna avanzada		Total
	Síndrome de Down	Cariotipo normal	Síndrome de Down	Cariotipo normal	
Aumentada	2	4	2	65	73
Normal	32	2909	3	422	3366
Total	34	2913	5	487	3439

De 73 gestantes que presentaron la medida de la translucencia nugal aumentada, en 67 (91,7 %) no se reconoció una edad materna avanzada.

La sensibilidad de la translucencia nugal aumentada en gestantes de edad materna avanzada fue de 5 % y en gestantes sin edad materna avanzada de 45 %.

Otro de los marcadores que se valoró en nuestra investigación fue el ductus venoso, cuyos parámetros flujométricos no fueron establecidos en todos los fetos que constituyeron la muestra en estudio, sino en un número limitado de casos, de los cuales ninguno resultó positivo. Sucedió lo mismo con el hueso nasal, donde ninguno resultó positivo en la pesquisa de las aneuploidías.

Discusión

Los marcadores ecográficos del primer trimestre del embarazo como predictores de riesgo de síndrome de *Down*, han sido incluidos entre los servicios de atención a la salud prenatal que de manera rutinaria se ofrecen a la población cubana. Debido al corto

período de su uso aún no se han establecido los parámetros de sensibilidad reflejados en otras bibliografías.^(2,4,5,6)

Al adolecer de marcadores bioquímicos para recalcular el riesgo, solamente se cuenta con dichos marcadores ecográficos y la edad materna avanzada para establecer un riesgo de aneuploidías durante las primeras 13 semanas de la gestación.

Como primera medida se utiliza la translucencia nucal.^(4,5,6,7,8) Si esta se encuentra alterada, se aplicará uno o varios de los signos ecográficos que componen el cuádruple marcador (ductus venoso, hueso nasal o regurgitación tricuspídea) según la consideración del ecografista. A estos se han unido la frecuencia cardíaca fetal y el ángulo facial, que ha colaborado en la disminución de los falsos positivos. No obstante, en la atención primaria se pueden enfrentar dificultades en cuanto los requisitos mínimos que deben poseer los ecógrafos para constatar estos parámetros y otros referentes a la certificación periódica de los profesionales que realizan esta labor. A pesar de ello, se logra establecer un riesgo que nos permite proponer o no la necesidad de procedimientos invasivos.

En nuestro estudio hemos constatado la presencia de una asociación importante entre la edad materna avanzada y el síndrome de Down, con una sensibilidad de un 87 % del test, algo que no encontramos registrado en la bibliografía consultada.^(6,7,8,9,10,11,12) Sin embargo, lo más llamativo es el alto porcentaje de falsos positivos, dado que, de una muestra poblacional de 3439 gestantes, 2913 fueron sometidas a un procedimiento invasivo de estudio citogenético donde resultó ser un cariotipo normal. Esto nos hace pensar que en una supuesta población de alto riesgo de aneuploidías, si nos basamos solamente en este marcador epidemiológico, estaremos realizando procedimientos invasivos, con el riesgo que implica para la madre y el incremento injustificado e innecesario de los costes, teniendo en cuenta que en alrededor del 99 % de los casos se obtienen resultados diferentes a los esperados.

Ha resaltado en nuestro estudio la baja sensibilidad de la translucencia nucal, resultado que no se corresponde con lo hallado en la literatura consultada^(11,12,13,14,15) donde hay autores que la reportan entre 57 y 66 %, ^(9,10,11) o entre 96 y 100 %.^(8,12) Todos presentan una tasa de falsos positivos de alrededor de 5 %, ^(9,11,12,19) sin embargo, la nuestra es casi de 95 % para una población de alto riesgo que constituye el 86 % de la muestra.

La Fundación de Medicina Fetal de Londres en su página web publicó los criterios de medición de tan importante marcador, donde se exige la capacitación sistémica del operador con certificados de competencia para tal tarea, y los ecógrafos más sofisticados para lograr lo niveles demandados en cuanto a ampliación y resolución de la imagen.⁽¹³⁾

Ello nos insta a valorar la posible falta de uniformidad de criterio al efectuar la medición de la translucencia nugal, la posible violación del tiempo mínimo necesario para efectuar dicha medición, que debe ser de 10 minutos, o la calidad deficitaria de algunos equipos.

Como limitación del estudio se informa que al no realizarse sistemáticamente la presencia del ductus venoso, fue imposible establecer una asociación estadística dada la no sistematicidad en la evaluación de este marcador para la muestra estudiada y que no se registró ningún *Doppler* patológico. Sucedió igual con el hueso nasal, marcador menor, pero en la literatura consultada permite recalcular el riesgo de síndrome de Down, donde se constata ausente en 60 % de los casos.^(14,15) No obstante, en la muestra estudiada no hubo ningún caso positivo, lo cual nos replantea lo analizado con la translucencia nugal.

Al analizar la sensibilidad del *test* de pesquisa o cribado combinado, asociando dos marcadores predictores de riesgo, llamó la atención que lejos de incrementarse, disminuyó de forma considerable, no guardando relación con estudios anteriores revisados, dado que lo esperado es que la mayoría (aproximadamente entre 70 – 80 %) de casos con defectos cromosómicos tenga la translucencia nugal aumentada.^(6,7,8,9) A partir de nuestro estudio vemos que la translucencia nugal, en los casos con cariotipo positivo para síndrome de *Down*, no es tan elevada para el grupo de edad materna avanzada. Podría relacionarse por ejemplo con un sesgo (cuando se hace la medida pues se reconoce ya previamente como población de riesgo). Por otra parte, muestra la importancia que tiene el marcador en las gestantes de bajo riesgo por la edad.

Casi el 92 % de los valores de translucencia nugal aumentada perteneció al grupo de mujeres de bajo riesgo. Por tanto, la sensibilidad para el grupo de edad materna avanzada fue sólo del 5 %, lo que realmente nos llama a la reflexión. Llama la atención cómo si ambos marcadores por sí solos alcanzaran valores de 87 % y 10 % respectivamente, y su asociación aumentara considerablemente los falsos negativos. Este resultado no coincide con bibliografía consultada^(2,3,4,6,7,8,9,10,11) y nos lleva a pensar en una posible deficiencia en la calidad de la pesquisa de los marcadores ecográficos, lo cual también puede influir en el no hallazgo de valores de huesos nasales positivos y ductus venosos patológicos.

La determinación y eliminación de posibles deficiencias en la evaluación de los marcadores ecográficos en el primer trimestre, relacionados con la uniformidad de criterios en las mediciones, el tiempo mínimo requerido, la calidad de los equipos y la certificación de los ecografistas, puede contribuir adicionalmente a disminuir las tasas de falsos positivos.

Conclusiones

A partir del estudio realizado podemos concluir que la estimación de riesgo de síndrome de Down basada únicamente en la edad materna avanzada determina una alta tasa de falsos positivos. Por lo que este marcador, unido a la evaluación de los marcadores ecográficos del primer trimestre para recalcular el riesgo individual, aumenta la efectividad en el diagnóstico de esta cromosomopatía y supone una buena herramienta para disminuir el número de pruebas invasivas en las gestantes.

Referencias bibliográficas

1. Langdon H. Down, J. Observations on an ethnic classification of idiots. Clinical Lectures and Reports, London Hospital. 1866;3259-62. DOI: <https://doi.org/10.1038/hdy.1966.69>
2. Ashoor Al Mahri G, Nicolaides KH. Evolution in screening for Down syndrome. The Obstetrician & Gynaecologist. 2019;21:51-7. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/tog.12534>
3. Egan, JF, Benn PA, Zelop CM, Bolnick A, Gianferrari E, Borgida AF. Down syndrome births in the United States from 1989 to 2001. Am J Obstet Gynecol. [citado: 20/06/2018]; 2004;191:1044-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/15467587>
4. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn. 2011;31(01):7–15. 10.1002/pd.2637. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/pd.2637>
5. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics, and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 163: screening for fetal aneuploidy. Obstet Gynecol. 2016;127(05):123–37. DOI: <https://www.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001406>
6. Park SY, Jang IA, Lee MA, KimYJ, Chun SH, Park MH. Screening for chromosomal abnormalities using combined test in the first trimester of pregnancy. Obstet Gynecol Sci. 2016;59(05):357–66. DOI: <https://www.doi.org/10.5468/ogs.2016.59.5.357>

7. Baer RJ, Flessel MC, Jelliffe-Pawlowski LL, et al. Detection rates for aneuploidy by first-trimester and sequential screening. *Obstet Gynecol.* 2015;126(04):753–9. DOI: <https://www.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001040>
8. Fonseca EB, Cruz J, Sá RA, Di Renzo GC, Nicolaides K. Rastreamento de aneuploidias no primeiro trimestre de gestação: evolução da idade materna à avaliação do DNA fetal livre no sangue. [Internet]. *Femina.* [citado: 26/02/2019];2014;42:87–93. Disponible en: <https://www.pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-749122?lang=es>
9. Li SW, Barrett AN, Gole L, et al. The assessment of combined first trimester screening in women of advanced maternal age in an Asian cohort. [Internet] *Singapore Med J.* [citado: 26/02/2019];2015;56(01):47–52. Disponible en: <https://www.sma.org.sg/UploadedImg/files/SMJ/5601/5601a3.pdf>
10. Manotaya S, Zitzler J, Li X, et al. Effect of ethnicity on first trimester biomarkers for combined trisomy 21 screening: results from a multicenter study in six Asian countries. *Prenat Diagn.* 2015;35(08):735–40. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/pd.4602>
11. Chasen ST, Sharma G, Kalish RB, Chervenak FA. First-trimester screening for aneuploidy with fetal nuchal translucency in a United States population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 2(2):149-51. DOI: <https://www.doi.org/10.1002.uog.174>
12. Ward P, Gray M. National Down's syndrome Screening Programme for England. A Handbook for Staff. National Screening Committee Programmes Directorate. [citado: 26/02/2019]. Disponible en: <https://www.screening.nhs.uk/>
13. Nicolaides KH, Falcon O. La ecografía de las 11-36 semanas. *Fetal Medicine Foundation.* Londres. [Internet] 2004. [citado: 26/02/2019]. Disponible en: <https://www.fetalmedicine.com/fmf/FMF.spanish.pdf>
14. Szabó A, Szili K, Szabó JT, Sikovanyecz J, Isaszegi D, Horváth E, Szabó J. Nasal bone length: prenatal thickness ratio: a strong 2D ultrasound marker for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2014;34:1139-45. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/pd.4442>
15. Manegold Brauer G, Bourdil L, Berg C, Schoetzau A, Gembruch U, Geipel A. Prenasal thickness to nasal bone length ratio in normal and trisomy 21 fetuses at 11-

14 weeks of gestation. Prenat Diagn. 2015;35:1079-84. DOI:
<https://www.doi.org/10.1002/pd.4649>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de ningún tipo con la elaboración de este documento.

Contribución de los autores

Yovany Enrique Vázquez Martínez (confección de la planilla para los datos, revisión de historias clínicas, análisis estadístico y edición final del documento).

Lourdes María Carrillo Bermúdez y María Teresa Lemus Valdés (revisión de historias clínicas y redacción parcial del documento).

.