



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Cribado contingente para la detección de trisomía 21 en el primer trimestre de la gestación mediante marcadores ecográficos de segunda línea

Ana Gómez Manrique ^{a,*}, María Ángeles Prieto Matas ^a, María Josefa Cid Reguengo ^a, María Jesús López Rodríguez ^a, Sergio Ávila Padilla ^b y Manuel Repollés Escarda ^a

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 31 de marzo de 2012; aceptado el 10 de julio de 2012

Disponible en Internet el 17 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Cribado contingente;
Hueso nasal;
Flujo en ductus venoso;
Insuficiencia tricuspídea;
Trisomía 21

Resumen

Objetivos: Valorar la eficacia del cribado contingente para la detección de trisomía 21 mediante marcadores ecográficos del primer trimestre (hueso nasal, flujo en ductus venoso e insuficiencia tricuspídea) y comprobar su capacidad para mejorar los resultados del cribado combinado y reducir las pruebas invasivas.

Material y métodos: Se realizó una segunda valoración ecográfica en el primer trimestre del embarazo para evaluar los marcadores ecográficos de segunda línea en 236 fetos con un riesgo para trisomía 21 superior a 1/1.000 tras el cribado combinado.

Resultados: Durante el año 2010, se completaron 2.483 test de cribado combinado. Se evaluaron marcadores ecográficos en 236 gestantes. Se observaron 12 casos de trisomía 21. Se observó la ausencia de hueso nasal en el 60% de los fetos con trisomía 21 evaluados, flujo ausente o reverso durante la contracción auricular en el ductus venoso en el 33,3% e insuficiencia tricuspídea en el 66,7%. En fetos no afectos de trisomía 21, los resultados fueron del 1,6, 1,8 y 3,2% respectivamente. La implantación de un cribado contingente permitiría detectar el 91,7% de los fetos con trisomía 21, con una tasa de falsos positivos del 1,53% y reduciría el número de amniocentesis de 148 a 107.

Conclusiones: La propuesta de un cribado contingente es una alternativa eficaz y segura, ya que permite reducir la tasa de falsos positivos de 3,16 a 1,53%, sin afectar la tasa de detección de trisomía 21 (91,7%) y contribuye a disminuir las pruebas invasivas, lo que repercutiría en menores pérdidas fetales y costes económicos.

© 2012 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agomezman@segovia.es (A. Gómez Manrique).

KEYWORDS

Contingent screening;
Nasal bone;
Ductus venosus flow;
Tricuspid regurgitation;
Trisomy 21

Contingent screening for the detection of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy by secondary ultrasound markers**Abstract**

Objectives: To assess the effectiveness of contingent screening for the detection of trisomy 21 by first trimester ultrasound markers (nasal bone, ductus venosus flow and tricuspid regurgitation) and to evaluate its ability to improve the results of combined screening and reduce invasive testing.

Material and methods: A second ultrasound evaluation was performed to assess secondary ultrasound markers at the first trimester of pregnancy in 236 fetuses with a risk for trisomy 21 greater than 1/1,000 after combined screening.

Results: During 2010, 2483 combined screening tests were completed. Ultrasound markers were evaluated in 236 pregnant women. There were 12 cases of trisomy 21. The absence of nasal bone was found in 60% of the fetuses with evaluation of trisomy 21, absent or reverse flow during atrial contraction in the ductus venosus in 33.3%, and tricuspid regurgitation in 66.7%. In fetuses without trisomy 21, the results were 1.6, 1.8 and 3.2%, respectively. The implementation of contingent screening would detect 91.7% of fetuses with trisomy 21, with a false-positive rate of 1.53% and would reduce the number of amniocenteses from 148 to 107.

Conclusions: The proposed contingent screening is an effective and safe alternative, allowing the false-positive rate to be reduced from 3.16% to 1.53%, without affecting the detection rate for trisomy 21 (91.7%). Contingent screening would also help to reduce invasive tests, which would result in fewer fetal losses and lower economic costs.

© 2012 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cribado poblacional de anomalías cromosómicas que combina la edad materna, los marcadores ecográficos como la translucencia nucal (TN) y los marcadores bioquímicos del primer trimestre, como la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y la fracción libre de la gonadotropina coriónica humana (f β -hCG), ha demostrado su efectividad como método de selección de gestantes candidatas a una prueba invasiva de diagnóstico prenatal¹⁻⁴. En 2005, Nicolaides publicó un estudio en el que estimaba el impacto potencial de la valoración en una segunda etapa de marcadores ecográficos del primer trimestre como el hueso nasal (HN), el flujo en el ductus venoso (DV) y la insuficiencia tricuspídea (IT) en gestantes con riesgo intermedio (1/101-1/1.000) tras el cribado combinado, concluyendo que podría mejorar los resultados del cribado identificando a más del 90% de los fetos con trisomía 21 con una tasa de falsos positivos del 2-3%⁵. Se trata de una estrategia de cribado contingente completada en el primer trimestre del embarazo.

Los objetivos de este estudio son valorar la eficacia del cribado contingente para la detección de fetos afectos de trisomía 21, comprobar su capacidad para mejorar los resultados del cribado combinado y analizar la posibilidad de aplicar este tipo de cribado para reducir el número de pruebas invasivas en nuestro medio.

Material y métodos

Como primera etapa del cribado contingente, se calculó el riesgo de aneuploidía fetal mediante test combinado en gestantes que acudieron a la primera visita de control de embarazo antes de la 13⁺6 semanas y aceptaron el cribado.

Se programó una exploración ecográfica entre las semanas 11 y 13⁺6 y se extrajo sangre materna para la determinación sérica de PAPP-A y f β -hCG en el mismo día o al día siguiente de la ecografía. La ecografía para la medición de la longitud cráneo-caudal (CRL) y la TN se realizó según los criterios de la *Fetal Medicine Foundation*⁶. Se ajustó la edad gestacional en función de la CRL. Los valores obtenidos de PAPP-A, f β -hCG y TN se convirtieron en múltiplos de la mediana (MoM) para la correspondiente edad gestacional. El programa empleado para el cálculo del riesgo de aneuploidías fue el PRISCA® Sofware 4.0, Typolog Software Ltd & Co. KG.

Como segunda etapa del cribado contingente, se realizó una nueva valoración ecográfica antes de la semana 13⁺6 en gestantes con índices de riesgo superiores a 1/1.000 tras el cribado combinado. Se evaluaron marcadores ecográficos de segunda línea: HN, flujo en DV e IT. La valoración fue realizada por 2 ecografistas experimentados en la medición de estos marcadores ecográficos. El ecógrafo utilizado fue Toshiba Xario™ SSA-660A (Toshiba Medical Systems Corporation).

Independientemente del resultado de esta segunda etapa del cribado, a las gestantes con un índice de riesgo combinado superior a 1/270⁷ se les ofreció la realización de una prueba invasiva para el estudio del cariotipo fetal, que en el periodo estudiado consistió en una amniocentesis. Las gestantes con índices de riesgo menores, pero con fetos que presentaban algún marcador ecográfico de posible anomalía cromosómica fueron informadas y se les ofreció el estudio del cariotipo fetal. Las gestantes con índices de riesgo comprendidos entre 1/271 y 1/1.000 cuyos fetos no presentaban alteración en los marcadores ecográficos continuaron un seguimiento habitual del embarazo.

Los datos de anomalía cromosómica fueron recogidos mediante los resultados del cariotipo fetal en aquellas

pacientes que se habían sometido a una prueba invasiva y mediante valoración neonatal y entrevista telefónica una vez terminado el embarazo en aquellas pacientes que no se realizaron una prueba invasiva.

Los datos se procesaron mediante el paquete estadístico IBM SPSS® Statistics versión 20 para Windows.

Resultados

Desde enero a diciembre de 2010, se realizaron 2.483 test de cribado combinado. En 48 casos (1,9%) existía un riesgo superior a 1/100. En 46 (1,8%), el riesgo estaba comprendido entre 1/101 y 1/270. En 199 (8%), entre 1/271 y 1/1.000. En los restantes 2.190 casos (88,2%), el riesgo era inferior a 1/1.000. La edad de las gestantes sometidas a cribado fue (media \pm desviación estándar) $32,1 \pm 5,2$ años (rango: 15-45 años). La edad gestacional media en el momento de la ecografía fue de 12 semanas y un día, y la medida de CRL en el feto de $58,5 \pm 8$ mm. A las gestantes con riesgo superior a 1/1.000 se les ofreció una segunda valoración ecográfica para evaluar marcadores ecográficos de segunda línea. Se consiguió reclutar al 82,6% (242/293) de las gestantes. Para posibilitar un mejor análisis se subdividió a estas pacientes en 3 grupos según el índice de riesgo: 42 pacientes con riesgo $\geq 1/100$; 40, con riesgo comprendido entre 1/101-1/270; y 154, con riesgo comprendido entre 1/271-1/1.000. Se descartaron 6 casos por pérdida fetal sin cariotipo conocido. Se consiguió valorar al menos un marcador ecográfico en el 99,6% (235/236) de los fetos evaluados (tabla 1). La edad de estas gestantes fue de $36,3 \pm 4,7$ años (rango: 18-44 años). El 65,2% (154/236) de las embarazadas tenían una edad igual o superior a 35 años. La edad gestacional media en el momento de la primera ecografía de cribado fue de 12 semanas y un día y la medida de CRL de $57,3 \pm 7$ mm. En la segunda ecografía, la edad gestacional media fue de 13 semanas y un día, con CRL de $68,7 \pm 7,7$ mm.

Entre los 2.483 test de cribado combinado, se observaron 12 casos de trisomía 21. En la tabla 2 se muestran los datos del cribado y los marcadores ecográficos observados en los fetos afectos. El índice de riesgo (IR) tras el cribado combinado fue $\geq 1/100$ en 10 gestaciones con trisomía 21; entre 1/101 y

1/270 en una gestación (IR: 1/239); y entre 1/271 y 1/1.000 en otra gestación (IR: 1/974). Se evaluaron los marcadores ecográficos de segunda línea en los 12 fetos afectos de trisomía 21. En 10 fetos se consiguió la correcta valoración de todos los marcadores. En 2 fetos no se consiguió evaluar adecuadamente el HN por una posición fetal desfavorable. Se observó al menos un marcador ecográfico de anomalía cromosómica en el 83,3% de los casos (10/12). En un caso los 3 marcadores estaban alterados; en 6 casos, existían 2 marcadores alterados; y en 3 casos, un marcador. El cribado no consigue detectar un feto con trisomía 21 en una gestante de 32 años, TN 1,8 mm, índice de riesgo tras el cribado combinado de 1/974, HN no valorable, flujo normal en el DV y flujo transtricuspídeo normal (caso 9 de la tabla 2). Este caso de trisomía 21 se identificó posnatalmente, ya que no se realizó una prueba invasiva en el embarazo.

El análisis citogenético prenatal reveló otras anomalías cromosómicas distintas a la trisomía 21 entre los fetos estudiados: una trisomía 18 (IR: 1/20), una trisomía del cromosoma X (IR: 1/160) y una traslocación balanceada (2;4) (IR: 1/86). Se observaron marcadores ecográficos alterados en el feto con trisomía 18 (ausencia de HN y flujo anómalo en el DV) (tabla 3).

En la tabla 4 se sintetizan los resultados de la valoración de los marcadores ecográficos de segunda línea en los 236 fetos con riesgo $\geq 1/1.000$ tras el cribado combinado, incluyendo los 12 casos de trisomía 21 y los 3 casos de anomalía cromosómica distinta a la trisomía 21. Se observó la ausencia de HN en el 60% de los fetos con trisomía 21 evaluados (6/10), flujo en DV ausente o reverso durante la contracción auricular en el 33,3% (4/12) e IT en el 66,7% (8/12). En fetos no afectos de trisomía 21, la ausencia de HN se observó en el 1,6% de los casos (3/189), flujo en DV ausente o reverso durante la contracción auricular en el 1,8% (4/218) e IT en el 3,2% (7/216). En fetos sin anomalías cromosómicas, los resultados fueron del 1,1% (2/186), 1,4% (3/215) y 3,3% (7/213) respectivamente (tabla 4). La presencia de al menos un marcador ecográfico de anomalía cromosómica se observó en el 83,3% (10/12) de los fetos con trisomía 21, en el 33,3% (1/3) de los fetos con anomalía cromosómica distinta de la trisomía 21 y en el 5% (11/220) de los fetos sin anomalías cromosómicas (tabla 1).

Tabla 1 Distribución de casos según el índice de riesgo en el cribado combinado del primer trimestre y los hallazgos en los marcadores ecográficos en la segunda etapa del cribado contingente

Índice de riesgo combinado	N.º total	Evaluación satisfactoria (al menos un marcador) N (%)	Presencia de al menos un marcador ecográfico alterado				
			N.º total (%)	Trisomía 21 N.º (%)	Otras anomalías cromosómicas N.º (%)	Sin anomalías cromosómicas N.º (%)	
			Sí	No			
$\geq 1:100$	42	42 (100)	Sí	17 (40,5)	9 (90)	1 (50)	7 (23,3)
			No	25 (59,5)	1 (10)	1 (50)	23 (76,7)
1:101-1:270	40	40 (100)	Sí	1 (2,5)	1 (100)	0	0
			No	39 (97,5)	0	1 (100)	38 (100)
1:271-1:1.000	154	153 (99,3)	Sí	4 (2,6)	0	0	4 (2,6)
			No	149 (97,4)	1 (100)	0	148 (97,4)
Total	236	235 (99,6)	Sí	22 (9,4)	10 (83,3)	1 (33,3)	11 (5)
			No	213 (90,6)	2 (16,7)	2 (66,7)	209 (95)

Tabla 2 Datos del cribado combinado del primer trimestre y de los marcadores ecográficos de segunda línea en gestaciones afectas de trisomía 21

Caso	Edad (años)	CRL (mm)	TN (mm)	fβ-hCG (MoM)	PAPP-A (MoM)	IR T21	HN	DV (onda A)	IT	Seguimiento
1	36	61	1,4	2,35	0,29	1:39	Ausente	Reversa	Sí	RN vivo ^a
2	42	45	2,7	2,18	0,41	1:2	Presente	Anterógrada	Sí	ILE
3	42	43	1,4	0,41	0,21	1:70	Presente	Anterógrada	No	ILE
4	36	69	1,4	4,24	0,99	1:239	Ausente	Anterógrada	No	ILE
5	38	64	3,0	0,96	0,14	1:5	NV	Reversa	Sí	ILE
6	31	70	3,0	1,04	0,28	1:32	Presente	Ausente	Sí	ILE
7	24	51	5,0	2,86	0,35	1:47	Ausente	Anterógrada	Sí	ILE
8	35	52	6,1	1,23	0,77	1:13	Ausente	Reversa	No	ILE
9	32	59	1,8	0,81	0,35	1:974	NV	Anterógrada	No	RN vivo ^b
10	40	57	4,1	1,98	0,38	1:4	Presente	Anterógrada	Sí	ILE
11	40	54	5,8	2,17	0,70	1:3	Ausente	Anterógrada	Sí	ILE
12	41	72	1,8	1,96	0,48	1:51	Ausente	Anterógrada	Sí	ILE

DV: ductus venoso; HN: hueso nasal; ILE: interrupción legal del embarazo; IR T21: índice de riesgo combinado para trisomía 21; IT: insuficiencia tricuspídea; NV: no valorable; RN: recién nacido.

^a La gestante se realizó amniocentesis. No deseaba ILE.

^b Diagnóstico postnatal.

Tabla 3 Marcadores ecográficos de segunda línea en otras anomalías cromosómicas distintas de la trisomía 21

Anomalía cromosómica	Hueso nasal	Ductus venoso (onda A)	Insuficiencia tricuspídea
Trisomía 18	Ausente	Reversa	No
47,XXX	Presente	Anterógrada	No
46,XY,t(2;4)	Presente	Anterógrada	No

El cribado combinado con punto de corte en 1/270 mostró una tasa de detección para trisomía 21 del 91,7% (11/12) y una tasa de falsos positivos de 3,16% (78/2.465). Si se rebajara el punto de corte a riesgos $\geq 1/100$, la tasa de detección sería del 83,3% (10/12). El cribado contingente conseguiría rescatar un caso de trisomía 21 con riesgo 1/239, ya que se observó la ausencia de HN en este feto. En el caso de la gestación con riesgo 1/974 no se encontró ningún marcador alterado en el feto. Por lo tanto, el cribado contingente, definiendo como test positivo el riesgo $\geq 1/100$ tras el cribado combinado y la presencia de al menos un marcador ecográfico de segunda línea alterado en riesgos entre 1/101 y 1/1.000, permitiría detectar el 91,7% de los fetos con trisomía 21 (11/12), con una importante reducción en la tasa de falsos positivos, 1,53% (37/2.414) (tabla 5).

Durante el año 2010, se realizaron 148 amniocentesis, 87 de las cuales fueron indicadas por un cribado combinado positivo (41 con riesgo $\geq 1/100$ y 46 con riesgo 1/101-1/270). La implantación de un cribado contingente reduciría el número de amniocentesis a 107: se realizarían 41 por riesgo $\geq 1/100$; 5 por marcadores ecográficos alterados en riesgos entre 1/101 y 1/1.000 y 61 por otros motivos (tabla 6).

Discusión

La propuesta de un cribado contingente en el primer trimestre es más efectiva que el cribado combinado en nuestra población, ya que permite una reducción en la tasa de falsos positivos de 3,16 a 1,53%, sin afectar a la tasa de detección de la trisomía 21 (91,7% en ambos casos). Se requiere, eso sí,

Tabla 4 Resultados del análisis de marcadores ecográficos de segunda línea en 236 embarazadas con riesgo $\geq 1:1.000$ tras cribado combinado

Marcador ecográfico de segunda línea	Evaluación satisfactoria N.º (%)	Ausente	9	4,5	6 (60)	1 (33,3)	2 (1,1)	Otras anomalías cromosómicas N.º (%)	Sin anomalías cromosómicas N.º (%)
Hueso nasal	199 (84,3)	Ausente	9	4,5	6 (60)	1 (33,3)	2 (1,1)	184 (98,9)	
		Presente	190	95,5	4 (40)	2 (66,7)			
Ductus venoso (onda A)	230 (97,4)	Reversa o ausente	8	3,5	4 (33,3)	1 (33,3)	3 (1,4)	212 (98,6)	
		Anterógrada	222	96,5	8 (66,7)	2 (66,7)			
Insuficiencia tricuspídea	228 (96,6)	Sí	15	6,6	8 (66,7)	0	7 (3,3)	206 (96,7)	
		No	213	93,4	4 (33,3)	3 (100)			

Tabla 5 Resultados del cribado combinado con puntos de corte 1:270 y 1:100 y del cribado contingente

Resultado	Trisomía 21	No afectos de trisomía 21	Total	Tasa de detección (%)	Tasa de falsos positivos (%)
<i>Cribado combinado IR ≥ 1:270</i>					
Test positivo	11	78	89		
Test negativo	1	2.387	2.388	91,7	3,16
Total	12	2.465	2.477		
<i>Cribado combinado IR ≥ 1:100</i>					
Test positivo	10	33	43		
Test negativo	2	2.432	2.434	83,3	1,34
Total	12	2.465	2.477		
<i>Cribado contingente IR ≥ 1:100 y HN, DV o IT en 1:101-1:1.000</i>					
Test positivo	11	37	48		
Test negativo	1	2.377	2.378	91,7	1,53
Total	12	2.414	2.426		

DV: ductus venoso; HN: hueso nasal; IR: índice de riesgo; IT: insuficiencia tricuspídea.

de un sistema coordinado y eficaz para conseguir que la segunda etapa del cribado contingente se realice a tiempo durante el primer trimestre de la gestación y se precisa además de recursos humanos y técnicos para una evaluación ecográfica de calidad.

El cribado contingente para la detección de fetos con riesgo de aneuploidía consiste en la realización de una primera selección de gestantes, generalmente mediante test combinado del primer trimestre, distribuyendo las pacientes en 3 grupos: un primer grupo con riesgo alto en quienes se ofrecería una prueba invasiva diagnóstica; un segundo grupo con riesgo bajo en quienes no se realizarían más estudios; y un tercer grupo con riesgo intermedio en quienes se ofrecería un segundo test de cribado. La segunda etapa del cribado podría realizarse durante el primer o segundo trimestre analizando marcadores ecográficos o bioquímicos. Se han descrito diferentes estrategias de cribado contingente completadas en el primer trimestre. En un estudio retrospectivo publicado por Sahota et al.⁸ se observa que el test combinado seguido de la valoración ecográfica del HN en riesgos intermedios obtiene tasas de detección del 87,5% y falsos positivos del 2,5%. Kagan et al.⁹ concluyen que la valoración de la TN y el DV o la IT en una primera etapa y marcadores bioquímicos (PAPP-A y fβ-hCG) en riesgos intermedios en una segunda

etapa fueron las mejores estrategias, con tasas de detección del 96% (DV) y 94% (IT) y falsos positivos del 2,7 y 2,6% respectivamente. En un estudio prospectivo publicado recientemente por el grupo de Borrell en Cataluña¹⁰, en el que se emplea el test combinado en una primera etapa del cribado contingente y marcadores ecográficos (HN, flujo en DV y flujo transtricuspídeo) en riesgos intermedios en la segunda etapa, se observa una tasa de detección del 75-79% y falsos positivos del 1,3-1,8%, concluyendo que el cribado contingente consigue reducir la tasa de falsos positivos sin alterar la tasa de detección del síndrome de Down con respecto al cribado combinado.

Uno de los mayores inconvenientes de las estrategias de cribado contingente cuando se aplican en condiciones reales es la dificultad para que las gestantes acudan a realizarse la segunda evaluación ecográfica. En el estudio prospectivo catalán¹⁰, el 45% de las pacientes con riesgo intermedio completaron la segunda etapa del cribado. En nuestro medio conseguimos completar la segunda etapa en el 82,6% de los casos. La incomparecencia de la paciente o la imposibilidad de concretar una cita antes de las 13⁶ semanas de gestación son las 2 razones principales por las que no se realiza esta segunda valoración ecográfica para evaluar los marcadores. Otro de los inconvenientes del cribado contingente es la necesidad de realizar la segunda etapa con ecógrafos de alta gama y por ecografistas experimentados y con el tiempo suficiente para valorar adecuadamente los distintos marcadores. Por otra parte, se trataría de una ocasión perfecta para realizar una exhaustiva evaluación morfológica fetal, descartando malformaciones que se expresan de forma temprana en el embarazo. Además, esta estrategia de cribado fue diseñada para ser aplicada solo a una parte de la población, aquella con riesgos entre 1/101 y 1/1.000 tras el cribado combinado, lo que supone en nuestro medio alrededor de un 10% de la población, lo cual acota la aplicación de estos recursos altamente cualificados a la población que los precisa.

La principal ventaja del cribado contingente es su potencial para reducir el número de pruebas invasivas para el diagnóstico del cariotipo fetal. En nuestra población, la aplicación del cribado contingente supondría realizar 107 amniocentesis, en lugar de las 148 que se realizan con la estrategia de cribado actual.

Tabla 6 Amniocentesis realizadas en el año 2010 y previsión de amniocentesis que se realizarán aplicando el cribado contingente

Indicación amniocentesis	Número
Cribado combinado IR ≥ 1:100	41
Cribado combinado IR 1:101-1:270	46
Otros motivos	61
Total	148
Cribado combinado IR ≥ 1:100	41
Cribado contingente HN, DV o IT en IR 1:101-1:1.000	5
Otros motivos	61
Total	107

DV: ductus venoso; HN: hueso nasal; IR: índice de riesgo; IT: insuficiencia tricuspídea.

El cribado combinado, que incluye la edad materna para el cálculo del riesgo de trisomía 21 en el feto, muestra tasas de falsos positivos más elevadas en edades maternas avanzadas, lo que condicionaría un mayor número de pruebas invasivas de diagnóstico. Si continúa la tendencia de aumento de la edad materna, se deberían considerar estrategias de cribado que demuestren menores tasas de falsos positivos¹¹. Ello permitiría mantener un número de procedimientos invasivos adecuado para diagnosticar la mayor cantidad de anomalías cromosómicas con la menor repercusión en pérdidas fetales y costes económicos. En este sentido, diversos estudios muestran que el cribado contingente es una alternativa eficaz, segura y con la mejor relación coste-efectividad^{12,13}.

El descubrimiento de nuevos marcadores ecográficos de trisomía 21 supone un reto para su integración en las estrategias de cribado. Se han realizado estudios prospectivos que evalúan por separado el HN¹⁴, el Doppler en el DV¹⁵ y la regurgitación tricuspídea¹⁶ en los riesgos intermedios tras el cribado combinado, concluyendo que la valoración de los marcadores ecográficos puede disminuir la tasa de falsos positivos, manteniendo o aumentando la tasa de detección de aneuploidías. En los últimos años, asistimos a la aparición de nuevos marcadores ecográficos de trisomía 21, como el ángulo fronto-maxilar aumentado^{17,18}, la presencia de una arteria subclavia derecha aberrante¹⁹⁻²¹ o el aumento del flujo en la arteria hepática^{22,23}. Se requiere de series amplias y rigurosas antes de validar el uso de estos nuevos marcadores ecográficos en la población. Asimismo, son necesarios más estudios para concretar el número de marcadores ecográficos que deben ser evaluados y la cantidad mínima de marcadores alterados en un feto para indicar una prueba invasiva o la aplicación de razones de probabilidad (*likelihood ratios*) para cada uno de los marcadores que modifiquen el índice de riesgo de la primera etapa del cribado.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the result of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen*. 2003;10:56-104.
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bokowski R, et al. First-and Second-trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353:2001-11.
- Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34:14-8.
- Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31:7-15.
- Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multi-center study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75,821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stages first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25:221-6.
- Nicolaides KH. The 11-13⁶ weeks scan. London: The Fetal Medicine Foundation; 2004.
- ProSEGO: protocolos y guías de actuación clínica en ginecología y obstetricia. Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de las anomalías cromosómicas. 2010 [consultado 28 de Mar 2012]. Disponible en: <http://www.prosego.com/index.php?option=content&task=view&id=563&Itemid=141>
- Sahota DS, Leung TY, Chan LW, Law LW, Fung TY, Chen M, et al. Comparison of first-trimester contingent screening strategies for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35:286-91.
- Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides KH. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36:542-7.
- 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;39:396-400.
- Engels MAJ, Heijboer AC, Blankenstein MA, van Vugt JMG. Performance of first-trimester combined test for Down syndrome in different maternal age groups: reason for adjustments in screening policy? *Prenat Diagn*. 2011;31:1241-5.
- Estrada MD, Guillén M, Iruretagoiena ML, Taboada J, López de Argumedo M, Lapuente JL, et al. Descripción del estado de situación del cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes –principalmente síndrome de Down– en el Estado español y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Cataluña; 2007. Informes de Evaluación de Tecnología Sanitarias, AATRM núm. 2006/03.
- López de Argumedo M, Egües N, Lapuente JL. Cribado prenatal del Síndrome de Down. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco; 2007. Informe Osteba n.º: D-07-04.
- Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33:259-64.
- Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33:512-7.
- Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0-13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33:18-22.
- Sonek J, Borenstein M, Dagklis T, Persico N, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11-13⁶ weeks. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:271. e1-4.
- Borenstein M, Persico N, Kagan KO, Gazzoni A, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:5-11.
- 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;192:257-63.
- Borenstein M, Cavoretto P, Allan L, Hugon I, Nicolaides KH. Aberrant right subclavian artery at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in chromosomally normal and abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:20-4.
- Zalel Y, Achiron R, Yagel S, Kivilevitch Z. Fetal aberrant right subclavian artery in normal and Down syndrome fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:25-9.
- 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;31:22-7.
- Bilardo CM, Timmerman E, Robles de Medina PG, Clur SA. Low-resistance hepatic artery flow in first-trimester fetuses: an ominous sign. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37:438-43.