

Hallazgos ecográficos en el primer trimestre del embarazo y utilidad del triángulo retronasal para el diagnóstico de defectos orofaciales

Ultrasonographic findings in the first trimester of pregnancy and utility of the retronasal triangle for the diagnosis of orofacial defects

Andrea Catherine Salazar Trujillo MD¹; Lisseth Paola López Narváez MD¹; Juan Felipe Cáceres Sepúlveda MD¹; José D. Charry Cuellar MD. MS(c)²

1. *Médicos Investigadores, Clínica Mediláser sede Neiva, Neiva Colombia.*

2. *Director Centro de Investigaciones Uninavarra – CINA, Fundación Universitaria Navarra – UNINAVARRA, Neiva Colombia.*

Resumen

La ecografía ha sido utilizada desde los años 1950 como una herramienta útil para el tamizaje de diferentes anomalías del embarazo. La guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) para el control prenatal recomienda su uso rutinario entre las 12 a 20 semanas de edad gestacional, dado a que durante el primer trimestre se pueden evaluar una serie de marcadores muy frecuentes que determinan un alto riesgo de presentar anomalías fetales. Entre estos marcadores, los más estudiados están: el aumento de la translucencia nucal, la ausencia de huesos nasales, el aumento de la regurgitación tricuspídea, y la alteración del flujo en el ductus venoso. Existe además una nueva técnica ecográfica, consistente en la valoración del triángulo retronasal, que captura el plano coronal de la cara en la cual el paladar primario y el proceso frontal del maxilar son visualizados simultáneamente, presentando alta sensibilidad y especificidad para malformaciones como las fisuras oropalatinas, malformaciones de los huesos nasales y micrognatia.

Abstract

Ultrasound has been used since 1950s as a useful tool for the screening of several pregnancy abnormalities. The National Institute for Excellence in Health and Care (NICE) guidelines for prenatal control recommend its routine use between 12 to 20 weeks of gestational age, given that during the first trimester, a serie of very frequent markers that determine a high risk of fetal anomalies can be evaluated. Among these markers, the most frequently studied are: the increased nuchal translucency, the absence of nasal bones, the increased tricuspid regurgitation, and the altered flow in the venous duct. There is also a new ultrasound technique, consisting of the evaluation of the retronasal triangle view, which captures the coronal plane of the face in which the primary palate and the frontal process of the maxillary are simultaneously visualized, presenting high sensitivity and especificity for malformations such as oropalatine clefts, malformations of the nasal bones and micrognathia.

Palabras Clave

ultrasonografía prenatal, triángulo retronasal, gap mandibular, primer trimestre, embarazo.

Keywords

prenatal ultrasonography, retronasal triangle view, mandibular gap, first trimester pregnancy

Correspondencia: José D. Charry Cuellar MD. MS(c), Director de Investigaciones, Fundación Universitaria Navarra – UNINAVARRA, Neiva Colombia. Calle 10 # 6 -41 Centro – Neiva. Tel. 3158019678. Email: danielcharry06@gmail.com

Recibido: 12 Junio de 2017
Aceptado: 11 Septiembre de 2017

Introducción

El ultrasonido (US) es un evento físico natural que siempre ha estado presente en el entorno del hombre. Se define como una serie de ondas mecánicas originadas por la vibración de un cuerpo elástico (cristal piezoeléctrico) y propagadas por un medio material (tejidos corporales) cuya frecuencia supera a la del sonido audible por el humano: 20.000 ciclos/segundo o 20 kilohertz (20 KHz) [1]. La existencia de estas ondas se empezó a conocer en el siglo XVIII cuando Lazzaro Spallanzani experimentó con murciélagos, observando cómo éstos se orientaban en la oscuridad y lograban atrapar a sus presas [2].

Luego, en la primera mitad del siglo XIX (1803-1853), el físico y matemático austriaco Christian Andreas Doppler presenta su trabajo sobre el “Efecto Doppler”, observando ciertas propiedades de la luz en movimiento que eran aplicables a las ondas del US. Mientras que, en la segunda mitad del siglo XIX los hermanos Pierre y Jacques Curie descubren las propiedades de algunos cristales conocidas como “Efecto piezoeléctrico”, lo cual sirve de base para las diversas utilidades de las ondas de US. Sin embargo, es hasta el siglo XX cuando se realiza una de las primeras aplicaciones del US en el área de la marina, después de que el físico francés Paul Langevin inventara el sonar, en el cual se basó el posterior desarrollo de los equipos usados en la aviación y luego en medicina terapéutica y diagnóstica [2].

El ultrasonido como instrumento en medicina se utilizó por primera vez en la década de 1950. El primer artículo acerca del ultrasonido fue publicado en una revista científica de prestigio “Lancet”, en 1958, donde se describió la experiencia en un grupo de 100 pacientes normales y con patología abdominal. Posteriormente, a comienzos de la década de 1970 se introduce el “scan converter” con el cual se logran las primeras imágenes de la anatomía en escala de grises [2]. Más adelante, se generalizó la ecografía bidimensional durante los

años 1980 [3]. En los años 1980’s se desarrolló la imagen en tiempo real y en los 90’s apareció la ecografía en tres dimensiones (3D). Posteriormente, se han agregado mejoras como el uso de Doppler a color que facilitó la visualización en tiempo real y a color de los flujos vasculares, y, por último, las imágenes en 4D [4].

En obstetricia, los primeros aportes en el uso del ultrasonido fueron realizados por el científico escocés Ian Donald y sus colegas, quienes en el año 1955 evaluaron mujeres con dolor abdominal de origen desconocido, entre las cuales se encontraban también mujeres embarazadas. Esta investigación fue publicada en el año 1958 en Lancet, artículo titulado “Investigation of Abdominal Masses by Pulsed Ultrasound” [5]. Después, para el año 1962, Joseph Holmes, William Wright y Ralph Meyerdik desarrollaron el modo B (Brightness), en el cual cada eco se representa por un punto brillante cuyo tamaño es proporcional a la amplitud de la señal, siendo una mejora importante en la ultrasonografía [6]. Por otro lado, en el año 1968, un discípulo de Donald, Stuart Campbell implementó de forma rutinaria la ecografía para estimar el crecimiento fetal en el Queen Charlotte’s Maternity Hospital en Londres, y para los años 1970’s esta técnica se convirtió en un método de rutina para la evaluación fetal en muchos países [5].

El ultrasonido es una herramienta en obstetricia que ha adquirido un rol importante a lo largo de los años y actualmente es recomendada su realización de rutina por numerosas organizaciones e instituciones. La mención de todas las funciones del ultrasonido en la gestación implicaría la extensión innecesaria de esta revisión. Por tal motivo, el objeto del presente es la recopilación de los principales hallazgos ecográficos durante el primer trimestre para la detección de las alteraciones fetales durante este período, además de recalcar la utilidad de una nueva técnica ecográfica, como lo es la visualización del triángulo retronasal, en la detección de estas alteraciones.

Embriología de la Cara

El desarrollo de la cara se inicia en la semana 4 cuando el engrosamiento del ectodermo da origen a las placodas nasales que se ubican a cada lado del proceso frontonasal (ver tabla 1), aparecen los procesos mandibulares y maxilares los cuales sobre el día 26 se fusionan creando el dorso y la punta de la nariz. En la semana 5 se van desarrollando los pabellones auriculares y en la semana 6, los procesos nasales mediales se fusionan entre sí formando el segmento intermaxilar que a su vez crea el surco subnasal del labio superior, el dorso, el tabique y las alas de la nariz, la porción media alveolar (lugar donde se alojan los incisivos superiores) y el paladar primario [7].

Durante la semana 7, se inicia la osificación de la futura mandíbula, surge el cartílago del tabique nasal, aparecen esbozos del pabellón auricular, del conducto auditivo y de los 3 huesecillos del oído. Por otro lado, los procesos maxilares continúan el crecimiento vertical y la lengua desciende para que los procesos palatinos se puedan horizontalizar y posteriormente estos se osifiquen, se propaguen

hacia atrás y se fusionen entre sí, dando origen de este modo al paladar blando y la úvula. Dicho en otras palabras, el paladar secundario del cual surgen el paladar duro y el paladar blando, es el producto de dos evaginaciones de los procesos maxilares que a su vez son prolongaciones de las crestas palatinas las cuales descienden a ambos lados de la lengua [8].

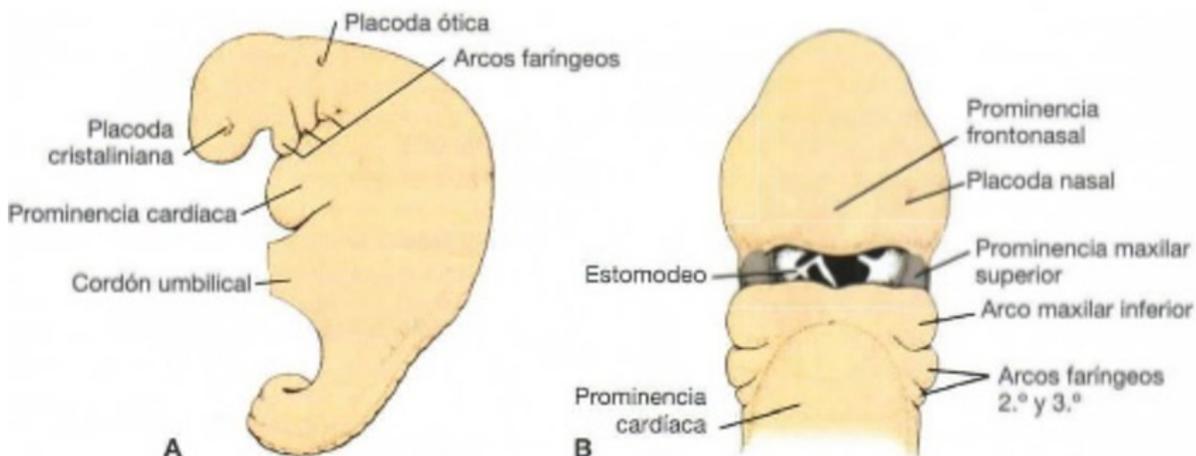
Tabla 1. Estructuras que Contribuyen a la Formación de la Cara*

Prominencia	Estructuras Formadas
Frontonasal	Frente, puente de la nariz y prominencias nasales mediales y laterales
Maxilar Superior	Mejillas, posición lateral del labio superior
Nasal Medial	Surco Subnasal del labio superior
Nasal Lateral	Aletas de la nariz
Maxilar Inferior	Labio inferior

*Estructuras que Contribuyen a la Formación de la Cara. La prominencia frontonasal es una sola estructura, las demás prominencias están duplicadas.

Fuente: Capítulo 17. Cabeza y Cuello. In: Langman J, Sadler T, et al., Embriología Médica. 12 ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 276-83.

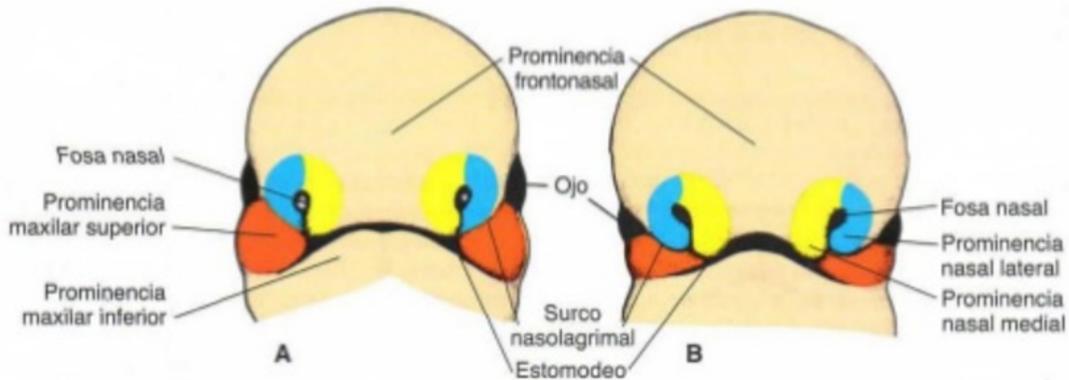
Figura 1. Embrión en la 4 semana*



Fuente: Imagen tomada de Capítulo 17. Cabeza y Cuello. In: Langman J, Sadler T, et al., Embriología Médica. 12 ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 276-83.

*A. Vista lateral de un embrión al final de la cuarta semana en la que se muestra la posición de los arcos faríngeos. B Vista frontal de un embrión de 4,5 semanas en la que se muestran las prominencias maxilares superiores e inferiores. Las placodas nasales se aprecian a cada lado de la prominencia frontonasal.

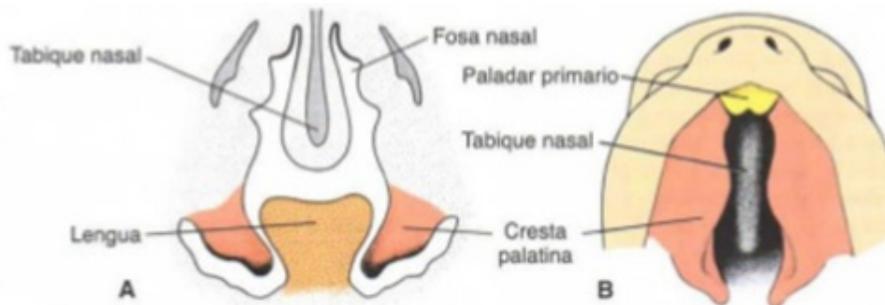
Figura 2. Cara Frontal del feto*



Fuente: Capítulo 17. Cabeza y Cuello. In: Langman J, Sadler T, et al., Embriología Médica. 12 ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 276-83.

*A Embrión de 5 semanas. B embrión de 6 semanas. De una forma gradual, las prominencias nasales van siendo separadas de la prominencia maxilar superior por surcos profundos.

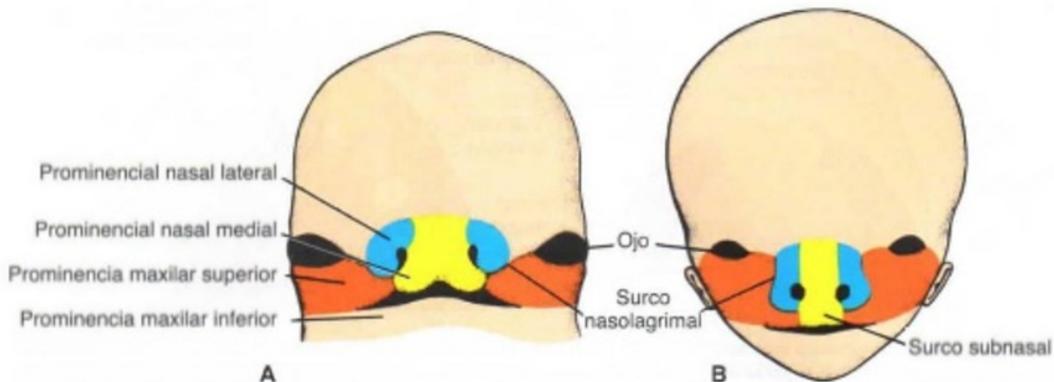
Figura 3. Vista Frontal del embrión de 6.5 semanas*



Fuente: Capítulo 17. Cabeza y Cuello. In: Sadler T, et al., Langman, Embriología Médica. 12 ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 276-83.

*A: sección frontal del cráneo de un embrión de 6.5 semanas. Las crestas palatinas en posición vertical de cada lado de la lengua. B: Vista ventral de las crestas palatinas después de extirpar el maxilar inferior y la lengua.

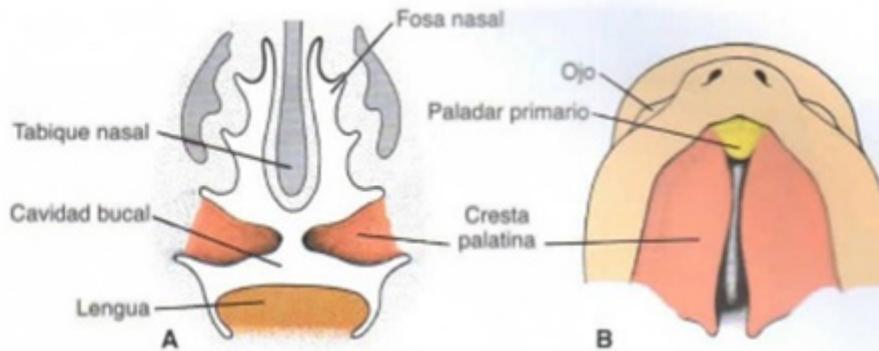
Figura 4. Cara frontal del rostro



Fuente: Capítulo 17. Cabeza y Cuello. In: Langman J, Sadler T, et al., Embriología Médica. 12 ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 276-83.

*A Embrión de 7 semanas. Las prominencias maxilares superiores se han fusionado con las prominencias nasales mediales. B Embrión de 10 semanas

Figura 5. Vista Frontal del embrión de 6.5 semanas



Fuente: Capítulo 17. Cabeza y Cuello. In: Langman J, Sadler T, et al., Embriología Médica. 12 ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 276-83.

Entre las semanas 8 y 10, la cara adquiere un aspecto más humano, inicia la osificación del vómer por debajo del tabique nasal, e inicia la osificación intramembranosa de los huesos palatinos, nasales y cigomáticos; además se forma el agujero infraorbitario y la prominencia maxilar [8]. Si en algún momento este proceso se ve interrumpido, la fusión del paladar no se iniciará o no se completará de la manera adecuada, evidenciándose desde la semana 9 anomalías como la hendidura del paladar y/o la hendidura labial uni/bilateral. Ver figura 7.

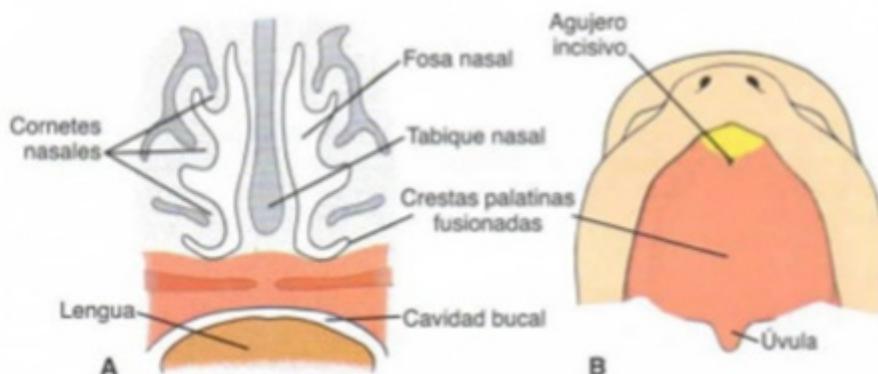
Para la semana 11 y 12 las estructuras orales y nasales ya se encuentran definidas, debido a que previamente se ha completado la fusión de los procesos palatinos que formaron el paladar duro el cual separa la cavidad nasal de la bucal; también durante este tiempo, aparecen los 3 centros cartilagineos secundarios de la mandíbula (coronoideo, mentoniano y cóndileo). En la semana 13, se inicia la formación de la articulación temporomandibular (ATM), luego en la semana 14 se forma el agujero incisivo, desaparece el órgano vomeronasal abriéndose hacia la mucosa nasal y se observa la etapa de campana. Para la semana 15 el cartílago cóndileo cubre el hueso del cóndilo de la mandíbula, y este empieza a crecer en la semana 16, creando además una intensa red vascular alrededor; asimismo, se

*A. Sección Frontal del Cráneo de un embrión de 7.5 semanas. La lengua se ha movido hacia abajo y las crestas palatinas están en posición horizontal. B Vista ventral de las crestas palatinas después de extirpar el maxilar inferior y la lengua. Las crestas están en posición horizontal.

inicia el desarrollo del seno maxilar, se osifican los cóndilos del hueso occipital, los anillos timpánicos del temporal y se desarrollan los músculos faciales. La semana 17 inicia la osificación de la apófisis coronoides de la mandíbula y en la semana 18 se da por terminada la formación de la cara una vez completada la osificación del hueso frontal [8].

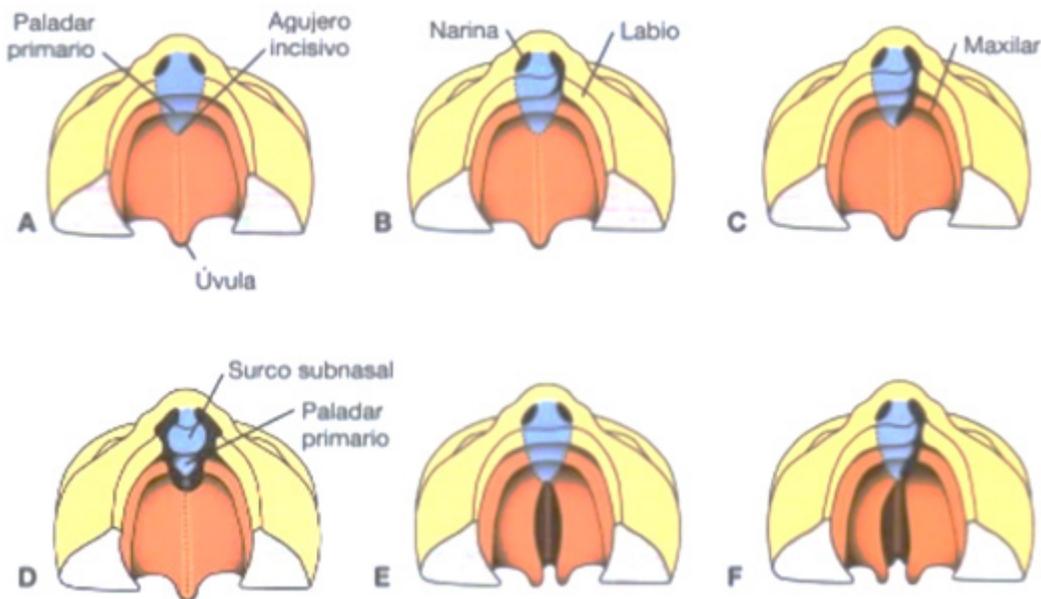
Ecografía en el Primer Trimestre del Embarazo

El ultrasonido ha sido una herramienta universalmente aceptada para el cuidado prenatal a lo largo de la mayor parte del mundo [9], a través de los años la ecografía obstétrica ha adquirido un rol importante en obstetricia y numerosas organizaciones recomiendan su realización de rutina en el embarazo, debido a que los beneficios sobrepasan los potenciales riesgos, permitiendo determinar entre otras cosas, la edad gestacional, número de fetos, actividad cardíaca fetal, la inserción de la placenta y el diagnóstico de alteraciones fetales. Además, es importante resaltar que un alto porcentaje de mujeres con embarazo de bajo riesgo presentan malformaciones fetales (hasta 75%), y que 90% de los recién nacidos con anomalías congénitas son producto de gestaciones aparentemente sin riesgo [10].

Figura 6. Vista Frontal del embrión de 10 semanas*

Fuente: Capítulo 17. Cabeza y Cuello. In: Langman J, Sadler T, et al., Embriología Médica. 12 ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 276-83.

***A.** Sección Frontal del cráneo de un embrión de 10 semanas. Las dos crestas palatinas se han fusionado entre sí y con el tabique nasal. **B.** Vista ventral del paladar. El agujero incisivo forma la línea media entre el paladar primario y el secundario.

Figura 7: Vista Ventral del Paladar, La Encía, El Labio y La Nariz*

Fuente: Capítulo 17. Cabeza y Cuello. In: Langman J, Sadler T, et al., Embriología Médica. 12 ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 276-83.

***A.** Normal. **B.** Labio leporino unilateral que extiende hacia la nariz. **C** Fisura unilateral que afecta al labio y al maxilar y se extiende hacia el agujero incisivo. **D** Fisura bilateral que afecta al labio y al maxilar. **E.** Fisura palatina aislada. **F.** Fisura palatina combinada con labio leporino anterior unilateral.

Por estas razones, se ha difundido ampliamente como una herramienta útil en el diagnóstico de diferentes anomalías del embarazo.

Por el rol fundamental del ultrasonido en la

gestación, la mayoría de las organizaciones y/o instituciones de obstetricia lo incluyen en sus guías de práctica clínica en el embarazo y dado a que la detección de la mayoría de las malformaciones, son principalmente observadas en la etapa final del

primer trimestre, el momento óptimo para su realización se considera entre la semana 18-20 [11]. Por ejemplo, las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda el uso rutinario de ésta herramienta entre las 12 a 20 semanas de edad gestacional en todas las mujeres embarazadas, realizando las siguientes mediciones: establecimiento de la edad gestacional y la fecha probable de parto, identificación de la localización del embarazo, confirmación de viabilidad fetal, identificación de anomalías fetales, tamizaje de preeclampsia, evaluación de localización de la placenta y/o presencia de masas anexiales que puedan interferir con la labor del parto [12]. A su vez, en Colombia, las nuevas “Guías de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio” del 2013, reglamentaron la realización de dos ecografías durante el embarazo: la primera entre las 10 semanas con 6 días hasta las 13 semanas con 6 días y la segunda entre las 18 semanas y las 23 semanas con 6 días [13].

A pesar de la importancia del ultrasonido en el control prenatal, el porcentaje de anomalías diagnosticadas a partir de éste no es tan alto como se podría esperar. El estudio (RADIUS) en 1999 lo verificó mediante un ensayo clínico controlado aleatorizado que evaluó la efectividad diagnóstica de esta herramienta en mujeres con embarazo de bajo riesgo, en el cual se detectó sólo en el 35% de los fetos con anomalías. Otro estudio, el Eurofetus, en el 2010 demostró una sensibilidad de 56% para detectar malformaciones mayores y menores [14]. Mientras que, en Latinoamérica, Campaña y colaboradores en el 2014, encontraron un 56% de anomalías en 18 hospitales de cuatro países sometidos al estudio [15], dato que concuerda con un estudio realizado en Cali, con un 57.2% de detección de estas [16].

Con relación a las anormalidades fetales, específicamente las de tipo orofacial, las más comunes son las fisuras orofaciales. Estas anomalías se diagnostican frecuentemente entre el segundo y terc-

er trimestre, y el porcentaje de diagnósticos se ha incrementado gracias a la aparición de la ecografía en tres dimensiones (3D), sin embargo, durante el primer trimestre aún no se encuentran muchos casos en la literatura, y en general, su hallazgo ha sido incidental [17-19]. Por ejemplo, Gullino en el 2006 reportó un caso de fisura labial y palatina bilateral detectada por medio de ecografía transvaginal a las 11 semanas, que fue confirmado postmortem [19]. Gui y colaboradores en el 2006, reportaron un diagnóstico prenatal de fisura bilateral labial y palatina por ultrasonido 3D [20]. Recientemente, Sepúlveda y sus colaboradores, han implementado una técnica que ha aumentado la tasa de detección de éstas anomalías, mediante la visualización de un plano ecográfico que denominaron triángulo retronasal y que no sólo podría aumentar la detección de fisuras labias y palatinas, sino que también serviría para el diagnóstico de micrognatia, ausencia o hipoplasia de los huesos nasales, lo cual puede aumentar la sospecha o descartar la presencia de algunas de las alteraciones cromosómicas que se han asociado con éstas alteraciones estructurales [21-22].

El objetivo de un barrido ultrasonográfico, es brindar una información que facilite un cuidado y provea una visión global antenatal del producto de la gestación, ya que en el inicio de la gestación es importante para confirmar la viabilidad fetal, edad gestacional, y hacia el final del primer trimestre además permite la detección de malformaciones fetales mayores, medir la translucencia nucal, el triángulo retronasal, con el fin de detectar a temprana edad gestacional posibles aneuploidías [23], entre ellos los más estudiados son: el aumento de la translucencia nucal, la ausencia de huesos nasales, aumento de la regurgitación tricuspídea, y la alteración del flujo en el ductus venoso [24].

Translucencia nucal

La translucencia nucal se define como el espacio normal anecoico que puede ser visualizado ecográficamente en el primer trimestre en el dorso

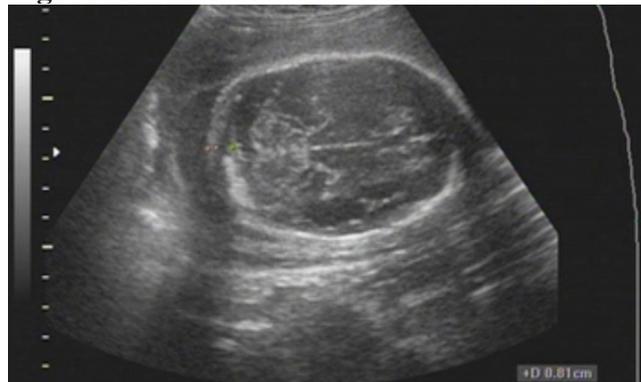
del cuello fetal [25], y hoy en día, se considera el marcador ultrasonográfico de patología fetal más importante [26]. Langdon Down fue el primero en reportar la acumulación excesiva de piel en individuos con trisomía 21. En los 90s observó por ultrasonido el exceso de líquido detrás del cuello fetal, lo cual se denominó translucencia nual (NT, por sus siglas en inglés). El aumento de la NT está dado por la acumulación de líquido detrás del cuello fetal la cual que es detectada en el primer trimestre de gestación, más específicamente durante las semanas 11 + 0 días y 13 + 6 días [27].

La medida se toma en un corte transverso de la cabeza levemente angulada hacia el extremo caudal del plano donde se mide el diámetro biparietal, y debe incluir cerebelo, hueso occipital y cisterna magna. Se mide desde la tabla externa del hueso occipital hasta la parte más externa de la piel (Figura 1). El valor normal es menor o igual a 5 mm entre las semanas 16 a 18 y a 6 mm de las semanas 19 a 24. En gestaciones mayores de 24 semanas se utiliza el índice nual ($IN = DBP/PN \times 100$), el valor normal es menor del 11%. Un valor por encima de los 6 mm aumenta el riesgo de síndrome de Down [28]. Cuando la medición se encuentra por encima del percentil 95%, se detecta al 75% de todas las alteraciones cromosómicas fetales (ACF). Solo el 5% de todas las embarazadas tendrán una TN aumentada y ellas constituyen la tasa de procedimientos invasivos (TPI; 5%) (Figura 2) [29].

La medición de la TN ha demostrado en numerosos estudios que incluyen a más de 100.000 pacientes, que tiene una sensibilidad de entre 40 y 80%, con un índice de falsos positivos de 4,3 [30]. Este marcador ha sido documentado en el 75% de los casos de los fetos con trisomía 21, encontrándose en otras anomalías cromosómicas como el síndrome de Turner (XO) [27]. Además de su importancia en la detección de trisomía 21, la TN aumentada puede identificar una alta proporción de otras anomalías cromosómicas y se asocia con defectos mayores de corazón, grandes arterias, displasias esqueléticas, hernia diafragmática y sín-

dromes genéticos [31-32].

Figura. 8: Translucencia nual aumentada



Fuente: (Perez G. Diagnóstico prenatal con ultrasonido marcadores blandos en el segundo trimestre. Universidad Nacional de Colombia Obstetricia integral siglo XXI, Bogotá. 2009;476.)

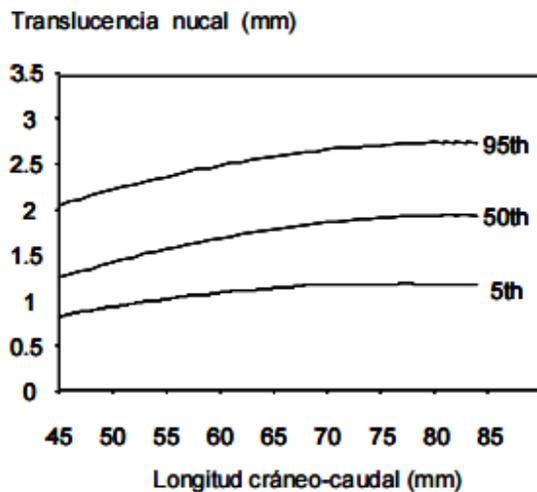
Sin embargo, diversos estudios reportan variados porcentajes de detección de estas anomalías, por ejemplo, Mendoza et al [26]. en el 2010 hallaron que el 19% de los pacientes con translucencia nual igual o mayor del percentil 95 presentaban efectivamente alguna alteración cromosómica; lo cual se correlaciona con los datos hallados por Pandya et al. [33] y Cheng et al. [34] en 1995 y 2004 respectivamente, quienes reportaron frecuencias similares entre 19 y 27.7%, utilizando como punto de corte una translucencia nual mayor de 3 mm.

La medición de la translucencia nual junto con el doble marcador sérico, ($s \beta$ HCG (fracción β de la gonadotropina coriónica humana) y PAPP-A (proteína A asociada a la gestación) conforman el tamizaje prenatal de primer trimestre, que debe ser realizado a toda paciente embarazada, independientemente de la edad materna [27,35].

Actualmente la NT es el único marcador ecográfico incluido en el tamizaje prenatal indicado por la ACOG (Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología), sin embargo, hay otros marcadores que aumentan la tasa de detección de aneuploidías. Algunos de ellos incluyen: la hipoplasia de hue-

nasales (aumenta 3-4 veces el riesgo), foco ecogénico intracardiaco, regurgitación tricuspídea, aumento de la impedancia en el ductus venoso, etc [27].

Figura 9: Valores normales de TN (media percentil) en relación a la longitud craneo-caudal.



Fuente: Nicolaides KH. The diagnosis of fetal abnormalities. 1st Ed. London The Parthenon Publishing Group 1999 pp 3-65

Ausencia de huesos nasales

Otro marcador importante es la alteración de los huesos nasales. El primer en estudiar la asociación entre la ausencia de huesos nasales y malformaciones congénitas, fue Cicero et. al. [36], quienes en 1965 evaluaron 701 casos en población de alto riesgo remitidos para la realización de biopsia corial, y en ese estudio, el hueso nasal fue ausente en el 73% de los pacientes con trisomía 21 y en el 0.55 de los fetos normales, y propusieron que la detección del hueso nasal junto con la medición de la translucencia nucal era una buena combinación de marcadores para aneuploidías [37]. Los huesos nasales, inician su desarrollo en la sexta semana de la gestación y pueden ser demostrados histológicamente a la semana 10.

El crecimiento del hueso, depende de la matriz colágena circundante, y estudios bioquímicos en la piel de fetos con trisomía 21 han demostrado alter-

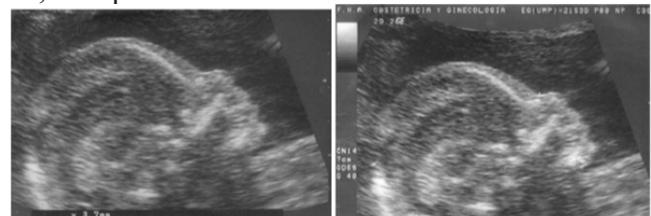
aciones en la composición de la matriz extracelular, lo cual puede ser secundario a los efectos de un exceso de material genético y puede conllevar al retraso de maduración esquelética presente en esta población, su evaluación se realiza en plano medio sagital con el perfil fetal orientado hacia el transductor, además se requiere un adecuado entrenamiento para el reconocimiento del hueso hipoplásico, el cual es más corto, delgado, con menos ecogenicidad y de contornos poco definidos con respecto al hueso normal [37].

Figura 10. Hueso nasal normal, feto cromosómicamente normal



Fuente: adiego B, valoración del hueso nasal en el diagnóstico prenatal de trisomía 21, arch ginecol obstet 2004:2

Figura 11. Hueso nasal hipoplásico, feto portador de trisomía



Fuente: adiego B, valoración del hueso nasal en el diagnóstico prenatal de trisomía 21, arch ginecol obstet 2004:2

La evidencia de ausencia o de un hueso nasal anormal ha sido reportada en hasta 25-47% de los casos de trisomía 21. Sin embargo, se ha documentado

la presencia y ausencia de estos huesos tanto en poblaciones con trisomía 21 como en poblaciones cromosómicamente normales, en los cuales la prevalencia de ausencia de hueso nasal se ha asociado con el origen étnico de la madre: 2,2% para los caucásicos, 9,0% para los afrocaribeños y 5,0% para los asiáticos [38]. Viora et al en un estudio realizado en el 2003, concluyeron que la evaluación ecográfica del hueso nasal podría ayudar a detectar la trisomía 21 en el primer trimestre del embarazo, ya que la hipoplasia, ausencia u osificación tardía del mismo, se asocia fuertemente con anomalía cromosómica. De 1752 casos que estudiaron satisfactoriamente, 19 presentaron esta anomalía (ausencia o hipoplasia del hueso nasal) y de estos 19 casos, 12 se asociaban a anomalía cromosómica de los cuales 10 eran trisomías 21 [39]. Mientras Adiego B y colaboradores en el 2014, evidenciaron que el estudio de huesos nasales a través de la vista del triángulo retronasal en el primer trimestre del embarazo puede detectar aneuploidías como sucede con los reportes del plano sagital medio y además la ausencia de estos, puede aumentar 87 veces la probabilidad de una trisomía 21, con una tasa promedio de detección del 48% [40].

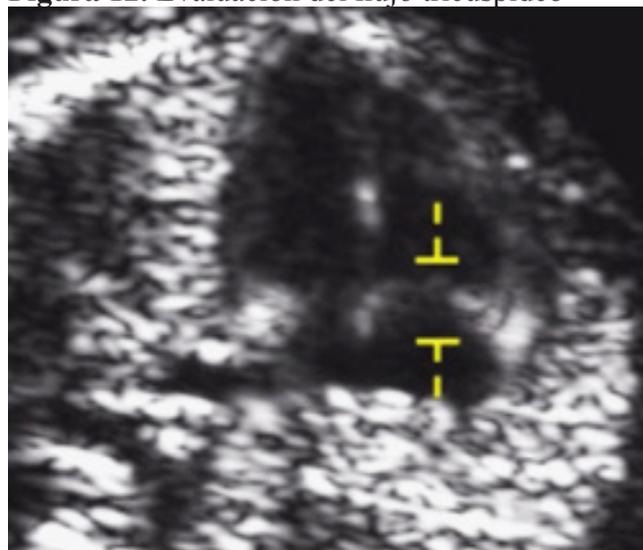
Regurgitación tricuspídea (TR, por sus siglas en inglés)

La regurgitación tricuspídea es el flujo de sangre hacia la aurícula derecha durante la sístole ventricular en la circulación fetal, normalmente la sangre circula desde las aurículas a los ventrículos a través del sistema valvular la válvula tricuspídea permite que la sangre fluya de la aurícula derecha hacia el ventrículo ipsilateral posterior al llenado de las cámaras ventriculares, a esto se le llama sístole ventricular, y durante este proceso las válvulas mitral y tricuspídea se estrechan e impiden el reingreso de sangre hacia las aurículas derecha e izquierda respectivamente, a la incompetencia de este proceso se le conoce como regurgitación tricuspídea [41].

La RT, determinada por la onda de Doppler pul-

sada, es un hallazgo frecuente en los fetos con trisomía 21 de la semana 11 a la semana 13+6 de gestación [41-42]. Para su evaluación de debe obtener una vista apical de las cuatro cámaras cardiacas, un doppler de onda de pulso de un volumen de 2.3 a 3.0 mm debe ser colocada a través de la válvula tricuspídea, en dirección al flujo a menos de 30 grados de la dirección del tabique interventricular; la regurgitación tricuspídea es diagnosticada si se encuentra durante al menos la mitad de la sístole con una velocidad de más de 60 cm / seg, ya que el flujo sanguíneo aórtico o pulmonar en la gestación puede producir una velocidad máxima de 50 cm/seg. La velocidad del barrido también debe ser alta (2-3 cm/sg) para lograr una mejor evaluación de la extensión total de las ondas, debido a que la válvula puede ser insuficiente en una o más de sus tres cúspides se recomienda realizar la evaluación al menos tres veces con el propósito de realizar barrido completo de la válvula fetal [43].

Figura 12. Evaluación del flujo tricuspídeo

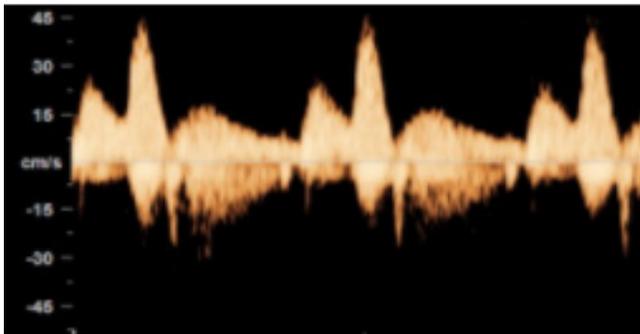


Fuente: medicine foundation, Tricuspid flow, 2017, available in <https://fetalmedicine.org/tricuspid-flow>

La regurgitación tricuspídea es identificada en 1-8.5% de fetos cromosómicamente normales y 43-65.1% de los fetos con trisomía 21. Dada la prevalencia de TR en la trisomía 21, es evaluada ampliamente como herramienta de tamizaje prena-

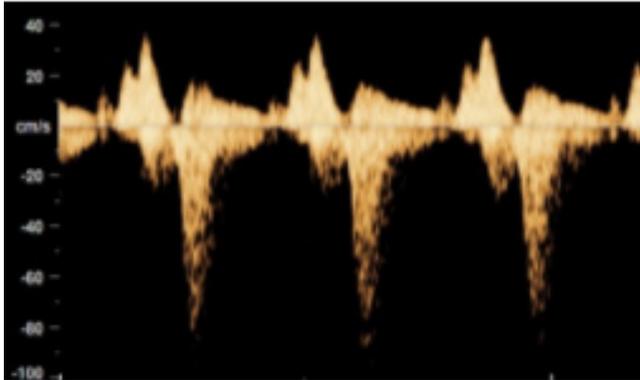
tal. Cuando el flujo tricúspide se combina con otras pruebas estándar en población con riesgo intermedio, detecta la presencia de TR en 96% de los fetos con trisomía 21, casi todos los casos de Trisomía 18 y 13, y el síndrome de Turner con una tasa de falsos positivos de 2.4% [44].

Figura 13. Flujo tricúspide normal



Fuente: medicine foundation, Tricuspid flow, 2017, available in <https://fetalmedicine.org/tricuspid-flow>

Figura 14. Regurgitación tricúspide



Fuente: medicine foundation, Tricuspid flow, 2017, available in <https://fetalmedicine.org/tricuspid-flow>

Ductus venoso

En el feto, el ductus venoso es un canal vascular que permite la oxigenación de la sangre creando una conexión desde el hígado a la vena cava inferior. El patrón de velocidad de flujo demuestra el gradiente de presión entre la vena umbilical fetal y la aurícula derecha. El flujo alterado se demues-

tra por una onda a invertida. Este aumento en la impedancia al flujo se nota entre la semana 11 + 0 días y la semana 13 + 6 y es asociado a aneuploidías fetales, defectos cardíacos, y resultados adversos gestacionales [45].

Esto es demostrado por varios autores. Por ejemplo, Maiz y colaboradores, en 2009, realizaron un tamizaje combinado en embarazo únicos, con 614 fetos euploides, 122 con trisomía 21, 36 con trisomía 18, 20 con trisomía 13 y 8 con síndrome de Turner. En todos los casos la onda de flujo del DV fetal fue evaluada. Los resultados de este estudio prospectivo demostraron que la onda a del DV de la semana 11 a la semana 13+6 de gestación, se encuentra reversa aproximadamente en el 3% de los fetos euploides, en el 65% de los fetos con trisomía 21, en el 55% de aquellos con trisomías 13 y 18, y en el 75% de las personas con Síndrome de Turner.⁴⁵ Mientras que, combinando datos de siete estudios, el flujo sanguíneo ductal anómalo se observó en el 5,2% de los fetos euploides, y en el 70,8%, 89,3%, 81,8% y 76,9% de los fetos con trisomías 21, 18, 13 y Síndrome de Turner, respectivamente [45].

Anomalías Orofaciales

Las malformaciones congénitas son conocidas desde los inicios de la humanidad, tal y como se evidencian en grabados y esculturas de civilizaciones pasadas halladas en diferentes partes del mundo [46]. Dentro de las anomalías fetales, las fisuras orofaciales son de las malformaciones congénitas más frecuentes, con una incidencia reportada que varía entre 1 a 1.82 casos por cada 700-1000 partos [47]. Respecto al género, LH es más frecuente en varones (80% vs. 20%), mientras que el PH es más frecuente en mujeres (67% vs. 32%), y afecta más el lado izquierdo [48]. Aproximadamente en el 80% de los casos, las fisuras labiales están asociadas a fisura palatina y ambos se encuentran relacionados con 180 síndromes genéticos y anomalías congénitas [49]. Con el desarrollo del ultrasonido en 3D, estas anomalías son fáciles de reconocer

durante el segundo y tercer trimestre, sin embargo, constituyen un reto clínico durante el primer trimestre, por lo menos, antes de la utilización del triángulo retrorinal para la identificación más temprana de estas anomalías [50].

Defectos orofaciales

La hendidura labio palatina es una de las malformaciones congénitas más frecuentes presentes al nacimiento, que puede o no comprometer el paladar producto de una alteración en la fusión de tejidos que originan estas estructuras durante el desarrollo embrionario. Se clasifica según el Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) en fisuras labiales (labio hendido con o sin fisura palatina) que en un 70% son no sindrómicas y un 30% sindrómicas y en paladar hendido que un 50% son no sindrómicas y el otro 50% sindrómicas o en 4 tipos según la clasificación de Nyberg y cols [51]. la cual se describe a continuación:

- Tipo 1: labio leporino unilateral.
- Tipo 2: labio leporino y paladar hendido unilateral.
- Tipo 3: labio leporino y paladar hendido bilateral
- Tipo 4: labio leporino y paladar hendido medial).

Las fisuras labiales sindrómicas se asocian a factores ambientales tales como hipoxia, tabaco, alcohol, déficit de vitaminas como la piridoxina y el ácido fólico (vitamina B6 y B9 respectivamente), y algunos medicamentos como diazepam, fenitoína, talidomida, entre otros, y también se asocian con factores genéticos que crean alteraciones cromosómicas como la trisomía 13,18,21. Como tal no se conoce completamente su etiología, por lo que se considera que su origen es multifactorial, creando el defecto embriológico en el cierre de los procesos faciales [52]. Con relación a la patogenia, el LH se genera por la falta de fusión del proceso nasal medial con la prominencia maxilar, mientras que

el PH sucede por la falta de fusión de los procesos palatinos, producidos en la prominencia maxilar. Existen 3 tipos de deformaciones: las anteriores (LH lateral, fisura maxilar superior, PH entre entre el paladar primario y secundario); las deformaciones posteriores (fisuras del paladar secundario y la úvula fisurada) y las deformaciones mixtas [53].

Hallazgos en ecografía bidimensional

Las fisuras orofaciales fueron las primeras malformaciones descritas por ecografía, diagnosticándose alrededor de la vigésima semana, usando equipos de alta resolución y de imagen en tiempo real. El diagnóstico prenatal se realiza por medio de una ecografía a partir de la semana 11 en donde se pueden observar los siguientes hallazgos: presencia de imagen anecoica lineal entre el labio y el orificio nasal, protrusión pre-maxilar en caso de labio leporino bilateral, interrupción del surco alveolar del maxilar superior [54].

La detección de estas anomalías ha sido estudiada ampliamente. En un estudio realizado durante ocho años en el Reino Unido, el 50% de los casos de alteraciones labio-palatinas se había diagnosticado en el periodo prenatal; aunque si el defecto correspondía únicamente al labio, la sensibilidad aumentó hasta el 70% [55]. Otro estudio más amplio sobre el tema lo realizó el grupo EUROS-CAN en el año 2000. Analizaron el problema del diagnóstico prenatal de las hendiduras labiopalatinas en veinte países, con una muestra total de 7758 casos de malformaciones de las cuales 751 tenían hendiduras. Encontraron una sensibilidad de 17,75% cuando el defecto incluía solo la malformación de labio o paladar, pero ésta aumenta a 33,7% cuando había anomalías cromosómicas y de 58% cuando comprendía malformaciones asociadas a síndromes complejos [56].

Hallazgos en ecografía tridimensional

La ecografía en tres dimensiones permite obtener imágenes de la cara fetal en múltiples planos, como sagital, coronal y frontal. Todos los detalles

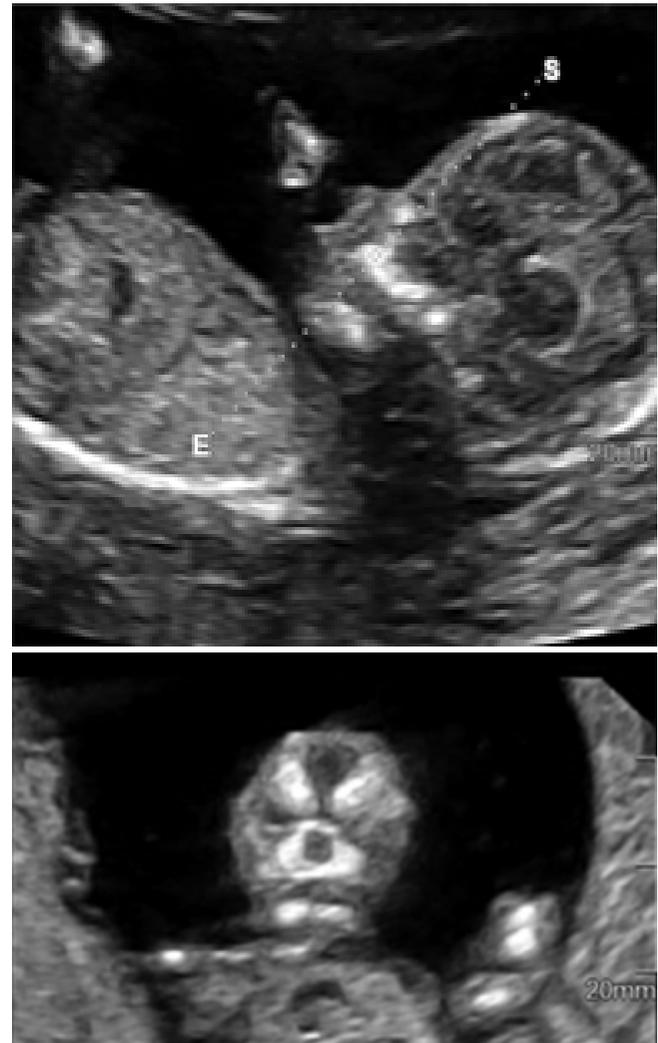
de la cara se hacen evidentes y el médico deberá estar atento a la búsqueda de malformaciones tanto superficiales como internas [56]. Al realizar vistas secuenciales sobre el maxilar debe valorarse el contorno y la continuidad además de la alineación de la encía y los gérmenes dentarios. La presencia de cualquier interrupción en el arco maxilar, será sugestiva de labio y paladar hendido unilateral, y si además coexiste la presencia de una prominencia a nivel maxilar se deberá sospechar de hendidura labiopalatina bilateral [56].

Un estudio retrospectivo realizado por Lee y cols., realizado en el año 2000, demostró la gran sensibilidad y la precisión de la ecografía tridimensional en siete fetos con malformaciones labiopalatinas del William Beaumont Hospital. Todos tenían diagnóstico prenatal de la malformación y en sólo uno se confundió una hendidura labiopalatina unilateral por una bilateral [57]. En otro estudio, de cohorte prospectivo, por medio de ultrasonido 3D, se examinaron 1856 mujeres en el segundo trimestre del embarazo (entre las 18-23 semanas, específicamente) durante el año 2003, en el Guastalla Civil Hospital y el Policlinic University Hospital “le Scotte” encontrándose sólo dos casos de anomalías orofaciales, con 100% de sensibilidad, sin la presencia de falsos positivos. Uno de los afectados, tuvo una fisura labial unilateral, con fisura alveolar ipsilateral, mientras que el otro feto, tuvo una fisura labial unilateral, con fisura nasal parcial, sin otra malformación aparente [58]. En la última sección de esta revisión se menciona la utilidad del triángulo retronasal para el diagnóstico de estos defectos orofaciales y otras anomalías comunes.

Triángulo Retronasal (RNT, por sus siglas en inglés)

La vista del triángulo retronasal es una técnica que captura el plano coronal de la cara en la cual el paladar primario y el proceso frontal del maxilar son visualizados simultáneamente (ver figura 15) [59].

Figura 15. Triángulo retronasal normal en el primer trimestre. (a). vista medio-sagital que muestra el perfil fetal, los huesos nasales y el paladar. (b) Vista oblicua que muestra simultáneamente el plano coronal a nivel de la línea de referencia.



Fuente: Sepúlveda W, Wong AE, Martinez-Ten P, Perez-Pedregosa J: Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35:7–13.

Utilidad del triángulo retronasal en la identificación de fisuras palatinas

Inicialmente, la visualización del triángulo retronasal fue utilizada para identificar el paladar hendido primario durante el primer trimestre como

se puede observar en los estudios realizados por Sepúlveda y sus colaboradores, quienes, desde enero de 2006 a abril de 2009, evaluaron 100 gestantes del Centro de Medicina Fetal de la Clínica Las Condes, donde hallaron 5 fetos con fisura palatina en el componente retrospectivo. En todos ellos se encontró una anomalía en el triángulo retronasal, lo cual indica un grado de acierto muy alto con esta técnica ecográfica [60]. Posteriormente, por medio de ecografía 3D durante el primer trimestre, Sepúlveda y colaboradores evaluaron 100 gestaciones de bajo riesgo y 50 de alto riesgo, logrando la visualización del RNT en 96% de los casos, encontrándose anomalía en el RNT en 2 casos de aneuploidías letales [59].

Además, otro estudio realizado durante 6 meses (entre Marzo y septiembre de 2010) por Sepúlveda y colaboradores, quienes recolectaron datos de 240 ecografías correspondientes de 237 embarazadas tuvo como resultados: presencia de paladar primario intacto en el 95% de los casos, fisuras palatinas en el 4% (9 casos), de los cuales 7 fueron confirmados postmortem, dando una tasa de falsos positivos del 0.9%. El paladar secundario fue encontrado intacto en 217 casos (90%), con fisura en 6 casos (3%) e indeterminado en 17 casos. (7%). Todos los casos sospechados fueron confirmados, y otro caso no sospechado fue diagnosticado a las 16 semanas, con una tasa de visualización de estas fisuras de 86% [60]. Por otro parte, Li W et al., evaluaron 5.054 mujeres con edad gestacional entre 11 y 16 semanas, que se sometieron a tamizaje para Síndrome Down en el Departamento de Medicina Fetal del Hospital de la Universidad Jinan, desde Octubre de 2009 a diciembre de 2012. Este estudio resalta la importancia clínica de la evaluación del triángulo retronasal para la búsqueda de paladar hendido primario mediante la ecografía del primer trimestre del embarazo, al obtener como resultado el hallazgo de hendiduras orofaciales mediante la exploración del triángulo retronasal con una sensibilidad del 87.5% y una especificidad del 99.9% [61].

Utilidad del triángulo retronasal en la evaluación de los huesos nasales

El RNT también es útil para la evaluación de los huesos nasales y sus alteraciones. Esto también fue demostrado por Sepúlveda y sus colaboradores, quienes por medio del análisis de datos ecográficos en 3D, obtenidos durante el año 2011, de 106 fetos sanos y 4 con trisomía 21, identificaron al menos un hueso nasal (106 casos = 96%) y ausencia de éstos en 4 casos, mostrando una discriminación entre la lateralidad del hueso nasal (derecho o izquierdo) bastante alto, de más del 89% hasta el 96%. La evaluación de los huesos nasales por medio de esta vista (RNT), tiene ventaja sobre la vista del plano sagital medio, debido a que permite la visualización de los dos huesos nasales en lugar de uno sólo, además que permite una mejor diferenciación de los mismos. Sepúlveda y colaboradores, también han evaluado esta técnica. En esta ocasión, recogieron 1970 ecografías entre junio de 2010 y septiembre de 2011, y llegaron a la conclusión que la prevalencia de la ausencia/hipoplasia de los huesos nasales fue de 12/1728 (0.7%) sin alteración cromosómica y de 12/17 (70.6%) en las trisomías, mostrando una sensibilidad del 70.6%, especificidad del 99.3%, valor predictivo positivo del 50% y valor predictivo negativo de 99.77% para estas anomalías respectivamente [62]. Estos estudios permiten concluir que el RNT es un importante marcador ecográfico para la detección anomalías durante el primer trimestre del embarazo.

Triángulo retronasal y micrognatia

La micrognatia es una anomalía fetal rara, caracterizada por una mandíbula pequeña, poco desarrollada, asociada frecuentemente a retrognatia, en la cual la mandíbula se encuentra retrocedida. Este hallazgo es común en fetos con trisomía 18 y triploidías [63]. El diagnóstico prenatal de esta anomalía se establece generalmente durante el segundo y tercer trimestre, por medio de ultrasonografía [64]. Aunque, Sepúlveda y colaboradores hicieron el diagnóstico de micrognatia en uno de sus es-

tudios, en donde evaluaron el gap mandibular el cual es un espacio entre los huesos de la mandíbula visible en el triángulo retronasal durante el primer trimestre; en 204 fetos, comparando las imágenes tomadas de ecografías 2D vs la reconstrucción 3D; donde obtuvieron como resultado que de los 12 fetos en los que se detectó alguna alteración del GAP mandibular, 9 cursaron con un GAP mandibular anormal (los otros 3 se descartaron por mala calidad de la imagen), concluyendo que la ausencia del gap mandibular tiene una alta tasa de detección de micrognatia; además no existe diferencias estadísticamente significativas entre la sensibilidad y calidad de las imágenes obtenidas mediante ultrasonografía 2D y 3D [22].

Conclusión

Los complejos procesos que conducen a la formación de la cara y el pequeño tamaño de las estructuras faciales en las etapas iniciales del desarrollo, han dificultado el diagnóstico de las malformaciones orofaciales durante el primer trimestre de la gestación. Gracias al advenimiento de la utilización de la ultrasonografía en el campo obstétrico, cada vez se van detectando con mayor sensibilidad y especificidad alteraciones en la formación de estas estructuras. Recientemente, la incorporación de una nueva técnica ecográfica, que consiste en la evaluación del triángulo retronasal y sus componentes en el primer trimestre del embarazo, ha mostrado ser un marcador de malformaciones orofaciales con un buen valor predictivo positivo, que brinda un tamizaje oportuno, permitiendo a los padres y al personal asistencial tomar decisiones acerca de la continuación o culminación del embarazo.

Bibliografía

1. Vargas A, Amescua-Guerra LM, Bernal MA, Pineda C. Principios físicos básicos del ultrasonido, sonoanatomía del sistema musculoesquelético y artefactos ecográficos. *Acta Ortopédica Mexicana*. 2008;22(6):361-73.
2. Ortega T, Seguel S. Historia del ultrasonido: el caso chileno. *Revista chilena de radiología*. 2004;10(2):89-92.
3. Rao R, Platt LD, editors. *Ultrasound screening: status of markers and efficacy of screening for structural abnormalities*. *Seminars in perinatology*; 2016: Elsevier.
4. Sedano LM, Sedano MC, Sedano MR. Reseña histórica e hitos de la obstetricia. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2014;25(6):866-73.
5. Oakley A. The history of ultrasonography in obstetrics. *Birth*. 1986;13(s1):5-2.
6. Woo J. A short history of the development of ultrasound in obstetrics and gynecology. See <http://www.ob-ultrasound.net/history1.html> (last checked 14 May 2011). 2002
7. Aguirre A, Mery C, Montenegro M. *Histología y embriología del sistema estomatognático*. Facultad de Odontología Universidad de Chile. 1986; 138:61-75.
8. Meruane M, Smok C, Rojas M, Desarrollo de la Cara y Cuello en Vertebrados. *Int. J. Morphol*. 2012;30(4):1373-1388.
9. Benson CB, Doubilet PM. The history of imaging in obstetrics. *Radiology*. 2014;273(2 suppl): S92-110.
10. Long G, Sprigg A. A comparative study of routine versus selective fetal anomaly ultrasound scanning. *Journal of Medical Screening*. 1998;5(1):6-10.
11. Rayburn WF, Jolley JA, Simpson LL. Advances in ultrasound imaging for congenital malformations during early gestation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103:260-8
12. Datta S. Ultrasound in obstetrics and

- gynaecology. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2013;23(7):202-7.
13. Amaya-Guío J, Díaz-Cruz LA, Cardona-Ospina A, Rodríguez-Merchán DM, Osorio-Sánchez D, Barrera-Barinas A. Guía de Práctica Clínica para la prevención y detección temprana de las alteraciones del embarazo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2013;64(3):245-88.
 14. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(2):446-54.
 15. Campaña H, Ermini M, Aiello HA, Krupitzki H, Castilla EE, López-Camelo JS. Prenatal sonographic detection of birth defects in 18 hospitals from South America. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2010;29(2):203-12.
 16. Saldarriaga Gil W, Ruiz Murcia FA, Fandiño-Losada A, Cruz Perea ME, Isaza de Lourido C. Evaluación del diagnóstico prenatal de defectos congénitos por ecografía de tamizaje, en Cali, Colombia. *Colombia Médica*. 2014;45(1).
 17. Rotten D, Levailant JM. Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 2. Analysis of cleft lip, alveolus and palate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 402–411.
 18. Campbell S, Lees C, Moscoso G, Hall P. Ultrasound antenatal diagnosis of cleft palate by a new technique: the 3D ‘reverse face’ view. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2005;25(1):12-8.
 19. Gullino E, Serra M, Ansaldi C, Massobrio M, Pagliano M. Bilateral cleft lip and palate diagnosed sonographically at 11 weeks of pregnancy. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2006;34(8):398-401.
 20. Ghi T, Arcangeli T, Radico D, Cavallotti D, Contro E, Pelusi G. Three-dimensional sonographic imaging of fetal bilateral cleft lip and palate in the first trimester. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2009;34(1):119-20.
 21. Martínez-Ten P, Adiego B, Illescas T, Bermejo C, Wong A, Sepulveda W. First-trimester diagnosis of cleft lip and palate using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2012;40(1):40-6.
 22. Sepulveda W, Wong A, Viñals F, Andreeva E, Adzehova N, Martínez-Ten P. Absent mandibular gap in the retrorhinal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2012;39(2):152-6.
 23. Guía Práctica ISUOG: Scan Ultrasonográfico del Primer Trimestre. 2015.
 24. Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free beta-hCG and PAPP-A: a 5-year prospective study. *Ultrasoundn Obstet Gynecol*. 2012;39(5):528-534.
 25. Devine P, Malone F. First trimester screening for structural fetal abnormalities: Nuchal translucency sonography. *Semin Perinatol*. 1999; 23:382-392.
 26. Mendoza-Caamal E C, Grether-González P, Hernández-Gómez Mariana, Guzmán Huerta M, Aguinaga-Ríos M, *Ginecol Obstet Mex* 2010;78(10):533-539
 27. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet. Gynecol*. 2004;191(1):45-67.

28. Perez G. Diagnóstico prenatal con ultrasonido marcadores blandos en el segundo trimestre. Universidad Nacional de Colombia Obstetricia integral siglo XXI, Bogotá. 2009;476.
29. Nicolaides KH, Sebire N, Snijders R. Nuchal translucency and chromosomal defects in: The 11-14 week scan. The diagnosis of fetal abnormalities. Diploma in fetal medicine series, Ed. KH Nicolaides. 1st Ed. London The Parthenon Publishing Group 1999 pp 3-65.
17. Viora E, Masturzo B, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Campogrande M. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. Prenatal Diagnosis. 2003;23(10):784-787.
30. Frey Tirri B, Troeger C, Holzgreve W, Tercanli S. Quality management of nuchal translucency measurement in residents. Ultraschall Med. 2007;28 (5):484-8.
31. Timmerman E, Pajkrt E, van Zalen-Sprock MM, Robles de Medina PG, Bilardo CM. OP09.13 The impact of additional anomalies at the 11-14 weeks scan on the prediction of fetal outcome in fetuses with enlarged nuchal translucency. 18th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Chicago 2008, Aug. Abstract. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 32: 340.
32. Hyett J, Snoek J, Nicolaides KH. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. Obstet Gynecol. 2007; 109: 1455-1456.
33. Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, et al. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5: 15-19.
34. Cheng C, Bahado-Singh RO, Chen S, et al. Pregnancy outcomes with increased nuchal translucency after routine Down syndrome screening. Int J Gynaecol Obstet 2004; 84: 5-9.
35. Grether G., Aguinaga R. Tamiz genético prenatal: marcadores bioquímicos del primer y segundo trimestres. Ginecol Obstet Mex 2009;77(2):S27-46
36. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. Lancet 2001; 358: 1665–67.
37. Adiego B, valoración del hueso nasal en el diagnóstico prenatal de trisomía 21, arch ginecol obstet 2004:2
38. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004; 23(3): 218-223.
39. Viora E, Masturzo B, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Campogrande M. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. Prenatal Diagnosis. 2003;23(10):784-787
40. Adiego B, Martinez-Ten P, Illescas T, Bermejo C, Sepulveda W. First-trimester assessment of nasal bone using retronasal triangle view: a prospective study. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2014;43(3):272-276.
41. Falcon O, Faiola S, Huggon I, Allan L, Nicolaides KH. Fetal tricuspid regurgitation at the 11 + 0 to 13 + 6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006; 27: 609–612
42. 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(9):1071-1073.

43. Fetal Medicine Foundation. Tricuspid flow. 2017, available in <https://fetalmedicine.org/tricuspid-flow>.
44. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound Gynecol.* 2005;26(1):22-27.
45. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. 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(5):512-517.
46. Coiffman F. Texto de cirugía plástica, reconstructiva y estética. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1986, (2): 180-192.
47. IPDTC Working Group. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). *Cleft Palate Craniofac J* 2011; 48: 66–81)
48. Nazer J. 38 Años de vigilancia epidemiológica de labio leporino y paladar hendido en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev. méd. Chile.* 2010; 138(5): 567-572
49. Jones MC. Facial clefting. Etiology and developmental pathogenesis. *Clin Plast Surg* 1993; 20: 599–606
50. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KJ: Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31:90–102
51. Palomino H. Recurrencia familiar de labio leporino con o sin fisura velopalatina de origen no sindrómico en poblaciones de Chile. *128(3):* 286-293
52. Mangold E., “Breakthroughs in the genetics of orofacial clefting”, *Trends in Molecular Medicine*, December- 2011;17(12): 725-731, Nazer J. 38 Años de vigilancia epidemiológica de labio leporino y paladar hendido en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev. méd. Chile.* 2010; 138(5): 567-572
53. Capítulo 17. Cabeza y Cuello. In: Sadler T, et al., *Langman, Embriología Médica.* 12 ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 276-83.
54. Callen P. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología.* Editorial Elsevier Masson. Quinta Edición. 2009. Capítulo 11 Evaluación Ecográfica de la cara y el cuello fetales, Pág 397- 405), Cafici D., “Ultrasonografía en obstetricia y diagnóstico prenatal”, Editorial Journal. Primera Edición, 2007. Capítulo 11. Evaluación ultrasonográfica de la cara fetal. Pág 249-250
55. Sohan K, Freer M, Mercer N, Soothill P, Kyle P. Prenatal detection of facial clefts. *Fetal Diagn Ther.* 2001 Jul-Aug; 16(4): 196-9
56. Rincón G, Chacín B, Marín E, Felzani R, Morales OA. Diagnóstico prenatal de las hendiduras labiopalatinas. *Acta odontológica venezolana.* 2005;44(3)
57. Lee W, Kirk JS, Shaheen KW, Romero R, Hodges AN, Comstock CH. Fetal cleft lip and palate detection by three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Sep; 16(4): 314-20
58. Tonni G, Centini G, Rosignoli L. Prenatal screening for fetal face and clefting in a prospective study on low-risk population: Can 3-and 4-dimensional ultrasound enhance visualization and detection rate? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2005;100(4):420-6.

59. Tonni G, Grisolia G, Sepulveda W, Early Prenatal Diagnosis of Orofacial Clefts: Evaluation of the Retronasal Triangle Using a New Three-Dimensional Reslicing Technique; Fetal Diagn Ther. 2013;34:31–37.
60. Sepúlveda W, Wong AE, Martínez-Ten P, Pérez-Pedregosa J: Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35:7–13.
61. Li W, Wang X, Yan R, Xiang J. Clinical Significance of First-Trimester Screening of the Retronasal Triangle for Identification of Primary Cleft Palate. Fetal Diagnosis and Therapy. 2015;38(2):135-141.
62. Adiego B, Martínez-Ten P, Illescas T, Bermejo C, Sepulveda W. First-trimester assessment of nasal bone using retronasal triangle view: a prospective study. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2014;43(3):272-276.
63. Yaron Zalel*, Liat Gindes and Reuven Achiron, The fetal mandible: an in utero sonographic evaluation between 11 and 31 weeks' gestation, Prenat Diagn 2006; 26: 163–167.
64. Luedders DW, Bohlmann MK, Germer U, Axt-Fliedner R, Gembruch U, Weichert J. Fetal micrognathia: objective assessment and associated anomalies on prenatal sonogram. Prenat Diagn 2011; 31: 146–151.