



Marcadores ecográficos de cromosopatías en la era del ADN fetal

Dres. Daniel Márquez-Contreras¹, María Amparo Riani², Carlos Villegas¹.

¹Adjunto Docente. Posgrado de Perinatología y Medicina Materno-Fetal. Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. ²Adjunto Docente. Posgrado de Obstetricia y Ginecología. Hospital General del Este. Universidad Central de Venezuela.

RESUMEN

La identificación temprana de las anomalías cromosómicas representa uno de los principales objetivos del diagnóstico prenatal. Existen diferentes estrategias de tamizaje de estos defectos en la población general; el cribado combinado del primer trimestre es la herramienta que más utilidad y costo-efectividad ha demostrado hasta ahora. Los marcadores ultrasonográficos de aneuploidías se basan en el estudio, mediante ecografía, de las características estructurales fetales y permiten mejorar la estimación individual del riesgo de cromosopatías. Entre ellos, la evaluación de la translucencia nuchal fetal en el primer trimestre es la pesquisa que mejores resultados aporta en términos de capacidad predictiva. Otros marcadores ecográficos de primer y segundo trimestre pueden incorporarse a la exploración para mejorar su sensibilidad. El ADN fetal constituye una prueba de tamizaje de alta sensibilidad y especificidad, que permite obtener información muy precoz, pero que requiere de mayores costos operativos, limitando su aplicación a grandes masas poblacionales.

Palabras clave: Cribado, Cromosopatías, Diagnóstico prenatal, Marcadores ecográficos, ADN fetal.

Ultrasound Markers of Chromosomal Abnormalities in the Era of Fetal DNA

ABSTRACT:

Early identification of chromosomal abnormalities represents one of the main objectives of prenatal diagnosis. There are different screening strategies for these defects in the general population, with the combined screening test of the first trimester being the tool that has shown the most usefulness and cost-effectiveness so far. Ultrasonographic markers of aneuploidies are based on the study, by ultrasound, of fetal structural characteristics and allow to improve the individual estimation of the risk of chromosomal pathologies. Among them, the evaluation of fetal nuchal translucency is the marker that provides best results in terms of predictive capacity. Other first- and second-trimester ultrasound markers may be incorporated into the scan to improve the sensitivity. Fetal DNA is a screening test of high sensitivity and specificity, which allows obtaining early information about aneuploidies. However, requires higher operating costs, limiting its application to large population.

Keywords: Screening, Chromosomal pathologies, Prenatal diagnosis, Ultrasound markers, Fetal DNA.

INTRODUCCIÓN

Sustentado en la estrecha relación existente entre cromosopatías fetales y edad materna, históricamente se ha empleado este parámetro

como criterio para la selección de las gestantes candidatas a una técnica invasiva y, de hecho, hasta hace poco tiempo, ha constituido el método más utilizado al momento de ofrecer una prueba diagnóstica para determinación de cariotipo fetal

Forma de citar este artículo: Márquez-Contreras D, Riani MA, Villegas C. Marcadores ecográficos de cromosopatías en la era del ADN fetal. Rev Venez Ultrason Med. 2022; NS2(3): 159-177. DOI: 10.57097/REVUM.2022.2.3.6

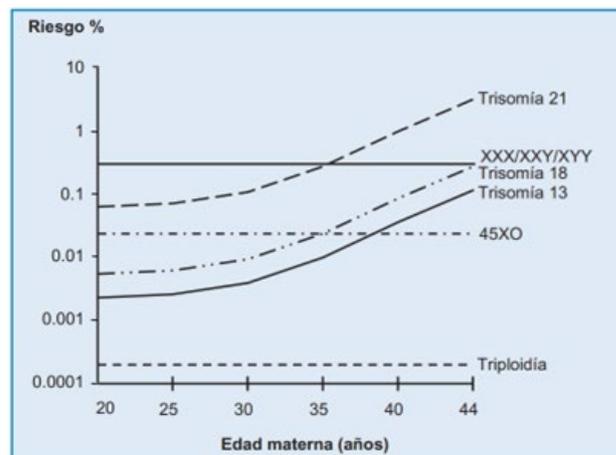
Dirección para correspondencia: Dr. Daniel Marquez, danielmarquez33@gmail.com

en gestantes mayores de 35 años. Sin embargo, dependiendo del punto de corte empleado, la tasa de detección de este tipo de cribado es solo del 30 % para una tasa de falsos positivos del 5 %, ascendiendo a un máximo de 50 % al estimar una tasa de falsos positivos del 15 % (1). Este pobre margen de detección justificó la puesta en marcha de programas de cribado coordinado y comunitario que permitieran detectar de manera específica y más precisa los embarazos con riesgo elevado de alguna alteración cromosómica.

Se acepta que un cribado poblacional debe tener como mínimo una tasa de detección del 75 %, con una tasa de falsos positivos no mayor del 5 % (2). Así, en la actualidad no se considera un punto de buena práctica clínica el realizar un procedimiento diagnóstico invasivo basado únicamente en la edad cronológica de la gestante (3, 4). Por el contrario, se recomienda utilizar nuevos métodos de cribado que calculen el riesgo de aneuploidías teniendo en cuenta no solo la edad de la gestante, sino también las características ecográficas del feto (marcadores ecográficos), así como los marcadores bioquímicos de cromosopatías en sangre materna (1, 5). La evidencia científica destaca la necesidad de combinar técnicas ecográficas y bioquímicas para conseguir los mejores resultados. Estos programas de cribado permiten un cálculo del riesgo para patologías cromosómicas específicas para cada gestante, en función de los valores obtenidos para dichos marcadores. Con ello, se establecen gestaciones con alto o bajo riesgo de presentar dichas alteraciones; y en los casos de alto riesgo, se sugiere realizar una técnica invasiva para el diagnóstico confirmatorio. Esta metodología de identificación de población de riesgo se mantiene vigente en la mayoría de unidades de atención prenatal en el mundo.

El riesgo de muchas de las anomalías cromosómicas aumenta con la edad materna (Gráfico 1). Además, dado que es probable que los fetos con anomalías

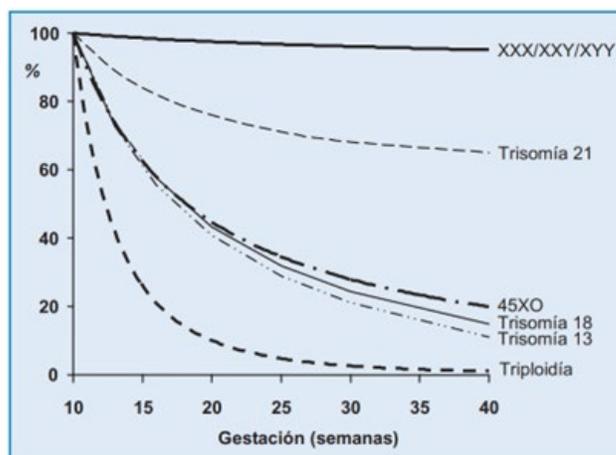
Gráfico 1. Riesgo de anomalías cromosómicas según edad materna (FMF) (6)



cromosómicas mueran intraútero, el riesgo disminuye con la edad gestacional (Gráfico 2) (6).

Durante los últimos treinta años, investigaciones exhaustivas han permitido desarrollar un método no invasivo de diagnóstico prenatal basado en el aislamiento y estudio de las células fetales que se encuentran circulantes en la sangre materna. Aproximadamente 1 de cada $10^3 - 10^7$ células nucleadas de la sangre materna son fetales. El

Gráfico 2. Riesgo de anomalías cromosómicas según edad gestacional (FMF) (6)



porcentaje de células fetales puede enriquecerse hasta alrededor de 1 de cada 10–100 mediante técnicas como la separación de células activadas por magnetismo (MACS) o la separación de células activadas por fluorescencia (FACS), tras la unión de los anticuerpos marcados magnéticamente o con fluorescencia a los marcadores de superficie celulares específicos del feto (7).

Con base en la evidencia disponible actualmente, el estudio de células fetales en la sangre periférica materna es considerado un método de tamizaje o de estimación de riesgo, no una estrategia diagnóstica (8, 9). A diferencia de otros métodos de pesquisa, como los marcadores bioquímicos, el análisis de células fetales en la sangre materna es una tarea laboriosa, que requiere personal altamente calificado y por ende, altos costos operativos. Aún está por verse hasta qué punto pueden mejorarse las técnicas de enriquecimiento de células fetales para alcanzar un mayor rendimiento en las células necesarias, además de su automatización, para permitir el análisis simultáneo de un gran número de muestras y así, permitir alcanzar grandes grupos poblacionales.

Por lo general, durante el primer trimestre de gestación se realiza el despistaje poblacional con la prueba combinada para seleccionar las pacientes con alto riesgo de presentar un feto con síndrome de Down o Trisomía 21 (10). La prueba combinada considera la edad materna, marcadores bioquímicos séricos como proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y la fracción β libre de la hormona gonadotrofina coriónica humana (β hCG); asociadas con marcadores ecográficos estandarizados como la translucencia nuchal. Esta estrategia de tamizaje presenta una tasa de detección del 90 %, con una tasa de falsos positivos del 5 % (11).

Con este test de cribado se estratifica a las pacientes en tres niveles de riesgo: bajo riesgo

cuando la probabilidad de aneuploidía es $< 1/1000$; riesgo intermedio entre $1/51$ y $1/1000$ y alto riesgo $\geq 1/50$ (12). El índice de riesgo a partir del cual se recomienda realizar una prueba invasiva se decide equiparándolo con el riesgo de pérdida fetal tras la realización de esta, el cual es aceptado con un valor absoluto de $1/250$ (13). Por tanto, en la Unidad de Perinatología del Hospital Universitario de Caracas, se ha consensado que el límite para definir un alto riesgo y por tanto, ofrecer la realización de una prueba invasiva es $\geq 1/250$.

Sin embargo, la tendencia en el mundo es a realizar cada vez menos procedimientos invasivos, discriminando los principales elementos de riesgo a fin de orientar los estudios diagnósticos hacia aquellas pacientes con indicación formal de determinación de cariotipo fetal. Esta premisa, destaca la importancia de la ecografía como estrategia de tamizaje aplicable a grandes masas, de bajo costo, pero que requiere una importante curva de aprendizaje, al ser una herramienta operador dependiente.

La estrecha asociación entre las anomalías cromosómicas y las malformaciones, justifica que un alto porcentaje de fetos con cariotipo anormal puedan ser identificados en el curso de un estudio ecográfico detallado. Considerada la ecografía como técnica de cribado, uno de sus objetivos es la selección de un subgrupo poblacional sobre el cual aplicar técnicas de estudio citogenético fetal. Por lo tanto tras el estudio ecográfico, se puede asignar un riesgo teórico individual de albergar un feto cromosómicamente anormal e indicar un procedimiento invasivo (14).

En diferentes estudios, se han investigado múltiples marcadores ecográficos de alteraciones cromosómicas con el fin de mejorar las estrategias de cribado. El mejor marcador ecográfico para aneuploidías fetales y en especial del síndrome de

Down, es, sin duda, la translucencia nucal (TN) (1, 4, 5, 12, 13, 15).

Sugerido inicialmente por Szabo y Cellen (16), en 1990, como marcador precoz de trisomía 21, en el momento actual ha demostrado su efectividad en el cribado global de las principales trisomías autosómicas; 21, 18 y 13, en las menos frecuentes, como la trisomía 10, en las cromosopatías sexuales y poliploidías. Además está relacionada con otros tipos de alteraciones como cardiopatías, displasias esqueléticas y síndromes genéticos no cromosómicos, entre otros. Así, el incremento del grosor de la TN, evaluada entre las semanas 11 y 14, se correlaciona con la presencia de aneuploidías y fundamentalmente con la trisomía 21 (17, 18). Es el marcador ecográfico que presenta mayor efectividad para tal fin y, por tanto, la ecografía del primer trimestre desempeña un papel muy importante en el cribado prenatal de cromosopatías. La valoración de la TN debe ser realizada por un ecografista suficientemente entrenado, certificado o adecuadamente supervisado.

Así, en la actualidad se acepta que la TN debe ser medida utilizando los criterios descritos por la Fundación de Medicina Fetal (FMF) (www.fetalmedicine.com) (15). Para ello debe realizarse un corte sagital medio fetal. La ampliación de la imagen debe ser suficiente para que en la pantalla se visualice la cabeza y el tórax del feto. La medición de la TN solo puede realizarse estando el producto de la concepción en posición neutra (ni en hiperflexión, ni en hiperextensión). Debe medirse toda la zona econegativa, distinguiendo la piel de las membranas amnióticas. Los *cálipers* cruciformes serán colocados midiendo solo la zona econegativa de máximo grosor del cuello fetal. Los fetos afectados de trisomía 13 (síndrome de Patau) y trisomía 18 (síndrome de Edwards) también suelen presentar un incremento de la



Figura 1. Translucencia nucal (criterios de evaluación FMF)

TN y, por lo tanto, esta también se utiliza como marcador para estas cromosopatías (Figura 1).

El incremento en el valor de la TN por encima del percentil 95 para una determinada edad gestacional se considera un factor de riesgo de defectos cromosómicos y cardiopatías fetales (19). Su incorporación como marcador ecográfico en el cribado combinado del primer trimestre permite alcanzar una tasa de diagnóstico de defectos cromosómicos de entre 85 % a 95 % (tasa de falsos positivos 5 %). Su utilidad práctica se encuentra resumida en la tabla 1 (20).

Con el objetivo de incrementar la tasa de detección, sin impactar negativamente sobre la tasa de falsos positivos, se han ido adicionando nuevos marcadores ecográficos para aneuploidías, algunos sustentados en las características fenotípicas del feto y otros, en parámetros funcionales. En la actualidad son muchos los marcadores descritos, aunque muchos de ellos no son de carácter independiente y están supeditados o asociados a la positividad de otros hallazgos ecográficos.

Maizy y cols. (21) y Kagan y cols. (22, 23) propusieron la onda "a" con flujo reverso del *ductus* venoso

Tabla 1. Relación entre el grosor de la TN y la prevalencia de anomalías cromosómicas, muertes fetales, anomalías fetales mayores y recién nacido sano (euploide y sin malformaciones)

Translucencia nucal	Anomalías cromosómicas	Muerte fetal (Euploide)	Anomalías mayores (Euploide)	Recién nacido sano
< percentil 95	0,2 %	1,3 %	1,6 %	97 %
Percentil 95 - 99	3,7 %	1,3 %	2,5 %	93 %
3,5 - 4,4 mm	21,1 %	2,7 %	10 %	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 %	46,1 %	15 %

Tomado de: Araujo-Vargas y cols. (20)

de Aranzio, el hueso nasal y la regurgitación tricuspídea, los cuales hoy en día están establecidos como marcadores de segunda línea relacionados con cromosomopatías, estableciéndose a partir de ellos el llamado cribado contingente. Con este tipo de cribado, a las pacientes con riesgo intermedio en la prueba combinada se les completa el estudio ecográfico con estos marcadores secundarios, recalculándose el riesgo de aneuploidía.

El estudio FASTER (24) compara tres métodos de detección de pacientes con alto riesgo de cromosomopatía, el cribado secuencial, integrado y contingente, siendo las tasas de detección y de falsos positivos similares entre ellos con datos ligeramente peores para el contingente, sin embargo, esta pesquisa disminuye el número de pacientes que debe volver en el segundo trimestre para completar el estudio, reduciendo el número de controles por paciente.

En posteriores estudios se ha refutado la utilidad de esta estrategia de cribado, Ghaffari y cols. (25) obtuvieron una reducción en la tasa de falsos

positivos del 4,8 % al 3,7 % para la detección de fetos con trisomía 21 al añadir la valoración de estos marcadores secundarios. Más tarde, Muñoz-Cortés y cols. (26), realizaron un estudio multicéntrico en el que obtuvieron una reducción de la tasa de falsos positivos del 3 % al 1,8 %, sin disminuir la tasa de detección.

Así, algunos de los marcadores ecográficos más estandarizados y de uso extendido son:

Frecuencia cardíaca (FCF)

En los embarazos normales, la FCF aumenta de 110 latidos por minuto a las 5 semanas a 170 latidos por minuto a las 10 semanas. Posteriormente se observa un descenso de la misma, hasta situarse en unos 150 latidos por minuto a las 14 semanas (27). En algunos defectos cromosómicos, como en la trisomía 13 o la trisomía 18, esta frecuencia está elevada y disminuida respectivamente, por encima de las cifras normales para una determinada edad gestacional. En la trisomía 21 suele apreciarse una FCF normal (28).

Hueso nasal

La visualización del hueso nasal fetal es posible en un plano ecográfico medio sagital de la cabeza fetal, situando el transductor de manera de obtener un perfil del feto, en el mismo plano de evaluación de la TN. Su observación es importante, ya que la ausencia del hueso nasal o su hipoplasia se relacionan con trisomía 21 hasta en un 60 % de los casos (22, 25). De igual forma está asociado a otras trisomías (trisomía 13 y 18) (29).

Ángulo facial

La determinación del ángulo facial fetal consiste en la medida del ángulo comprendido entre una línea recta trazada sobre la superficie superior del paladar y una línea recta trazada desde la punta más anterior y superior del paladar hasta la superficie del hueso frontal.

Entre un 45 % a 55 % de los fetos con defectos cromosómicos presentan un aumento de este ángulo por encima de 90°, en contraparte a solo un 5 % de los fetos euploides (30, 31).

Ductus venoso de Aranzio (DV)

Esta estructura vascular es esencial en la distribución del volumen sanguíneo en la circulación fetal durante la vida intrauterina. Crea un flujo preferencial de sangre oxigenada desde la vena umbilical hasta la aurícula derecha y desde allí a la circulación sistémica a través del foramen oval, aurícula izquierda, ventrículo izquierdo y aorta (19, 21).

Las características de la onda *doppler* de este vaso son de utilidad en el cribado de defectos cromosómicos y/o defectos cardíacos fetales. De esta forma, cuando la onda de flujo del DV

es retrógrada durante la contracción auricular (onda a) existe un aumento del riesgo de defectos cromosómicos, cardíacos y muerte fetal. Sin embargo, es necesario recordar que en un 80 % de los casos con onda "a" reversa aislada, el resultado del embarazo es normal (32, 33).

Regurgitación tricuspídea

La presencia de cierto grado de insuficiencia valvular tricuspídea en el primer trimestre se ha relacionado con defectos cromosómicos y/o cardíacos fetales. Esta alteración está presente hasta en un 55 % de los fetos con trisomía 21 frente a un 1 % en fetos normales (17, 23, 32). Su detección constituye una indicación para realizar un estudio cardíaco fetal exhaustivo (26).

A la fecha, entre todos los marcadores ecográficos descritos, la medida de la TN es la que presenta un mayor cociente de probabilidad positiva (test positivo entre los afectados/test positivo entre los sanos), es decir, es la que se encuentra asociada en mayor medida con una alteración cromosómica. La evaluación de los restantes marcadores mejora los resultados del test combinado, aumentando la tasa de detección o reduciendo la tasa de falsos positivos (19, 34).

Estos marcadores adicionales pueden investigarse en todos los pacientes o, alternativamente, solo en aquellas gestantes con un riesgo intermedio en el cribado combinado (1 en 51 a 1 en 1000) (1, 17, 18). El resultado de la aplicación sistemática y ordenada de estos marcadores en conjunción con el cribado combinado, resulta en una disminución de las pruebas invasivas en gestantes con falsos positivos, con la consecuente reducción en la frecuencia de complicaciones gestacionales y de los costos económicos. Globalmente, se puede decir que la tasa de detección de trisomía 21 mediante una prueba combinada que emplee la

TN y la valoración del hueso nasal, la regurgitación tricuspídea y el DV es de 93 % a 96 %, con una tasa de falsos positivos del 2,5 % (1, 5, 13, 14, 19). Es importante recordar que la presencia de estos marcadores alterados multiplica el riesgo *a priori* de una patología cromosómica, pero la ausencia de los mismos lo disminuye (35).

Otros marcadores ecográficos menores

Las anomalías fetales menores o marcadores ecográficos menores son comunes en la población general (alta tasa de falsos positivos) y no se asocian generalmente con alteraciones graves, a menos que haya una causa cromosómica subyacente y que se presenten en forma múltiple. Su asociación con defectos cromosómicos es menor, por lo que se consideran marcadores de segunda línea.

A continuación, se revisan algunos de ellos, inicialmente descritos en segundo trimestre, pero que con la inversión de la pirámide de cuidado perinatal, han sido extrapolados al primer trimestre de la gestación.

Quistes de plexos coroideos: son pequeñas formaciones quísticas de pocos milímetros de diámetro localizadas en los plexos coroideos de los ventrículos laterales. En más del 98 % de los casos experimentan una resolución espontánea antes de las 28 semanas, cuando se presentan de forma aislada. Sin embargo, se encuentran asociados a la trisomía 18, habitualmente en combinación con otras anomalías fetales (36).

Foco ecogénico intracardiaco: consiste en la presencia de un pequeño punto ecográficamente hiperecogénico alojado en el ventrículo (izquierdo o derecho). En el 90 % de las ocasiones desaparece espontáneamente en el tercer trimestre. Su importancia reside en que es posible visualizarlo en un 28 % de

las trisomías 21, frente a un 4 % en los fetos euploides (37, 38).

Intestino hiperecogénico: consiste en un área intestinal fetal que ecográficamente presenta un aspecto hiperecogénico, similar al hueso. Su detección se ha relacionado con defectos cromosómicos, hemorragia intraamniótica, insuficiencia placentaria y fibrosis quística (39, 40).

Huesos largos cortos: se caracteriza por la presencia de una medida de la longitud de los huesos largos fetales (fémur, húmero, tibia, radio, etc.), por debajo del percentil 5 para una determinada edad gestacional. Es posible hallarlo en el 33 % a 41 % de las trisomías 21 y en el 1 % a 5 % de los fetos euploides (41).

Anomalías del tracto urinario: algunas de sus alteraciones, como la hidronefrosis, la dilatación de las pelvis renales o la megavejiga son más prevalentes en fetos afectados por trisomía 21 o 18; sin embargo su presencia se detecta hasta en el 2,6 % de los fetos normales (36, 38, 42).

Nuevos marcadores:

En los últimos años, los progresos tecnológicos y de mejoramiento de imágenes en los equipos ecográficos de alta resolución, la utilización generalizada del *doppler* color y la sistematización en la exploración del feto, han permitido detectar nuevos marcadores ecográficos cuyo estudio podría mejorar las tasas de detección de defectos cromosómicos fetales.

Estos nuevos marcadores, aún en estudio y continua evolución, se incorporarán en mayor o menor medida a los programas de cribado, muy posiblemente como marcadores de segunda línea. Algunos de estos son:

Arteria subclavia derecha aberrante (ASDA)

Esta arteria de disposición anatómica anormal es el resultado de una alteración en el desarrollo embrionario de la ramificación de los troncos supraaórticos. La ASDA se origina en una posición distal en el arco aórtico, por detrás de la arteria subclavia izquierda, en lugar de hacerlo como una rama del tronco braquiocefálico como es habitual (43, 44). En su trayecto hacia el brazo derecho, al que irriga, pasa posteriormente a la tráquea y al esófago, pudiendo ocasionalmente producir patología por compresión. Esta anomalía se encuentra en el 0,5 % a 1,5 % de la población general, siendo mucho más prevalente en los casos de trisomía 21 (25 % a 30 %), de ahí la importancia de su detección prenatal (45).

Hipoplasia tímica

El timo es un órgano alojado en el mediastino superior sobre los grandes vasos. Ejerce una clara influencia sobre el desarrollo y maduración del sistema linfático y en la respuesta inmunitaria defensiva del organismo.

La determinación de sus diámetros o perímetro, e incluso su relación con el diámetro torácico anteroposterior, ha permitido relacionar su hipoplasia con ciertas alteraciones cromosómicas, especialmente con el síndrome de Down y el síndrome de Di George (46). La hipoplasia tímica es también más común en casos de cardiopatías estructurales, como las conotruncales (Tetralogía de Fallot, tronco arterioso, transposición de grandes vasos, etc.) (47).

Fracción de acortamiento ventricular

Estima el acortamiento del ventrículo cardíaco tanto en sístole como en diástole. Esta fracción parece estar incrementada en los fetos con trisomía 21 (48).

Arteria hepática

La arteria hepática es rama del tronco celíaco y proporciona un 10 % del aporte sanguíneo al hígado fetal. Tiene la capacidad de responder ante situaciones de estrés intrauterino generadoras de hipoxia, mediante vasodilatación y aumento de perfusión. El incremento observado mediante estudio *doppler* en su velocidad sistólica pico y la disminución de su índice de pulsatilidad están presentes hasta en un 75 % de los fetos con trisomía 21, frente a un 7 % en fetos euploides (49).

Persistencia de la vena umbilical derecha

Consiste en la obliteración de la vena umbilical izquierda durante el desarrollo embrionario y la persistencia de la derecha. Es la anomalía venosa más detectada prenatalmente. Su etiología es desconocida, pero se ha relacionado con fenómenos tromboembólicos. Habitualmente cursa con drenaje intrahepático (95 %) y constituye un hallazgo asociado a cromosomopatías como la trisomía 18 y a otras anomalías estructurales (50, 51).

Ángulo de la cresta ilíaca

Este ángulo parece estar aumentado en fetos con síndrome de Down, tanto en la evaluación ecográfica axial como coronal. Un ángulo de la cadera mayor de 90° en corte axial y de 60° en coronal está presente en 37 % de los fetos con trisomía 21 y en solo 12 % de los fetos euploides (52).

La utilidad clínica de estos nuevos marcadores continúa en discusión; así como la indicación de su determinación sistemática en la población general. Sin embargo, es innegable que la incorporación de nuevos datos ecográficos en el estudio del feto en

desarrollo contribuirá a la mejora en el diagnóstico y abordaje de los defectos cuando estos están presentes (53).

Con fines estrictamente académicos, se presenta un resumen que persigue condensar los principales marcadores ecográficos de cromosopatías descritos en la actualidad, que cuentan con mejor valor predictivo y cociente de probabilidad positivos. Asimismo, incluye algunos marcadores recomendados en la evaluación ecográfica integral del primer trimestre, que se consideran indispensables de reportar durante la exploración de semana 11-14. Los mismos, forman parte del estudio ecográfico temprano estandarizado en la Unidad de Perinatología del Hospital Universitario de Caracas; optimizando así la detección precoz de anomalías cromosómicas y estructurales fetales, de pronóstico perinatal adverso, por encima del 97 %, con una tasa de falsos positivos inferior al 5 % (Tabla 2).

En el mismo orden de ideas, la utilización de la ecografía como instrumento fundamental para la identificación de pacientes fetales con riesgo de aneuploidías, pasa por familiarizarse con su técnica de exploración y significado, empleando primeramente aquellos que han demostrado su mejor correlación con los defectos cromosómicos,

como la translucencia nual. Otros marcadores con menor peso específico y menores cocientes de probabilidad deben ser tenidos en cuenta durante la exploración, su uso universal dependerá de la experiencia del equipo, de las necesidades particulares de cada caso y de los protocolos aplicados en cada unidad de diagnóstico prenatal.

CONCLUSIÓN

Las herramientas de las que se dispone hoy en día para el cribado de cromosopatías pasan por ofrecer a la gestante el mejor test de cribado disponible. Desde el punto de vista del diagnóstico prenatal, el empleo de marcadores ecográficos de defectos cromosómicos constituye un buen método en la selección de pacientes de alto riesgo, discriminando así de manera más efectiva aquellas pacientes que se beneficiarán de una prueba diagnóstica invasiva, como la biopsia de vellosidades coriales, la amniocentesis o cordocentesis, en función de la edad gestacional.

El test de ADN fetal ha llegado para quedarse, como herramienta de tamizaje de muy alta sensibilidad y especificidad; sin embargo, requiere mejorar su costo-operatividad a fin de garantizar una aplicación masiva en la población general, como estrategia de pesquisa universal.

Tabla 2. Principales marcadores ecográficos de primer trimestre descritos en la actualidad

Dato anatómico	Plano de evaluación	Normal	Anormal	Asociado a	Descrito por
Translucencia nual (TN)	Corte medio sagital de calota y tórax fetal que ocupe el 75% de la pantalla	Ecogenicidad situada en la región posterior del cuello fetal, entre la piel y el tejido que recubre la columna cervical; ésta medida es dependiente la longitud cráneo rabadilla (LCR)	Alterada cuando la medida de TN es mayor al p95 para la LCR. TN > 2,1 mm para la LCR de 45 mm TN > 2,7 mm para la LCR de 84 mm TN mayor a 3,5 mm para cualquier LCR.	75 % Anomalías cromosómicas: •50 % Trisomía 21 •25 % Trisomía 13 y 18 •10 % Monosomía X •5 % Triploidias •10 % otras cromosopatías 50 % Defectos cardíacos Muerte fetal Infección fetal Anemia fetal Defectos del SNC Defectos esqueléticos Síndromes genéticos	Nicolaides y cols. (15)
					

Tabla 2. Principales marcadores ecográficos de primer trimestre descritos en la actualidad

Dato anatómico	Plano de evaluación	Normal	Anormal	Asociado a	Descrito por
<p>Translucencia intracraneana</p> 	<p>Corte medio sagital de calota y tórax fetal que ocupe el 75% de la pantalla</p>	<p>Presente; aumenta de 1,5 mm con una LCR de 45 mm a 2,5 mm con una LCR de 84 mm.</p>	<p>Ausente</p> <p>Aumentada</p>	<p>Espina bífida abierta</p> <p>Defectos de fosa posterior</p>	<p>Adiego y cols. (54), 2020</p>
<p>Hueso nasal (HN)</p> 	<p>Corte medio sagital del perfil fetal, mostrando la frente, nariz, labios y mentón.</p> <p>El hueso nasal debe ser visible y más brillante que la piel que lo recubre.</p> <p>Deben identificarse tres líneas: la más superior que representa la piel, luego una línea más gruesa y ecogénica que representa el hueso nasal y la tercera más superior y frente al hueso que es la punta de la nariz</p>	<p>Presente</p>	<p>Ausente o con Ecogenicidad menor a la de la piel</p>	<p>Anomalías cromosómicas</p> <ul style="list-style-type: none"> •60 % a 70 % Trisomía 21 •50 % Trisomía 18 •40 % Trisomía 13 <p>1 % a 3 % de los fetos euploides caucásicos y 10 % de fetos Afrocaribeños</p>	<p>Nicolaides y cols. (15), 2004</p>
<p>Longitud del maxilar superior</p> 	<p>Corte de perfil fetal para medir su longitud anteroposterior</p>	<p>Aumenta de forma lineal con la gestación aproximadamente 0,1 mm por cada milímetro que aumenta la LCR</p>	<p>Longitud del maxilar significativamente menor que la mediana normal para la LCR en 0,7 mm</p>	<p>25 % Trisomía 21</p>	<p>Nicolaides y cols. (15), 2004</p>
<p>Ángulo frontomaxilar</p> 	<p>Corte medio sagital de calota fetal, ángulo formado por el cruce de una línea a lo largo de la superficie superior del paladar y otra línea que vaya por la superficie externa del hueso frontal</p>	<p>65 - 85°</p>	<p>Mayor de 90°</p>	<p>65 % Trisomía 21</p> <p>5 % Fetos euploides</p>	<p>Borestein y cols. (55), 2008</p>
<p>Ángulo facial inferior</p> 	<p>Corte medio sagital de calota fetal, ángulo formado por el cruce de una línea trazada a nivel del borde inferior del hueso frontal ortogonal a la parte vertical de la frente, y una línea que une la punta del mentón y el borde anterior del labio más protruido.</p>	<p>65°</p>	<p><50°</p>	<p>Retrognatia</p> <p>Micrognatia</p>	<p>Rotten y cols. (56), 2002</p>

Tabla 2. Principales marcadores ecográficos de primer trimestre descritos en la actualidad

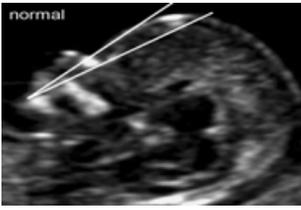
Dato anatómico	Plano de evaluación	Normal	Anormal	Asociado a	Descrito por
<p>Ángulo maxilar nasion mandibular</p> 	<p>Corte medio sagital de calota fetal, ángulo formado por el cruce entre la línea maxilar-nasion y la línea mandibular-nasion.</p> <p>El nasion se define como el punto más anterior de la intersección del hueso frontal y nasal</p>	1,84° - 6,50°	<1,84°	Retrognatia Micrognatia	Ji y cols. (57), 2021
<p>Polo cefálico</p> 	<p>Corte axial de calota fetal</p>	<p>Forma ovalada, simétrica Osificación homogénea</p>	<p>Ausencia de huesos del cráneo, forma de limón o hipomineralización</p>	<p>Acrania Encefalocele Displasia esquelética Espina bífida</p>	Nykänen y cols. (58), 2017
<p>Índice mesencéfalo/FALX</p> 	<p>Corte medio sagital de calota fetal, se trazan 2 líneas: una situada entre la porción posterior del borde superior del esfenoides y el borde entre el mesencéfalo hipoeogénico y la hoz ecogénica, (línea que corresponde al diámetro máximo del mesencéfalo); la otra línea se traza desde la unión del borde del mesencéfalo con la hoz del cerebro.</p>	<p>ÍNDICE MESENCÉFALO/FALX Menor a 1</p>	<p>ÍNDICE MESENCÉFALO/FALX mayor a 1</p>	<p>Agenesia completa del cuerpo caloso</p>	Lachmann y cols. (59), 2012
<p>Relación entre la longitud media del Plexo Coroides (PC) y Diámetro Occipito-Frontal (DOF). Signo del cerebro seco</p> 	<p>Corte axial de calota fetal en un plano que muestre tanto los plexos coroides como el ventrículo lateral. Los plexos se miden en dirección AP a lo largo de su diámetro mayor, utilizando la media de ambos. DOF de borde externo a borde externo del cráneo</p>	<p>Relación PC / DOF menor a 0,662</p>	<p>Relación PC/ DOF mayor a 0,662</p>	<p>Espina bífida abierta</p>	Chaoui y cols. (60), 2019

Tabla 2. Principales marcadores ecográficos de primer trimestre descritos en la actualidad

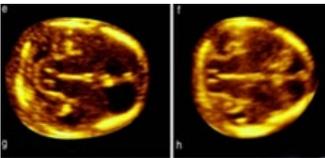
Dato anatómico	Plano de evaluación	Normal	Anormal	Asociado a	Descrito por
Signo de alas de mariposa 	Corte axial de calota fetal	Ventrículos laterales ocupados por los plexos coroideos, hemisferios cerebrales simétricos y separados por una línea completa, no interrumpida	Cavidad monoventricular	Holoprosencefalia alobar	Sepulveda y cols. (61), 2004
Signo del Choque o Crash Sign 	Corte axial de calota fetal, donde se observen el mesencéfalo y el 4to ventrículo	El mesencéfalo se localiza posterior en el cerebro, por debajo del tálamo	El mesencéfalo se asienta directamente contra el hueso occipital	Espina bífida abierta	Ushakov y cols. (62), 2019
Línea media 	Corte axial de calota fetal	Presente	Ausente	Holoprosencefalia	Sepulveda y cols. (61), 2004 ISUOG (58), 2017
Triángulo Retronasal 	Corte coronal de cara fetal	Tres líneas ecogénicas formadas por los procesos frontales del maxilar y por el paladar primario en la región central de la cara y ambos huesos nasales	Triángulo retronasal anormal o con solución de continuidad en sus estructuras	Labio y/o paladar hendido	Sepulveda y cols. (63), 2009
GAP Maxilar 	Corte medio sagital de cara fetal	Maxilar sin solución de continuidad	Brecha maxilar	Labio y/o paladar hendido	Chaoui y cols. (64), 2015

Tabla 2. Principales marcadores ecográficos de primer trimestre descritos en la actualidad

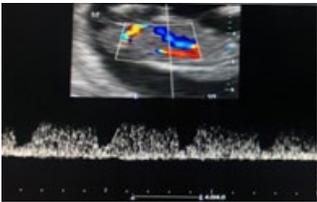
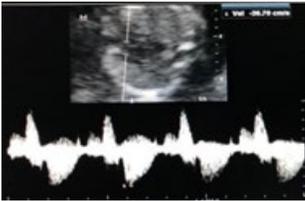
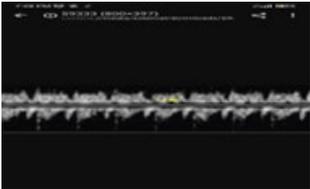
Dato anatómico	Plano de evaluación	Normal	Anormal	Asociado a	Descrito por
<p>GAP Mandibular</p> 	Corte coronal de cara fetal	Visualización del espacio entre los dos cuerpos laterales de la mandíbula. Aumenta de forma lineal aprox. desde una mediana de 1,9 mm en una LCR de 45 mm a 3,2 mm en una LCR de 84 mm	Ausencia del espacio mandibular	Micrognatia Trisomía 13 y 18 Malformación de Pierre-Robin Triploidia	Sepulveda y cols. (65), 2012
<p>Ductus Venoso</p> 	Corte medio sagital de tórax y abdomen fetal con la columna en posición posterior que ocupe el 75% de la pantalla. Se usa el <i>doppler</i> color para mostrar la vena umbilical, el ductus venoso y el corazón. La ventana del doppler pulsado se sitúa en la zona de <i>aliasing</i> .	Trifásico anterógrado Onda "a" positiva o ausente	Onda "a" en reversa	Anomalías cromosómicas: •80 % DVAR son normales •3 % fetos euploides •65 % Trisomía 21 •55 % Trisomía 13 y 18 Cardiopatías mayores 10 % de muerte fetal y mortalidad perinatal precoz	Nicolaidis y cols. (15), 2004
<p>Regurgitación Tricúspidea</p> 	Vista apical del corte de cuatro cámaras del corazón que ocupe el 75% de la pantalla. Ventana del doppler pulsado situada en la válvula tricúspide.	No hay regurgitación en sístole o ésta es menor de 60 cm/seg	Regurgitación durante la mitad de la sístole al menos, y con una velocidad de más de 60 cm/seg	Anomalías cromosómicas: •1 % fetos euploides •55 % Trisomía 21 •30 % Trisomía 13 y 18 Defectos cardíacos mayores Mortalidad perinatal precoz	Nicolaidis y cols. (15), 2004
<p>Flujo de las venas pulmonares</p> 	Corte axial de cuatro cámaras cardíaco donde se utiliza el <i>doppler</i> pulsado en la vena pulmonar superior derecha	Flujo trifásico anterógrado	Onda "a" en reversa del flujo venoso de la pulmonar	86 % Cardiopatía congénita: •Canal AV •Coartación de la aorta •Arco aórtico interrumpido •CIV •Hipoplasia del ventrículo izquierdo •Atresia tricúspide •Miocardiopatía dilatada	Schenone y cols. (66), 2015

Tabla 2. Principales marcadores ecográficos de primer trimestre descritos en la actualidad

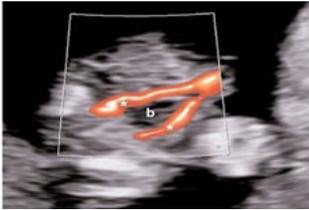
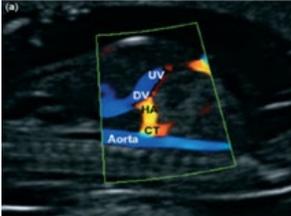
Dato anatómico	Plano de evaluación	Normal	Anormal	Asociado a	Descrito por
<p>Corazón</p> 	Corte axial de tórax fetal	<p>Actividad cardíaca regular, 150- 170 lpm</p> <p>Situs cardíaco: Ápice apuntando a la izquierda, estómago del lado izquierdo</p> <p>Tamaño y posición: ocupa 1/3 del tórax, ubicado en línea media (2/3 del corazón a su izquierda)</p> <p>4 Cámaras balanceadas</p> <p>3 Vasos/Arcos: signo en V, arcos equilibrados</p>	<p>Actividad cardíaca irregular menor de 110 o mayor de 170 lpm</p> <p>Situs cardíaco: Ápice no apuntando a la izquierda, estómago no del lado izquierdo</p> <p>Tamaño y posición: no ocupa 1/3 del tórax, ubicado por fuera de línea media (no están 2/3 del corazón a su izquierda)</p> <p>4 Cámaras desbalanceadas</p> <p>3 Vasos/Arcos: Ausencia de signo en V, arcos no equilibrados</p>	<p>Taquicardia T13 y XO</p> <p>Bradicardia T18 y XX</p> <p>Isomerismo</p> <p>Hernia diafragmática</p> <p>Hipoplasia de corazón derecho/izquierdo</p> <p>Ectopia cordis</p> <p>Estenosis/ Atresia valvular</p> <p>Defecto septal AV</p> <p>Anomalías conotruncales</p> <p>Estenosis/ Atresia valvular</p>	<p>Asociación Mundial de Medicina Perinatal (WAPM) y Fundación de Medicina Perinatal (PMF) (37), 2022</p>
<p>Arteria Mesentérica Superior</p> 	Corte medio sagital del feto, con ampliación de la imagen hasta que el tórax y abdomen ocupen toda la pantalla. Mapeo del flujo con doppler color	Curso descendente (caudal)	Curso recto o ascendente (cefálico)	<p>Curso recto: Onfalocele/gastrosquisis</p> <p>Curso ascendente: Hernia diafragmática congénita</p>	Lakshmy y cols. (67), 2017
<p>Arteria Umbilical Única</p> 	Corte axial de abdomen inferior fetal donde se visualice la vejiga, y utilizando doppler color	Deben visualizarse mediante doppler color, a ambos lados de la vejiga y en continuidad con la inserción del cordón umbilical.	Ausencia de uno de los vasos	<p>3 % Euploides</p> <p>80 % Trisomía 18</p> <p>Eventos perinatales adversos</p> <p>Crecimiento fetal restringido</p>	Nicolaides y cols. (15), 2004
<p>Vejiga Urinaria</p> 	Corte medio sagital de abdomen fetal. Se mide el diámetro sagital de la vejiga, desde su borde superior hasta su borde inferior	Medida de la vejiga menor de 7mm en primer trimestre	Megavejiga: medida de la vejiga urinaria mayor a 7mm	<p>•7-15 mm: 20 % T13</p> <p>-T18 / 90 % son fetos Euploides (resolución espontánea)</p> <p>•>15 mm: 10 % T13</p> <p>-T18 / Euploides por uropatía obstructiva</p>	Liao y cols. (42), 2003

Tabla 2. Principales marcadores ecográficos de primer trimestre descritos en la actualidad

Dato anatómico	Plano de evaluación	Normal	Anormal	Asociado a	Descrito por
Tracto gastrointestinal y pared abdominal 	Corte axial de abdomen fetal /Sagital de abdomen fetal	Estómago: forma redonda, anecoica, en el lado izquierdo Inserción del cordón: Sin protrusión intestinal	Ausente, reducido Protrusión intestinal libre Protrusión intestinal con cubierta que mide más de 7mm, presente más allá de las 12 semanas o conteniendo otros órganos como el hígado Cordón corto	Hernia diafrágica Atresia esofágica Atresia duodenal Gastrosquisis Onfalocele Anomalías del tallo corporal	Asociación mundial de Medicina Perinatal (WAPM) y Fundación de Medicina Perinatal (PMF). (37), 2022
Arteria Hepática 	Corte sagital media ventral derecha del tronco fetal con ampliación de la imagen de tórax y abdomen fetal ocupen la pantalla completa, se activa el mapa de flujo color para demostrar la vena umbilical, el conducto venoso, la aorta descendente y la arteria hepática, el volumen de muestra del doppler pulsado se coloca en 2 mm a modo de incluir el conducto venoso como la parte superior adyacente de la arteria hepática (para garantizar que se muestree este vaso en lugar del tronco celiaco) y luego se redujo a 1,0 mm para incluir sólo la arteria hepática, ángulo de Insonación <30, velocidad de barrido de 2-3 cm/sg, PRF baja para evaluar mejor el PSV y el IP.	Velocidad sistólica máxima menor 20 cm/segundo o < p95 e índice de pulsatilidad mayor a 2	Velocidad sistólica máxima (PSV): mayor a 20 cm/segundo e índice de pulsatilidad (IP) menor a 2	Trisomía 21 (80 %)	Zvanca M y cols. (49)

Elaborado por: Acosta C, Fuentes M, Jordán O, Straker R, Paredes Y, Prada A, Quijada B, Villegas C, Márquez D. Unidad de Perinatología. Hospital Universitario de Caracas. 2022

CONFLICTO DE INTERÉS: no se declaran conflictos de interés por los autores.

REFERENCIAS

- Nicolaides K. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011; 31(1):7-15. DOI: 10.1002/pd.2637.
- Sonek J, Kagan K, Nicolaidis K. Inverted Pyramid of Care. *Clin Lab Med.* 2016; 36(2):305-17. DOI: 10.1016/j.cll.2016.01.009.
- Spencer K, Bindra R, Nix A, Heath V, Nicolaidis K. Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22(2):142-8. DOI: 10.1002/uog.186.

4. Papageorghiou AT, Avgidou K, Spencer K, Nix B, Nicolaides KH. Sonographic screening for trisomy 13 at 11 to 13(+6) weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194(2):397-401. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.08.010.
5. Snijders R, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides K. 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(9125):343-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)11280-6.
6. Nicolaides K. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther*. 2011; 29(3):183-96. DOI: 10.1159/000324320.
7. Pérez Wulff J, Márquez D, Díaz R, Di Muro J, González F, Fernández R, *et al*. ADN fetal en sangre materna. *Rev Latin Perinat* [Internet] 2016 [consultado 5 de octubre de 2022]; 19 (2): 95-100. Disponible en: https://kipdf.com/adn-fetal-en-sangre-materna_5ae818767f8b9a7a278b4591.html
8. American College of Obstetricians, Gynecologists Committee on Genetics, Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2012. 120 (1): 1532-4. DOI: 10.1097/01.AOG.0000423819.85283.f4.
9. Norwitz ER, Levy B. Noninvasive prenatal testing: the future is now. *Rev Obstet Gynecol*. 2013;6(2):48-62. DOI: 10.3909/riog0201.
10. Salomon L, Alfirevic Z, Bilardo C, Chalouhi G, Ghi T, Kagan K, *et al*. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41(2): 102–113. DOI: 10.1002/uog.12342.
11. Wright D, Kagan K, Molina F, Gazzoni A, Nicolaides K. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31(4):376-83. DOI: 10.1002/uog.5299.
12. Nicolaides K, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992; 304(6831):867-9. DOI: 10.1136/bmj.304.6831.867.
13. Nicolaides K, Brizot M, Snijders R. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994; 101(9):782-6. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1994.tb11946.x.
14. Cicero S, Sacchini C, Rembouskos G, Nicolaides KH. Sonographic markers of fetal aneuploidy a review. *Placenta*. 2003; 24 (Suppl. B:S):88-98. DOI: 10.1016/s0143-4004(03)00141-3.
15. Nicolaides K. The 11–13 + 6 Weeks Scan. London: Fetal Medicine Foundation [Internet]. 2004 [consultado 4 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.fetalmedicine.com/fmf/FMF-English.pdf>
16. Szabo J, Cellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy 21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet*. 1990, 336:1133. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92614-n.
17. Rossi C, Prefumo F. Accuracy of Ultrasonography at 11–14 Weeks of Gestation for Detection of Fetal Structural Anomalies A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(6):1160–7. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000015.
18. Souka A, Pilalis A, Kavalakis Y, Kosmas Y, Antsaklis P, Antsaklis A. Assessment of fetal anatomy at the 11–14-week ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 24(7): 730–4. DOI: 10.1002/uog.1775.
19. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: Results and estimation of the potential impact of individual risk-oriented two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 25(3):221-6. DOI: 10.1002/uog.1860.
20. Araujo-Vargas K, León-Villavicencio L, Di Muro J. Translucencia nuchal: una perspectiva de revisión actualizada. *ReVUM* [Internet]. 2021 [consultado 5 octubre 2022]; 1(1): 35-41. Disponible en: https://avum.org/wp-content/uploads/2022/09/7RL_2021_11.pdf
21. Maiz N, Valencia C, Kagan K, Wright D, Nicolaides K. 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): 512–7. DOI: 10.1002/uog.6330.
22. Kagan K, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides K. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33(3): 259–64. DOI:10.1002/uog.6318.
23. Kagan K, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides K. 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(1): 18–22. DOI: 10.1002/uog.6264.
24. Cuckle HS, Malone FD, Wright D, Porter TF, Nyberg DA, Comstock CH, *et al*. Contingent screening for Down Syndrome-results from de FASTER trial. *Prenat Diagn*. 2008; 28(2):89-94. DOI: 10.1002/pd.1913.
25. Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, Hantoushzadeh

- S, Eslamian L, Marsoosi V, *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 β -hCG and PAPP-A: A 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39(5):528-34. DOI: 10.1002/uog.10051.
26. Muñoz-Cortés M, Arigita M, Falguera G, Seres A, Guix D, Baldrich E, *et al.* Contingent screening for Down syndrome completed in the first trimester: A multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39(4):396-400. DOI: 10.1002/uog.9075.
 27. Papaioannou GI, Syngelaki A, Poon LC, Ross JA, Nicolaides KH. Normal ranges of embryonic length, embryonic heart rate, gestational sac diameter and yolk sac diameter at 6-10 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2010; 28(4):207-19. DOI: 10.1159/000319589.
 28. Hyett J, Snijders R, Montenegro N. Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 1996. 7(4):239-44. DOI:10.1046/j.1469-0705.1996.07040239.x.
 29. Kashyap N, Khanna S, Verma S, Kashyap A. Absence of one nasal bone is better detected in transverse scans as a missing limb of inverted "V" sign. Volume58, IssueS1 Supplement: Abstracts of the 31st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 15-17 October 2021, Virtual. DOI: org/10.1002/uog.24454.
 30. Chen M, Yang X, Leung TY, Sahota DS, Fung TY, Chan LW, *et al.* Study on the applicability of frontomaxillary facial angle in the first-trimester trisomy 21 fetuses in Chinese population. *Prenat Diagn.* 20; 29(12):1141-44. DOI: 10.1002/pd.2377.
 31. Alphonse J, Cox J, Clarke J, Robinson C, Schluter P. Frontomaxillary Facial Angle Measurement at 11-14 Weeks: Assessment of Interobserver and Intraobserver Agreement in 2D and 3D Imaging. *Fetal Diagn Ther* 2013; 34:90-5. DOI: 10.1159/000350700.
 32. Illa M, Mula R, Arigita M, Grande M, Gonce A, Borobio V, *et al.* Likelihood Ratios to Apply for Nasal Bone, Ductus Venosus and Tricuspid Flow at the 11-13 Weeks' Scan in Down Syndrome Screening. *Fetal Diagn Ther* 2013; 34(2):116-20. DOI: 10.1159/000351854.
 33. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis J. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189 (5):1330-5. DOI: [https://DOI.org/10.1067/S0002-9378\(03\)00645-8](https://doi.org/10.1067/S0002-9378(03)00645-8).
 34. Molina F, Avgidou K, Karl O, Poggi S, Nicolaides K. Cystic Hygromas, Nuchal Edema, and Nuchal Translucency at 11-14 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol* 2006; 107(3):678-683. DOI: 10.1097/01.AOG.0000201979.23031.32.
 35. Souka A, Von-Kaisenberg C, Hyett J, Sonek J, Nicolaides K. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(4):1005-21. DOI:10.1016/j.ajog.2004.12.093.
 36. Gómez A, Prieto MA, Cid MJ, López MJ, Ávila S, Repolles M. Cribado contingente para la detección de trisomía 21 en el primer trimestre de la gestación mediante marcadores ecográficos de segunda línea. *Prog Obstet Ginecol.* 2013; 56(3):129-34. DOI: 10.1016/j.pog.2012.07.002.
 37. Volpe N, Sen C, Turan S, Sepulveda W, Khalil A, Rolnik D, *et al.* First trimester examination of fetal anatomy: clinical practice guideline by the World Association of Perinatal Medicine (WAPM) and the Perinatal Medicine Foundation (PMF). *Perinat J.* 2022; 30(2):87-102. DOI:10.2399/prn.22.0302001.
 38. Hyett J, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaides K. Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996; 7(4):245-50. DOI:10.1046/j.1469-0705.1996.07040245.x.
 39. Petousis S, Sotiriadis A, Margioulas-Siarkou C, Tsakiridis I, Christidis P, Kyriakakis M, *et al.* Detection of structural abnormalities in fetuses with normal karyotype at 11-13 weeks using the anatomic examination protocol of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33:2581-7. DOI: 10.1080/14767058.2018.1555807.
 40. AIUM practice parameter for the performance of detailed diagnostic obstetric ultrasound examinations between 12 weeks 0 days and 13 weeks 6 days. *J Ultrasound Med* 2021; 40:E1-16. DOI: 10.1002/jum.15477.
 41. Von Kaisenberg C, Brand-Saberi B, Christ B, Vallian S, Farzaneh F, Nicolaides K. Collagen type VI gene expression in the skin of trisomy 21 fetuses. *Obstet Gynecol.* 1998; 91(3):319-323. DOI: 10.1016/s0029-7844(97)00697-2.
 42. Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:338-41. DOI: 10.1002/uog.81.
 43. Rembouskos G, Passamonti U, De Robertis V, Tempesta A, Campobasso G, Volpe G, *et al.* Aberrant right subclavian artery (ARSA) in unselected population at first and second trimester ultrasonography. *Prenat Diagn.* 2012 Oct;32(10):968-75. DOI: 10.1002/pd.3942.

44. Chaoui R, Rake A, Heling KS. Aortic arch with four vessels: aberrant right subclavian artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(1):115-7. DOI: 10.1002/uog.5240.
45. Chaoui R, Heling KS, Sarioglu N, Schwabe M, Dankof A, Bollmann R. Aberrant right subclavian artery as a new cardiac sign in second and third trimester fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(1):257-63. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.06.080.
46. Chaoui R, Heling KS, López AS, Thiel G, Karl K. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(4):397-403. DOI: 10.1002/uog.8952.
47. De León-Luis J, Santolaya J, Gámez F, Pintado P, Pérez R, Ortiz-Quintana L. Sonographic thymic measurements in Down syndrome fetuses. *Prenat Diagn.* 2011; 24. DOI: 10.1002/pd.2783.
48. Calda P, Brestak M, Tomek V, Ostadal B, Sonek J. Left ventricle shortening fraction: a comparison between euploid and trisomy 21 fetuses in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2010; 30(4):368-71. DOI: 10.1002/pd.2500.
49. Zvanca M, Gielchinsky Y, Abdeljawad F, Bilardo CM, Nicolaides KH. Hepatic artery Doppler in trisomy 21 and euploid fetuses at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011; 31(1):22-7. DOI: 10.1002/pd.2664.
50. Martínez R, Gámez F, de León-Luis J, Suárez G, Sánchez P, Orizales C. Perinatal outcomes after prenatal ultrasound diagnosis of persistence of right umbilical vein. *Ginecol Obstet Mex.* 2012; 80(2):73-8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.019.
51. Weichert J, Hartge D, Germer U, Axt-Flidner R, Gembruch U. Persistent right umbilical vein: a prenatal condition worth mentioning? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(5):543-8. DOI: 10.1002/uog.7764.
52. Lee W, Balasubramaniam M, Yeo L, Hassan SS, Gotsch F, Kusanovic JP, *et al.* Iliac crest angle: a novel sonographic parameter for the prediction of Down syndrome risk during the second trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 35(2):163-71. DOI: 10.1002/uog.7477.
53. AIUM-ACR-ACOG-SMFM-SRU practice parameter for the performance of standard diagnostic obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 2018; 37:E13-24. DOI: 10.1002/jum.14831.
54. Adiego B, Illescas T, Martínez-Ten P, Bermejo C, Perez-Pedregosa J, Wong AE, *et al.* Intracranial translucency at 11-13 weeks of gestation: prospective evaluation and reproducibility of measurements. *Prenat Diagn.* 2012 Mar;32(3):259-63. DOI: 10.1002/pd.2944.
55. Borenstein M, Persico N, Dagklis T, Faros E, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 13 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Nov;30(6):819-23. DOI: 10.1002/uog.5135.
56. Rotten D, Levallant JM, Martinez H, Ducou le Pointe H, Vicaut E. The fetal mandible: a 2D and 3D sonographic approach to the diagnosis of retrognathia and micrognathia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Feb;19(2):122-30. DOI: 10.1046/j.0960-7692.2001.00622.x.
57. Ji C, Jiang X, Yin L, Deng X, Yang Z, Pan Q, *et al.* Ultrasonographic study of fetal facial profile markers during the first trimester. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021 Apr 24;21(1):324. DOI: 10.1186/s12884-021-03813-6.
58. Nykänen M, Vehviläinen-Julkunen K, Klemetti R. The expectations of antenatal screening and experiences of the first-trimester screening scan. *Midwifery.* 2017 Apr;47:15-21. DOI: 10.1016/j.midw.2017.02.004.
59. Lachmann R, Sodre D, Barmpas M, Akolekar R, Nicolaides KH. Midbrain and falx in fetuses with absent corpus callosum at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):41-6. DOI: 10.1159/000339943.
60. Chaoui R, Benoit B, Entezami M, Frenzel W, Heling KS, Ladendorf B, *et al.* Ratio of fetal choroid plexus to head size: simple sonographic marker of open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Jan;55(1):81-86. DOI: 10.1002/uog.20856.
61. Sepulveda W, Dezerega V, Be C. First-trimester sonographic diagnosis of holoprosencephaly: value of the "butterfly" sign. *J Ultrasound Med.* 2004 Jun;23(6):761-5; quiz 766-7. DOI: 10.7863/jum.2004.23.6.761.
62. Ushakov F, Sacco A, Andreeva E, Tudorache S, Everett T, David AL, *et al.* Crash sign: new first-trimester sonographic marker of spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Dec;54(6):740-745. DOI: 10.1002/uog.20285.
63. Sepulveda W, Wong AE, Martínez-Ten P, Perez-Pedregosa J. Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jan;35(1):7-13. DOI: 10.1002/uog.7484.
64. Chaoui R, Orosz G, Heling KS, Sarut-Lopez A, Nicolaides KH. Maxillary gap at 11-13 weeks' gestation: marker of cleft lip and palate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Dec;46(6):665-9. DOI: 10.1002/uog.15675.
65. Sepulveda W, Wong AE, Viñals F, Andreeva E, Adzehova N, Martínez-Ten P. Absent mandibular gap in the retronasal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Feb;39(2):152-6. DOI: 10.1002/uog.10121.

66. Schenone AL, Giugni G, Schenone MH, Díaz L, Bermúdez A, Majdalany D, *et al.* Evaluation of fetal pulmonary veins during early gestation by pulsed doppler ultrasound: A feasibility study. *J. Fetal Med.* 2015;2:27-32. DOI: 10.1007/s40556-015-0038-y.
67. Lakshmy RS, Agnees J, Rose N. The Upturned Superior Mesenteric Artery Sign for First-Trimester Detection of

Congenital Diaphragmatic Hernia and Omphalocele. *J Ultrasound Med.* 2017 Mar;36(3):583-592. DOI: 10.7863/ultra.16.04047.

Recibido: 28 de agosto de 2022
Aprobado: 10 de septiembre de 2022