

PROTOCOLO:

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LOS MARCADORES ECOGRÁFICOS DE SEGUNDO TRIMESTRE

Sección de Ecografía y Diagnóstico Prenatal. Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los **marcadores ecográficos** o también llamados “**soft markers**” son variantes de la normalidad que por sí mismos no representan una malformación fetal, pero que se hallan más frecuentemente en fetos afectados de anomalías cromosómicas que en fetos normales.

El **uso** de algunos **marcadores ecográficos** **presenta consenso clínico de recomendación** mientras que existen otros marcadores que a pesar de haberse descrito hace ya años no han aportado suficiente evidencia científica para que su uso pueda ser estandarizado en la práctica clínica habitual.

Marcadores ecográficos de uso estandarizado	Marcadores ecográficos de uso no estandarizado
<ul style="list-style-type: none"> • Pliegue nucal • Foco hiperecogénico intracardiaco • Hiperrefringencia intestinal • Ectasia piélica renal • Fémur/Húmero corto • Quistes de plexo coroideo • Arteria umbilical única • ARSA • Ventriculomegalia • Hueso nasal ausente o hipoplásico 	<ul style="list-style-type: none"> • Ángulo ilíaco • Clinodactilia • Sandal gap • Fusión tardía del amnios y corion • Hipoplasia de la falange media del 5º dedo • Masas quísticas del cordón umbilical • Varices de la vena umbilical • Persistencia vena umbilical derecha

Por lo tanto, en todas las exploraciones ecográficas de segundo trimestre llevadas a cabo en nuestro centro se deberán buscar los marcadores ecográficos con uso clínico estandarizado y actuar acorde a como se propone a continuación en cada caso.



Es importante recordar que ante el **hallazgo de la presencia de un marcador** ecográfico se deberá realizar una **exploración morfológica exhaustiva** con el **objetivo de diagnosticar la presencia de otros marcadores** así como de **malformaciones fetales asociadas**.

En las **gestantes que dispongan de un estudio de ADNif realizado previamente** y sea de **bajo riesgo**, dado el alto valor predictivo negativo que esta prueba aporta, no se aplicarán los marcadores que comentaremos a continuación para reevaluar el riesgo para T21, T13 y T18.

MARCADORES ECOGRÁFICOS DE USO ESTANDARIZADO

FOCO HIPERECOGÉNICO INTRACARDÍACO

Se diagnostica en el corte de cuatro cámaras cardíaco y se define como la presencia de una pequeña estructura intracardíaca, única o múltiple, que tiene una ecogenicidad similar o mayor a la del hueso (25).

Se localizan en el interior de los ventrículos cerca de los músculos papilares y cuerdas tendinosas y, durante el ciclo cardíaco, se mueven de manera sincrónica con las valvas de las válvulas aurículo-ventriculares. No muestran flujo al Doppler color y suelen medir entre 1-6mm.

Su forma de presentación más frecuente es el **foco hiperecogénico aislado** en el **ventrículo izquierdo** (95%). En la mayoría de los casos son unilaterales (98%) pero pueden ser múltiples o biventriculares (7%) (4, 6, 10, 25).

No se debe confundir con la presencia de calcificaciones difusas a lo largo de todo el miocardio que es una entidad muy infrecuente y traduce disfunción miocárdica.

Se encuentra presente en el 25% de los fetos con trisomías (en el 21-28% de los fetos con síndrome de Down y en el 29% de los fetos con trisomía 13 (1, 24)) mientras que únicamente se evidencia entre el 3-5% de los fetos sanos.

La presencia de un foco hiperrefringente cardíaco aislado es más prevalente en los fetos asiáticos que en los no asiáticos por lo que tampoco en la población asiática es un marcador adecuado para la detección de fetos con trisomía 21 (2).

Es el marcador ecográfico de segundo trimestre menos eficiente para la detección de fetos afectados de trisomía 21.



CONDUCTA

- Si este marcador aparece **de forma aislada** en la exploración morfológica:
 - **no se procederá al recálculo de riesgo** (Likelihood ratio aislada 0.95) (Tabla 1),
 - **no** implicará la necesidad de **realizar ecocardiografía** (su hallazgo aislado no aumenta el riesgo de alteraciones estructurales a nivel cardíaco (6, 10)
 - **no** será necesario un control ecográfico adicional.

- Si este marcador **aparece asociado a otros marcadores**:
 - **se procederá a recalcular el riesgo obtenido en el cribado combinado de primer trimestre mediante nuestro programa SsdwLab.**
 - **si el nuevo riesgo para aneuploidía es $\geq 1:250$ se ofrecerá una técnica invasiva a la pareja.**

- **En ausencia de cribado combinado (pacientes con escaso control gestacional):**
 - se podrá calcular el riesgo para T21 a partir de la tabla para edad materna (Tabla 2) y modificar el riesgo con las likelihood ratio para los marcadores hallados (Excel localizado en unidad U o tabla 1) con el objetivo de obtener el nuevo riesgo.

PLIEGUE NUCAL ENGROSADO

La medición del pliegue nucal en la ecografía morfológica de segundo trimestre (alrededor de la semana 20) se realiza en un plano del cerebelo o suboccipitobregmático y la medida debe ser realizada desde la parte externa del hueso occipital hasta el borde externo de la piel. Se considera **patológico** cuando su valor es **igual o superior a 6 mm (1)**.

El pliegue nucal engrosado se asocia a un aumento de aneuploidías (predominantemente la trisomía 21), síndromes genéticos (p.ej. síndrome de Noonan), malformaciones fetales (cardiopatías) e infecciones congénitas (24).

De hecho, el pliegue nucal aumentado se halla en el 20-33% de los fetos con trisomía 21 y únicamente en el 0,5-2% de los fetos sanos (3, 24).



CONDUCTA

- Ante el hallazgo de un **pliegue nucal engrosado** en la exploración morfológica:
 - **procederemos a realizar el recálculo de riesgo para trisomía 21** a partir del resultado obtenido en el cribado combinado de primer trimestre mediante el uso de nuestro sistema SsdwLab. **Si el nuevo cálculo es igual o superior a 1:250 se ofrecerá realizar una técnica invasiva.**
- **En ausencia de cribado combinado (pacientes con escaso control gestacional):**
 - se podrá calcular el riesgo para T21 a partir de la tabla para edad materna (Tabla 2) y modificar el riesgo con las likelihood ratio para los marcadores hallados (Excel localizado en unidad U o tabla 1) con el objetivo de obtener el nuevo riesgo.
- Dado que **la presencia de un pliegue nucal engrosado se asocia a un aumento en el riesgo de malformaciones cardíacas e infecciones congénitas se indicará:**
 - **ecocardiografía fetal**
 - **serologías TORCH (parvovirus B19, citomegalovirus,..).**

INTESTINO ECOGÉNICO

Su diagnóstico consiste en la visualización de un intestino con ecogenicidad similar a la del hueso. Se presenta en 1 de cada 200 fetos durante el segundo trimestre aunque en ocasiones se puede evidenciar ya en el primer trimestre.

Su presencia en el segundo trimestre se halla asociado a un **incremento en el riesgo de alteraciones cromosómicas**: aneuploidías (trisomía 21,18 y 13) y triploidías. Sin embargo, también se ha visto asociada a **diversas patologías**: hemorragia intraamniótica, fibrosis quística, retraso de crecimiento intrauterino precoz severo, muerte perinatal e infección por citomegalovirus (6).

La presencia de hiperrefringencia intestinal en fetos afectos de trisomía 21 es del 13% al 21% mientras que en fetos sanos es del 1-2% (3,24). Por este motivo, siempre que detectemos este marcador buscaremos la presencia de otros así como la posible presencia de malformaciones u otros signos de infecciones intraútero.



CONDUCTA

- Ante su **hallazgo aislado**:
 - **realizar el recálculo de riesgo para trisomía 21** a partir del resultado obtenido en el cribado combinado de primer trimestre mediante nuestro sistema SsdwLab. **Si el nuevo cálculo es igual o superior a 1:250 se ofrecerá realizar una técnica invasiva.**
- **En ausencia de cribado combinado (pacientes con escaso control gestacional)**:
 - *calcular el riesgo para T21 a partir de la tabla para edad materna (Tabla 2) y modificar el riesgo con las likelihood ratio para los marcadores hallados (Excel localizado en unidad U o tabla 1) con el objetivo de obtener el nuevo riesgo.*
- Ante su **hallazgo aislado sin antecedente de metrorragia durante el embarazo ni realización de técnicas invasivas se procederá a:**
 - **un despistaje de infecciones perinatales (citomegalovirus y parvovirus B19),**
 - **valoración de despistaje de fibrosis quística**
 - **realizaremos un nuevo control ecográfico alrededor 28 semanas de gestación.**

ECTÁSIA PIÉLICA RENAL

Se diagnostica al realizar la medición de los diámetros anteroposteriores de ambas pelvis renales en un corte axial durante la exploración morfológica.

Se define ectasia piélica como la presencia de un **diámetro anteroposterior superior o igual a 4mm (6,32)** en el segundo trimestre.

Se diagnostican ectasias piélicas en el 1-3% de todos los fetos durante la ecografía morfológica (32). Entre el 10-25% de los fetos con síndrome de Down presentan ectasia piélica mientras que únicamente lo hacen el 2,6% de fetos sanos (7,8).

Las ectasias piélicas leves habitualmente se asocian a síndrome de Down mientras que las moderadas (7-10mm) y graves (>10mm) se asocian más a las trisomías 13 y 18.



CONDUCTA

➤ Ante su **hallazgo aislado**:

- **realizar el recálculo de riesgo para trisomía 21** a partir del resultado obtenido en el cribado combinado de primer trimestre mediante nuestro sistema SsdwLab. **Si el nuevo cálculo es igual o superior a 1:250 se ofrecerá realizar una técnica invasiva.**
- **programar un nuevo control ecográfico entre las 26-28 semanas** con el objetivo de valorar su evolución así como la posible aparición tardía de otras anomalías.

➤ **En ausencia de cribado combinado (pacientes con escaso control gestacional):**

- *calcular el riesgo para T21 a partir de la tabla para edad materna (Tabla 2) y modificar el riesgo con las likelihood ratio para los marcadores hallados (Excel localizado en unidad U o tabla 1) con el objetivo de obtener el nuevo riesgo.*

FÉMUR CORTO

Éste hallazgo se ve reflejado en la ecografía de segundo trimestre cuando se detecta una **longitud femoral inferior al percentil 5** al registrar las biometrías.

Los fetos afectados de síndrome de Down presentan un acortamiento de sus huesos largos en comparación con los fetos sanos y la longitud del húmero es la que más habitualmente suele verse afectada.

Cuando se detecta un **fémur corto** está indicado **explorar** también la longitud del **húmero** así como realizar una **exploración ecográfica** a fondo **en busca de otros marcadores de cromosomopatía**.

Es importante recordar que existe una variabilidad importante en la longitud de los huesos largos entre las diferentes etnias. Así pues, los fetos de madres asiáticas presentan una longitud femoral inferior a la de los fetos caucásicos y los de raza negra presentan una longitud femoral superior a la de los caucásicos.



El fémur corto se halla presente en el 41% de los fetos afectados de síndrome de Down mientras que únicamente un 5% de los fetos normales lo presentan. Por otro lado, el húmero corto se halla en el 33% de los fetos con trisomía 21 y sólo en el 1,5% de los fetos sanos (24, 33, 34).

Recientemente, se ha evidenciado que alrededor del **20% de los fetos diagnosticados de fémur corto en la ecografía morfológica** acaban siendo **PEG** (pequeño para edad gestacional) (33,34). Dado que los fetos PEG presentan un riesgo incrementado de mortalidad y morbilidad perinatal así como de alteraciones neurológicas y del desarrollo a largo plazo sería importante tener en cuenta dicha asociación.

CONDUCTA

- El **diagnóstico** de fémur y/o húmero corto se realizará a partir del uso de las tablas disponibles en “**fetaltest**” cuando su **medida sea inferior al p5**.
- **Ante el hallazgo de un fémur corto:**
 - **realizar la medida del resto de huesos largos** con el objetivo de valorar su medida.
 - **realizar control ecográfico en 4 semanas para descartar:**
 - **la presencia de alguna osteocondrodisplasia**
 - **la presencia de anomalías de aparición tardía.**
- **Ante el hallazgo de un fémur corto aislado:**
 - **proceder a realizar el recálculo de riesgo para trisomía 21** a partir del resultado obtenido en el cribado combinado de primer trimestre mediante nuestro sistema SsdwLab. **Si el nuevo cálculo es igual o superior a 1:250 se ofrecerá realizar una técnica invasiva.**
- **En ausencia de cribado combinado (pacientes con escaso control gestacional):**
 - **calcular el riesgo para T21** a partir de la tabla para edad materna (Tabla 2) y modificar el riesgo con las likelihood ratio para los marcadores hallados (Excel localizado en unidad U o tabla 1) con el objetivo de obtener el nuevo riesgo.



ARTERIA SUBCLAVIA DERECHA ABERRANTE (ARSA)

La arteria subclavia derecha aberrante (ARSA, aberrant right subclavian artery) se caracteriza por el origen anómalo de la arteria subclavia derecha que nace directamente desde el arco aórtico descendente y distal a la arteria subclavia izquierda.

La RSA se identifica, en condiciones normales, como una estructura vascular arterial que nace desde la aorta a nivel del corte de 3 vasos – tráquea (3VT) y sigue un trayecto anterior a la tráquea y al esófago hacia el brazo derecho. La ARSA nace de la porción más distal de la aorta a nivel del corte de 3VT, y se dirige hacia el brazo derecho por detrás de la tráquea siguiendo un trayecto rectilíneo desde el istmo aórtico. A la exploración Doppler color presenta un patrón arterial. El curso de este vaso aberrante puede causar un anillo vascular alrededor de la tráquea y el esófago.

Es la anomalía del arco aórtico más frecuente aunque su incidencia en población general es desconocida.

La presencia de un ARSA se considera un factor de riesgo para la presencia de otras cardiopatías congénitas y anomalías vasculares. La incidencia de ARSA en fetos con CC asciende a un 3% aproximadamente, triplicando la incidencia estimada en la población general (27,28).

A nivel postnatal la ARSA se halla en el 3% de la población con defectos cardíacos congénitos y en el 0,1% de la población sana.

La prevalencia de **ARSA en fetos afectados de T21 es alrededor del 24% mientras que en fetos euploides es del 1% (26).**

La prevalencia de ARSA como única anomalía en fetos afectados de T21 oscila entre el 8 y el 29%. En más del 20% de los fetos el ARSA se encuentra asociado a otras anomalías.

En la actualidad, no hay suficiente evidencia que recomiende realizar una determinación de cariotipo en todos los casos con ARSA aislado como hallazgo ecográfico único y un cribaje de bajo riesgo para T21.

Un metanálisis reciente limitado a los estudios ecográficos realizados en el segundo trimestre muestra que ARSA tiene una likelihood ratio positiva (LR+) de 21,4 y una likelihood ratio negativa (LR-) de 0,71 para trisomía 21, con una LR combinada aislada de 3,9 (26).

Ante la presencia de ARSA con un resultado de cribaje de alto riesgo o la presencia de otros hallazgos asociados a ARSA estaría indicado realizar una técnica invasiva y si en la QF-PCR se descarta trisomía 21 cursar estudio de microarray (26,52,53).



CONDUCTA

- Así pues, en nuestro centro ante el **hallazgo ecográfico de ARSA adoptaremos la siguiente conducta:**
- **Realizar estudio anatómico exhaustivo** del feto para valorar **la presencia de otros marcadores ecográficos** de trisomía 21 para confirmar si se trata de una anomalía aislada o no.
 - Solicitar **ecocardiografía**
 - **ARSA aislado:**
 - **recalcular el riesgo de T21 a partir del cribaje combinado obtenido en el primer trimestre haciendo uso de nuestro sistema (SsdwLab). Si el nuevo riesgo para T21 es $\geq 1:250$ se ofrecerá una técnica invasiva a la pareja y si en la QF-PCR se descarta presencia de trisomía 21 se cursará estudio de microarray (asociación a microdelección del cromosoma 22 y otras alteraciones genéticas).**
 - **En ausencia de cribado combinado (pacientes con escaso control gestacional):**
 - *calcular el riesgo para T21 a partir de la tabla para edad materna (Tabla 2) y modificar el riesgo con las likelihood ratio para los marcadores hallados (Excel disponible en unidad U o Tabla 1) con el objetivo de obtener el nuevo riesgo.*
 - **ARSA asociado** a la presencia de otros marcadores ecográficos y/o malformaciones:
 - ofrecer una técnica invasiva a la pareja para proceder al estudio de microarrays (52,53,54).



HUESO NASAL AUSENTE O HIPOPLÁSICO

Se define como ***hueso nasal no visible o con una longitud inferior a 2.5mm***. Para su correcta exploración es importante obtener un buen plano mediosagital del perfil fetal con un ángulo de insonación que sea de 90° entre el eje axial del feto y la nariz.

Se ha demostrado la relación entre la ausencia de hueso nasal o hipoplasia durante el segundo trimestre y el incremento del riesgo de trisomía 21 (35).

Según un reciente meta análisis se halla presente en el 26-77% de los fetos afectos de síndrome de Down y en el 1% de los fetos sanos (con una mayor incidencia en los de raza afrocaribeña) (36).

CONDUCTA

- ***Ante su hallazgo aislado en la ecografía morfológica deberemos proceder a realizar el recálculo de riesgo para trisomía 21 a partir del resultado obtenido en el cribado combinado de primer trimestre mediante nuestro sistema SsdwLab. Si el nuevo cálculo es igual o superior a 1:250 se ofrecerá realizar una técnica invasiva.***
- ***En ausencia de cribado combinado (pacientes con escaso control gestacional) se podrá calcular el riesgo para T21 a partir de la tabla para edad materna (Tabla 2) y modificar el riesgo con las likelihood ratio para los marcadores hallados (Excel localizado en unidad U o Tabla 1) con el objetivo de obtener el nuevo riesgo.***

VENTRICULOMEGALIA

La **ventriculomegalia** es la dilatación uni o bilateral de los ventrículos laterales cerebrales. Es la anomalía del SNC más común diagnosticada prenatalmente mediante técnicas de imagen.

Se estima que su incidencia es de entre el 0,3 y el 1,5 de cada 1000 RN vivos (37).

Su diagnóstico se realiza mediante la medición del diámetro de los ventrículos laterales en el plano transversal. La medida se realiza a nivel del glomus del plexo coroideo, perpendicular a la cavidad ventricular y posicionando los calipers en el límite interno de las paredes laterales.



Su valor se considera patológico cuando es $\geq 10\text{mm}$.

Su etiología es variada y se puede dividir en causas congénitas o adquiridas:

Causas congénitas

- Anomalías cerebrales: estenosis congénita del foramen de Monro, estenosis congénita del acueducto de Silvio, espina bífida, complejo de Dandy-Walker, lisencefalia, esquisencefalia, microcefalia, agenesia del cuerpo calloso, porencefalia, aneurisma de la vena de Galeno.
- Anomalías cromosómicas: trisomía 13, 18, 21.
- Los síndromes genéticos que más frecuentemente se asocian a la presencia de ventriculomegalia son: sd. Apert, sd. Miller-Dieker, sd. Goldenhar, sd. Meckel-Gruber, sd. Crouzon, sd. Gorlin, sd. Kartagener, sd. Seckel, sd. Smith-Lemli, sd. Walker-Warburg, sd. Neu-Laxova, sd. Acrocalloso, sd. Aicardi.

Causas adquiridas

- No infecciosas: Hemorragia intracranial, trombocitopenia aloimmune, hemofilia, hipoxico-isquémicas, RCIU severo, complicaciones del síndrome de transfusión feto-fetal, tumores aracnoideos o quistes, papilomas de los plexos coroideos.
- Infecciosas (2-4%): CMV, toxoplasma, varicela, parvovirus B19.

Una vez diagnosticada la ventriculomegalia es importante buscar su causa ya que el manejo así como el pronóstico cambian en función de ésta.

El índice de asociación a aneuploidía oscila entre el 1.5 y el 14% en los casos de VMG aislada y aumenta hasta un 15-36% (38) en los casos en los que la VMG se asocia a la presencia de otras malformaciones.

Las VMG severas se asocian menos a la existencia de cariotipo anormal que las leves y moderadas.

El riesgo de asociación a síndromes no cromosómicos es alto.

El índice de asociación a la presencia de otras malformaciones ya sean cerebrales (holoprosencefalia, agenesia cuerpo calloso y malformación Dandy Walker) o extracerebrales (mielomeningocele) oscila entre el 6-76% (36) en función del grado de ventriculomegalia. A mayor grado de ventriculomegalia mayor incidencia de malformaciones asociadas.

Las infecciones, principalmente las TORCH, son una de las causas de VMG. Es frecuente encontrarlas asociadas a casos de VMG severas. Son las causantes del 10-20% de todos estos casos. En los casos de VMG leves y moderadas sólo las encontramos como causantes en un 1-5% de todos los casos.



Existe una causa muy poco frecuente de VMG moderada-severa que es la hemorragia intraventricular debido a trombocitopenia aloinmune.

CONDUCTA

- Independientemente del resultado obtenido en el CC1T y dado que la ventriculomegalia no es únicamente un marcador ecográfico de aneuploidías sino que es una patología con entidad propia se procederá a realizar las siguientes exploraciones complementarias (ver protocolo de neurosonografía II):
 1. **Neurosonografía.**
 2. **Ecografía morfológica** en busca de cualquier otra malformación fetal así como biometrías para evaluar el crecimiento fetal.
 3. **Ecocardiografía.**
 4. **Historia clínica de la paciente** (antecedentes familiares y propios, sd gripales durante el embarazo,...).
 5. **Serologías maternas (TORCH):** CMV, Toxoplasma, rubeola (si no disponemos de esta serología) y parvovirus B19.
 6. **Técnica invasiva con estudio de microarrays.**
 7. **RMN cerebral fetal** según criterio del clínico y, preferiblemente, a partir de las 26-28sg.
- Si tras realizar todas las exploraciones complementarias se concluye que la **ventriculomegalia** es **aislada** se realizará el **primer control ecográfico en 2 semanas.**
- En función del grado de ventriculomegalia diagnosticada se repetirá la exploración:
 - **VM leve (10<12mm):** control neurosonográfico cada **4 semanas.**
 - **VM moderada (12<15mm) o severa (>15mm):** control neurosonográfico cada **2 semanas.**
- Además, cada **4-6 semanas** se deberá realizar una **ecografía morfológica** con el objetivo de descartar la aparición de otras malformaciones.
- Si la **ventriculomegalia** es **progresiva** se **valorará la exploración ecográfica semanal.**



QUISTE DE PLEXO COROIDEO

Su diagnóstico se realiza al explorar el corte transventricular del cráneo en la exploración morfológica del segundo trimestre.

Se definen como la presencia de una o varias áreas quísticas (con diámetro mayor a 2mm) en uno o ambos plexos coroideos de los ventrículos laterales cerebrales (a nivel del atrium).

Se encuentran en el 1-3% de los fetos entre las 16 y las 24 semanas de gestación y se resuelven espontáneamente en el 95% de los casos **antes de** las 28 semanas.

La presencia de quistes de plexo coroideo (QPC) se asocia a un incremento en el riesgo de trisomía 18 (likelihood ratio 7.09) ya que entre un 30 y un 50% de estos fetos los presentan (4). Sin embargo, no existen diferencias entre la prevalencia de QPC en los fetos afectados de trisomía 21 y los fetos sanos, ya que es aproximadamente del 1% en ambos (4,29).

Es importante informar a los padres de que su presencia aislada en el segundo trimestre no aumenta el riesgo de retraso neurocognitivo postnatal (31).

CONDUCTA

AISLADO

- **Ante el hallazgo de quistes de plexo coroideo como único marcador en la ecografía morfológica (ya sean únicos o múltiples) se procederá al recálculo de riesgo para trisomía 13/18 a partir del resultado obtenido en el cribado combinado de primer trimestre mediante el uso de nuestro programa SsdwLab. Si el resultado obtenido es igual o superior a 1:250 se ofrecerá a la pareja una técnica invasiva.**
- **En ausencia de cribado combinado (pacientes con escaso control gestacional) se podrá calcular el riesgo para T18 a partir de la tabla para edad materna (Tabla 3) y modificar el riesgo con la likelihood ratio de 7.09 (29,30).**



NO AISLADO

➤ *Ante el hallazgo de **quistes de plexo coroideo asociados a cualquiera de estos marcadores:***

- **arteria umbilical única,**
- **variz de la vena umbilical**
- **quistes de cordón umbilical**

se indicará el estudio del cariotipo por alta asociación a trisomía 18 independientemente del resultado obtenido en el recálculo de riesgo.

➤ *Ante el hallazgo de **quiste de plexo coroideo asociado a otro marcador de segundo trimestre no comentado hasta ahora se procederá a realizar un recálculo del riesgo a partir del cribado de primer trimestre mediante nuestro programa SsdwLab.***

Además, ante el diagnóstico **de quistes de plexo coroideo** realizaremos **un control ecográfico entre las 26-28 semanas** con el **objetivo de descartar anomalías de nueva aparición.**

ARTERIA UMBILICAL ÚNICA

Se diagnostica cuando al explorar el trayecto del cordón umbilical a su entrada en el abdomen únicamente se visualiza una arteria umbilical alrededor de la vejiga urinaria a la exploración Doppler color.

La arteria umbilical única (AUU) es la anomalía más frecuente del cordón umbilical y su incidencia varía entre el 0.5% en fetos (exploración ecográfica), el 2.1% en los recién nacidos vivos y el 5.9% en las necropsias de fetos muertos (14, 39).

Se desconoce el mecanismo que la origina pero se postulan 3 hipótesis (40):

- **Agenesia primaria de una arteria umbilical**
- **Atrofia o atresia secundaria de una arteria umbilical previamente normal.**
- **Persistencia de la arteria alantoica original**



Se cree que la atrofia es el mecanismo más frecuente. La arteria más frecuentemente ausente es la izquierda.

Cuando ambas arterias se obstruyen y la arteria vitelina persiste se clasifica como AUU tipo II y corresponde a aproximadamente el 1.4% de todos los casos de AUU. Este tipo está normalmente asociado a sirenomielia y síndrome de regresión caudal.

Hay suficiente evidencia que asocia la presencia de la **AUU con el aumento de riesgo de anomalías cromosómicas y malformaciones fetales**. Aproximadamente el 33,6% de los fetos con AUU presentan malformaciones asociadas y el 10% aneuploidías, más frecuentemente las trisomías 13 y 18 (14, 39, 41).

Las **malformaciones que más frecuentemente se asocian a la AUU** son las malformaciones **genitorurinarias** seguidas de las **cardiovasculares** y, en último lugar, de las **gastrointestinales** que son las menos frecuentes.

A pesar del aumento de prevalencia de malformaciones cardíacas asociadas a la **AUU no es necesario ofrecer a las pacientes una ecocardiografía** ya que los defectos que más frecuentemente se asocian se pueden diagnosticar mediante la exploración ecocardiográfica standard llevada a cabo durante la exploración morfológica (corte de cuatro cámaras, tractos de salida y exploración de los arcos arteriales) (40,41).

En fetos con AUU y **sin ningún otro defecto asociado** no está indicado ofrecer cariotipo de rutina a la pareja porque en estos fetos no se ha hallado un incremento del riesgo de las aneuploidías (42).

En estudios recientes, **en presencia de AUU aislada se ha visto incrementado el riesgo de amenaza de parto pretérmino, bajo peso (PEG/RCIU), parto mediante cesárea (por TNS patológico) y mayor mortalidad perinatal** (43).



CONDUCTA

AUU AISLADA

- Ante el hallazgo de **AUU como único marcador** en la ecografía morfológica **se procederá al recálculo de riesgo para trisomía 13/18** a partir del resultado obtenido en el cribado combinado de primer trimestre mediante el uso de nuestro programa SsdwLab. **Si el resultado obtenido es igual o superior a 1:250 se ofrecerá a la pareja una técnica invasiva.**
- **En ausencia de cribado combinado de primer trimestre (pacientes con escaso control gestacional)** se podrá calcular el riesgo para T18 a partir de la tabla para edad materna (Tabla 3) y modificar el riesgo con la **likelihood ratio** de nuestro sistema (11,49).
- En el caso de diagnosticarse **AUU aislada (recálculo de bajo riesgo tras la corrección)** se realizará un nuevo control ecográfico a las 26-28 semanas de gestación con el objetivo de poder diagnosticar RCIU precoces y/o la presencia de otras anomalías de aparición tardía.
- *La presencia de AUU aislada no es una indicación de ecocardiografía fetal.*

AUU NO AISLADA

- Ante el hallazgo de AUU asociada a cualquiera de estos marcadores:
 - quistes de plexo coroideo
 - variz de la vena umbilical
 - quistes de cordón umbilical

se indicará el estudio del cariotipo por alta asociación a trisomía 18 independientemente del resultado obtenido en el recálculo de riesgo.

- Ante el hallazgo de **AUU asociado a la presencia de otro marcador ecográfico de segundo trimestre no comentado en el apartado anterior y de uso estandarizado en nuestro programa** se procederá a introducir todos los marcadores observados y realizar el recálculo de riesgo para T21 y T13/T18 (SsdwLab).



MARCADORES ECOGRÁFICOS DE USO NO ESTANDARIZADO

- **HALLAZGOS ECOGRÁFICOS DEL CORDÓN UMBILICAL Y SU IMPLICACIÓN EN EL RIESGO DE CROMOSOMOPATÍAS FETALES**

- **MASAS QUÍSTICAS DEL CORDÓN UMBILICAL**

Los quistes de cordón umbilical se desarrollan a partir de vestigios del alantoides o del conducto onfalo-mesentérico. Su localización es más frecuente en la porción cercana al feto y pueden ser diagnosticados a lo largo de toda la gestación.

Su diagnóstico ecográfico se basa en la detección de una formación quística de contorno liso y bien definido que aparece a lo largo de la estructura del cordón umbilical (fácil de ubicar con la utilización del Doppler color).

Los pseudoquistes están causados por edema localizado de la gelatina de Wharton o por la licuefacción de un hematoma o un trombo. Ecográficamente presentan el mismo aspecto que un quiste de cordón por lo que el diagnóstico prenatal es prácticamente imposible.

La prevalencia de los quistes de cordón umbilical oscila entre el 0,4% y el 3,4% durante el primer trimestre. Su prevalencia durante el segundo y el tercer trimestre es desconocida dado que hay pocos estudios y algunos quistes desaparecen a lo largo de la gestación. (45).

Tanto los quistes de cordón umbilical como los pseudoquistes están asociados a mayor presencia anomalías fetales (38-100% según las series) (45) y aneuploidías (sobre todo trisomía 13 y 18) (15, 16, 17).

Las malformaciones más frecuentemente asociadas son las de la pared abdominal, sobre todo el onfalocele (19).

La prevalencia de aneuploidías varía según las escasas series publicadas y va desde el 3% en la serie más antigua hasta el 53-56% en las series más recientes (44,45).

Cuando el quiste de cordón se halla en presencia de otras anomalías fetales existe una clara asociación a aneuploidía motivo por el cuál se debe ofrecer un estudio del cariotipo (45). La mayoría de aneuploidías diagnosticadas presentan quistes de cordón umbilical asociados a otros marcadores o malformaciones fetales.

Los quistes pueden ser únicos o múltiples, éstos últimos se han asociado con mayor riesgo de trisomía 13 y 18 así como a peores resultados perinatales (aumento en la incidencia de abortos) (44).



Es importante recordar que los quistes de cordón pueden desaparecer a lo largo de la gestación y que **los que persisten en el 2º y 3º trimestre se asocian a un mayor número de anomalías cromosómicas así como aquellos quistes que se localizan en la porción cercana a la placenta o cercana al feto y los que son paraaxiales (14).**

Así pues, ante el hallazgo aislado de un quiste de cordón umbilical llevaremos a cabo una exploración morfológica exhaustiva del feto con el objetivo de detectar posibles anomalías asociadas. Cuando se halle un RCIU u otras malformaciones asociadas indicaremos la necesidad de estudio **genético**. Cuando nos encontremos ante un hallazgo aislado en el segundo o tercer trimestre valoraremos la posibilidad de ofrecer un estudio del cariotipo a la paciente dado que la incidencia de aneuploidías en las diferentes series es considerable.

CONDUCTA

- ***Ante el hallazgo de un quiste de cordón umbilical aislado en el primer trimestre mantendremos una conducta expectante ya que no es indicación de cariotipo.***
- ***Si dicho quiste de cordón umbilical persiste durante el 2º trimestre o es diagnosticado en el 2º/3º trimestre dada su grado de asociación a aneuploidías, a mal resultado perinatal y a la posible aparición tardía de otras malformaciones fetales ofreceremos a la pareja la posibilidad de realizar un estudio genético.***
- ***Ante el hallazgo de un quiste de cordón umbilical asociado a la presencia de arteria umbilical única y/o quiste de plexo coroideo y/o variz de la vena umbilical se indicará estudio del cariotipo por alta asociación a trisomía 18.***

- **VARIZ DE LA VENA UMBILICAL**

La variz de la vena umbilical (VVU) es una dilatación idiopática de la porción intraamniótica o intraabdominal de la vena umbilical. Su presencia suele ser aislada y es más frecuente su localización en la zona intrabdominal (entre la pared abdominal y la porción inferior hepática).



Ecográficamente se visualiza como una masa quística anecoica con presencia de captación al Doppler color.

El diámetro normal de la vena umbilical suele ser entre 2 y 4mm a las 15 semanas de gestación y entre 7 y 8 mm en gestaciones a término (20).

No existe consenso sobre su criterio diagnóstico pero, en general, se acepta que existe una **variz** de la vena umbilical cuando:

- el diámetro de la vena umbilical en la zona dilatada es superior a 9 mm o el diámetro de la vena umbilical supera en un 50% (1,5 veces) al diámetro de ésta en su porción intrahepática (21).

La presencia de VVU se ha asociado a un incremento de anomalías cromosómicas así como de muerte fetal intrauterina y, a pesar de que publicaciones recientes han presentado buenos resultados perinatales (46) si se recogen todos los casos publicados hasta la fecha en las diferentes series (109 casos) estos fetos presentan mayor riesgo de muerte fetal intraútero (13.7%), aneuploidías (5.8%) y anomalías anatómicas (28.8%) (46, 47,48).

Las malformaciones anatómicas que más frecuentemente se hallan en estos fetos son las malformaciones cardíacas.

En los casos de fetos con **VVU aislada hasta el 8.1% presentan muerte fetal intraútero (46,47)**. Las etiologías que se han postulado hasta la fecha barajan que podría deberse a un fallo cardíaco o a una trombosis de la vena umbilical.

Las últimas recomendaciones incluyen una exploración morfológica detallada con el objetivo de descartar la presencia de otras malformaciones fetales. **Ante el hallazgo de alguna anomalía asociada se deberá ofrecer estudio genético dado que hasta en el 27.6% de los casos presentan aneuploidías asociadas (46).**



CONDUCTA

- *Ante la presencia de una variz de la vena umbilical aislada realizaremos controles ecográficos semanales que incluirán una exploración Doppler para excluir la formación de trombos así como la aparición de turbulencias hasta la semana 28 y, posteriormente, TNS y controles ecográficos 2 veces por semana. A las 36-37 semanas se programará una inducción del trabajo de parto.*
- *Ante la presencia de VVU asociada a AUU y/o quiste de plexo coroideo y/o quiste de cordón umbilical se indicará el estudio del cariotipo fetal dada la elevada asociación de estos marcadores a T18.*
- *Ante el diagnóstico de una variz de la vena umbilical asociada a la presencia de una malformación fetal se indicará una técnica invasiva con el objetivo de realizar un estudio genético fetal.*

• PERSISTENCIA DE LA VENA UMBILICAL DERECHA

La persistencia de la vena umbilical derecha (PRUV) es un hallazgo antenatal poco común que refleja una alteración en el desarrollo embriológico vascular en el cuál la porción de la vena umbilical derecha persiste abierta. Su incidencia es de 0.19% (50).

El diagnóstico de PRUV se realiza en un corte transversal del abdomen fetal cuando hallamos uno de los siguientes criterios (22,23):

- a) La vena porta se curva hacia el estómago
- b) La vesícula biliar se localiza medialmente a la vena umbilical (entre la vena umbilical y el estómago)
- c) La vena umbilical se encuentra anormalmente conectada a la vena porta derecha en lugar de hacerlo a la vena porta izquierda.

En la mayoría de los casos la PRUV aparece de forma aislada (74.8%) y suele tener un buen pronóstico (22).

Sin embargo, en otras ocasiones se halla asociada a otras anomalías viscerales y del sistema venoso, especialmente en fetos con situs inversus viscerales, situs ambiguus y heterotaxia (isomerismos derechos e izquierdos). Las malformaciones a las que más frecuentemente se asocia son: las cardiovasculares (60,3%), gastrointestinales (12,8%), renales (15,4%), cerebrales (15,4%) y anomalías de las extremidades (7,7%).



El drenaje anómalo de la vena umbilical puede conducir al fallo cardíaco y dado que en ocasiones la PRUV se puede asociar a cardiopatías estaría justificada una exploración ecocardiográfica en estos fetos.

CONDUCTA

- ***Ante el hallazgo aislado de PRUV deberemos buscar la presencia de otras anomalías y si no se encuentran se deberá llevar a cabo una ecocardiografía fetal así como un control ecográfico a las 24-26sg.***
- ***Ante el hallazgo de PRUV asociado a otras malformaciones (cardiovasculares, gastrointestinales, renales, cerebrales,...) se ofrecería a la pareja un estudio genético mediante técnica invasiva.***



TABLA 1

Likelihood ratios (LR) positivos, negativos y aislados de los marcadores de Trisomía 21 de segundo trimestre.

Table 11 Pooled estimates of detection rate (DR), false positive rate (FPR) and positive and negative likelihood ratios (LR+ and LR-) of sonographic markers for trisomy 21 and estimated likelihood ratio (LR) of individual isolated markers

Marker	DR (95% CI) (%)	FPR (95% CI) (%)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	LR isolated marker*
Intracardiac echogenic focus	24.4 (20.9–28.2)	3.9 (3.4–4.5)	5.83 (5.02–6.77)	0.80 (0.75–0.86)	0.95
Ventriculomegaly	7.5 (4.2–12.9)	0.2 (0.1–0.4)	27.52 (13.61–55.68)	0.94 (0.91–0.98)	3.81
Increased nuchal fold	26.0 (20.3–32.9)	1.0 (0.5–1.9)	23.30 (14.35–37.83)	0.80 (0.74–0.85)	3.79
Echogenic bowel	16.7 (13.4–20.7)	1.1 (0.8–1.5)	11.44 (9.05–14.47)	0.90 (0.86–0.94)	1.65
Mild hydronephrosis	13.9 (11.2–17.2)	1.7 (1.4–2.0)	7.63 (6.11–9.51)	0.92 (0.89–0.96)	1.08
Short humerus	30.3 (17.1–47.9)	4.6 (2.8–7.4)	4.81 (3.49–6.62)	0.74 (0.63–0.88)	0.78
Short femur	27.7 (19.3–38.1)	6.4 (4.7–8.8)	3.72 (2.79–4.97)	0.80 (0.73–0.88)	0.61
ARSA	30.7 (17.8–47.4)	1.5 (1.0–2.1)	21.48 (11.48–40.19)	0.71 (0.57–0.88)	3.94
Absent or hypoplastic NB	59.8 (48.9–69.9)	2.8 (1.9–4.0)	23.27 (14.23–38.06)	0.46 (0.36–0.58)	6.58

*Derived by multiplying the positive LR for the given marker by the negative LR of each of all other markers, except for short humerus. ARSA, aberrant right subclavian artery; NB, nasal bone.

(Agatholekus, Ultrasound Obstet Gynecol 2013).



TABLA 2

Riesgo de trisomía 21, en función de la edad materna y edad gestacional.

Table. Prevalence of trisomy 21 by maternal age and gestational age. Estimated risk is 1/ number given in the table.

Maternal age (years)	Gestational age (weeks)											
	10	12	14	16	18	20	22	25	30	35	40	
20	936	1018	1095	1164	1223	1271	1308	1344	1374	1413	1526	
21	924	1005	1080	1149	1208	1255	1291	1327	1357	1394	1506	
22	908	987	1062	1129	1187	1234	1269	1304	1334	1371	1480	
23	888	965	1038	1104	1160	1206	1241	1275	1304	1340	1447	
24	862	937	1008	1072	1126	1171	1204	1238	1265	1301	1405	
25	829	901	969	1031	1083	1126	1158	1190	1217	1251	1351	
26	788	857	922	980	1030	1071	1102	1132	1158	1190	1285	
27	740	804	865	919	966	1004	1033	1062	1086	1116	1205	
28	683	742	798	849	892	927	954	980	1002	1030	1112	
29	618	672	723	769	808	840	864	888	908	933	1007	
30	549	596	641	682	717	745	766	788	805	828	894	
31	476	518	557	592	622	647	665	684	699	718	776	
32	404	439	472	502	528	549	565	580	593	610	658	
33	336	365	392	417	439	456	469	482	493	506	547	
34	273	297	319	340	357	371	382	392	401	412	445	
35	218	237	255	271	285	297	305	314	321	330	356	
36	172	187	201	214	225	233	240	247	252	259	280	
37	134	145	156	166	174	181	187	192	196	201	218	
38	103	112	120	128	134	139	143	147	151	155	167	
39	78	85	91	97	102	106	109	112	115	118	127	
40	59	64	69	74	77	80	83	85	87	89	96	
41	45	48	52	55	58	61	62	64	65	67	73	
42	33	36	39	42	44	45	47	48	49	50	55	
43	25	27	29	31	33	34	35	36	37	38	41	
44	19	20	22	23	24	25	26	27	27	28	30	
45	14	15	16	17	18	19	19	20	20	21	23	



TABLA 3

Riesgo de trisomía 18, en función de la edad materna y edad gestacional.

TRISOMY 18: Risk in relation to maternal age and gestation										
Maternal age (yrs)	Gestational age (wks)									
	10	12	14	16	18	20	25	30	35	birth
20	1993	2484	3015	3590	4215	4897	6909	9516	13028	18013
21	1968	2453	2976	3544	4160	4834	6820	9394	12860	17782
22	1934	2411	2925	3483	4090	4751	6704	9234	12641	17479
23	1891	2357	2860	3405	3998	4645	6553	9027	12357	17086
24	1835	2287	2776	3305	3880	4508	6361	8761	11994	16584
25	1765	2200	2670	3179	3732	4336	6118	8427	11536	15951
26	1679	2092	2539	3023	3549	4124	5819	8014	10972	15170
27	1575	1963	2382	2836	3330	3868	5458	7518	10292	14231
28	1453	1811	2198	2617	3073	3570	5037	6938	9498	13133
29	1316	1641	1991	2371	2783	3234	4562	6284	8603	11895
30	1168	1456	1766	2103	2469	2869	4048	5575	7633	10554
31	1014	1263	1533	1825	2143	2490	3513	4839	6625	9160
32	860	1072	1301	1549	1819	2114	2982	4107	5623	7775
33	715	891	1081	1287	1511	1755	2477	3412	4670	6458
34	582	725	880	1047	1230	1429	2016	2777	3802	5256
35	465	580	703	837	983	1142	1612	2220	3039	4202
36	366	456	553	659	774	899	1268	1747	2392	3307
37	284	354	430	512	601	698	985	1357	1858	2569
38	218	272	330	393	462	537	757	1043	1428	1974
39	167	208	252	300	352	409	577	795	1088	1505
40	126	157	191	227	267	310	437	602	824	1139
41	95	118	144	171	201	233	329	453	620	858
42	71	89	108	128	151	175	247	340	465	644
43	53	66	81	96	113	131	185	254	348	481



TABLA 4

Riesgo de trisomía 13, en función de la edad materna y edad gestacional.

TRISOMY 13: Risk in relation to maternal age and gestation

Maternal age (yrs)	Gestational age (wks)									
	10	12	14	16	18	20	25	30	35	birth
20	6347	7826	9389	11042	12795	14656	19854	26002	33387	42423
21	6266	7725	9268	10900	12630	14468	19599	25668	32958	41878
22	6159	7594	9110	10715	12415	14221	19265	25231	32397	41165
23	6021	7423	8906	10474	12137	13902	18832	24664	31669	40241
24	5844	7205	8644	10166	11780	13493	18279	23939	30738	39057
25	5621	6930	8314	9778	11330	12978	17581	23026	29565	37567
26	5345	6591	7907	9299	10776	12343	16721	21898	28118	35728
27	5014	6183	7417	8723	10108	11578	15685	20542	26376	33515
28	4628	5706	6845	8051	9329	10685	14475	18958	24842	30930
29	4191	5168	6200	7292	8449	9678	13111	17171	22048	28015
30	3719	4585	5501	6470	7496	8587	11632	15234	19561	24856
31	3228	3980	4774	5615	6507	7453	10096	13223	16978	21573
32	2740	3378	4052	4766	5523	6326	8570	11223	14411	18311
33	2275	2806	3366	3959	4587	5254	7118	9322	11969	15209
34	1852	2284	2740	3222	3734	4277	5794	7588	9743	12380
35	1481	1826	2190	2576	2985	3419	4631	6065	7788	9876
36	1165	1437	1724	2027	2349	2691	3645	4774	6129	7788
37	905	1116	1339	1575	1825	2090	2831	3708	4761	6050
38	696	858	1029	1210	1402	1606	2176	2850	3659	4650
39	530	654	784	922	1069	1224	1658	2172	2789	3544
40	401	495	594	698	809	927	1255	1644	2111	2638
41	302	373	447	526	609	698	946	1238	1590	2020
42	227	280	335	395	457	524	709	929	1193	1516
43	170	209	251	295	342	392	531	695	892	1134
44	127	156	187	220	255	292	396	519	666	846

PROTOCOLO: DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LOS MARCADORES ECOGRÁFICOS DE SEGUNDO TRIMESTRE



Likelihood ratios aplicadas por nuestro sistema de cálculo de riesgo para T21 y T13/T18.

Configuración: Trisomía 21

Variable	LR -	LR +
Hueso Nasal Ausente 1T	0,7	26
Flujo del Ductus anormal 1T	0,19	16,52
Regurgitación tricuspídea 1T	0,35	13,03
Foco Ecogénico Cardíaco 2T	0,8	5,9
Ventriculomegalia 2T	0,94	25,8
Pliegue nucal grueso 2T	0,8	19,2
Intestino Ecogénico 2T	0,9	11,4
Ectásia Plélica 2T	0,92	7,8
Fémur Corto 2T	0,8	3,7
ARSA 2T	0,71	21,5
Hueso Nasal Aus-Hipo, 2T	0,46	23,3
Quiste Único Plexos Coroideo...		
Arteria Umbilical Única 1-2T		

Configuración: Trisomías 18/13

Variable	LR -	LR +
Hueso Nasal Ausente 1T		
Flujo del Ductus anormal 1T		
Regurgitación tricuspídea 1T		
Foco Ecogénico Cardíaco 2T		
Ventriculomegalia 2T		
Pliegue nucal grueso 2T		
Intestino Ecogénico 2T		
Ectásia Plélica 2T		
Fémur Corto 2T		
ARSA 2T		
Hueso Nasal Aus-Hipo, 2T		
Quiste Único Plexos Coroideo...	0,94	7,09
Arteria Umbilical Única 1-2T	0,88	11,46



BIBLIOGRAFÍA

- 1** Benacerraf, Beryl R. The history of the second-trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice. *Prenatal Diagnosis* 2010; 30:644-652.
- 2** Shipp TD, Bromley B., et al. 2000. The frequency of the detection of fetal echogenic intracardiac foci with respect to maternal race. *Ultrasound Obstet Gynecol* 15: 460-462.
- 3** KH. Nicolaides. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 313 – 321.
- 4** Dagklis, T, Plasencia.W. Choroid plexys cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 132-135.
- 5** Goetzinger, K.R. Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.2008; September: 285.e1-285e6.
- 6** Shipp, T.D; Benacerraf, B.R. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenatal Diagnosis* 2002;22: 296-307.
- 7** Bromley B, Lieberman E, Shipp T, Bencerraf B. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound of Medicine*. 2002; 21:1087-96.
- 8** Nyberg D, Souter V. Use of Genetic Sonography for adjusting the Risk for fetal Down Syndrome. *Sem Perinatol*. 2003;27 (2):130-44.
- 9** Cuckle H, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a women's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 387-92.
- 10** Bettelheim D, Deutinger J, Bernaschek G. The value of echogenic foci ("golfballs") in the fetal heart as a marker of chromosomal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14 :98-100.
- 11** Bork M, Egan J, Cusick W, Borgida A, Campbell W, Rodis J. Iliac wing angle as a marker for Trisomy 21 in the second trimester. *Obstet Gynecol* 1997;89:734-737.
- 12** Kliewer M, Hertzberg B, Freed K, De Long D, Kay H, Jordan S, Peters-Brown T, McNally P. Dymorphologic features of the fetal pelvis in Down Syndrome: prenatal sonographic depiction and diagnostic implications of the iliac angle. *Radiology* 1996;201:681-684.
- 13** Shipp TD, Bromley B, Lieberman E, et al. 1997. The iliac angle as a sonographic marker for Down syndrome in second trimester fetuses. *Obstet Gynecol* 89: 446-450.
- 14** Weissman,A. Drugan, A. Sonographic findings of the umbilical cord: implications for the risk of fetal chromosomal anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 536-541.
- 15** Sepulveda W, Gutierrez J, Sanchez J, Be C, SchnappC. Pseudocyst of the umbilical cord: prenatal sonographic appearance and clinical significance. *Obstet Gynecol* 1999; 93:377-81.
- 16** Zelante L, Dallapiccola B. Umbilical cord pseudocyst in trisomy 13. *Prenat Diagn* 1989;9:448-9.
- 17** Smith GN, Walker M, Johnson S, Ash K. The sonographic finding of persistent umbilical cord cystic masses is associated with letal aneuploidy and/or congenital anomalies. *Prenat Diagn* 1996; 16:1141-7.
- 18** Dagklis T, Defigueiredo D, Staboulidou D, Casagrandi D, Nicolaides K.H. Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 291-295.



- 19** Zangen, R; Boldes, R; Yafee H; Schwed P; Weiner Z. Umbilical cord cysts in the second and third trimesters: significance and prenatal approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36 296-301.
- 20** Weissmann-Brenner A; Simchen MJ; Moran O; Kassif E; Achiron R; Zalel Y. Isolated fetal umbilical vein varix-prenatal sonographic diagnosis and suggested management. *Prenatal Diagnosis* 2009; 29: 229-233.
- 21** Yagel S; Zivilevitch Z; Cohen M; Valsky DV; Messing B; Shen O; Achiron R. The fetal venous system, Part II: ultrasound evaluation of the fetus with congenital venous system malformation or developing circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:93-111.
- 22** Wolman I; Gull I; Fait G; Amster R; Kupferminc MJ; Lessing JB; Jaffa A.J. Persistent right umbilical vein: incidence and significance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:562-564.
- 23** Weichert J; Hartge D; Germer U; Axt-Fliender R; Gembruch U. Persistent right umbilical vein: a prenatal condition worth mentioning? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37:543-548.
- 24** Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, et al. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:247.
- 25** Sepulveda W, Romero D. Significance of echogenic foci in the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:445-9.
- 26** Scala, C, Leone Roberti Maggiore, U, Candiani, M. Aberrant right subclavian artery in fetuses with Down syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:266-276.
- 27** Viñals F, Heredia F, Giuliano A. The role of the three vessels and trachea view (3VT) in the diagnosis of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:358-67.
- 28** Paladini D, Sglavo G, Patore G. Aberrant right subclavian artery: incidence and correlation with other markers of Down syndrome in second-trimester fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:191-195.
- 29** Ghidini A, Strobelt N, Locatelli A, Mariani E, Piccoli MG, Vergani P. 2000. Isolated fetal choroid plexus cysts: role of ultrasonography in establishment of risk of trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 182: 972-977.
- 30** Gupta JK, Khan KS, Thornton JG, Lilford RJ. 1997. Management of fetal choroid plexus cysts. *Br J Obstet Gynaecol* 104:881-886.
- 31** Bernier FP, Crawford SG, Dewey D. Developmental outcome of children who had choroid plexus cysts detected prenatally. *Prenatal Diagnosis* 2005; 25:322-326.
- 32** Orzechowski, KM, Berghella V. Isolated fetal pyelectasis and the risk of Down syndrome: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42:615-621.
- 33** Mathiesen J.M., Aksglaede L, Skibsted L, Petersen O.B., Tabor A. Outcome of fetuses with short femur length detected at second-trimester anomaly scan: a national survey. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44:160-165.
- 34** Todros T, Massarenti I, Gaglioti P, Biolcati M, Botta G, De Felice C. Fetal short femur length in the second trimester and the outcome of pregnancy. *BJOG* 2004; 111:83-85.
- 35** Cusick W, Shevell T, Duchan L.S., Lupinacci C.A. Likelihood ratios for fetal trisomy 21 based on nasal bone length in the second trimester: how best to define hypoplasia? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 271-274
- 36** Moreno-Cid M, Ruio-Lorente A, Rodríguez M.J, Bueno-Pacheco G. Systematic review and meta-analysis of performance of second-trimester nasal bone assessment in detection of fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 247-253
- 37** V.D'Addario, A.C. Rossi "Neuroimaging of ventriculomegaly in the fetal period" *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 17 (2012) 310-318.



38. Gaglioti, P; Oberto, M; Todros T. "The significance of fetal ventriculomegaly: etiology, short- and long-term outcomes" Review. *Prenatal Diagnosis* 2009; 29: 381-388.
39. Voskamp B.J., Fleurke-Rozema H, Oude-Rengerink K, Snijders R.J.M. "Relationship of isolated single umbilical artery to fetal growth, aneuploidy and perinatal mortality: systematic review and meta-analysis" *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 622-628.
40. Lubusky M, Dhaifalah I, Prochazka M. "Single umbilical artery and its siding in the second trimester of pregnancy: relation to chromosomal defects". *Prenatal Diagnosis* 2007; 27:327-331.
41. Defigueiredo D, Dagklis T, Zidere V. "Isolated single umbilical artery: need for specialist fetal echocardiography?" *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 553-555.
42. Dagklis T, Defigueiredo D, Staboulidou I. "Isolated single umbilical artery and fetal karyotype" *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 291-295.
43. Gornall AS, Kurinczuk JJ, Konje JC. "Antenatal detection of a single umbilical artery: does it matter?" *Prenatal Diagnosis* 2003; 23:117-123.
44. Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M. "Single and multiple umbilical cord cyst in early gestation: two different entities" *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 215-219.
45. Zangen R, Boldes R, Yafee H, Schwed P, Weiner Z. "Umbilical cord cysts in the second and third trimesters: significance and prenatal approach" *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 296-301.
46. Byers B.D, Goharkhay N, Mateus J, Ward K, Munn MB, Wen T.S. "Pregnancy outcome after ultrasound diagnosis of fetal intra-abdominal umbilical vein varix" *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 282-286.
47. Fung T.Y, Leung T.N, Leung T.Y, Lau T.K. "Fetal intra-abdominal umbilical vein varix: what is the clinical significance?" *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 149-154.
48. Melcer Y, Ben-Ami I, Wiener Y, Livine A, Herman A, Maymon R. "Long-term outcomes of children with umbilical ven varix diagnosed prenatally" *Prenatal Diagnosis* 2013; 33: 492-496.
49. Weissmann-Brenner A, Simchen M.J, Moran O, Kassif E, Achiron R, Zalel Y. "Isolated fetal umbilical vein varix-prenatal sonographic diagnosis and suggested management" *Prenatal Diagnosis* 2009; 29: 229-233.
50. Wolman I, Gull I, Fait G, Amster R, Kupfermanc M.J, Lessing J.B, Jaffa A.J. "Persistent right umbilical vein: incidence and significance" *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 562-564.
51. Gupta JKI, Cave M, Lilford RJ. "Clinical significance of fetal choroid plexus cysts. *Lancet* 1995. 346: 724-729.
52. Maya MD, Kahana S, Yeshaya J. "Chromosomal microarray analysis in fetuses with aberrant right subclavian artery" *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* Accepted manuscript online: 10 April 2016.
53. Ranzini A, Hyman F, Jamaer MD. "Aberrant Right Subclavian Artery: Correlation Between Fetal and Neonatal Abnormalities and Abnormal Genetic Screening or Testing" *Journal of Ultrasound in Medicine*. 10 January 2017.

Responsable del protocolo: Dr. J. Parra/Dra. O. Alejos

Actualizaciones:

Enero de 2017 (Dra. O. Alejos, Dr. Juan Parra Roca)

Febrero 2019 (Dra. O. Alejos, Dr. Juan Parra Roca)

Data d'elaboració del protocol: 13/ Febrer / 2019

ID: GO23

Títol: PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE MARCADORES ECOGRÁFICOS DE SEGUNDO TRIMESTRE

Paraules clau: Marcadores ecogràfics

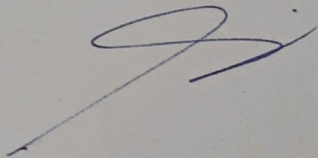
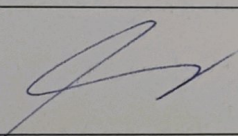
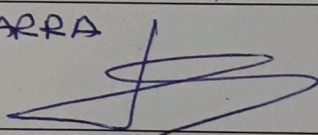
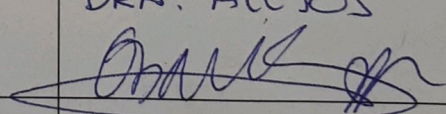
Versió núm.:

Elaboració

Adaptació

Actualització

COMISSIÓ / COMITÈ / GRUP DE TREBALL (si s'escau):

Autors (marcar el coordinador)	Serveis / Àrea	Directors de Servei/Unitat i signatures
Dr. Juan Parra Roca	Servei Ginecologia i Obstetrícia	Dra. Elisa Llurba
Dra. O . Alejos Abad	Servei Ginecología i Obstetrícia	
Dra. E. Llurba 	Servei Ginecología i Obstetrícia	
		DR. PARRA 
		DRA. ALEJOS 

Àmbit d'aplicació del Protocol/GPC:

Ambulatori

Hospitalització

Laboratori

Rehabilitació

Urgències

Quirúrgic

Diagnòstic per la Imatge

El protocol/guia conté fàrmacs que afecten a pacients ingressats o de dispensació ambulatoria hospitalària? Sí No

Si la resposta és afirmativa, data de revisió pel Servei de Farmàcia:

Data d'entrada del protocol al PQA: 27/03/2019 Data d'institucionalització: 11/04/2019