

ARTÍCULO ORIGINAL

Ultrasonografía fetal en el diagnóstico prenatal del primer trimestre del embarazo, resultados de seis años

Fetal Ultrasonography in the prenatal diagnosis during the first trimester of pregnancy, results of a six-year study

Orlando Peña Mancebo*, Lisset Romero Portelles*, Enelis Reyes Reyes*, Bertha de la Caridad Hernández Almaguer*, Karina Henríquez Rodríguez**

*Departamento Provincial de Genética Médica. Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas". Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. **Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas". Las Tunas, Cuba.

Correspondencia a: Orlando Peña Mancebo, correo electrónico: orlandope@ltu.sld.cu.

Recibido: 9 de enero de 2017

Aprobado: 23 de febrero de 2017

RESUMEN

Fundamento: la ultrasonografía es la principal herramienta para el diagnóstico de anomalías del desarrollo, detectando los defectos congénitos antes del nacimiento.

Objetivo: describir el diagnóstico prenatal por ultrasonografía del primer trimestre del embarazo, realizado a gestantes de Las Tunas, durante los años 2011 a 2016.

Métodos: estudio descriptivo, retrospectivo del diagnóstico prenatal por ultrasonido en el primer trimestre del embarazo, realizados en el departamento de genética provincial, Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas", en el período señalado. Se utilizó el registro de malformaciones congénitas y se evaluaron las variables: gestantes evaluadas, defectos congénitos diagnosticados, clasificación por aparato de los defectos congénitos y marcadores genéticos.

Resultados: se reportaron 74 defectos congénitos del primer trimestre en los seis años estudiados, representando el 0,2 % de las gestantes evaluadas. La prevalencia ajustada de estos defectos del primer trimestre fue de 2,0 por cada 1000 nacidos vivos. Predominaron los defectos del tubo neural con 28 casos, para un 37,8 %. La translucencia nucal (TN) fue el marcador genético más observado con 76 de 102 casos totales, 74,5 %, le siguieron los marcadores combinados, 24 casos para un 23,5 %.

Conclusiones: la ultrasonografía del primer trimestre permitió diagnosticar defectos congénitos del desarrollo y marcadores genéticos, útiles en el diagnóstico de cromosopatías, malformaciones fetales y síndromes genéticos.

Palabras clave: GENÉTICA; ULTRASONOGRAFÍA; MALFORMACIONES CONGÉNITAS; DIAGNÓSTICO PRENATAL.

Descriptor: GENÉTICA; ULTRASONOGRAFÍA; ANOMALÍAS CONGÉNITAS; DIAGNÓSTICO PRENATAL.

ABSTRACT

Background: ultrasonography is the main tool for the diagnosis of developmental disorders, as it detects congenital anomalies before birth.

Objective: to describe the prenatal diagnosis of the first trimester of pregnancy by ultrasonography, performed to pregnant women of Las Tunas, from 2011 through 2016.

Methods: a descriptive and retrospective study of the prenatal diagnosis by ultrasonography during the first trimester of pregnancy was carried out at the provincial department of genetics of "Mártires de Las Tunas" Provincial Pediatric Hospital, during the period herein mentioned. The register of congenital malformations

Citar como: Peña Mancebo O, Romero Portelles L, Reyes Reyes E, Hernández Almaguer Bd, Henríquez Rodríguez K. Ultrasonografía fetal en el diagnóstico prenatal del primer trimestre del embarazo, resultados de seis años. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2017; 42(2). Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1057>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

was used and the following variables were analyzed: assessed pregnant women, diagnosed congenital anomalies, system classification of the congenital anomalies and genetic markers.

Results: 74 congenital anomalies of the first trimester were reported in the six studied years, representing 0,2 % of the assessed pregnant women. The adjusted prevalence of these first-trimester defects was 2,0 per 1000 live births. Neural tube defects predominated with 28 cases for 37,8 %. Nuchal translucency (NT) was the genetic marker mostly observed with 76 out of 102 total cases for 74,5 %, followed by combined markers, 24 cases for 23,5 %.

Conclusions: first-trimester ultrasonography permitted to diagnose developmental congenital defects and genetic markers, useful in the diagnosis of chromosomal anomalies, fetal malformations and genetic syndromes.

Key words: GENETICS; ULTRASONOGRAPHY; CONGENITAL MALFORMATIONS; PRENATAL DIAGNOSIS.

Descriptors: GENETICS; ULTRASONOGRAPHY; CONGENITAL ABNORMALITIES; PRENATAL DIAGNOSIS.

INTRODUCCIÓN

El ultrasonido diagnóstico o sonografía, conocido popularmente como ecografía, ha tenido una evolución muy rápida gracias a su inocuidad, permite practicar numerosos estudios en un mismo paciente, sin riesgos, sin preparaciones dispendiosas y a un costo relativamente bajo. Por las potencialidades de este medio diagnóstico en facilitar detalles anatómicos del tejido embrionario y fetal, se ha convertido en la herramienta principal para el diagnóstico de anomalías del desarrollo, detectando los defectos congénitos antes del nacimiento. (1)

Los objetivos fundamentales de la exploración ultrasonográfica del primer trimestre del embarazo consisten en confirmar la vitalidad embrionaria y descartar alteraciones como aborto, embarazo ectópico y mola; se precisa además la edad de gestación, así como la detección de grandes malformaciones y de marcadores relacionados con cromosomopatías. Precisamente es en este primer trimestre del embarazo el período crítico que incluye la fase de embriogénesis (un periodo de rápido desarrollo, cuando el corazón y otros órganos importantes comienzan a formarse). (2)

Muchos autores coinciden en que alrededor del 50 % de los defectos congénitos son posibles detectarlos entre las 11 y 14 semanas del embarazo. (1) En otros casos es posible detectar marcadores. Cada marcador tiene su detección particular e independiente de riesgo y la presencia de varios marcadores, incluyendo la edad materna avanzada, aumenta considerablemente el riesgo final de tener un bebé afectado por trisomía 21 o alguna otra forma de problema cromosómico descrita. Entre los marcadores se describen la translucencia nuchal (TN), ausencia del hueso nasal y anomalías en el ductus venoso; otros son denominados marcadores genéticos generales, que son igualmente de gran utilidad. (3, 4)

En Cuba se desarrolla un evento priorizado dentro de las políticas de la salud pública, el Programa Materno Infantil, este incluye un programa de diagnóstico de

enfermedades genéticas, donde la Ultrasonografía (USG) fetal constituye uno de los subprograma de mayor peso, que se incluye en el seguimiento de las gestantes, en los tres trimestres del embarazo. Esto es posible por la existencia de una red de genética en cada provincia, que incluye profesionales de la salud con competencias en ultrasonografía fetal, asesoramiento genético en estrecha interrelación con la atención primaria de salud.

Se realiza este trabajo con la intención de caracterizar el diagnóstico prenatal por ultrasonografía del primer trimestre del embarazo, realizada a gestantes en el territorio.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, del diagnóstico prenatal por ultrasonido en el primer trimestre del embarazo, en estudios de gestantes de Las Tunas durante los años 2011 a 2016. Se utilizó el registro de malformaciones congénitas del Departamento provincial de genética médica, Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas". Se revisaron las variables: gestantes evaluadas, defectos congénitos diagnosticados, clasificación por aparato de los defectos congénitos y marcadores genéticos. Los resultados fueron analizados siguiendo una estadística descriptiva y se presentan en números enteros, porcentajes y tasas.

RESULTADOS

La **tabla 1** muestra los resultados del programa de ultrasonografía fetal en el primer trimestre del embarazo en los años estudiados, reflejando la variable de defectos congénitos de esta etapa del embarazo en relación a gestantes evaluadas y nacidos vivos (prevalencia ajustada). Se reportan 74 defectos congénitos del primer trimestre en los seis años estudiados, representa el 0,2 % de las gestantes evaluadas; la prevalencia ajustada de estos defectos del primer trimestre es de 2 por cada 1000 nacidos vivos.

TABLA 1. Distribución de defectos congénitos detectados por ultrasonografía fetal del primer trimestre del embarazo, gestantes evaluadas y nacidos vivos, por años del estudio

Años	Gestantes evaluadas	Defectos diagnosticados	%	Nacidos vivos	Tasa (prevalencia ajustada)
2011	5961	7	0,1	6810	1
2012	5405	17	0,3	6152	2,8
2013	5652	13	0,2	6204	2,1
2014	5696	11	0,2	6357	1,7
2015	5203	17	0,3	6620	2,6
2016	5184	9	0,1	5376	1,7
Total	33101	74	0,2	37519	2

En la **tabla 2** se puede observar la clasificación de estos defectos, teniendo en cuenta órganos anatómicos afectados. Predominan con poca diferencia los defectos del tubo neural (28 casos),

para un 37,8 %, les continúa los defectos incluidos en la clasificación de otros con 27 casos, para un 36,4 %.

TABLA 2. Tipo de defectos congénitos diagnosticados por ultrasonografía fetal del primer trimestre, por años del estudio

Año	Total	DTN	%	DPA	%	SNC	%	Otros	%
2011	7	3	42,8	3	42,8	0	0	1	14,2
2012	17	3	17,6	5	29,4	0	0	9	52,9
2013	13	6	46,1	3	23	2	15,3	2	15,3
2014	11	6	54,5	0	0	1	9	4	36,3
2015	17	6	35,2	2	11,7	1	5,8	8	47
2016	9	4	44,4	2	22,2	0	0	3	33,3
Total	74	28	37,8	15	20,2	4	5,4	27	36,4

La caracterización de los marcadores genéticos, diagnosticados por la ultrasonografía fetal del primer trimestre, se revelan en la **tabla 3**, siendo la translucencia nucal (TN) el marcador más observado, con 76 de 102 casos totales, para un

74,5 %, le continuaron los marcadores combinados, con 24 casos, para un 23,5 %, la hipoplasia o ausencia del hueso nasal y las alteraciones del ductus venoso de formas aisladas no fueron representativas.

TABLA 3. Marcadores o signos positivos indirectos del primer trimestre del embarazo, con n=102

Años	Total de marcadores	TN mayor de 3mm	%	Ductus venoso patol.	%	Ausencia o hipoplasia de hueso nasal	%	Combinados	%
2011	21	8	30,8	1	4,7	0	0	12	57,1
2012	26	23	88,4	0	0	0	0	3	11,5
2013	19	16	84,2	0	0	0	0	3	15,7
2014	13	7	53,8	0	0	1	7,6	5	38,4
2015	13	12	92,3	0	0	0	0	1	7,6
2016	10	10	100	0	0	0	0	0	0
Total	102	76	74,5	1	0,9	1	0,9	24	23,5

DISCUSIÓN

Antes de los años 50 del siglo pasado se requería el uso de métodos de diagnóstico prenatal altamente teratogénicos, como los exámenes radiográficos, pero la introducción del ultrasonido en obstetricia por Joseph W., después de esa etapa, no sólo permitió abandonar esos métodos, sino también realizar un estudio dinámico y en tiempo real del feto, lo que permite una mejor evaluación de la vitalidad y viabilidad del mismo. (5)

La ultrasonografía fetal en el primer trimestre del embarazo ha sido de gran utilidad, al permitir a los expertos detectar un número de anomalías del desarrollo durante esa etapa. El estudio que se presenta permitió observar que un 0,2 % de las gestantes evaluadas tuvieron un diagnóstico de alguno de estos defectos y, al calcular la prevalencia ajustada, se encontró en dos por cada mil nacidos vivos.

Entre los defectos detectados los del tubo neural predominaron con 28 casos, para un 37,8 %, éstos se producen por fallas del cierre de esta estructura anatómica durante la embriogénesis; su incidencia se ha visto en incremento en la provincia, un estudio de caracterización de este defecto en el territorio, lo reporta en 1,31 por cada 1000 embarazos captados del 2012 al 2015, donde representaron el 7,91 % del total de defectos congénitos, siendo la anencefalia la variante ultrasonográfica predominante. (6)

En la clasificación de otros defectos se incluyeron dos defectos cardiacos, una megavejiga, dos higromas quísticos, una displasia esquelética tanatofórica y 21 hidrops fetales no inmunológicos, estos últimos en su mayoría acompañados de marcadores, como el aumento de la TN.

El hidrops fetal se caracteriza por el acúmulo de líquido en los compartimentos extravasculares y en las cavidades corporales del feto. Es una grave circunstancia que puede presentar grados variables de anasarca, ascitis, derrame pleural y pericárdico, edema placentario y polihidramnios. En los no inmunológicos se describen una gran cantidad de patologías fetales y placentarias, que pueden determinar el desarrollo de hidrops; en la actualidad la lista supera las 100 causas, se reportan las cromosomopatías, causas cardiovasculares y relacionadas con enfermedades maternas como diabetes, hipertensión y enfermedades hematológicas, entre otras. (7)

Los defectos del cierre de la pared abdominal (DPA) constituyeron los terceros entre los más diagnosticados, tanto el onfalocele como la gastroquisis fueron las variantes ultrasonográficas más reportadas, el onfalocele tiene una incidencia de uno por cada 4000 nacidos vivos. (8) De todos los DPA, esta anomalía es la más común, consiste en la herniación de las vísceras abdominales en un saco,

recubierta por peritoneo y amnios a través del cordón umbilical o zonas adyacentes. (9, 10)

Además de los defectos del desarrollo descrito, la ultrasonografía del primer trimestre permite visualizar signos indirectos, llamados también marcadores genéticos, algunos autores lo clasifican en específicos y generales, mientras otros en marcadores fuertes y suaves. (4, 11, 12) Los marcadores específicos, o fuertes, han sido asociados a cromosomopatías. Entre estos marcadores se encuentra la translucencia nucal, cuyo objetivo es identificar la cantidad de líquido en la nuca del feto; los estudios demuestran que las cromosomopatías, las malformaciones genéticas y los síndromes genéticos suelen tener mayor cantidad de líquido en esta región, haciendo que la nuca parezca más ancha, los líquidos crean menos eco que las estructuras sólidas al ultrasonidos, por eso aparecen más oscurecidos, o sea, con mayor translucidez.

Los valores normales de la translucencia nucal son menores de 2,5 mm, en casos aislados (70 %) un TN de 3,5 a 4,4 puede resolverse de forma espontánea y feto nacerá sano. (4) La tasa de falsos positivos es relativamente alta, de un 5 %, aproximadamente, la presencia simultánea de otros marcadores aumenta las probabilidades. (12)

La translucencia nucal aumentada puede ser un indicador de varias enfermedades genéticas o malformaciones, siendo el síndrome de Down uno de los más importantes, el 75 % de los bebés con este síndrome tiene la TN aumentada, pero de forma general todas las anomalías cromosómicas tienen aumento en el grosor de este marcador. (3) Es necesario reforzar que la translucencia nucal es sólo una prueba de rastreo y no es útil como diagnóstico definitivo.

Por otra parte, el ductus venoso es una anomalía rara y de difícil diagnóstico, aunque algunas series publicadas por grupos muy expertos y en población de alto riesgo lo describen en hasta seis por cada 1000 exploraciones. El ductus venoso se define como una derivación vascular (shunt) presente en el feto, que permite paso de sangre oxigenada de la vena umbilical hasta la circulación coronaria y cerebral. Este estudio mostró sólo un caso aislado de este defecto, pero formó parte de algunos casos clasificados como combinados. Alteraciones en el flujo del ductus venoso se asocia con defectos cromosómicos, síndromes genéticos y complicaciones prenatales, como crecimiento intrauterino retardado y muerte fetal, de ahí el valor de este marcador en el seguimiento del desarrollo de estos fetos. (13-15)

Del total de embarazos con marcadores, en 24 casos se encontraron más de uno de ellos, incluyéndose en la clasificación de combinados y es precisamente en estos casos donde existe mayor probabilidad de anomalías cromosómicas. Autores declaran que en la

trisomía 21, junto al aumento de la TN, el 60 al 70 % de los fetos carecen del hueso nasal, el 25 % tiene un hueso maxilar pequeño y el 80 % muestran ondas anormales en el Doppler del ductus venoso. Asimismo, en la trisomía 18 existe un retraso del crecimiento fetal de aparición precoz, tendencia a la bradicardia, el 30 % tiene onfalocele, el 55 % carencia del hueso nasal y una arteria umbilical común en el 75 % de los casos. En la trisomía 13 se presenta taquicardia en el 70 % de los casos, megavejiga, retraso del crecimiento fetal de aparición precoz, holoprosencefalia u onfalocele aproximadamente en el 40 % de los casos. (3)

Los marcadores genéticos generales, o suaves, definen pequeñas alteraciones anatómicas descritas en órganos y sistemas diversos, que se han detectado en gran variedad de anomalías fetales. Su capacidad de detección individual es limitada, por eso se hace un inventario de al menos 10 de ellos, los más importantes y lo de mayor valor en la detección de problemas cromosómicos o anomalías congénitas. Un solo marcador positivo posiblemente no implique la presencia de problemas, pero si se encuentra una gran cantidad de ellos, el riesgo aumenta considerablemente.

Entre estos se pueden mencionar los siguientes: la evaluación de la cabeza fetal y su contenido, las órbitas, ojos, cristalinos, integridad de la columna

vertebral, tórax, diafragma y pared abdominal; visualización del estómago, vejiga, riñones; número de miembros, presencia de los huesos largos, modo de articulación, morfología de pie, manos y falange distales; característica de los anexos fetales y vasos del cordón umbilical. (4)

Variables morfométricas, como la cisterna magna, los diámetros biparietales, translucencia intracraneal en manos expertas hace posible el diagnóstico de espina bífida entre las 11 y 14 semanas de gestación, a través del USG. (16)

El ultrasonido, como herramienta diagnóstica, ha sido avalado por numerosos autores, entre estos se destaca el trabajo que subraya la comparación entre los resultados de la ultrasonografía fetal del primer trimestre con los resultados de los estudios moleculares del ADN, y concluyen que el USG ofrece una información clínica sobre la anatomía del feto y la madre que no puede hacerlo el estudio del ADN, de ahí su valor en el diagnóstico prenatal. (17)

La ultrasonografía del primer trimestre permitió diagnosticar defectos congénitos del desarrollo y marcadores genéticos, útiles en el diagnóstico de cromosopatías, malformaciones congénitas y síndromes genéticos, que facilitan desde una etapa temprana del embarazo la toma de conducta oportuna con cada una de ellas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bescós Santana EM. Prevalencia, incidencia y diagnóstico prenatal de defectos congénitos en el área sanitaria III de Zaragoza [tesis doctoral]. 2010. Repositorio de la Universidad de Zaragoza, Zaguan [citado 10 de marzo 2017]. Disponible en: <http://zaguan.unizar.es/collecction/tesis>.
2. Jaddoe V W V, de Jonge L L, Hofman A, Franco O H, Steegers E A P, Gaillard R. First trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age children: population based cohort study. *BMJ* [revista en internet]. 2014 [citado 10 de marzo 2017]; 348: 14-23. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g14>.
3. Nazario Redondo C, Ventura Laveriano J, Flores Molina É, Ventura W. La importancia de la ecografía a las 11+0 a 13+6 semana de embarazo: actualización. *An. Fac. med* [revista en internet]. 2011 [citado 10 de marzo 2017]; 72(3): 211-215. Disponible en: http://scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832011000300010&lng=es.
4. Miranda Rosales F, Mirón Folgoso C, Balaguer Burón A, Iglesias Vidal E, Pérez Gonzáles I, Cento Pernas D. Pesquisaje ultrasonográfico de marcadores genéticos y malformaciones congénitas mayores. *AMC* [revista en internet]. 2012, Jun [citado 10 de marzo 2017]; 16(3): 295-309. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000300007&lng=es.
5. García Borrego A, Pimentel Benítez H, Medina Alí F E, Trull Martínez F A. Actualización en marcadores genéticos ultrasonográficos del 1º trimestre del embarazo. *Ciencias Holguín* [revista en internet]. 2010 [citado 10 de marzo 2017]; 16(1): 1-8. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181517919010>.
6. Romero Portelles Ld, Orive Rodríguez NM, Reyes Reyes E, Llanes Machado ER, Peña Mancebo O. Caracterización de los defectos del tubo neural en embarazadas de Las Tunas, estudio de cuatro años. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en internet]. 2016, Jun [citado 10 de marzo 2017]; 41(5). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/708>.
7. Uscanga Carrasco H, Gómez Gómez M, Sánchez García L, Cruz Reynoso L, Santos Vera I. Hidropesía fetal no inmune. Informe de un caso. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex* [revista en internet]. 2009 [citado 10 de marzo 2017]; 66(6): 537-544 Disponible en: http://scielo.org.mex/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462009000600008&lng=es.

8. Díaz C, Copado, Muñoz G, Muñoz H. Malformaciones de la pared abdominal. Rev. Med. Clin. Condes [revista en internet]. 2016 [citado 10 de marzo 2017]; 27(4): 499-508. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=1047194734&_sort=r&_st=13&view=c&md5=d4250bc4bdfaf70eed8daf06775f90b6&searchtype=a.
9. González Valdez V, Ofarrill Sánchez M, González Ricardo Y. Onfalocoele gigante roto. Presentación de un caso. Medisur [revista en internet]. 2013 [citado 10 de marzo 2017]; 11(5): 552-556. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2013000500011&lng=es.
10. Montero FJ, Simpson LL, Brady PC, Miller RS. Fetal omphalocele ratios predict outcomes in prenatally diagnosed omphalocele. Am J Obstet Gynecol [revista en internet]. 2011 [citado 10 de marzo 2017]; 205(3): 284. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937811007873>.
11. Oliva R JA. Malformaciones genitourinarias. En: Ultrasonografía diagnóstica fetal, obstétrica y ginecológica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. p. 167-187.
12. Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev [revista en internet]. 2015 [citado 10 de marzo 2017]; (7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26171896>.
13. Pérez-Pedregosa J, Martínez M T, del Pino SR S, Gutiérrez-Larraya F, Medina L, Bueso T, Cabrillo E. Diagnóstico prenatal y evolución en fetos con agenesia del ductus venoso. Rev. Chil. Obstet. Ginecol [revista en internet]. 2014 [citado 10 de marzo 2017]; 79(3): 173-181. Disponible en: http://scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262014000300005&lng=es.
14. Takita H, Hasegawa J, Arakaki T, Hamada S, Tokunaka M, Nakamura M, Sekizawa A. Outcomes in the absence of the ductus venosus diagnosed in the first trimester. J Matern Fetal Neonatal Med [revista en internet]. 2017 [citado 10 de marzo 2017]; 11: 1-19. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-28076990>.
15. Cnota W, Włoch A, Czuba B, Wójtowicz D, Sodowski K. Agenesis of the ductus venosus--an irrelevant anomaly or a severe clinical problem? Ginekol Pol [revista en internet]. 2013 [citado 10 de marzo 2017]; 84(8): 676-81. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-24191500>.
16. Chen FC, Gerhardt J, Entezami M, Chaoui R, Henrich W. Detection of Spina Bifida by First Trimester Screening-Results of the Prospective Multicenter Berlin IT-Study. Ultraschall Med [revista en internet]. 2015 [citado 10 de marzo 2017]; 14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25876171>.
17. Rao R, Valderramos S, Silverman N, Han C, Platt L. The value of the first trimester ultrasound in the era of cell free DNA screening. Prenat Diagn [revista en internet]. 2016 [citado 10 de marzo 2017]; 36(13). Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-27813114>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.