



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina  
División de Estudios de posgrado  
Hospital Español de México

# Distribución de marcadores de tamizaje de primer trimestre en población mexicana

---

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

**DRA. DANIELA LEMIONET ESCANERO**

Asesor de tesis: Dr. Salvador Espino y Sosa



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# INDICE

---

INTRODUCCIÓN .....	3
Antecedentes .....	3
Planteamiento del problema .....	9
Justificación .....	9
MATERIAL Y MÉTODOS .....	11
RESULTADOS .....	14
DISCUSIÓN .....	18
CONCLUSIONES .....	20
BIBLIOGRAFIA .....	21

## INTRODUCCIÓN

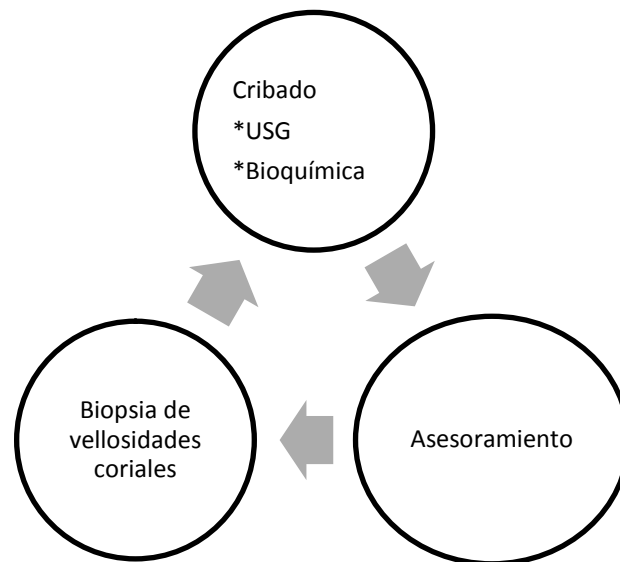
---

### **ANTECEDENTES**

A finales de los ochentas se creó un nuevo método de cribaje para síndrome de Down que consideraba la concentración de productos fetoplacentarios en sangre materna. En el caso del síndrome de Down se desconoce la causa por la que se modifican los marcadores en sangre materna, se cree que es por un mal funcionamiento de los tejidos fetales compensado por una hiperfunción placentaria. Con la detección de estos productos surgió el diagnóstico prenatal, el cual ha ido evolucionado y cada vez se ha podido detectar un mayor número de pacientes con riesgo elevado de cursar con cromosomopatías (trisomía 21, 13 y 18 principalmente) o defectos de cierre del tubo neural. Actualmente el diagnóstico prenatal se efectúa con la medición de marcadores en sangre materna en combinación con hallazgos ultrasonográficos y factores de riesgo maternos como edad materna, antecedentes obstétricos, etc. El cribado para síndrome de Down se realiza al final del primer trimestre entre las 11 y 13 +6 semanas de gestación dependiendo de los marcadores que se utilicen. Se denomina test combinado a la combinación de hallazgos ultrasonográficos y marcadores bioquímicos en sangre materna. Los marcadores bioquímicos utilizados son la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ HCG) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A). El nivel de  $\beta$ HCG en la sangre materna normalmente disminuye a medida que progresa la gestación. Sin embargo en embarazos con trisomía 21, el nivel de  $\beta$ HCG libre está aumentado. El

nivel de PAPP-A en la sangre materna normalmente aumenta con la gestación, mientras que en embarazos con trisomía 21 disminuye. En trisomía 13 y 18 ambos marcadores están disminuidos en sangre materna. En cuanto a los hallazgos ultrasonográficos principalmente se considera la medición de la translucencia nucal (TN) y la presencia/ausencia de hueso nasal (HN) en un estudio realizado entre las 11 y 13 +6 semanas. La translucencia nucal se define como la apariencia ecográfica del acúmulo subcutáneo del líquido detrás del cuello fetal en el primer trimestre del embarazo <sup>(1-2)</sup>. La incidencia de anomalías cromosómicas está relacionada con el grosor más que con la apariencia de la translucencia nucal. El grosor de la translucencia nucal se reporta en mm y en percentiles. Es fundamental que aquellos que realicen la ecografía dispongan de la formación adecuada y sometan sus resultados a una auditoría. Para ello, la Fundación de Medicina Fetal (FMF) ha creado un proceso de formación y certificación. No existe asociación significativa entre TN fetal y las concentraciones séricas de  $\beta$ HCG libre y PAPP-A por lo que estos marcadores pueden combinarse para proveer un método de cribado más eficaz que cualquiera de ellos por separado. El desarrollo de nuevos métodos de análisis bioquímico dio lugar al programa OSCAR (por sus siglas en inglés "One Step Clinic for Assessment of Risk"); el cual consiste en la integración de la ecografía de primer trimestre (11-13 +6 semanas de gestación) y marcadores bioquímicos ( $\beta$ HCG y PAPP-A), para cribaje de alteraciones cromosómicas. Esta clínica se fundó con la finalidad de detectar embarazos de alto riesgo a temprana edad gestacional (Fig. 1) Las muestras sanguíneas se procesan en la clínica y se obtienen los resultados de inmediato (30 minutos). Con la combinación de los resultados de laboratorio, los hallazgos ultrasonográficos y la edad materna se realiza un cálculo de riesgo para cursar con cromosomopatías. Se utiliza el programa

de la Fundación de Medicina Fetal (Fetal Medicine Foundation) para calcular dicho riesgo. Los resultados se le entregan a la paciente el mismo día. Las pacientes que acuden a la clínica son mujeres referidas por diferentes médicos tratantes ya sea por petición de la paciente o por indicación médica.



**Figura 1.** La estimación del riesgo de anomalías cromosómicas es posible mediante la combinación de la edad materna, el examen ecográfico para medir la translucencia nucal fetal y estimar la presencia/ ausencia del hueso nasal, y la determinación de la b-hCG sérica materna y la PAPP-A en una única visita a las 11–13+6 semanas de gestación. Tras el asesoramiento, la paciente puede decidir si opta por la determinación del cariotipo fetal, que puede llevarse a cabo mediante una biopsia de vellosidades coriales en la misma visita. ADAPTADO DE “LA ECOGRAFIA DE LAS 11-13<sup>+6</sup> SEMANAS” Kypros Nicolaides, Orlando Falcón 2004

En los últimos años los censos de diversos países confirman el aumento gradual de la edad a la que se embarazan las mujeres. En 1985 la federación de ginecología y obstetricia definió como mujer añosa a toda mujer que se embaraza después de los 35 años y generalmente se asocia con aumento del riesgo de problemas en el neonato. Sin embargo, el concepto de edad materna avanzada a partir de los 35 años aun carece de unanimidad. En México ocurren 2.6 millones de nacimientos por años de los cuales

17% en mujeres adolescentes y 9% en mujeres con edad materna avanzada (mayores de 35 años). El pronóstico perinatal se ve afectado en los extremos de la vida. Se ha reportado que la tasa de mortalidad fetal es significativamente mayor en mujeres con edad materna avanzada. En México uno de cada 767 recién nacidos tiene síndrome de Down. 30% de los niños con síndrome de Down pueden detectarse si se les ofrece a las madres amniocentesis a partir de los 35 años. Sin embargo el estudio ultrasonográfico prenatal ha mejorado la detección de aneuploidias sin la necesidad de realizar métodos invasivos. En nuestro país los defectos abiertos del tubo neural son mayores que en otros países. La prevalencia para anecefalia en 1995 se reportó de 16.42, para espina bífida de 8.94 y para encefalocele de 3.12 por cada 10 000 nacidos vivos <sup>(3)</sup>. Grether-González P, Cámara-Polanco V y cols, realizaron un estudio en México en el 2010 donde se analizaron los resultados de 1500 amniocentesis. Se encontró que las anomalías más frecuentes fueron trisomía 21 (2.13%), trisomía 18 (1.2%) y trisomía 13 (0.4%)<sup>(4)</sup>

La acumulación de evidencia es suficiente para señalar que las pruebas de cribado son una herramienta adecuada para la identificación de mujeres con embarazo de alto riesgo para síndrome de Down, trisomía 18 y defectos abiertos del tubo neural <sup>(5)</sup>.

La edad materna fue el primer método de cribado para trisomía 21, de tal manera que se definió el grupo de “alto riesgo” a las mujeres mayores de 35 años. Cuando se utiliza únicamente la edad materna para identificar a los embarazos en riesgo se deja fuera

una amplia población de mujeres menores de 35 años. Con esta forma de estudio se detectarían 40% de los casos de síndrome de Down con un índice de falsos positivos del 15%. La edad materna sola como cribado es inferior a cualquiera de las formas de cribado combinado.

Según la literatura los marcadores bioquímicos con mayor especificidad para la detección de síndrome de Down es la combinación de alfafetoproteína (AFP), estriol no conjugado y fracción beta de gonadotropina coriónica humana y de forma aislada la AFP demostró ser la más específica con una tasa de detección de 50-70% para fetos con trisomía 21, sin embargo estos marcadores se miden a las 16 semanas de gestación <sup>(6)</sup>. El test combinado detecta aproximadamente 85% de los casos con síndrome de Down y también detecta trisomía 18. Se ha visto que incluso tiene una mayor tasa de detección que el cuádruple marcador.

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal donde se estudiaron 2 507 embarazadas con el fin de realizar una evaluación de los marcadores ultrasonográficos que podrían detectar riesgo elevado para trisomía 21. Se concluyó que la translucencia nucal elevada incrementa el riesgo de cromosopatías (RR 9.25 IQ 95% 4.16-20.5) <sup>(7)</sup>. El incremento de la translucencia nucal se asocia frecuentemente con anomalías cromosómicas y diversos defectos congénitos, principalmente cardiopatías y síndromes genéticos <sup>(8)</sup>. Es importante el seguimiento integral de todos los pacientes con translucencia nucal aumentada, aun cuando muestren cariotipo normal, debido al riesgo de sufrir otros defectos congénitos o síndromes. El Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia recomienda que los marcadores bioquímicos del primer trimestre no deben ofrecerse como cribado sin la medición de la



translucencia nucal realizada por expertos (nivel de evidencia II-2, grado de recomendación A)<sup>(5)</sup>. Otras ventajas de la realización del ultrasonido de primer trimestre incluyen la confirmación de viabilidad fetal, el cálculo preciso de edad gestacional y el diagnóstico precoz de anomalías mayores en el feto.

El grosor de la translucencia nucal en el ultrasonido de las 11-13 +6 semanas se ha combinado con la edad materna para ofrecer un método eficaz de cribado para trisomía 21 con una tasa de detección de 75% <sup>(9,10)</sup>. Al agregar los marcadores bioquímicos ( $\beta$ HCG y PAPP-A) a la translucencia nucal y a la edad materna, puede lograrse una gran reducción en el índice de falsos positivos con un índice de detección mucho mejor (85-90%) <sup>(11,12)</sup> que al utilizar únicamente la edad materna. En el 2001 se encontró que en el 60-70% de los fetos con trisomía 21 el hueso nasal no es visible mediante ultrasonido y que el examen del hueso nasal puede incrementar la tasa de detección a más del 95% <sup>(13)</sup>.

Método de cribado	Tasa de detección (%)
Edad materna (EM)	30
EM + bioquímica 15-18 semanas	50-70
EM + TN (11-13 +6 semanas)	70-80
EM + TN+ BHCG + PAPP-A (11-13 +6 semanas)	85-90
EM + TN + hueso nasal (HN) (11-13 +6 semanas)	90
EM + TN + HN + BHCG + PAPP-A (11-13 +6 semanas)	95

**Tabla 1.** Comparación de las tasas de detección (TD), para una tasa de falsos positivos del 5%, de los diferentes métodos de cribado para la trisomía 21.

Bioquímica 15-18 semanas: alfafeto proteína, estriol no conjugado, fracción  $\beta$  de gonadotropina coriónica humana;  $\beta$ HCG: fracción beta de la gonadotropina coriónica humana, PAPP-A proteína plasmática A asociada al embarazo. ADAPTADO DE "LA ECOGRAFIA DE LAS 11-13<sup>+6</sup>SEMANAS" Kypros Nicolaides, Orlando Falcón 2004

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

No existen valores de corte en la población mexicana en cuanto a marcadores bioquímicos ni ultrasonográficos. Garcia - Mandujano y cols reportaron que las mediciones de translucencia nuchal en la población mexicana son similares a las reportadas en la literatura, sin embargo la muestra no fue lo suficientemente significativa <sup>(14)</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN**

Los beneficios para realizar pruebas de detección temprana son que un método de cribado requiere la posibilidad de contar con un método diagnóstico y la biopsia de vellosidades coriales antes de la semana 11 de gestación se asocia a complicaciones.

En la actualidad, el uso de pruebas de cribado prenatal actúa como prueba diagnóstica y evaluación de riesgo en la ventana de evaluación de las 11 a 13+6 semanas:

- Evalúa el riesgo de tres complicaciones perinatales: preeclampsia, restricción en el crecimiento intrauterino, parto pretérmino y defectos de tubo neural.
- Establece la probabilidad diagnóstica de aneuploidias fetales: trisomía 13, 18 y 21. Lo que justifica la consideración de pruebas diagnósticas definitivas en la primera mitad del embarazo <sup>(5)</sup>.

La ventaja que ofrece la clínica OSCAR es la entrega de resultados inmediatos lo cual permite a la paciente tomar una decisión antes de la semana 12 de gestación. En un

estudio sobre la preferencia de la mujer, alrededor del 70% contestó que hubieran elegido el cribado mediante TN incluso aunque todos los embarazos con síndrome de Down identificados con este método hubieran terminado en aborto antes del segundo trimestre<sup>(15)</sup>

## MATERIAL Y METODOS

---

Se realizó un estudio transversal simple, donde se analizaron los valores de translucencia nucal, hueso nasal,  $\beta$ HCG y PAPP-A desde febrero 2013 hasta abril 2014. Todas las pacientes fueron invitadas a participar y firmaron un consentimiento informado, el protocolo fue autorizado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital. Las pacientes estudiadas fueron pacientes cursando embarazo entre las 11-13 +6 semanas de gestación verificado por longitud cráneo cauda que acudieron a la clínica OSCAR del Hospital Español de México y a la clínica de Medicina fetal de INSEMER.

Todas las mediciones ultrasonográficas fueron realizadas por médicos materno fetales certificados por la Fetal medicine Foundation UK en evaluación de primer trimestre. Se utilizaron dos equipo de ultrasonido para la captura de las mediciones; LG Voluson 730 Pro y LG Voluson Expert con transductor volumétrico multifuncional de alta resolución sin proceso postcaptura, con modo de visión de primer trimestre y con adecuación de grises a cada captura en particular siempre a la baja.

Todas las mediciones clínicas fueron cegadas de los resultados de las concentraciones de marcadores bioquímicos por lo que no se influyo en la interpretación del tamaño de la translucencia nucal.

Todas las mediciones se realizaron por duplicado y se escogió la de magnitud mayor. En todos los casos se registraron las mediciones inmediatamente después de haber concluido el estudio y antes de conocer el resultado de los marcadores bioquímicos.

Las muestras sanguíneas se obtuvieron el mismo día de la realización del ultrasonido y se utilizó un equipo Delfia Xpress (Perkin Elmer, 2008) las muestras se procesaron con técnica de sándwich de ELISA.

Para las mediciones ultrasonográficas se siguieron los criterios avalados por la Fetal Medicine Foundation:<sup>(13)</sup>

1. La edad gestacional debe ser de 11–13+6 semanas y la longitud cráneo-rabadilla de 45–84 mm.
2. Debe obtenerse un corte sagital medio del feto y la TN debe ser medida con el feto en posición neutra.
3. Únicamente la cabeza fetal y el tórax superior deben incluirse en la imagen. La magnificación debe ser la máxima posible y siempre tal que cada mínimo movimiento de los calipers produzca un cambio de 0,1 mm.
4. Debe medirse el máximo grosor de translucencia subcutánea entre la piel y el tejido que cubre la columna cervical. Debe prestarse especial atención a la hora de distinguir entre la piel fetal y el amnios.
5. Los calipers deben situarse sobre las líneas que definen el grosor de la TN – la cruz del caliper debe ser difícilmente visible a medida que surge del borde de la línea y no debe verse en el fluido nucal.
6. Durante la exploración debe tomarse más de una medida y anotar finalmente la mayor de ellas.

Los datos se recopilaron en la base de datos de la FMF. Se incluyeron pacientes cursando embarazo entre las 11-13 +6 semanas de gestación.

Se caracterizó a la población con estadística descriptiva, la evaluación de la distribución de las variables cuantitativas se realizó con prueba de Kolmogorov Smirnov. Se construyeron gráficos de dispersión de puntos discriminando las concentraciones de forma diaria.

Se calcularon las desviaciones percentilares, se identificaron la percentila 5% y 95%, se graficaron en función de la conversión a múltiplos de la mediana calculado por la Fetal Medicine Foundation (London, UK)

Se comparó la distribución de los marcadores con las curvas de distribución reportadas por la Fetal Medicine Foundation UK y se evaluó el ajuste de la distribución de las observaciones.

## RESULTADOS

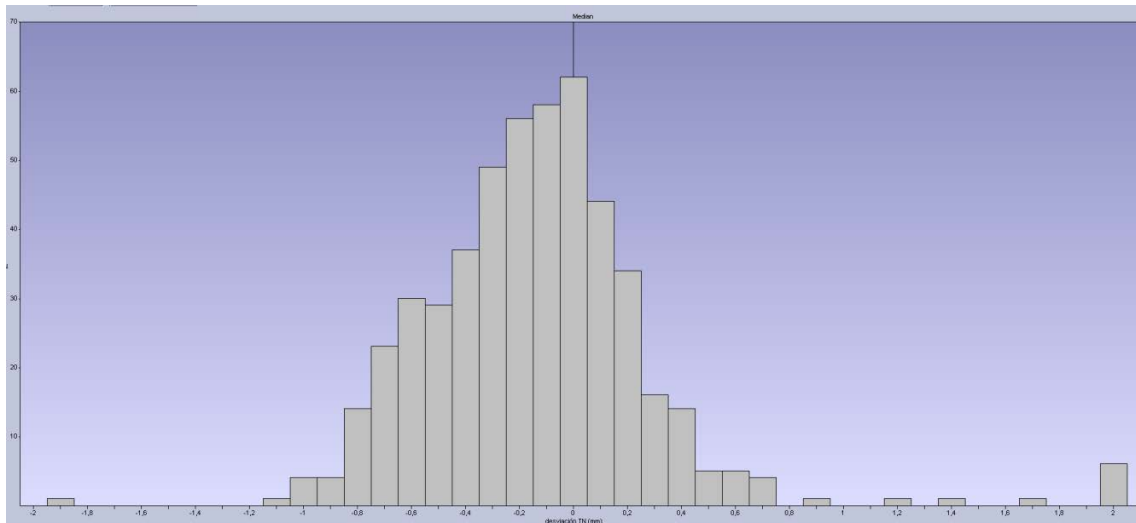
---

Se estudiaron 460 pacientes embarazadas, de las cuales 40 embarazos fueron gemelares. No se reportaron dificultades técnicas que imposibilitaran la medición. Se reportaron dos exploraciones con sonda endovaginal por dificultad técnica en el abordaje abdominal en un caso por antecedente de abdominoplastia y en otro por abundante panículo adiposo.

La edad materna promedio fue de 33.6 año, el 38.6% de las mujeres con edad mayor a 35 años. Dos mujeres (0.4%) reportaron antecedente de trisomía 21 en embarazo previo.

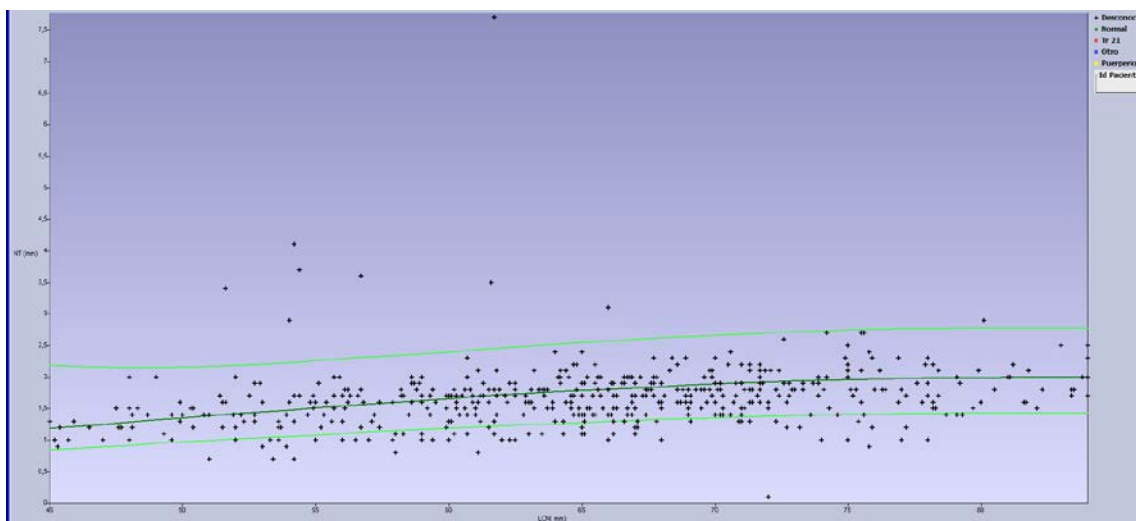
## Comparación de la distribución de las mediciones con las curvas de desviación percentilar de la FMF

El 2% de las mediciones de translucencia nucal se encontraron por arriba de la percentil 95, el 38.8% de las observaciones excedieron la mediana (Grafico 1)



**Gráfico 1:** histograma de la dispersión de la TN en la población estudiada

Se identifican 9 mediciones (2%) por arriba de la percentil 95 (gráfico 2).



**Grafico 2:** Curva de distribución de los valores de TN entre los 45 y 84 mm de longitud cráneo cauda

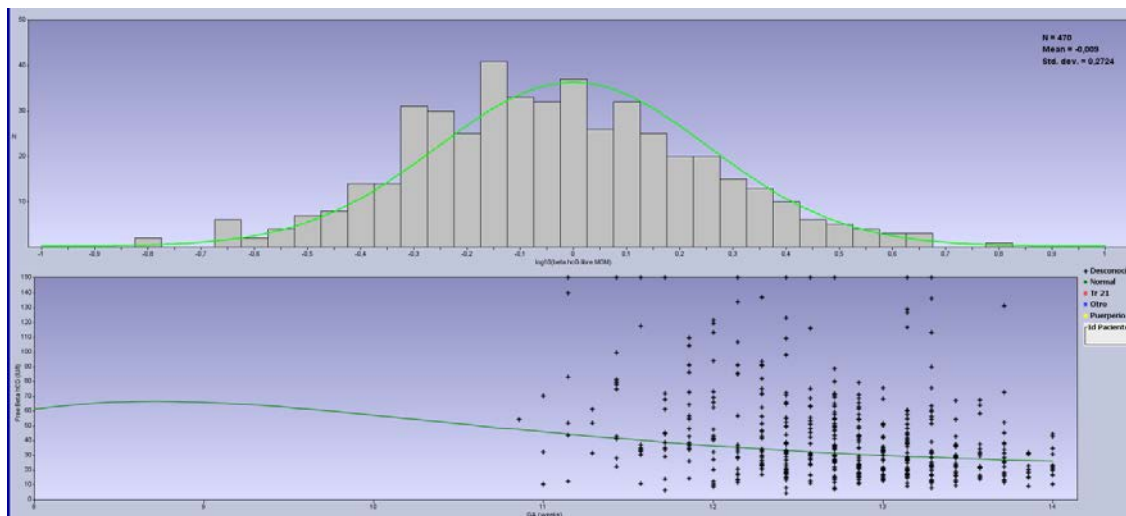


Los valores de los marcadores bioquímicos se presentan en la tabla 1

	Percentil 5	Mediana	Percentil 95
<b>hCG-B (MoM)</b>	0.375	0.936	2.744
<b>PAPP-A (MoM)</b>	0.538	1.455	3.358
<b>PIGF (MoM)</b>	0.475	1.057	1.965

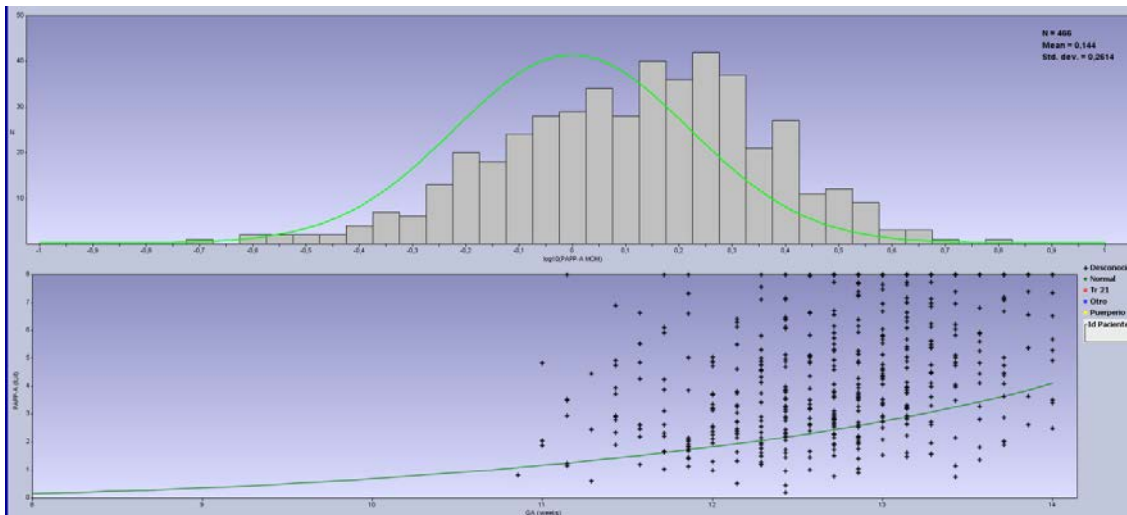
**Tabla 1:** Marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos mostraron una distribución ajustada a la reportada por la FMF: el 6.4% de los valores registrados para hCG-b excedieron la percentil 95%. El 2.8% de los valores de PAPP-A se encontraron por debajo de la percentil 5% y el 7.4% de los valores de PIGF se encontraron por debajo de la percentil 5%.

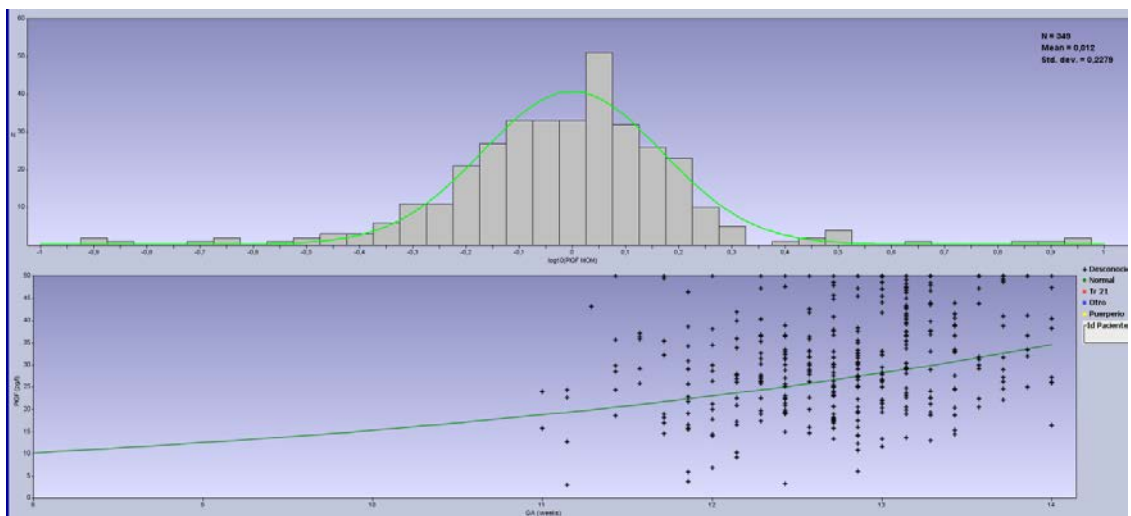


**Gráfico 3:** distribución de la concentración de hCG-B

En el siguiente grafico se observa que la distribución de las concentraciones de PAPP-A no se ajustan a la curva de normalidad validad por la FMF en estudios multicentricos internacionales ya que observamos una mediana mayor en la población estudiada.



**Gráfico 4:** distribución de las concentración de PAPP-A



**Gráfico 5:** distribución de las concentración de factor de crecimiento placentario (PIGF por sus siglas en ingles)

## DISCUSIÓN

---

El presente estudio demuestra el adecuado ajuste de las curvas de distribución a las propuestas por la FMF para los marcadores ultrasonográficos, para HCG B y PIGF. En estos hallazgos preliminares detectamos una mediana mayor en las concentraciones de PAPP-A en la población estudiada, esto no ha sido reportado previamente en otros estudios clínicos lo que abre el panorama a distintas posibilidades que deberán ser exploradas en estudios diseñados expresamente para caracterizar este parámetro poblacional en condiciones más controladas.

El análisis de aplicabilidad del abordaje de 11 a 13+6 semanas y ha sido evaluado en otras poblaciones. Peuhkurinen y col estudiaron a 35 314 mujeres embarazadas para el cribado de síndrome de Down durante el primer trimestre y compararon la medición de translucencia nucal sola o en combinación con marcadores séricos y concluyeron que para la población finlandesa la mejor manera de realizar el cribado para síndrome de Down es con el test combinado <sup>(16)</sup> En 2003 Spencer K y col publicaron su experiencia de cribado para anomalías cromosómicas en una clínica OSCAR, estudiaron a 12 339 mujeres que acudieron al hospital Harold Wood en Londres y llegaron a la conclusión que el cribado para trisomía 21 y otras aneuploidias se puede realizar de manera eficiente en una clínica OSCAR con mayor tasa de detección que con un análisis de suero materno durante el segundo trimestre <sup>(17)</sup>

A pesar de que se ha demostrado la gran eficacia del abordaje entre las 11-13+6 semanas de gestación para la detección de pacientes con alto de riesgo de tener aneuploidias, este cribado aun presenta ciertas limitantes. La principal limitante es

económica ya que se requieren de equipos ultraosnográficos altamente especializados y disponibilidad de marcadores bioquímicos. De igual manera es necesario contar con personal capacitado para realizar los utrasonidos, los cuales tienen que ser realizados por un medico materno fetal, también hay que considerar la curva de aprendizaje y los requerimientos necesarios para mantener mediciones fiables como por ejemplo contar con la certificación de la FMF.

Actualmente en nuestro país se ha reportado un crecimiento significativo en este tipo pruebas con un crecimiento paralelo en el personal de salud capacitado para implementarlas lo que al día de hoy la hace factible.

## CONCLUSIONES

---

El presente estudio demuestra la posibilidad de utilizar las curvas de distribución propuestas por la FMF para la interpretación clínica de los marcadores de 11 a 13+6 semanas en la población mexicana.

También comprueba la factibilidad de contar con una clínica OSCAR en nuestra población y que además los resultados publicados son similares a los reportados previamente.

En cuanto a los valores de PAPP-A es necesario realizar más estudios similares y con una mayor muestra para caracterizar las concentraciones de esta proteína en nuestra población

---

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867–9.
2. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994;101:782–6.
3. INEGI
4. Grether-González P1, Cámara-Polanco V, Ulloa-Avilés V, Salas-Labadia C, Almanza-Márquez, Kogan-Frenk S, Kuttothara A. Prenatal diagnosis by amniocentesis. Clinical and cytogenetic experience in 1,500 cases. *Ginecol Obstet Mex.* 2010 Sep;78(9):493-503.
5. Guías de práctica clínica COMEGO, 2012
6. Salazar R., Ibarra A., especificidad de marcadores bioquímicos del segundo trimestre del embarazo *Ginecol Obstet Mex* 2007;75(10):608-14
7. Valor de los marcadores epidemiológicos y sonográficos del primer trimestre como indicadores de riesgo de cromosopatías, Celia Llanusa Ruiz; Alfredo Nodarse Rodríguez; Yovany Enrique, *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.*2009;35(4):75-84
8. Defectos congénitos asociados con translucencia nuchal aumentada. Cristina Mendoza-Caamal, Elvia Grether-González, Patricia Hernández-Gómez: *Ginecología y Obstetricia de Mexico.* oct2010, Vol. 78 Issue 10, p533-539

9. Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG* 1995;102:957–62.
10. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. 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;351:343–6.
11. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free b-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231–7.
12. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience. *BJOG* 2003b;110:281–6.
13. Nicolaides KH, Falcón O. La ecografía de las 11-13+6 semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres, 2004
14. Medición de tranlucenscia nual en fetos entre 11 y 14 semanas de gestación- Garcia-Mandujano R, Larios-Reyes J, *Rev Sanid Milit Mex* 2006; 60 (1) Ene-Feb: 16-27
15. Mulvey S, Wallace EM. Women’s knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down’s syndrome. *BJOG* 2000;107:1302–5.
16. Peuhkurinen S, Laitinen P et al. Comparison of combined, biochemical and nuchal translucency screening for Down syndrome in first trimester in Northern Finland.

Acta Obstet Gynecol Scand. 2013 Jul;92(7):769-74. doi: 10.1111/aogs.12095. Epub 2013 Apr 9.

17. Kevin Spencer, Christine E Spencer, Maureen Power, Carolynne Dawson, Kypros H Nicolaides Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience BJOG. 2003;110(3):281-286