

Tamización fetal

Dr. Edgar Augusto Arenas Marín

Ginecólogo y Obstetra, Universidad de Antioquia

Especialista en Medicina Fetal, The Fetal Medicine Foundation, Londres

Docente Universidad de Antioquia

Introducción

Para efectos de más fácil comprensión es preciso cambiar las palabras *tamización*, *tamizaje*, *cribado*, *despistaje*, *pesquisa* o *screening*, por un conjunto de palabras que suenan más amigables e inmediatamente nos llevan al asunto que se quiere tratar: **estimación temprana del riesgo paciente-específico**.

Consideraciones iniciales:

1. El término *paciente* hace referencia al feto, a la madre o a ambos, pues en muchos escenarios no es posible separar el uno del otro en términos de estimación de riesgos individuales.
2. Estas palabras cumplen los criterios expresados en los clásicos textos de epidemiología en lo concerniente a la utilidad de las pruebas de tamización.
3. Se debe entender que estas acciones deben tener un propósito claro de intervención en la población encontrada como de *alto riesgo* con el objeto de modificar el riesgo en beneficio del feto, madre o ambos, es decir: intentar segregar nuestra población sin tener estrategias claras de intervención en los grupos obtenidos no tiene ningún sentido desde la más inocente lógica ni desde la más depurada contabilidad sanitaria.

El feto, como paciente, es un concepto relativamente nuevo en el ámbito de la perinatología y a él se han incorporado rápidamente diferentes técnicas y herramientas tecnológicas y epidemiológicas para un mejor entendimiento que ha

centrado su atención en el primer trimestre del embarazo con la aplicación del concepto de Inversión de la pirámide de control prenatal que lo que busca es tan simple y lógico que no parece cierto para el conocimiento y la tecnología de esta cultura contemporánea, pero que parecía algo esotérico hace casi ya 100 años y que fue emitido en Inglaterra: *Memorandum de Clínica Antenatal*, que centraba la mayor parte de la atención y recursos al final de la gestación, en la que aparecían la mayoría de complicaciones y ante la imposibilidad de diagnosticar o predecir alguna condición en forma precoz. No obstante, hoy día sigue siendo un referente para muchos obstetras.

Dicho entendimiento ha sido posible gracias al desarrollo de sofisticados equipos que permiten un acercamiento detallado al feto, bien sea en forma no invasiva (ultrasonido 2D y 3D,4D), DNA libre en sangre materna, hormonas o productos placentarios en sangre materna) o en forma invasiva (biopsia corial, amniocentesis, fetoscopia) y ha sido tal la cantidad de variables que se pueden recolectar que su análisis en conjunto, por su valor individual, es lo que dio origen a lo que hoy día conocemos como **estimación temprana del riesgo paciente-específico**.

También es importante resaltar que el periodo comprendido entre las semanas 11 y 14, representa el momento más temprano y eficiente para detectar la gran mayoría de alteraciones fetales, maternas o maternofetales de diversa índole como cromosómico/genético, morfológico, entre otros.

Estimación de riesgo paciente-específico

Este modelo de Estimación temprana del riesgo, en la gran mayoría de las condiciones que se quieran estudiar: tamizar o cribar, parte de la combinación de tres variables principales y sus sub-variables, que tienen un peso específico y distinto en forma individual y su interacción con las demás variables mejora la capacidad de predicción. (Tabla 1).

Es preciso tener en cuenta las características mencionadas porque eso hará que el resultado sea **específico** para el paciente que tenemos en frente y no otro, así sea muy parecido. Un ejemplo típico para entender este concepto es la ausencia del hueso nasal en un feto de 12 semanas en una paciente afrodescendiente de 38 años y ese mismo hallazgo en una paciente caucásica de la misma edad porque en ambas el hallazgo tendrá un impacto muy diferente cuando se hace el cálculo de riesgos individuales y lo mismo aplica para otras variables como, por ejemplo, la talla, la forma de concebir o el tabaquismo.

Son múltiples las condiciones fetales y maternas susceptibles de ser tamizadas en primer trimestre con el uso de la técnica descrita de combinación de variables u otra como el estudio del DNA libre en sangre materna o una combinación de ellas. (Tabla 2).

Tabla 2.

Condiciones fetales	Condiciones maternas
Aneuploidías	Preeclampsia
Alteraciones anatómicas	Diabetes
Espina bífida abierta	Parto pretérmino
Alteraciones cardíacas mayores	
Riesgo de aborto	
Pequeño para la edad gestacional	
Macrosomía	

Fuente: Nicolaides K: Turning the Pyramid of Prenatal Care Fetal Diagn Ther 2011;29:183–196

Tamización de alteraciones cromosómicas y diagnóstico de alteraciones morfológicas

A. Ecografía de la semana 11 a 13+6

Esta ecografía, como se conoce hoy, es el producto de casi 30 años de extensa investigación de diversos grupos, pero, principalmente, del grupo del profesor K. Nicolaides en Londres, quien es el único que logra evaluar cantidades inigualables de pacientes.

Tabla 1.

Características maternas (clínicas y epidemiológicas)	Características bioquímicas	Características fetales
Peso	PAPP-A	Translucencia nucal (TN)
Talla	Free beta HCG	Hueso nasal
Etnia	Factor de crecimiento placentario	Longitud cráneo-cola (CRL)
Tabaquismo, modo de embarazarse. Paridad, antecedentes personales y familiares	AFP, Estriol	Válvula tricúspide (VT), conducto venoso (CV)

Fuente: Nicolaides K: Turning the Pyramid of Prenatal Care Fetal Diagn Ther 2011;29:183–196

La tamización del primer trimestre, como ya se mencionó, involucra tres elementos fundamentales: parámetros biofísicos maternos, los marcadores bioquímicos y los marcadores ecográficos y, por eso, recibe el nombre de triple test o translucencia nucal (en relación con uno de los marcadores estudiados).

Los marcadores ecográficos o, mejor, los hallazgos ecográficos son:

La longitud cráneo cola. (Figura 1)

La trisomía 18 y la triploidía se asocian con un retraso de crecimiento moderadamente severo; la trisomía 13 y el síndrome de Turner con un retraso de crecimiento leve, mientras que en la trisomía 21 el crecimiento es prácticamente normal.

La frecuencia cardiaca fetal

En los embarazos normales, la frecuencia cardiaca fetal (FCF) aumenta desde aproximadamente 100 lpm a las cinco semanas de gestación, hasta 170 lpm a las 10 semanas, es decir, se disminuye a 155 lpm a las 14 semanas. A las 10–13+6 semanas, la trisomía 13 y el síndrome de

Turner se asocian con taquicardia, mientras que en la trisomía 18 y la triploidía existe bradicardia fetal. La efectividad de la FCF para el diagnóstico de trisomía 21 es muy pobre.

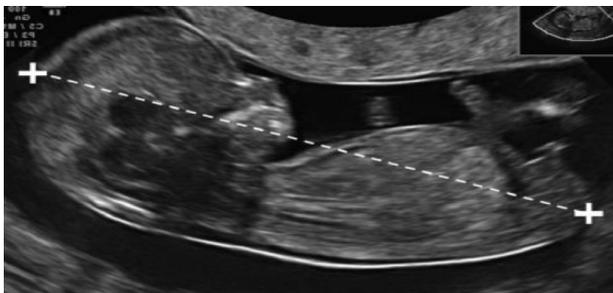
La translucencia nucal

La translucencia nucal (Figura 2) es la apariencia ecográfica del acúmulo subcutáneo de líquido detrás del cuello fetal en el primer trimestre del embarazo. Se utiliza el término translucencia, independientemente de la presencia de septos o de si está limitado al cuello o envuelve a la totalidad del feto. La incidencia de anomalías cromosómicas y de otro tipo está relacionada con el grosor, más que con la apariencia de la translucencia nucal. Durante el segundo trimestre, la translucencia, generalmente, se resuelve y, en algunos casos, progresa a edema nucal o higroma quístico con o sin hidrops generalizado.

La edad gestacional debe ser de 11–13+6 semanas y la longitud cráneo-rabadilla de 45–84 mm.

Debe obtenerse un corte sagital medio del feto y la TN medida con el feto en posición neutra. Únicamente la cabeza

 **Figura 1.** Longitud cráneo cola. Se trata de un corte medio sagital completo, en posición neutra. Los puntos de reparo anatómico de craneal a caudal, son: hueso nasal sin hueso cigomático, brain stem, inserción del cordón en abdomen, vejiga y tubérculo genital



Tomado de: Ecografía semana 11 a 13+6, Nicolaidis K, Falcon O. Fetal Medicine Foundation, 2004, <http://www.fetalmedicine.com/fmf/FMF-spanish.pdf>

 **Figura 2.** Translucencia nucal



Tomado de: Ecografía semana 11 a 13+6, Nicolaidis K, Falcon O. Fetal Medicine Foundation, 2004, <http://www.fetalmedicine.com/fmf/FMF-spanish.pdf>

fetal y el tórax superior deben incluirse en la imagen. La magnificación debe ser la máxima posible y teniendo en cuenta que cada mínimo movimiento de los calipers produce un cambio de 0,1 mm. Debe medirse el máximo grosor de translucencia subcutánea entre la piel y el tejido que cubre la columna cervical. Debe prestarse especial atención para distinguir entre la piel fetal y el amnios. 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. Durante la exploración debe tomarse más de una medida y anotar finalmente la mayor de ellas.

El hueso nasal

La gestación debe ser de 11 a 13+6 semanas y la longitud cráneo-rabadilla debe ser de 45-84 mm. La imagen debe aumentarse de tal modo que únicamente se incluyan en la pantalla la cabeza y la parte superior del tórax. Se debe obtener un plano sagital medio del perfil fetal manteniendo el transductor ecográfico paralelo a la dirección de la nariz. En la imagen de la nariz deben aparecer tres líneas distintas. La línea superior representa la piel y la inferior, que es más gruesa y más ecogénica que la piel, representa el hueso nasal. Una tercera línea, casi en continuidad con la piel, pero en un nivel más alto, representa la punta de la nariz (Figura 3). En las semanas 11 a 13+6 el perfil fetal puede ser examinado con éxito en más del 95% de los casos. En los fetos cromosómicamente normales, la incidencia de ausencia del hueso nasal es menor al 1% en la población caucásica y alrededor del 10% en los afro-caribeños. El hueso nasal está ausente en el 60-70% de los fetos con trisomía 21, en alrededor del 50% de los fetos con trisomía 18, y en el 30% de los fetos con trisomía 13.

El conducto venoso

El ductus venoso es un shunt único que dirige sangre oxigenada desde la vena umbilical hacia la circulación coronaria y cerebral, gracias a un paso preferencial de sangre hacia la aurícula izquierda a través del foramen ovale.

- ❁ **Figura 3.** El complejo del hueso nasal comprende tres líneas paralelas, la línea más gruesa y brillante es el hueso nasal, la línea delgada, encima de este es la piel y la línea puntiforme, más arriba y adelante de las dos anteriores es la punta de la nariz



Tomado de: Ecografía semana 11 a 13+6, Nicolaides K, Falcon O. Fetal Medicine Foundation, 2004, <http://www.fetalmedicine.com/fmf/FMF-spanish.pdf>

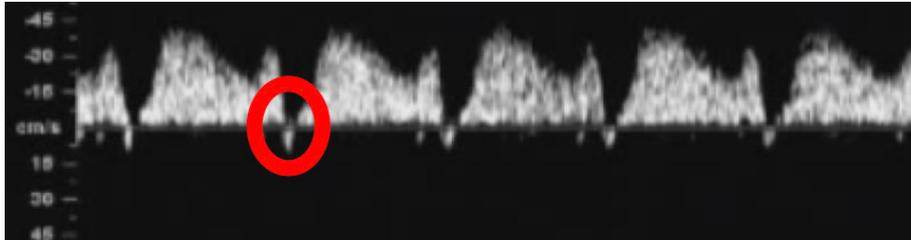
Se valora la positividad o negatividad de su onda A (Figura 4) (contracción atrial); sin embargo, últimamente se está teniendo en cuenta el IP (Índice de Pulsatilidad) más que la morfología de la onda.

La válvula tricúspide

Aproximadamente el 60% de los fetos con trisomía 21 tiene regurgitación tricúspidea, que debe ser medida en un corte apical de tres cámaras; se deben posicionar los calipers abiertos 3 mm entre la válvula en las tres distintas cúspides de la misma. La velocidad sistólica deberá ser menor de 60 cms/s. (Figura 5)

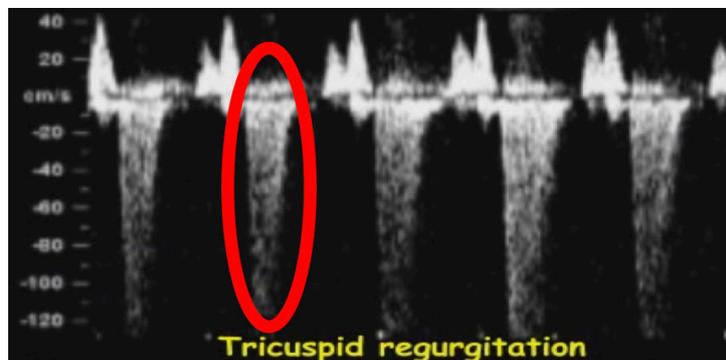
El uso de equipos de última tecnología ha permitido también el diagnóstico de alteraciones anatómicas a esta edad gestacional y algunas malformaciones se constituyen en indicadores muy fuertes de alteración cromosómica como,

Figura 4. Onda A reversa en el conducto venoso.



Tomado de: Ecografía semana 11 a 13+6, Nicolaidis K, Falcon O. Fetal Medicine Foundation, 2004, <http://www.fetalmedicine.com/fmf/FMF-spanish.pdf>

Figura 5. Regurgitación tricuspídea.



Fuente: Nicolaidis K: Turning the Pyramid of Prenatal Care Fetal Diagn Ther 2011;29:183-196

por ejemplo, un canal aurículo ventricular, una holoprosencefalia alobar, un onfalocele, o una mega vejiga (Figura 6) y estos hallazgos por sí solos elevan notablemente el riesgo sin necesidad de interactuar con los marcadores descritos. Existe diferencia conceptual entre lo que es un marcador y lo que es una malformación.

En cuanto al diagnóstico de alteraciones anatómicas, es posible excluir casi la totalidad de las malformaciones anatómicas más comunes o, al menos, sospecharlas fuertemente, bien sea mediante la visualización directa del defecto o de signos indirectos.

Figura 6. Feto de primer trimestre con gran mega vejiga



Las condiciones, que deben ser visibles, son: la holoprosencefalia alobar, la megavejiga, el onfalocele, la gastrosquisis, entre otros. Hay otros defectos que solo se podrán ver con equipos y personal entrenado y otros que definitivamente no son visibles en esta edad gestacional como la microcefalia y algunas displasias esqueléticas.

Marcadores bioquímicos

Estos son la fracción libre de la gonadotropina coriónica humana (Free beta HCG) y la proteína plasmática asociada con la placenta (PAPP-A). Estos productos placentarios reflejan el estado fetal que es diferente en fetos euploides o aneuploides. Tiene mejor rendimiento como prueba cuando se realiza en la semana 10, aunque el resultado se analiza dos semanas después cuando se practica la ecografía y se debe ser riguroso en la relación de los resultados bioquímicos con la historia de la paciente, como se explica más adelante.

Procesamiento de la Información

La información obtenida hasta el momento: edad materna, ecografía y marcadores bioquímicos se analizan en el software disponible en la página web: www.fetalmedicine.org. Este software puede ser descargado cuando se validen las competencias del examinador, mediante la acreditación de imágenes que certifiquen que fueron tomadas con los estándares técnicos exigidos y que son de obligatorio cumplimiento y después de aprobar un examen teórico sobre la parte técnica de las imágenes.

Lo primero que exige el software es la edad materna, variable indispensable para calcular el riesgo basal, luego se solicitarán las variables maternas como peso, talla, presión arterial, origen étnico, hábitos, antecedentes perinatales, personales y familiares, seguido por los hallazgos encontrados en la ecografía que están explicados anteriormente: TN, CV. El resultado de las pruebas bioquímicas (PAPP-A, free beta HCG, factor de crecimiento placentario, etc), una vez tenga toda esta información el software calcula el riesgo ajustado para cada paciente y ajusta cada variable en relación con las otras para potenciar el resultado.

Es muy importante entender este concepto porque, en la práctica, se incurre en los siguientes errores:

1. El valor de la TN es dependiente de CRL en forma directamente proporcional, por lo tanto, toda TN por debajo de 3.5 no puede calificarse como normal o anormal desligada del CRL. Por ejemplo, un valor de TN de 2.9 mm puede ser normal para un feto de 83 mm, pero puede ser anormal para un feto de 46 mm.
2. Toda TN por encima de 3.5 es patológica, independientemente del CRL.
3. La TN normal o anormal, en forma aislada, no debe llevar a ninguna conclusión final.
4. La TN patológica no es solo indicativa de alteración cromosómica, puede indicar alteración morfológica, en especial, de corazón en un feto cromosómicamente normal.
5. Los valores absolutos de los marcadores bioquímicos no indican nada, pero sí indica su valor ajustado en múltiplos de la media (MoM). Es muy frecuente que pregunten si el examen salió "bueno o malo" para mostrar el número absoluto del resultado y no busquen ninguna tabla de valores normales o anormales de estos valores porque no existen para estos efectos.

Ejemplo típico: valor de PAPP-A en números absolutos X. (Un número bajo).

Este valor X es completamente diferente cuando se transforma en MoM si la paciente es afrodescendiente y fumadora, con una gestación por fertilización *in vitro*, que si la paciente es blanca, no fumadora y concepción espontánea. Para la primera, ese valor de absoluto X (bajo) es completamente normal mientras que para la segunda es patológico.

Anteriormente se ha explicado lo que sucede con el hueso nasal.

Por lo tanto, lo ideal es que la tamización sea hecha por manos expertas, que tengan licencias activas para acceder al software y al entrenamiento necesario para interpretar adecuadamente los resultados.

El resultado final se expresa así: 1 /X donde X es el número de mujeres idénticas a la paciente y necesarias para la ocurrencia del evento. Cuando este número es mayor de 150, se dice que es de alto riesgo y estaría indicado un estudio invasivo fetal (biopsia de vellosidades coriales antes de la semana 15 o amniocentesis después de la semana 15).

Por ejemplo, un resultado de 1:2 indica que la paciente tiene una posibilidad de ocurrencia del evento del 50%. Este es un resultado de muy alto riesgo y muy desfavorable, lo que equivale a expresar que probablemente la ecografía estuvo muy alterada y la bioquímica también.

Un resultado de 1/10000, es un resultado muy bueno e indica que, posiblemente, es una mujer joven, con marcadores ecográficos y bioquímicos normales.

B. Tamización para alteración cardíaca mayor

La historia familiar de alteración cardíaca es un método muy ineficaz como método único de tamización de condición cardíaca y tampoco existen marcadores bioquímicos que ayuden a este propósito.

En última instancia, queda el ultrasonido que usa algunos de los mismos marcadores para aneuploidía como lo son la regurgitación de la válvula tricúspide, la onda a reversa en el conducto venoso y la translucencia nucal por encima del percentil 99. La combinación o no de cualquiera de estos marcadores en primer trimestre, seleccionará al 4% de la población estudiada y detecta el 50% de las cardiopatías mayores en primer trimestre de forma indirecta, pero este resultado mejora si se realiza la valoración cardíaca directa, especialmente en fetos de más de 12 semanas y por vía transvaginal con equipos de alta resolución y Doppler color, entrenamiento avanzado y mucha paciencia.

C. Tamización para espina bífida abierta

No dependerá de la edad materna ni tampoco de marcadores bioquímicos y se realiza con la relación brain stem (tallo cerebral) y fosa posterior (cisterna magna y IV ventrículo), en el mismo punto en el que se realiza la valoración de la TN y el hueso nasal.

Esta relación debe ser siempre menor de uno y, en los casos en los que no sea clara la visualización de la cisterna magna y el IV ventrículo, se debe sospechar fuertemente. Tamización para feto pequeño para la edad gestacional

La combinación de los mismos marcadores ecográficos, bioquímicos y la historia materna permite una detección de hasta el 75% de los fetos que desarrollarán pequeñez fetal, con una tasa de falso positivo del 10%, esto, lejos de ser lo ideal, ayuda a seleccionar un grupo de fetos para vigilarlos más de cerca y, eventualmente, intervenir con medidas farmacológicas como la aspirina.

Tamización para macrosomía fetal

No es eficiente la tamización para esta condición en un trimestre con el uso de un método combinado o individual.

Tamización para aborto y muerte in útero

El uso combinado de edad materna y los marcadores bioquímicos y ecográficos para predecir estos eventos no son más buenos que la predicción de aneuploidía o alteraciones morfológicas, por lo tanto, la predicción de aborto o muerte *in útero* estará más por la condición diagnóstica que por otra cosa, por ejemplo, si el cálculo de riesgo apunta a una trisomía 18. El riesgo de aborto o muerte *in útero* será cercano al 80%, pero esta cifra está condicionada por la patología misma más que por algo relacionado con algún marcador ecográfico, edad materna o parámetro bioquímico.

DNA libre en sangre materna

Contrario a lo que se pueda pensar por su alta sensibilidad para la detección de trisomía 21, este también es un método de tamización y los resultados positivos siempre se deben confrontar con pruebas diagnósticas como la biopsia corial o la amniocentesis.

Este método se basa en la medición de fragmentos libres de DNA fetal que escapan al torrente circulatorio materno y son detectables, para utilidad clínica, desde la semana 10 y desaparecen al poco tiempo después del parto, pero es entre la semana 10-20 la mejor ventana para obtenerlo.

En el contexto clínico la prueba se debe usar cuando la tamización convencional es positiva y, para ello, existen dos modelos de aplicación clínica: el modelo contingente y el modelo reflexivo y, por ahora, no está definido su uso en la población general como método de tamización.

Sin lugar a dudas, se debe ofrecer a todo resultado con screening convencional de 1: 150 o mayor o ir directamente al método invasivo. Este grupo representa el 3 al 5% de la población.

Modelo contingente: cuando la tamización convencional arroja resultados intermedios, es decir, riesgos entre 1:151 a 1: 1000, para aneuploidía, se debe ofrecer la prueba para reclasificar. Este grupo representa casi el 15% de la población general.

Si el resultado es desfavorable debe ofrecerse un test diagnóstico como la amniocentesis, si el resultado es favorable pasa a control prenatal convencional.

Modelo reflexivo: generalmente, el tiempo para la toma de los marcadores bioquímicos debe ser ofrecido en la semana 10 y, en este tiempo, se debe ofrecer también la toma de muestra para DNA, la que se almacena. Esto podría incrementar los costos; sin embargo, el análisis únicamente se hará en el grupo de alto riesgo 1:150, o mayor, que opten por la prueba y no por el procedimiento invasivo de entrada, o el grupo intermedio 1:151-1:1000.

Conclusiones

En nuestro medio, el tema de la tamización ha permeado la práctica clínica de manera lenta y tibia y hay un notable desconocimiento y demasiada resistencia por parte de la comunidad médica puesto que no es infrecuente encontrar alteraciones anatómicas o cromosómicas como hallazgos incidentales en gestaciones ya avanzadas y con impactos emocionales, difíciles de explicar para las pacientes que creían que todo estaba bien desde el principio.

La tamización debe ser ofrecida a toda mujer embarazada sin distinción de su edad, grupo étnico y aseguramiento, pero, desafortunadamente, el grupo que hoy tiene acceso a estas herramientas es únicamente una parte, nada representativa, del grupo de mujeres del régimen contributivo o clases más favorecidas.

Si el sistema de salud no garantiza el acceso, al menos nuestro deber es informar a las pacientes de la existencia y beneficio de la prueba, pues muchas de ellas optarán por usar sus ahorros en beneficio de ellas mismas y de su feto.

El costo del triple test podría oscilar entre COP 300.000-350.000 pesos.

El costo de una prueba de DNA libre podría llegar a costar entre COP 1.500.000-2.000.000.

El costo de una noticia inesperada y tardía o el nacimiento de un feto aneuploide de término es incalculable, no solo desde lo económico sino desde lo psicológico y se abre una puerta grande al futuro desde lo legal. ■



Referencias bibliográficas

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; 304:867-889
2. Snijders RJ, 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. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998; 352: 343–346. 867–889.
3. 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 β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 231–237.
4. Nicolaides K: Turning the Pyramid of Prenatal Care *Fetal Diagn Ther* 2011;29:183–196
5. Cuckle HS, van Lith JMM. 1999. Appropriate biochemical parameters in first trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 19: 505–512.
6. Hyett JA, Noble PL, Snijders RJ, Montenegro N, Nicolaides KH. 1996b. Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7: 239–244.
7. Martinez JM, Comas M, Borrell A, Bannasar M, Gomez O, Puerto B, Gratacós E: Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a marker of cardiac defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 267–272.
8. Chelemen T, Syngelaki A, Maiz M, Allan L, Nicolaides KH: Contribution of ductus venosus Doppler in first trimester screening for major cardiac defects. *Fetal Diagn Ther* 2011, E-pub ahead of print. DOI: 10.1159/000322138
9. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz M, Nicolaides KH: Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol* 2011, in press.
10. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH: Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 90–102.
11. Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R: Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet* 1986;2:72–74.
12. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH: assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11- to 13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 249–252.
13. Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, Picciarelli G, Nicolaides KH: Posterior brain in fetuses with spina bifida at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 103–106.
14. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the ‘basic examination’ and the ‘fetal neurosonogram’ *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 109–116
15. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the ‘basic’ and ‘extended basic’ cardiac scan, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 107–113
16. W. lee, I. allan, j. s. carvalho, r. chaoui, j. copel, g. devore, k. hecher, h. munoz, t. nelson, d. paladini and s. yagel for the ISUOG Fetal Echocardiography Task Force. ISUOG consensus statement: what constitutes a fetal echocardiogram? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 239–242
17. J. Salomon, Z. Alfirevic, V. Berghella, C. Bilardo, E. Hernández-andrade, S. L. Johnsen, K. Kalache, K.-Y. Leung, G. Malinger, H. Munoz, F. Prefumo, a. Toi and W. Lee on behalf of the ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2010)

18. G. Pilu, K. Nicolaides, R Ximenes, P Jeanty. The Diagnosis of Fetal Abnormalities - The 18 - 23 Week Scan. Diploma in Fetal Medicine and ISUOG educational Series. 2002. London
 19. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart.. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 348–359
 20. Manegold G, Tercanli S, Struben H, Huang D, Kang A. Is a routine ultrasound in the third trimester justified? Additional fetal anomalies diagnosed after two previous unremarkable ultrasound examinations. *Ultraschall Med.* 2011 Aug;32(4):381-6. doi: 10.1055/s-0029-1245799
 21. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102–113
-