

### Ecografía del Primer Trimestre

El examen ecográfico realizado en el primer trimestre de gestación ha evolucionado de manera sustancial en los últimos años; En un primer momento la evaluación no iba más allá de valorar viabilidad y datación gestacional siendo hoy en día la parte central del estudio integrado para el diagnóstico de anomalías fetales y el cálculo de riesgo de complicaciones del embarazo.

El objetivo principal de este examen es proveer de información precisa que pueda facilitar un cuidado antenatal óptimo para conseguir los mejores resultados para la madre y el feto <sup>1</sup>.

En este capítulo se presentará una revisión de los datos publicados más relevantes en el papel de la ecografía de primer trimestre.

### Requisitos para su realización

Las personas que realizan ecografía de primer trimestre de forma regular deben haber obtenido un entrenamiento específico y especializado cumpliendo los siguientes requisitos:

- Que hayan completado un entrenamiento apropiado en ecografía diagnóstica y seguridad radiológica
- Haber participado en actividades de educación médica continuada
- Con protocolos establecidos de actuación ante la sospecha de hallazgos anómalos
- Que participen en programas de control de calidad de forma regular <sup>2</sup>.

De forma ideal, las sociedades responsables de Obstetricia de cada país establecen los niveles de competencia en esta práctica usando formatos de entrenamiento teórico y práctico y el método de obtención de las habilidades pertinentes de los individuos en formación <sup>3</sup>.

### Cribado de aneuploidías

La detección de anomalías cromosómicas constituye la indicación más frecuente de diagnóstico prenatal invasivo debido a la alta mortalidad perinatal y la limitación notable que este tipo de patología conlleva en vida extrauterina.

Las pruebas de diagnóstico invasivo antenatal son la biopsia corial y la amniocentesis, su práctica se asocia con una mayor probabilidad de aborto derivada de la técnica por lo que es preciso seleccionar a una población de riesgo para su realización <sup>4</sup>.

El cribado de aneuploidias se ha centrado principalmente en la detección de trisomía 21. Éste ha evolucionado desde la edad materna como único parámetro con una sensibilidad del 30% y una tasa de falsos positivos (TFP) del 5 % a una combinación de la edad materna con factores bioquímicos de segundo trimestre con una tasa de detección de entre 60-70% con una TFP del 5 %.

El cribado combinado utilizado actualmente en la mayoría de centros mediante la combinación de edad materna, translucencia nucal (TN) y concentración sérica de PAPP-A y  $\beta$ -hCG ha resultado en una tasa de detección del 90 % con una TFP del 5 % para Síndrome de Down <sup>5</sup>. La adición de otros marcadores ecográficos como la presencia o no de hueso nasal (HN), la valoración del flujo del ductus venoso (DV) y la regurgitación tricuspídea (RT) ha incrementado la sensibilidad de este test.

Existe un beneficio evidente con el cribado para trisomía 21, éste es el diagnóstico precoz a su vez de trisomías 18 y 13 siendo la segunda y tercera alteraciones cromosómicas más comunes respectivamente con una relación frente a síndrome de Down de 1:3 y 1:7<sup>6</sup>.

Todas estas aneuploidias se asocian a un incremento de la TN y niveles bajos en sangre materna de PAPP-A permitiendo una detección del 75 % con una TFP del 5%.

Si utilizamos algoritmos específicos para cada trisomía en los que incluyamos las diferencias propias en el patrón bioquímico de PAPP-A y  $\beta$ -hCG de cada patología incrementaríamos la sensibilidad en el cribado para trisomía 13 y 18 a un 90 % con una TFP similar<sup>7</sup>.

Las pruebas de diagnóstico invasivo prenatal han permitido la detección de otras aneuploidias en el grupo de pacientes que en las pruebas de cribado presentan un resultado de alto riesgo. El perfil bioquímico y ecográfico de otras alteraciones cromosómicas más infrecuentes no está bien definido y no está claro que su incidencia sea mayor en el grupo de alto riesgo para Síndrome de Down respecto al de bajo riesgo. La única excepción es la monosomía X que se asocia de forma característica y más que ninguna otra patología a TN aumentada y las triploidias que presentan además niveles de  $\beta$ -hCG muy elevados o muy bajos junto con PAPP-A también muy disminuida<sup>8,9</sup>.

Diversos estudios han demostrado recientemente la utilidad clínica para el cribado de aneuploidias del DNA fetal libre de células (cfDNA) en sangre materna<sup>10</sup>.

La mayoría de los estudios han mostrado su efectividad en el cribado de trisomía 21,13 y 18 así como un menor número lo han hecho respecto a aneuploidias de los cromosomas sexuales.

Los parámetros de validación interna del cfDNA muestran tasas de detección para trisomía 21,18, 13 y monosomía X del 99.0%, 96.8%, 92.1% y 88.6 % respectivamente a una TFP del 0.08%, 0.15%, 0.20% y 0.12 %.

### Medida de la Traslucencia Nucal (TN)

La TN es la apariencia sonográfica de la colección de líquido entre el cuello y la piel fetal en el primer trimestre de la gestación<sup>11</sup>.

La incidencia de cromosopatías y otras anomalías está más relacionada con su tamaño que con su apariencia<sup>12</sup>. Durante el segundo trimestre la TN se resuelve y en algunos casos puede evolucionar a edema nucal de forma aislada siendo un marcador de aneuploidia y/o como parte de un cuadro de hidrops fetal.

### Medida de la TN

La edad gestacional óptima para su medida es entre la 11<sup>+0</sup> a la 13<sup>+6</sup> semana. La longitud cráneo-caudal (LCC) mínima para su medición debe ser 45 mm y la máxima 84 mm.

La TN puede medirse por vía abdominal o por vía transvaginal con resultados similares magnificando la imagen de tal forma que la cabeza fetal y el tercio superior del tórax ocupen toda la pantalla, en una sección sagital media del feto y en posición neutra de éste (Fig 1). Debe medirse siempre la parte más gruesa de la TN distinguiendo bien la piel del amnios. La medida debe obtenerse de parte interna a parte interna de la TN con los calipers en la línea que la define. De forma ideal deben realizarse varias mediciones hasta obtener la que cumpla con los criterios descritos.



**Figura 1:** Medición de la TN en un corte sagital medio en una gestación de 12 semanas y visualización del HN.

#### *Implicaciones de una TN aumentada*

La medida de la TN provee de una gran información en el cribado de aneuploidías y muy especialmente en el diagnóstico precoz de la trisomía 21<sup>13, 14, 15</sup>.

Es más, una TN aumentada se asocia también con muerte fetal, malformaciones cardíacas y un amplio espectro de malformaciones y síndromes genéticos<sup>16, 17, 18, 19</sup>.

En fetos normales la TN aumenta con la LCC. La mediana y el percentil 95 con una LCC de 45 mm son 1.2 y 2.1 mm respectivamente así como con una LCC de 84 mm son 1.9 y 2.7 mm. El percentil 99 no cambia de forma significativa con la LCC y es en torno a los 3.5 mm. Una TN aumentada se define como aquella por encima del percentil 95.

La prevalencia de anomalías fetales y malos resultados obstétricos aumenta exponencialmente con la TN (Tabla 1).

No obstante la posibilidad de tener un recién nacido vivo normal sin anomalías mayores asociadas es mayor del 90% si la TN está entre los percentiles 95 y 99, de un 70% para TN de entre 3.5 y 4.5 mm, de un 50 % para TN de entre 4.5 y 5.4 mm, del 30 % para TN de entre 5.5 y 6.4 mm y del 15% para TN mayor de 6.5 mm.

TN	Defectos cromosómicos %	Muerte fetal %	Anomalías fetales mayores %	RN Sanos-Vivos %
< percentil 95	0.2	1.3	1.6	97
p 95-99	3.7	1.3	2.5	93
3.5-4.4 mm	21.1	2.7	10.0	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	19.0	46.2	15

**Tabla 1:** Relación entre la TN y la prevalencia de aneuploidias, muerte fetal y anomalías fetales mayores.

#### Marcadores adicionales de primer trimestre

Entre las 11 y las 13 semanas puede observarse ausencia de hueso nasal (HN), onda a retrograda en ductus venoso (DV) o regurgitación tricuspídea (RT) en el 60%, 65% y 55% de fetos con trisomía 21 y en un 2.5%, 3% y 1% de fetos euploides.

#### *Hueso Nasal ausente o hipoplásico*

Para su valoración se debe obtener una sección media sagital entre las semanas 11 y 13 de gestación con una magnificación tal que la cabeza fetal y el tercio superior del torax abarquen la totalidad de la pantalla.

Un corte sagital medio para su visualización correcta debe permitir ver la punta de la nariz fetal, la forma rectangular del paladar, el diencéfalo y la TN (Fig 1).

Es posible visualizar tres líneas cuando el corte es apropiado: la punta de la nariz, la piel que cubre el hueso nasal y el HN. Se considera ausente o hipoplásico cuando su ecogenicidad es nula o menor que la piel que lo recubre.

#### *Flujo anómalo en el Ductus Venoso*

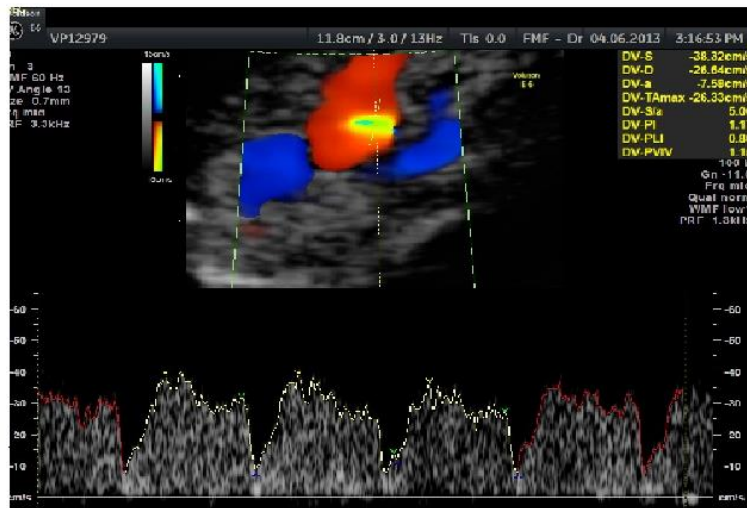
El DV es un vaso que conecta la vena umbilical con la vena cava inferior jugando un papel importante al llevar sangre preferentemente oxigenada al cerebro.

Un incremento en el índice de pulsatilidad en el DV entre las semanas 11 y 13 se asocia con aneuploidias, defectos cardíacos y resultados obstétricos adversos <sup>20, 21, 22, 23, 24, 25</sup>.

El flujo a través del DV tiene un patrón característico con una onda S durante la sístole ventricular, una onda D en diástole y un flujo marcado durante la contracción atrial visible como onda a. Esta onda a se considera patológica cuando está revertida o es ausente.

Actualmente la estimación de riesgos para complicaciones del embarazo implica la medición del índice de pulsatilidad del DV como parámetro más objetivo y reproducible <sup>26</sup>.

Para su medición es preciso obtener un corte sagital medio del tronco fetal con magnificación apropiada para que el abdomen y el torax ocupen la totalidad de la pantalla (Fig 2). El doppler pulsado debe tener una apertura de 0.5-1 mm, el ángulo de insonación menor a 30°, el filtro debe estar a frecuencias bajas (50 a 70 Hz) y la velocidad de barrido a 2-3 cm/s para ver correctamente la onda de flujo.



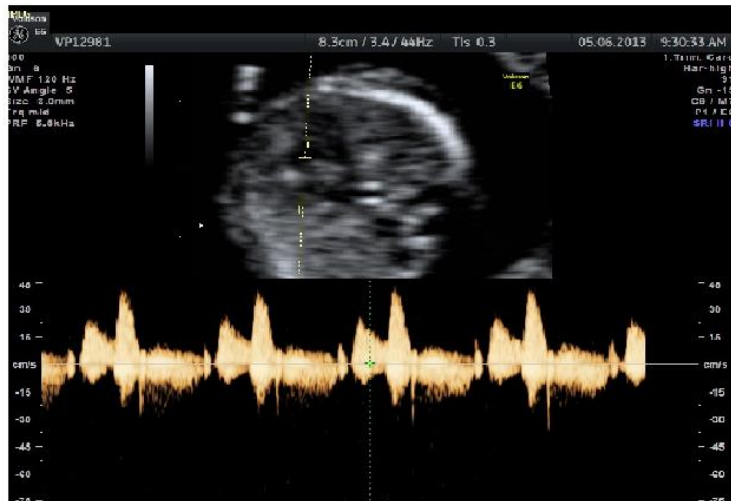
**Figura 2:** Corte sagital medio del tronco fetal demostrando una onda a de flujo anterógrada en DV en un feto de 12 semanas.

### *Regurgitación Tricuspídea*

La RT es un hallazgo común entre la semana 11 y 13 de gestación en aneuploidias fetales y defectos cardíacos <sup>27, 28, 29</sup>.

Para su correcta visualización es necesario obtener una imagen clara apical de las 4 cámaras cardíacas magnificando la imagen de tal manera que el torax ocupe toda la pantalla. El doppler pulsado debe tener una apertura grande (2.0 a 3.0 mm), el ángulo

de insonación debe ser menor a  $30^\circ$  respecto al eje del septo interventricular y a una velocidad de barrido de 2-3 cm/s (Fig 3)



**Figura 3:** Corte apical del 4 cámaras cardiaco en un feto de 12 semanas demostrando una onda de flujo a través de la válvula tricúspide normal.

#### Integración de marcadores adicionales al cribado de aneuploidias

La adición de marcadores secundarios como los anteriormente descritos pueden ser valorados en todas las pacientes incrementando la tasa de detección hasta a un 95 % con una TFP del 3 % para trisomía 21.

Diversos grupos han incluido la valoración de estos marcadores como parte de un test de cribado contingente tras un primer estadio en el que se estima el riesgo de aneuploidias mediante TN, edad materna, PAPP-A y  $\beta$ hCG.

Aproximadamente un 15-20% de la población tendría como resultado un “riesgo intermedio” en el que estos marcadores podrían reajustar su resultado en un segundo paso para valorar la necesidad de realizar una prueba invasiva de diagnóstico prenatal.

#### Ecografía de primer trimestre en gestaciones gemelares

El examen ultrasónico de gestaciones múltiples y de forma mayoritaria en gemelares es determinar la corionicidad entre la semana 11 y 13. Esto implica un ajuste en el seguimiento de este tipo de embarazos debido al diferente pronóstico peri y postnatal.

En gestaciones monocoriales se obtiene la media de la medida de las dos TN para el cálculo de riesgo de aneuploidías así como en bicoriales cada TN se mide de forma separada para la asignación de un riesgo individual para cada gemelo <sup>30</sup> .

La medición de PAPP-A y  $\beta$ hCG en gestaciones gemelares es también útil aunque es necesario realizar ajustes en función de la corionicidad para el cálculo de riesgo de trisomías.

La tasa de detección de trisomía 21 en gemelares es del 90 % a una TFP del 6 % .

Hay que tener en cuenta que en gestaciones gemelares monocoriales la TN y la medición del DV pueden servir como marcadores precoces de síndrome de transfusión feto-fetal (STFF) por lo que la TFP aumenta para el cribado de aneuploidias a un 10% sin variación de la sensibilidad <sup>31</sup> .

### Diagnóstico de malformaciones mayores

La exploración ecográfica morfológica en primer trimestre permite la detección de anomalías letales y otras asociadas a severo hándicap en vida extrauterina.

Podemos distinguir entre *anomalías fácilmente detectables* entre las semanas 11 y 13 como la secuencia “ body stalk”, anencefalia, holoprosencefalia alobar, megacistis, onfalocele o gastrosquisis, otras *no detectables* en este periodo del embarazo como son la microcefalia, agenesia de cuerpo calloso, hipoplasia del cerebelo y vermis, malformaciones pulmonares y patología obstructiva intestinal.

Por último están las *anomalías potencialmente diagnosticables* y que dependen de la experiencia del operador, tiempo de exploración y potencia del equipo utilizado como la Tetralogía de Fallot, hernia diafragmática derecha, displasia renal o la malformación de Dandy Walker <sup>32</sup> .

La exploración básica morfológica del primer trimestre incluye una sección transversa de la cabeza fetal para la visualización del cráneo, la línea media interhemisférica, y los plexos coroideos, un corte sagital medio para la demostración de la existencia del HN, un corte sagital de la columna vertebral en toda su extensión, una sección transversa del tórax para la valoración del 4 cámaras cardíaco, el “signo de la V” como unión del arco ductal y el arco aórtico con doppler color y la regurgitación tricuspídea, una sección transversa y sagital del tronco fetal , la visualización de la inserción del cordón umbilical, vejiga , estómago y extremidades.

### Anomalías detectables en primer trimestre :

#### *Acrania y anencefalia*

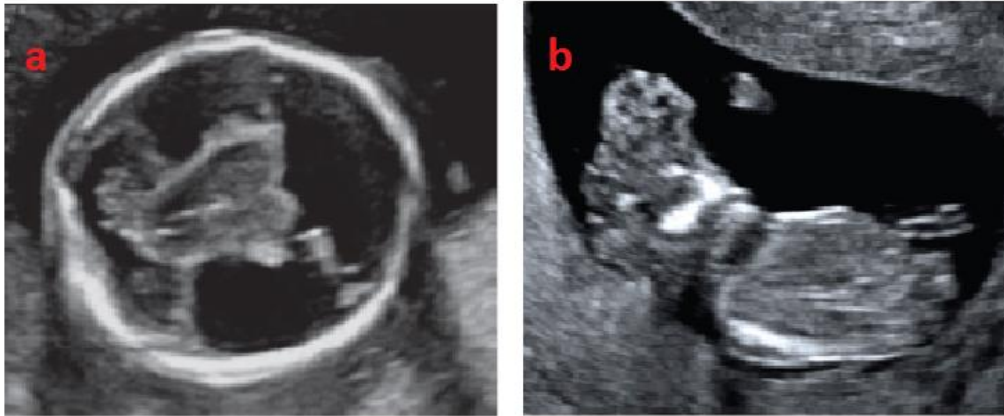
La osificación del cráneo y el desarrollo de los hemisferios cerebrales es evidente a las 11 semanas. La ausencia de calota craneal puede hacer visibles aún de forma distorsionada los hemisferios cerebrales. Su degeneración ante la exposición al líquido amniótico producirá de forma progresiva exencefalia y más tarde anencefalia (Fig 4).

#### *Holoprosencefalia*

Esta patología abarca un amplio espectro debido a la falta de división y desarrollo del encéfalo anterior. A las 11 semanas es posible visualizar la línea interhemisférica y los plexos coroideos en forma de mariposa ocupando los ventrículos laterales.



En esta patología el corte básico transverso de la cabeza fetal permite ver en las formas alobar y semilobar un ventrículo único dilatado central reemplazando a los ventrículos laterales (Fig 4).



**Figura 4** : Holoprosencefalia alobar en feto de 13 semanas (a), Acrania con exencefalia en feto de 11 semanas (b)

#### *Defectos del tubo neural*

Los defectos de cierre del tubo neural que pueden diagnosticarse en primer trimestre de forma más sencilla son las espinas bífidas abiertas que además lleven asociadas la malformación de Arnold-Chiari <sup>33</sup>.

#### *Malformaciones cardíacas*

La medición de la TN y su relación con patología malformativa cardíaca cuando ésta es superior al percentil 99 así como la visualización de una onda a de flujo en DV reversa ha permitido mejorar la sospecha diagnóstica de esta patología.

Pacientes identificados mediante estos marcadores como población de alto riesgo para defectos cardíacos no tendrán que esperar a la ecografía morfológica que se realiza en torno a la 20 semana y podrán someterse a una ecocardiografía precoz.

La tasa de detección en primer trimestre de malformaciones cardíacas está en torno al 45 % de forma global en la mayoría de centros con datos publicados <sup>34</sup>.

#### *Hernia diafragmática congénita (HDC)*

Existe una asociación del 30 % de esta patología a trisomía 18 y a otras anomalías.

Una TN aumentada está presente hasta en un 40 % de fetos con HDC <sup>35</sup>.



Las HDC izquierdas con contenido de la cámara gástrica en tórax son más fácilmente diagnosticables que aquellas en las que únicamente existe contenido intestinal o hígado en la herniación.

#### *Defectos de pared abdominal*

Entre las semanas 8 y 10 de gestación existe una herniación fisiológica a través del cordón umbilical de contenido intestinal que puede considerarse normal hasta que el feto tiene una LCC de 60 mm.

La patología de pared abdominal visualizable en primer trimestre son el onfalocele y la gastrosquisis. El onfalocele se asocia de manera más frecuente a trisomía 18<sup>36</sup>.

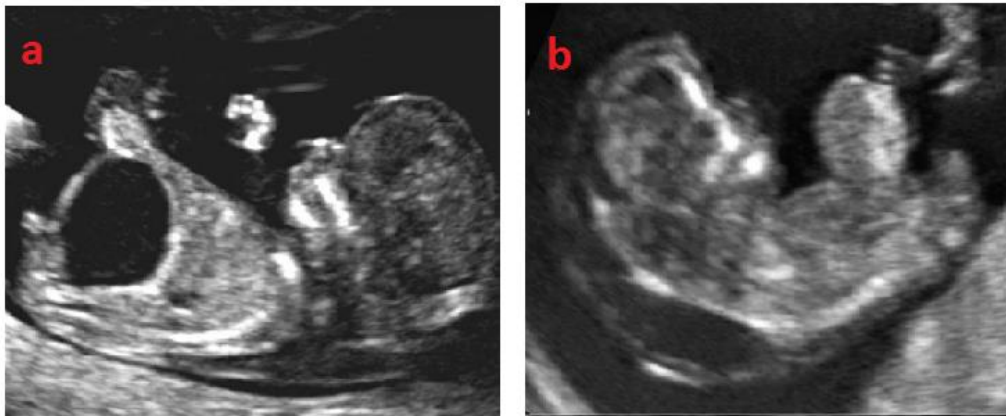
La gastrosquisis raramente se asocia a aneuploidias y es posible visualizar las asas intestinales no cubiertas por saco herniario de forma adyacente al cordón umbilical que de forma característica presenta una inserción normal a diferencia del onfalocele.

#### *Megacistis o megavejiga*

Se define como una vejiga con un diámetro mayor superior a 7 mm.

Este hallazgo se asocia de forma característica a trisomías 13 y 18 hasta en un 30 %<sup>37, 38</sup>.

La asociación con aneuploidias es algo menor, en torno a un 10 % cuando la dilatación vesical es superior a 15 mm, aunque la progresión a uropatía obstructiva con fallo renal es del 90% en ausencia de terapia fetal.



**Figura 5** : Megacistis en feto de 12 semanas (a), onfalocele en feto de 13 semanas (b)

#### *Otras*

Aquí se incluye el síndrome polimalformativo “*body stalk*” que presenta defectos de la pared abdominal, cifoesciosis, cordón umbilical corto, división del cuerpo fetal con parte en cavidad celómica y parte en cavidad amniótica, TN aumentada y cariotipo generalmente normal.

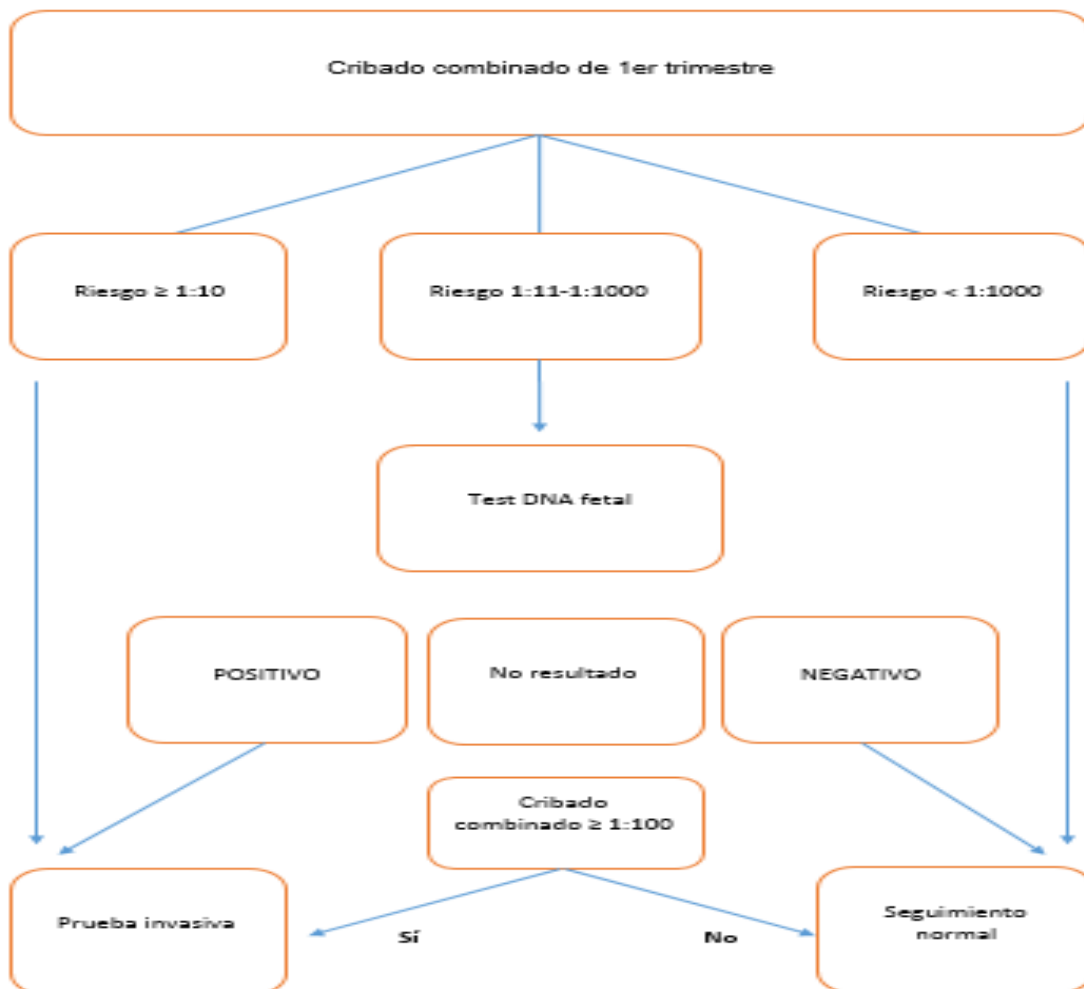
La evaluación de las extremidades y el sistema esquelético fetal puede llevar a la sospecha de *displasias esqueléticas* como la osteogénesis imperfecta, la displasia tanatofórica o la acondrogénesis.

**Test de DNA fetal en sangre materna (cfDNA test)**

El cfDNA test ha demostrado ser superior que el cribado combinado para el diagnóstico precoz de aneuploidías cuando la fracción de DNA fetal en sangre materna es lo suficientemente alta <sup>39</sup>.

Debido a su alto coste es difícil que se instaure actualmente como prueba de cribado universal en la población general habiendo sugerido algunos grupos de investigación su implementación en un *test contingente* tras los resultados en un primer paso de dicho test. Este test contingente dividiría a la población entre un grupo de bajo riesgo, otro de riesgo intermedio y otro de alto riesgo.

Un modelo propone recientemente la realización de prueba invasiva (amniocenteis, biopsia corial) en el grupo de alto riesgo y la realización del cfDNA test en el grupo de riesgo intermedio (Fig 6).



**Figura 6** : Algoritmo de decisión en test contingente de cribado de aneuploidías según la *Fetal Medicine Foundation 2015*

Este modelo incluiría a un 25 % de la población en el grupo de riesgo intermedio aunque la adición de otros marcadores como el HN, la frecuencia cardíaca fetal, el IP del DV y la medición de la PAPP-A,  $\beta$ hCG, PLGF y AFP podría reducir este grupo a un 10 %<sup>40</sup>.

Autor: Dr Garcia-Tizon Larroca  
Dic 2015

## Bibliografía

- <sup>1</sup> Salomon LJ, Alfirovic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorghiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102–113.
- <sup>2</sup> Ville Y. 'Ceci n'est pas une 'échographie': a plea for quality assessment in prenatal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 1–5.
- <sup>3</sup> ISUOG Education Committee recommendations for basic training in obstetrics and gynecological ultrasound UOG: Volume 43, Issue 1, January 2014
- <sup>4</sup> Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, et al. First trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(2):118–126.
- <sup>5</sup> Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31:7–15.
- <sup>6</sup> Syngelaki A, Pergament E, Homfray T, et al. Replacing the combined test by cell-free DNA testing in screening for trisomies 21, 18 and 13: impact on the diagnosis of other aneuploidies. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):174-84
- <sup>7</sup> Kagan KO, Wright D, Valencia C, et al. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod.* 2008;23:1968–1975.
- <sup>8</sup> Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. Maternal serum free beta-hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2000;20:390–394.
- <sup>9</sup> Kagan KO, Anderson JM, Anwandter G, et al. Screening for triploidy by the risk algorithms for trisomies 21, 18 and 13 at 11 weeks to 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn.* 2008;28:1209–1213.
- <sup>10</sup> Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):156-73.
- <sup>11</sup> Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ.* 1992;304:867–889.
- <sup>12</sup> Molina FS, Avgidou K, Kagan KO, et al. Cystic hygromas, nuchal edema, and nuchal translucency at 11–14 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2006; 107:678–683.
- <sup>13</sup> Snijders RJ, Noble P, Sebire N, et al; Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. 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;352:343–346.

<sup>14</sup> Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess*. 2003;7:1–88.

<sup>15</sup> Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al; for the First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2001–2011.

<sup>16</sup> Souka AP, Snidjers RJM, Novakov A, et al. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;11:391–400.

<sup>17</sup> Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:1005–1021.

<sup>18</sup> Hyett J, Perdu M, Sharland G, et al. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ*. 1999;318:81–85.

<sup>19</sup> Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, et al. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:154–157.

<sup>20</sup> Maiz N, Valencia C, Kagan KO, et al. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33:512–517.

<sup>21</sup> Maiz N, Nicolaides KH. Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monochorionic twin complications. *Fetal Diagn Ther*. 2010;28:65–71.

<sup>22</sup> Matias A, Huggon I, Areias JC, et al. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;14:307–310.

<sup>23</sup> Maiz N, Kagan KO, Milovanovic Z, et al. Learning curve for Doppler assessment of ductus venosus flow at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:503–506.

<sup>24</sup> Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, et al. Screening for adverse pregnancy outcome by ductus venosus Doppler at 11–13 + 6 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2008;112:598–605.

<sup>25</sup> Borrell A, Borobio V, Bestwick JP, et al. Ductus venosus pulsatility index as an antenatal screening marker for Down's syndrome: use with the Combined and Integrated tests. *J Med Screen*. 2009;16:112–118.

<sup>26</sup> Maiz N, Wright D, Ferreira AF, et al. A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11–13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31:221–229.

- <sup>27</sup> Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11–14 weeks of gestation. *Heart*. 2003;89:1071–1073.
- <sup>28</sup> Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, et al. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:22–27.
- <sup>29</sup> Kagan KO, Valencia C, Livanos P, et al. 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;33:18–22.
- <sup>30</sup> Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, et al. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103:999–1003.
- <sup>31</sup> Vandecruys H, Faiola S, Auer M, et al. Screening for trisomy 21 in monozygotic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25:551–553.
- <sup>32</sup> Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, et al. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31:90–102.
- <sup>33</sup> Nicolaidis KH, Campbell S, Gabbe SG, et al. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet*. 1986;2:72–74.
- <sup>34</sup> Persico N, Moratalla J, Lombardi CM, et al. Fetal echocardiography at 11–13 weeks by transabdominal high frequency ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37:296–301.
- <sup>35</sup> Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, et al. Fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol*. 1997;90:943–947.
- <sup>36</sup> Kagan KO, Stamboulidou I, Syngelaki A, et al. The 11–13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36:10–14.
- <sup>37</sup> Sebire NJ, von Kaisenberg C, Rubio C, et al. Fetal megacystis at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8:387–390.
- <sup>38</sup> Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, et al. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:338–341.
- <sup>39</sup> Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2013.
- <sup>40</sup> Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Fetal Diagn Ther*. 2013.