

Translucencia nuchal: una perspectiva de revisión actualizada

✉ Kenny Araujo-Vargas,¹ ✉ Luisa León-Villavicencio,¹ ✉ Jonel Di Muro.²

¹Especialista en Perinatología. Unidad de Perinatología del Hospital Universitario de Caracas. ²Especialista en Perinatología. Hospital Luis Razetti - Barcelona. Presidente de AVUM.

RESUMEN

La translucencia nuchal es la representación ecográfica de colección de líquido bajo la piel en la región de la nuca del feto. Es uno de los primeros marcadores ecográficos que se han descrito para el tamizaje de cromosomopatías, especialmente trisomía 21. Existen diversos mecanismos fisiopatológicos que pueden explicar su incremento. Actualmente, existe una técnica estandarizada para su medición, lo que amerita un entrenamiento apropiado y garantiza la uniformidad de los resultados obtenidos por diferentes evaluadores. La translucencia nuchal tiene una sensibilidad del 75 % para trisomía 21, puede ser combinada con marcadores bioquímicos para alcanzar un 90 % de identificación de fetos con trisomía 21, también pueden incluirse en el tamizaje otros marcadores ecográficos como el hueso nasal, el ductus venoso y la regurgitación tricuspídea. El objetivo de esta revisión es conocer la translucencia nuchal como marcador ecográfico, los mecanismos fisiopatológicos involucrados y su aplicación como método de tamizaje.

Palabras Clave: Translucencia nuchal, Trisomía 21, Marcadores ecográficos.

Nuchal Translucency: An Updated Review Perspective

ABSTRACT:

Nuchal translucency is the ultrasound representation of fluid collection under the skin in the region of the nape of the fetus. It is one of the first ultrasound markers that have been described for the screening of chromosomopathies, especially trisomy 21. There are several pathophysiological mechanisms that can explain its increase. Currently, there is a standardized technique for its measurement, which merits appropriate training and guarantees the uniformity of the results obtained by different evaluators. Nuchal translucency has a sensitivity of 75% for trisomy 21, can be combined with biochemical markers to achieve 90% identification of fetuses with trisomy 21, other ultrasound markers such as nasal bone, venous ductus and tricuspid regurgitation can also be included in screening. The objective of this review is to know nuchal translucency as an ultrasound marker, the pathophysiological mechanisms involved and its application as a screening method.

Keywords: Nuchal translucency, Trisomy 21, Ultrasound markers.

Forma de citar este artículo: Araujo-Vargas K, León-Villavicencio L, Di Muro J. Translucencia nuchal: una perspectiva de revisión actualizada. ReVUM [Internet]. 2021 [fecha de consulta: xxxxxx]; 1(1): 35-41. Disponible en: [https://avum.org/2021_1_1/7RL_2021_1\(1\).pdf](https://avum.org/2021_1_1/7RL_2021_1(1).pdf)

INTRODUCCIÓN

Entre las diferentes herramientas que existen para realizar cribado durante el embarazo, el ultrasonido es una de las mejores técnicas de tamizaje que se pueden usar, es un método no invasivo que permite evaluar la anatomía fetal, así como la evaluación de marcadores ecográficos que identifican aquellos con riesgo incrementado de presentar alguna anomalía de tipo cromosómica, genética o estructural. Una de las evaluaciones ecográficas más importantes se realiza durante las 11 y 13 semanas de gestación, desde hace algunos años se habla de la inversión de la pirámide de cuidado prenatal, donde se establece que muchas de las complicaciones que ocurren durante el embarazo (maternas y fetales) pueden predecirse entre las 11 y 13 semanas y 6 días de gestación (1, 2). Esta evaluación tiene como objetivos confirmar el embarazo y la viabilidad, establecer la edad gestacional, hacer cribado de aneuploidías (marcadores ecográficos) y evaluar la anatomía fetal de forma temprana (3 - 5). Por lo tanto se puede hacer diagnóstico o sospecha de alteraciones morfológicas y/o cromosómicas.

TRANSLUCENCIA NUCAL

Uno de los marcadores ecográficos más importantes es la medición de la translucencia nuchal (TN). La TN se define como la representación ecográfica de la colección de líquido bajo la piel en la región de la nuca del feto y este término se usa independientemente de si tiene septos o no, o de si se sitúa únicamente detrás del cuello o envuelve todo el cuerpo fetal (6). Sin embargo en estos casos, la presencia de septos parece incrementar la probabilidad de alteraciones cromosómicas independientemente del incremento de la TN (7).

Históricamente, Langdon y Down, en el año 1866, describieron que las personas con trisomía 21

presentaban la nariz pequeña, la cara plana y déficit en la elasticidad de su piel, dando la apariencia de ser excesiva para su cuerpo (8). En el año 1992, Nicolaides y cols. (9) introdujeron el término translucencia nuchal y para 1994 propusieron la combinación de la edad materna con el grosor de la TN como método de tamizaje para el riesgo de trisomías (10). Desde entonces, se convirtió en una de las principales técnicas para la estimación del riesgo de alteraciones cromosómicas entre las 11 y las 13 semanas de gestación.

FISIOPATOLOGÍA DEL AUMENTO DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL

El aumento de la TN tiene una sensibilidad alrededor del 75 % para trisomía 21 (11), además el aumento de tamaño de la TN también ha sido relacionado con otras alteraciones cromosómicas, como trisomía 18, trisomía 13, defectos cardíacos, a otras malformaciones fetales y a síndromes genéticos (12). Los mecanismos implicados en el incremento de la TN se describen a continuación:

- a) Anomalías cardíacas. En los fetos cromosómicamente sanos, como aquellos con anormalidades cromosómicas, existe asociación entre el aumento de la TN y la probabilidad de malformaciones cardíacas (13). En los fetos cromosómicamente normales, la prevalencia de anomalías cardíacas mayores aumenta con el grosor de la TN de forma exponencial, del 1,6 por mil en aquellos con una TN por debajo del percentil 95, a aproximadamente el 1 % para una TN entre 2,5 a 3,4 mm, al 3 % para una TN de 3,5 a 4,4 mm, al 7 % para una TN de 4,5 a 5,4 mm, al 20 % para una TN de 5,5 a 6,4 mm y al 30 % para una TN de 6,5 mm o más (14). Sin embargo utilizar la TN como método de tamizaje para malformaciones cardíacas mayores solo lograría identificar

un 30 % de las mismas, utilizando como punto de corte el percentil 99 (15).

- b) Congestión venosa en cabeza y cuello. Puede ocurrir por compresión mediastínica superior como en casos de hernia diafragmática o tórax estrecho asociado a displasias esqueléticas (14).
- c) Alteración en la composición de la matriz extracelular. Los cromosomas 21, 18 y 13 codifican gran parte de las proteínas que forman parte de la matriz extracelular; en los fetos con alteraciones de estos cromosomas se ha descrito que presentan alteración en la composición de la matriz extracelular que puede estar relacionada con la expresión de los genes (16, 17). Por otro lado, la composición de la matriz extracelular puede estar alterada en aquellas patologías asociadas al metabolismo del colágeno como en la acondrogénesis tipo II u osteogénesis imperfecta tipo II (18), en las anomalías de los receptores del factor de crecimiento de los fibroblastos como en acondroplasia y displasia tanatofórica o en trastornos del metabolismo del factor de biogénesis de los peroxisomas, como en el síndrome de Zellweger (14).
- d) Anemia fetal. Causas genéticas de anemia fetal como alfa talasemia y anemia de Fanconi se han asociado al aumento de la TN (19, 20).
- e) Trastornos en el desarrollo linfático y alteraciones del drenaje linfático. Un retraso en el desarrollo del sistema linfático interfiere sobre el flujo normal entre el sistema venoso y linfático. En fetos con síndrome de Turner se ha observado hipoplasia de los vasos linfáticos (21). También, en fetos con

cromosomas normales y aumento de la TN, se ha observado deficiencias en el drenaje linfático por hipoplasia o aplasia de los vasos linfáticos asociada a síndrome de Noonan (22); en patologías neuromusculares se ha observado incremento de la TN, esta puede deberse a las alteraciones del drenaje linfático secundarias a la disminución de los movimientos fetales (23).

- f) Infección fetal. Las infecciones fetales no parecen estar relacionadas con el aumento de la TN (24), pero cabe destacar que la infección por parvovirus B19 se ha asociado con el incremento de la TN, este incremento puede ser secundario a la anemia fetal o falla cardíaca que se origina por esta infección (25, 26).

MEDICIÓN DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL

La TN debe ser medida cuando el feto presenta una longitud cráneo caudal (LCC) entre 45 y 84 mm, el feto debe estar en una posición neutral, se debe obtener un corte sagital y la imagen debe ser ampliada hasta que solo incluya la cabeza fetal y el tórax superior. Por otra parte, la membrana amniótica se debe identificar por separado del feto. La vista media de la cara fetal se define por la presencia de la punta ecogénica de la nariz y la forma rectangular del paladar anterior, el diencéfalo translúcido en el centro y posteriormente la membrana nuchal. Si el corte no es exactamente medial, la punta de la nariz no se visualizará y aparecerá la extensión ósea ortogonal en el extremo frontal del maxilar. Los *calipers* se deben colocar en la parte interna de la membrana (on-on) para medir la TN como la distancia máxima entre la membrana nuchal y el borde del tejido blando que recubre la columna cervical. Se deben realizar 3 mediciones y elegir la mayor (3) (Figura 1).



Figura 1. Medición de la translucencia nual

La TN puede medirse exitosamente mediante ecografía transabdominal en aproximadamente 95 % de los casos; en los demás, es necesario realizar ecografía transvaginal. Los resultados de la exploración transabdominal y transvaginal son similares (27). La curva de aprendizaje para medir la TN y obtener resultados buenos y reproducibles se alcanza después de 80 exploraciones por vía transabdominal y después de 100 exploraciones por vía transvaginal (28).

En algunos casos (5 % a 10 % de los casos), el cordón umbilical puede estar rodeando el cuello

fetal, lo que puede incrementar falsamente la medida de la TN. En estos casos, las medidas de la TN por encima y por debajo del cordón son distintas y a la hora de calcular el riesgo, resulta más apropiado utilizar la media entre ambas (29).

En los fetos euploides, el grosor de la TN aumenta con la LCC. La mediana y el percentil 95 de la TN para una LCC de 45 mm son de 1,2 y 2,1 mm y los respectivos valores para una LCC de 84 mm son de 1,9 y 2,7 mm. El percentil 99 no cambia significativamente con la LCC y es aproximadamente 3,5 mm. El aumento de la TN se define como un valor por encima del percentil 95 de acuerdo a la LCC. La prevalencia de alteraciones cromosómicas, malformaciones estructurales y muerte fetal dependerán de que tan incrementada se encuentre la TN (14) (Tabla 1).

La medición de la TN debe ser realizada por personal de salud entrenado y con una técnica estandarizada como la descrita anteriormente, esto permite la uniformidad de los resultados, se recomienda que los datos sean sometidos a procesos de auditoría para evaluar el desempeño del operador (14) La *Fetal Medicine Foundation* (FMF) es una institución que de forma gratuita, a través de su página web, ofrece auditoría,

Tabla 1. Relación entre el grosor de la TN y la prevalencia de anomalías cromosómicas, muertes fetales, anomalías fetales mayores y recién nacido sano (euploide y sin malformaciones)

Translucencia nual	Anomalías cromosómicas	Muerte fetal (Euploide)	Anomalías mayores (Euploide)	Recién nacido sano
< percentil 95	0,2 %	1,3 %	1,6 %	97 %
Percentil 95 – 99	3,7 %	1,3 %	2,5 %	93 %
3,5 – 4,4 mm	21,1 %	2,7 %	10 %	70 %
4,5 – 5,4 mm	33,3 %	3,4 %	18,5 %	50 %
5,5 – 6,4 mm	50,5 %	10,1 %	24,2 %	30 %
≥ 6,5 mm	64,5 %	19 %	46,1 %	15 %

Tomado de: Souka y cols. (14)

certificación y soporte informático o programas para cálculo de riesgo. La certificación permite mantener un control de calidad en el cribado basado en la TN.

CÁLCULO DE RIESGO USANDO LA TN

Para el cálculo de riesgo de trisomías existen esencialmente dos enfoques para cuantificar la desviación de la TN respecto a la mediana normal. Un enfoque consiste en restar la mediana normal de la medida de la TN y producir una desviación en mm denominada delta de la TN. El otro enfoque consiste en dividir la TN por la mediana normal para obtener un valor múltiplo de la mediana (MoM) (30). Sin embargo, actualmente se utiliza el modelo mixto de la TN, en el cual se reconoce que la TN sigue dos distribuciones, una de las cuales depende de la LCC, mientras que la otra es independiente de la LCC (31).

La distribución en la cual la TN aumenta con la LCC es la misma para los fetos cromosómicamente anormales y normales pero la proporción de fetos que sigue esta distribución es mayor en el grupo euploide (mayor del 95 %) que en el grupo aneuploide, siendo aproximadamente un 5 %, 30 %, 15 % y 20 % para las trisomías 21, 18, 13 y síndrome de Turner respectivamente (31).

Por el contrario, la proporción de casos en los cuales la TN no cambia con la LCC es menor para el grupo euploide y mayor para el aneuploide. La mediana de la TN es diferente, siendo de 2 mm en los euploides, 3,4 mm, 5,5 mm, 4,0 mm y 9,2 mm para las trisomías 21, 18, 13 y síndrome de Turner respectivamente (31).

Para facilitar el cálculo de riesgo, los autores recomiendan hacer uso de las calculadoras gratuitas de la FMF (www.fetalmedicine.org).

El tamizaje de cromosomopatías en primer trimestre, que combina la edad materna y el grosor de la translucencia nuchal, tiene una sensibilidad del 75 % para trisomía 21 (11) y puede ser mejorado si se añaden otros marcadores ecográficos o bioquímicos. Entre los marcadores bioquímicos están la fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana y la proteína-A plasmática asociada al embarazo, a este tipo de cribado se le denomina Prueba Combinada, tiene una tasa de detección para trisomía 21 del 90 % con una tasa de falsos positivos del 5 % (12). También se han descrito marcadores ecográficos adicionales que se pueden utilizar en el tamizaje, estos son la ausencia del hueso nasal, *ductus* venoso con onda A en reversa y regurgitación tricuspídea, estos marcadores pueden mejorar discretamente la tasa de detección y disminuir la tasa de falsos positivos (32 - 34). Estos marcadores pueden realizarse en todas las gestantes o alternativamente, solo en aquellas con un riesgo intermedio (1 en 100 a 1 en 1000) tras el test combinado (35). Los cocientes de probabilidad de estos marcadores (36) pueden verse en la Tabla 2.

Tabla 2. Cociente de probabilidad de marcadores secundarios del 1er trimestre

	CP (+)	CP (-)	CP AISLADO
Hueso nasal	15	0,82	3,9
<i>Ductus</i> venoso	10,2	0,49	4,4
Regurgitación tricuspídea	14,3	0,53	5,8

CP: cociente de probabilidad. Tomado de: IIIa y cols. (36).

CONCLUSIÓN

La TN es uno de los marcadores ecográficos más importantes y utilizados en la medicina

fetal, conocer los mecanismos implicados en el incremento de la TN y las distintas estrategias de tamizaje garantiza poder brindar un adecuado asesoramiento a las gestantes. Es esencial recordar que para obtener resultados reproducibles y uniformes entre distintos evaluadores se debe cumplir con los estándares de calidad propuestos para la medición de la TN, el personal de salud que realice exploraciones ecográficas fetales debe recibir la formación adecuada y sus resultados deben someterse a una rigurosa auditoría.

REFERENCIAS

1. Nicolaides K. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther*. 2011; 29(3):183-196. doi: 10.1159/000324320.
2. Sonek J, Kagan K, Nicolaides K. Inverted Pyramid of Care. *Clin Lab Med*. 2016; 36(2):305-317. doi: 10.1016/j.cll.2016.01.009.
3. Salomon L, Alfirevic Z, Bilardo C, Chalouhi G, Ghi T, Kagan K, et al. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41(2): 102-113. doi: 10.1002/uog.12342.
4. Rossi C, Prefumo F. Accuracy of Ultrasonography at 11-14 Weeks of Gestation for Detection of Fetal Structural Anomalies A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(6):1160-1167. doi: 10.1097/AOG.0000000000000015.
5. Souka A, Pilalis A, Kavalakis Y, Kosmas Y, Antsaklis P, Antsaklis A. Assessment of fetal anatomy at the 11-14-week ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 24(7): 730-734. doi: 10.1002/uog.1775.
6. Molina F, Avgidou K, Karl O, Poggi S, Nicolaides K. Cystic Hygromas, Nuchal Edema, and Nuchal Translucency at 11-14 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol*. 2006; 107(3):678-683. doi: 10.1097/01.AOG.0000201979.23031.32.
7. Mack L, Lee W, Mastrobattista J, Belfort M, Van den Veyver I, Shamshirsaz A, et al. Are First Trimester Nuchal Septations Independent Risk Factors for Chromosomal Anomalies? *J Ultrasound Med*. 2017; 36(1):155-161. doi: 10.7863/ultra.16.01066.
8. Langdon J, Down H. Observations on an ethnic classification of idiots. *Heredity*. 1966; 21:695-697. doi: https://doi.org/10.1038/hdy.1966.69.
9. Nicolaides K, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992; 304(6831):867-869. doi: 10.1136/bmj.304.6831.867.
10. Nicolaides K, Brizot M, Snijders R. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994; 101(9):782-786. doi: 10.1111/j.1471-0528.1994.tb11946.x.
11. Snijders R, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides K. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet*. 1998; 352(9125):343-346. doi: 10.1016/s0140-6736(97)11280-6.
12. Nicolaides K. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011; 31(1):7-15. doi: 10.1002/pd.2637.
13. Hyett J, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaides K. Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996; 7(4):245-250. doi: 10.1046/j.1469-0705.1996.07040245.x.
14. Souka A, Von-Kaisenberg C, Hyett J, Sonek J, Nicolaides K. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192(4):1005-1021. doi: 10.1016/j.ajog.2004.12.093.
15. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis J. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189 (5):1330-1335. doi: https://doi.org/10.1067/S0002-9378(03)00645-8.
16. Von Kaisenberg C, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides K, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in human fetuses with trisomy 21, 18, and 13 at 12-18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol (Berl)*. 1998; 197(2):105-124. doi: 10.1007/s004290050123.
17. Von Kaisenberg C, Brand-Saberi B, Christ B, Vallian S, Farzaneh F, Nicolaides K. Collagen type VI gene expression in the skin of trisomy 21 fetuses. *Obstet Gynecol*. 1998; 91(3):319-323. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00697-2.
18. Makrydimas G, Souka A, Skentou H, Lolis D, Nicolaides K. Osteogenesis imperfecta and other skeletal dysplasias presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. *Am J Med Genet*. 2001; 98(2):117-120. doi: https://doi.org/10.1002/1096-8628(20010115)98:2<117::AID-AJMG1018>3.0.CO;2-R.
19. Lam Y, Tang M, Lee C, Tse H. Nuchal translucency in

- fetuses affected by homozygous alpha-thalassemia-1 at 12-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13(4):238-240. doi: 10.1046/j.1469-0705.1999.13040238.x.
20. Tercanli S, Miny P, Siebert M, Hösli I, Surbek D, Holzgreve W. Fanconi anemia associated with increased nuchal translucency detected by first-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 17(2):160-162. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00321.x.
21. Von-Kaisenberg C, Nicolaides K, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod.* 1999; 14(3):823-826. doi: 10.1093/humrep/14.3.823.
22. Croonen E, Nillesen W, Stuurman K, Oudesluijs G, van-de-Laar, I, Martens L, *et al.* Prenatal diagnostic testing of the Noonan syndrome genes in fetuses with abnormal ultrasound findings. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21(9):936-942. doi:10.1038/ejhg.2012.285
23. Hyett J, Noble P, Sebire N, Snijders R, Nicolaides K. Lethal congenital arthrogryposis presents with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 9(5):310-313. doi: 10.1046/j.1469-0705.1997.09050310.x.
24. Sebire N, Bianco D, Snijders R, Zuckerman M, Nicolaides K. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104(2):212-215. doi: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb11047.x.
25. Markenson G, Correia LA, Cohn G, Bayer L, Kanaan C. Parvoviral infection associated with increased nuchal translucency: a case report. *J Perinatol.* 2000; 20(2):129-131. doi: 10.1038/sj.jp.7200286.
26. Grubman O, Hussain FN, Nelson Z, Brustman L. Maternal Parvovirus B19 Infection Causing First-Trimester Increased Nuchal Translucency and Fetal Hydrops. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2019; 2019:3259760. doi: 10.1155/2019/3259760.
27. Braithwaite J, Economides D. The measurement of nuchal translucency with transabdominal and transvaginal sonography--success rates, repeatability and levels of agreement. *Br J Radiol.* 1995; 68(811):720-723. doi: 10.1259/0007-1285-68-811-720.
28. Braithwaite J, Kadir R, Pepera T, Morris R, Thompson P, Economides D. Nuchal translucency measurement: training of potential examiners. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996; 8(3):192-195. doi: 10.1046/j.1469-0705.1996.08030192.x.
29. Nicolaides K. The 11-13 + 6 Weeks Scan [Internet]. London: Fetal Medicine Foundation; 2004. [consultado 24 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.fetalmedicine.com/fmf/FMF-English.pdf>
30. Spencer K, Bindra R, Nix A, Heath V, Nicolaides K. 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(2):142-148. doi: 10.1002/uog.186.
31. Wright D, Kagan K, Molina F, Gazzoni A, Nicolaides K. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(4):376-383. doi: 10.1002/uog.5299.
32. Kagan K, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides K. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33(3): 259-264. doi: 10.1002/uog.6318.
33. Maiz N, Valencia C, Kagan K, Wright D, Nicolaides K. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33(5): 512-517. doi: 10.1002/uog.6330.
34. Kagan K, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides K. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33(1): 18-22. doi: 10.1002/uog.6264.
35. Nicolaides K, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25(3):221-226. doi: 10.1002/uog.1860.
36. Illa M, Mula R, Arigita M, Grande M, Gonce A, Borobio V, Borrell A. Likelihood Ratios to Apply for Nasal Bone, Ductus Venosus and Tricuspid Flow at the 11-13 Weeks' Scan in Down Syndrome Screening. *Fetal Diagn Ther* 2013; 34(2):116-120. doi: 10.1159/000351854.

Recibido 26 de septiembre de 2021

Aprobado 5 de octubre de 2021