

Antoni Borrell^a
 Llorenç Quintó^b
 Albert Fortuny^a
 Virginia Borobio^a
 Imma Mercadé^b
 Anna Goncé^a
 Joan A. Vanrell^a

^aUnidad de Diagnóstico Prenatal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia. Hospital Clínic. Sede Maternitat. Barcelona. España.

^bUnitat de Bioestadística. Centre de Salut Internacional. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Este estudio fue subvencionado parcialmente mediante becas FIS 99/0274 y FIS 02 del Instituto Carlos III del Ministerio de Sanidad.

Correspondencia:

Dr. A. Borrell.
 Unidad de Diagnóstico Prenatal. Instituto de Ginecología, Obstetrícia y Neonatología. Hospital Clínic. Sede Maternitat. Sabino de Arana, 1. 08028 Barcelona. España.
 Correo electrónico: aborrell@medicina.ub.es

Fecha de recepción: 17/3/06.

Aceptado para su publicación: 3/5/06.

Translucencia nuchal y ductus venoso: valores de referencia en el primer trimestre de la gestación

Nuchal translucency and ductus venosus. Reference intervals in the first trimester of pregnancy

RESUMEN

Objetivo: Establecer los intervalos de referencia en nuestra población de la translucencia nuchal (TN) y del índice de pulsatilidad para venas (PIV) del ductus venoso (DV).

Métodos: Durante 4 años, se estudiaron gestaciones consecutivas con ecografía realizada entre las 11,1-14,0 semanas procedentes de la población general. Se construyeron intervalos de referencia siguiendo la metodología descrita por las National Committee for Clinical and Laboratory Standards. De acuerdo con la conclusión del test de partición, se estimaron intervalos de referencia específicos para la edad gestacional mediante modelos de regresión lineal, para la TN. La desviación de los modelos estimados respecto a la linealidad se evaluó mediante polinomios fraccionales de grado 1 o 2.

Resultados: Se incluyeron un total de 2.612 gestaciones. No se observaron diferencias significativas en los intervalos calculados para PIV

del DV para los grupos de edad gestacional. Se observó una diferencia significativa de los valores de TN entre los grupos de edad ($p < 0,001$), y la estimación de los intervalos de referencia específicos para la edad gestacional mostró un incremento no lineal.

Conclusión: Se observó un incremento de la TN con la edad gestacional, mientras que el PIV del DV se mantuvo constante.

PALABRAS CLAVE

Translucencia nuchal. Ductus venoso. Intervalos de referencia. Ecografía de primer trimestre. Cribado de síndrome de Down.

ABSTRACT

Objective: To establish the reference ranges for nuchal translucency (NT) and ductus venosus (DV) pulsatility index for veins (PIV) in our population.

Methods: During a 4-year period, pregnancies originated from the general population undergoing 11.1-14.0 weeks ultrasound examination were studied. Reference intervals were constructed following the methodology described by the National Committee for Clinical and Laboratory Standards. According to the conclusion of the partition test, gestational age-related reference intervals were estimated using linear regression models for the NT. Deviances from linearity in the estimated models were evaluated using fractional polynomials of 1st or 2nd degree.

Results: 2,612 pregnancies were studied. No significant differences were found for DV PIV between gestational age groups. There was a significant difference of the NT values between age groups ($p < 0.001$) and the gestational age-related estimation of reference intervals showed a no-linear increase.

Conclusion: A significant increase was found for NT with gestational age, whereas the DV PIV remained constant.

KEY WORDS

Nuchal translucency. Ductus venosus. Reference intervals. Early ultrasound. Down syndrome screening.

INTRODUCCIÓN

Los marcadores ecográficos de aneuploidía de primer trimestre, descritos en la última década, están alcanzando en la actualidad un papel preponderante en el cribado prenatal de aneuploidía fetal. Sin duda, el marcador de primer trimestre más relevante es la translucencia nucal (TN)^{1,2}, cuya efectividad ha sido validada en amplios estudios³ y, en nuestro medio, dos centros han profundizado en el estudio de la TN y en su aplicación a la práctica clínica^{4,5}.

Más recientemente, como marcadores ecográficos de segunda línea en el primer trimestre, se han descrito el estudio hemodinámico del ductus venoso (DV) fetal⁶ y la determinación del hueso nasal. Sin embargo, a pesar de que varios grupos han publica-

do unos resultados favorables en la detección prenatal de la trisomía 21, su aplicación clínica en la población general no está totalmente validada en la actualidad. Nuestro centro fue uno de los pioneros en el estudio del DV como marcador de aneuploidía, obteniéndose resultados comparables a los conseguidos con la TN^{7,8}.

En la actualidad se está imponiendo la tendencia de usar los marcadores de forma cuantitativa, calculando su grado de desviación sobre el valor esperado. Éste es el motivo por el cual es especialmente útil conocer los valores de referencia que definen su normalidad. Presentamos a continuación los valores de referencia para la TN y el DV obtenidos en nuestro centro.

MÉTODOS

En el presente estudio se incluyeron todas las gestaciones provenientes de la población general con ecografía practicada entre las 11,1-14,0 semanas de gestación, durante un período de 4 años (entre enero de 1999 y diciembre de 2002). El período gestacional de estudio se definió por una longitud cráneo-caudal (CRL) comprendida entre 45 y 84 mm. Se excluyeron del presente estudio: *a*) los casos de alto riesgo de aneuploidía, definido por una edad materna avanzada (≥ 38 años), antecedentes de cromosomopatía, o las referidas a nuestro centro por una TN aumentada o test combinado positivo; *b*) los casos de cromosomopatía, y *c*) las gestaciones con resultados perinatales desconocidos. No se descartaron, sin embargo, las gestaciones procedentes de la población general de nuestro centro (sin factor de riesgo identificado previamente a la ecografía de rutina) en las cuales se detectó una TN aumentada o se obtuvo *a posteriori* un riesgo de test combinado positivo (con cariotipo normal y seguimiento perinatal completo).

La TN se midió siguiendo las pautas de la Fetal Medicine Foundation⁹. Brevemente, se obtiene un corte sagital fetal, con la suficiente ampliación para que la pantalla sólo incluya la cabeza y el tórax fetal, en donde el feto no se encuentre ni en hiperflexión ni en hiperextensión y se pueda distinguir claramente la piel fetal del amnios. Los *calipers* se colocan *on-and-on* en la zona más ancha de la zona translúcida dorsal del feto. En la misma serie con-

436 secutiva de fetos se estudió el DV, también en un corte sagital fetal, utilizándose la eco-Doppler color para su localización. A continuación se aplicó la eco-Doppler pulsada en la zona ístmica del DV para la obtención de las ondas de velocidad de flujo⁷. Se puso especial interés en evitar la contaminación por las venas circundantes. El índice de pulsatilidad para venas (PIV) se calculó mediante el programa del equipo en 3 ondas de velocidad de flujo.

La identificación de los valores extremos se realizó mediante el test de Dixon para grupos con un tamaño de 3 a 30¹⁰ y una modificación de este mismo test, propuesta por Reed¹¹, para grupos de un tamaño mayor que 30. Se utilizó la transformación logarítmica del PIV del DV para disminuir la asimetría.

Se definieron 4 grupos en función del CRL (mm) categorizando por los siguientes intervalos: 45-54, 55-64, 65-74 y 75-84. Se calcularon los intervalos de referencia a unos niveles de 80, 90, 95 y 98% para dichos grupos.

En primer lugar, los intervalos de referencia se calcularon siguiendo las recomendaciones del National Committee for Clinical and Laboratory Standards (NCCLS) en su documento C28-A2, el cual se basa en el cálculo de los percentiles para grupos establecidos *a priori*, cuyas diferencias se evalúan posteriormente mediante el análisis de la varianza¹². En el caso de observarse diferencias significativas en el test de partición (cosa que ocurrió con la TN), se calcularon intervalos de referencia específicos en función de la edad gestacional.

El método utilizado para la construcción de los intervalos de referencia específicos para la edad fue descrito por Royston et al¹³ y está basado en la distribución normal y sus propiedades. En este método, los parámetros de una distribución estadística determinada son modelados como polinomios fraccionales de la edad gestacional (medida mediante CRL) y la estimación se realiza por máxima verosimilitud. En primer lugar, se ajustó una distribución normal y, posteriormente, se evaluó el ajuste del modelo con distribución exponencial (EN) y con *modulus transformation exponential normal* (MEN). El mejor ajuste se presentó para la distribución MEN debido a la curtosis no normal de los valores estandarizados (z) del ajuste con distribución normal. La distribución MEN tiene 4 parámetros: un parámetro para la curva mediana (μ), el parámetro para de desviación estándar (σ), el parámetro γ para controlar el *skewness*

y el δ usado para controlar la curtosis. La mejores potencias para μ (CRL) —curva mediana— y σ (CRL) fueron determinadas por polinomios fraccionales de grado 1 o 2. Para los parámetros γ y δ se usaron modelos constantes (nulos).

Una vez estimados los modelos, se obtuvieron curvas suavizadas de los centiles y las puntuaciones SD individuales (residuos, que deberían tener una distribución normal) mediante las fórmulas descritas por Royston et al¹³. La normalidad de las puntuaciones SD se evaluó mediante el test descrito por D'Agostino et al¹⁴ con el ajuste realizado por Royston¹⁵.

El programa estadístico utilizado fue el Stata 9.2 (StataCorp. 2005. Stata Statistical Software: Release 9. College Station, TX: StataCorp LP) y sus procedimientos diseñados por Royston¹⁶.

RESULTADOS

En total se incluyeron 2.612 gestaciones con CRL comprendidos entre 45 y 84 mm, con cariotipo normal y seguimiento perinatal conocido, procedentes de la población general. En 5 gestaciones no se determinó el valor de la TN y en una el PIV del DV. El análisis de los valores extremos por CRL identificó 17 valores de TN y 25 de PIV del DV. Estos valores se excluyeron para el cálculo de los intervalos de referencia.

No hubo diferencias en los valores de PIV ($p = 0,491$) en función de la edad gestacional, debido a lo cual se ha estimado un único intervalo para cada nivel de confianza (tabla 1).

Los intervalos de referencia de la TN presentaron diferencias significativas con la edad gestacional ($p < 0,001$). El análisis de estimación de los intervalos específicos para la edad gestacional, mediante modelos de regresión lineal con polinomios fraccionales de la TN en función de CRL, sugirió que las potencias adecuadas para las curvas μ (CRL) y σ (CRL) fueron $-0,5$ y 1 , respectivamente. La desviación obtenida para el modelo con distribución normal fue de $3,387,46$ y el test de normalidad aplicado a los correspondientes valores estandarizados obtuvo un valor de $p < 0,0001$. El modelo *exponential normal* (EN) fue una ganancia significativa sobre el modelo normal; la desviación se redujo en $182,78$. El test de normalidad ($p = 0,0015$) todavía indicaba no normalidad. El modelo MEN (*modulus exponential normal*

Tabla 1 Percentiles e intervalos de referencia para intervalos de confianza de 80, 90, 95 y 98% del PIV del DV

Percentil	PIV del DV
1	0,69
2,5	0,76
5	0,82
10	0,89
50 (mediana)	1,12
90	1,40
95	1,50
97,5	1,70
99	2,11

PIV: índice de pulsatilidad para venas; DV: ductus venoso.

model) se ajustó incluso mejor que el modelo EN, obteniendo una reducción de la desviación de 184,88, y el test de normalidad de los valores estandarizados no mostró evidencia de no normalidad ($p = 0,0694$).

En la tabla 2 se muestran los intervalos específicos para la edad gestacional calculados para la TN, y en la figura 1 se puede observar la evolución de dichos intervalos.

DISCUSIÓN

Aunque en su descripción inicial se consideró que 3 mm era el valor superior de la normalidad para la TN en el período gestacional comprendido entre las semanas 10 y 14², posteriormente se cuestionó la exactitud de utilizar un único punto de corte para todo el período estudiado, ya que la TN aumentaba en función de la edad gestacional⁴. Cuando se propuso modificar el riesgo de trisomía 21 inherente a la edad materna mediante el valor de la TN, se describió una metodología para calcular la desviación del valor hallado sobre el valor esperado en función de la edad gestacional, similar a la empleada con los marcadores bioquímicos. El valor absoluto de la TN en milímetros se convierte en «múltiplos de la mediana» (MoM) en función del valor esperado para un CRL determinado. Esta metodología prescinde de categorizar la TN como normal o patológica, expresándola en valores de MoM, los cuales cuantifican el grado de desviación sobre la

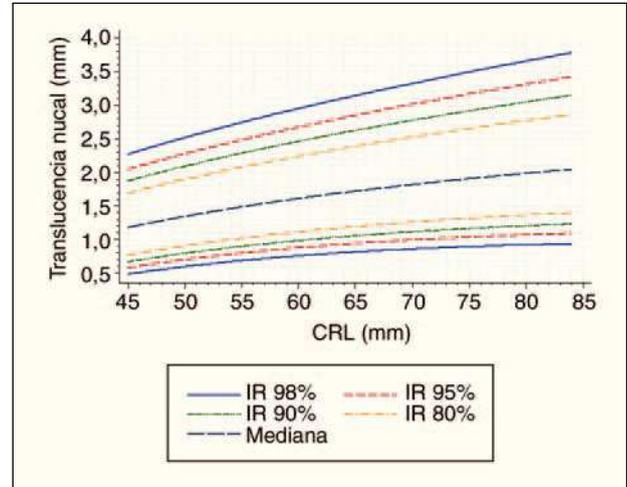


Figura 1. Intervalos de referencia (IR) con intervalos de confianza del 98% (percentiles 1 y 99), 95% (percentiles 2,5 y 97,5), 90% (percentiles 5 y 95) y 80% (percentiles 10 y 90). La línea discontinua central representa la mediana (percentil 50). CRL: longitud cráneo-caudal.

normalidad. Así, 2 MoM expresaría que el valor hallado de la TN es el doble del esperado para la edad gestacional y 0,5 MoM la mitad del esperado.

Sin embargo, en ciertas circunstancias puede ser conveniente la utilización de un valor de corte en función de la edad gestacional que defina si la TN está excesivamente aumentada. Sería el caso, por ejemplo, de no disponer de soporte informático para efectuar la estimación del riesgo o en la evaluación del riesgo para cardiopatía fetal. Actualmente, está aceptado que cualquier feto con cariotipo normal y una TN superior al percentil 99 es tributario de ecocardiografía. En nuestro centro utilizamos el percentil 97,5 para incluir una gestación en el protocolo de TN aumentada y cariotipo normal. En función de la disponibilidad en la provisión de ecocardiografía fetal, en cada medio deberán definirse los valores de corte para referir una gestante para estudio ecocardiográfico, dentro del rango de los percentiles 95 y 99. También está descrita una asociación entre TN aumentada y diversas malformaciones y síndromes monogénicos.

En el análisis estadístico realizado, la TN muestra cambios significativos cuando se comparan los resultados por grupos de edad gestacional, siguiendo la metodología propuesta para la elaboración de va-

Tabla 2 Valores de la translucencia nucal correspondientes a los percentiles 1, 2,5, 5, 10, 50 (mediana), 90, 95, 97,5 y 99 para los distintos valores de CRL

CRL (mm)	Percentil								
	1	2,5	5	10	50 (mediana) ^P	90	95	97,5	99
45	0,49	0,58	0,67	0,78	1,18	1,70	1,88	2,05	2,27
46	0,51	0,61	0,70	0,80	1,22	1,74	1,92	2,10	2,32
47	0,53	0,64	0,72	0,83	1,25	1,78	1,97	2,14	2,38
48	0,56	0,66	0,75	0,86	1,28	1,82	2,01	2,19	2,43
49	0,58	0,68	0,77	0,89	1,32	1,86	2,05	2,24	2,47
50	0,60	0,70	0,80	0,91	1,35	1,90	2,09	2,28	2,52
51	0,62	0,73	0,82	0,93	1,38	1,94	2,13	2,32	2,57
52	0,64	0,75	0,84	0,96	1,41	1,97	2,17	2,37	2,61
53	0,66	0,76	0,86	0,98	1,43	2,01	2,21	2,41	2,66
54	0,67	0,78	0,88	1,00	1,46	2,05	2,25	2,45	2,70
55	0,69	0,80	0,90	1,02	1,49	2,08	2,29	2,49	2,75
56	0,70	0,82	0,92	1,04	1,52	2,11	2,33	2,53	2,79
57	0,72	0,84	0,94	1,06	1,54	2,15	2,36	2,57	2,83
58	0,73	0,85	0,96	1,08	1,57	2,18	2,40	2,60	2,87
59	0,75	0,87	0,98	1,10	1,59	2,21	2,43	2,64	2,91
60	0,76	0,88	0,99	1,12	1,61	2,24	2,47	2,68	2,95
61	0,77	0,89	1,00	1,13	1,64	2,28	2,50	2,71	2,99
62	0,79	0,91	1,02	1,15	1,66	2,31	2,53	2,75	3,03
63	0,80	0,92	1,03	1,16	1,68	2,33	2,56	2,78	3,07
64	0,81	0,93	1,05	1,18	1,70	2,36	2,60	2,82	3,11
65	0,82	0,94	1,06	1,19	1,72	2,39	2,63	2,85	3,15
66	0,83	0,96	1,07	1,21	1,74	2,42	2,66	2,89	3,18
67	0,84	0,97	1,08	1,22	1,76	2,45	2,69	2,92	3,22
68	0,85	0,98	1,10	1,24	1,78	2,48	2,72	2,95	3,26
69	0,85	0,99	1,11	1,25	1,80	2,50	2,75	2,98	3,29
70	0,86	1,00	1,12	1,26	1,82	2,53	2,78	3,02	3,33
71	0,87	1,01	1,13	1,27	1,84	2,56	2,81	3,05	3,36
72	0,88	1,02	1,14	1,29	1,86	2,58	2,84	3,08	3,40
73	0,89	1,02	1,15	1,30	1,87	2,61	2,86	3,11	3,43
74	0,89	1,03	1,16	1,31	1,89	2,63	2,89	3,14	3,46
75	0,90	1,04	1,17	1,32	1,91	2,66	2,92	3,17	3,50
76	0,90	1,05	1,18	1,33	1,93	2,68	2,95	3,20	3,53
77	0,91	1,05	1,18	1,34	1,94	2,70	2,97	3,23	3,56
78	0,92	1,06	1,19	1,35	1,96	2,73	3,00	3,26	3,60
79	0,92	1,07	1,20	1,36	1,97	2,75	3,02	3,29	3,69
80	0,92	1,07	1,21	1,37	1,99	2,77	3,05	3,32	3,66
81	0,93	1,08	1,21	1,38	2,00	2,80	3,08	3,34	3,69
82	0,93	1,09	1,22	1,38	2,02	2,82	3,10	3,37	3,72
83	0,94	1,09	1,23	1,39	2,03	2,84	3,13	3,40	3,75
84	0,94	1,10	1,23	1,40	2,05	2,86	3,15	3,43	3,78

CRL: longitud cráneo-caudal.

lores de referencia de parámetros de laboratorio del National Committee for Clinical and Laboratory Standards (NCCLS) de Estados Unidos. También aplicando modelos de regresión con polinomios fraccionales, se ha hallado un aumento significativo de la TN con la edad gestacional. El percentil 95, en nuestra

experiencia, corresponde a un valor de la TN creciente entre 1,88 y 3,15 mm (tabla 2), mientras que en la serie publicada por Snijders et al³ dichos valores correspondían a 2,1 y 2,7 mm. Para el percentil 99 los valores aumentan desde 2,27 hasta 3,78 mm en nuestra serie, correspondiendo en la serie de

Snijders et al³ a un valor fijo de 3,5 mm durante todo el período gestacional estudiado. Cuando la TN está situada entre el percentil 95 y 99, el riesgo de malformación mayor se ha cuantificado en un 2,5%, y las posibilidades de obtener un feto sano son del 93%. Cuando la TN es superior al percentil 99 pero inferior a 4,4 mm, dichos porcentajes aumentan al 10 y el 70%, respectivamente¹⁷.

El DV es un marcador ecográfico, basado en el estudio con eco-Doppler, cuyos resultados no difieren en gran manera de los obtenidos con la TN¹⁸. Sin embargo, el estudio del DV no ha ganado tanta aceptación debido a las dificultades que comporta el uso de los estudios con eco-Doppler, así como las dudas sobre su inocuidad en el primer trimestre. Nuestro grupo considera que la tecnología Doppler está ya incorporada en todos los ecógrafos y que su aprendizaje es deseable para todo ecografista, así como que su realización a partir de

la semana 12 minimiza razonablemente las posibilidades de efectos teratogénicos. El DV también se ha utilizado como marcador cualitativo (normal/patológico) en función de la existencia de flujo antegrado en el momento de la contracción atrial⁶. Sin embargo, los resultados de su uso cuantitativo, con su conversión a múltiples de la mediana según la edad gestacional son prometedores en el cribado de la trisomía 21⁸. De manera similar a la TN, un DV patológico sería indicación de ecocardiografía fetal¹⁹.

La aplicación del método de partición al DV, basado en el cálculo de intervalos distintos en función de la edad gestacional, muestra que no hay cambios significativos en el PIV. Se sabe que el PIV del DV disminuye con la edad gestacional, pero este efecto podría no haberse puesto de manifiesto en nuestra serie a causa de incluir un período gestacional muy reducido que comprende sólo 3 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy 21 detected by vaginasonography in first trimester. *Lancet*. 1990;2:336.
2. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101:782-6.
3. 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.
4. Borrell A, Costa D, Martínez JM, Delgado RD, Farguell T, Fortuny A. 1997. Criteria for fetal nuchal thickness cut-off: a re-evaluation. *Prenat Diagn*. 1997;17:23-9.
5. Comas C, Torrents M, Muñoz A, Antolin E, Figueras F, Ehevarria M. Measurement of nuchal translucency as a single strategy in trisomy 21 screening: Should we use any other marker? *Obstet Gynecol*. 2002;100:648-54.
6. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;12:380-4.
7. Borrell A, Martínez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn*. 2003;23:921-6.
8. Borrell A, Gonce A, Martínez JM, Borobio V, Fortuny A, Cararach V, et al. First trimester screening for Down's syndrome with ductus venosus Doppler studies in addition to nuchal translucency and serum markers. *Prenat Diagn*. 2005;25:901-5.
9. Fetal Medicine Foundation. Down's syndrome screening at 11-13.6 weeks. Disponible en: www.fetalmedicine.com/f-downs.htm
10. Dixon WJ. Processing Data for Outliers. *Biometrics*. 1953;9:74-89.

11. Reed AH, Henry RJ, Mason WB. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range Clin Chem. 1971;17:275-84.
12. National Committee for Clinical and Laboratory Standards (NCCLS). How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline-Second Edition [NCCLS C28-A2]. West Valley: NCCLS, 940; 2000.
13. Royston P, Wright EM. A method for estimating age-specific reference intervals («normal ranges») based on fractional polynomials and exponential transformation. Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society). 1998;161:79-101.
14. D'Agostino RB, Belanger A, D'Agostino RB Jr. A suggestion for using powerful and informative tests of normality. American Statistician. 1990;44:316-21.
15. Royston P. Comment on test of normality. Stata Technical Bulletin. 1991;3:20.
16. Wright E, Royston P. Age-specific reference intervals («normal ranges»). Stata Technical Bulletin. 1996;34:24-34.
17. Souka A, Von Kaisenberg C, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. En: Nicolides KH, editor. The 11-13.6 week scan. London: 2004. p. 71-94. Disponible en: <http://www.fetalmedicine.com/pdf/11-14/english/FMF-English.pdf>
18. Borrell A. The ductus venosus in early pregnancy and congenital anomalies. Obstetric commentary for prenatal diagnosis. Prenat Diagn. 2004;24:688-92. DOI: 10.1002/pd.958
19. Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999;14:307-10.