

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



TESIS DOCTORAL

Revisión sistemática y metanálisis del rendimiento diagnóstico de los hallazgos ecográficos componentes del sonograma genético realizado en el segundo trimestre de gestación para la detección de Síndrome de Down

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana María Rubio Lorente

Directores

**Luis Ortiz Quintana
María Moreno-Cid García-Suelto
Francisco Gámez Alderete**

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGÍA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS DEL RENDIMIENTO
DIAGNÓSTICO DE LOS HALLAZGOS ECOGRÁFICOS COMPONENTES DEL
SONOGRAMA GENÉTICO REALIZADO EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DE
GESTACIÓN PARA LA DETECCIÓN DE SÍNDROME DE DOWN

TESIS DOCTORAL

ANA M^a RUBIO LORENTE

Madrid, 2015.



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Ginecología



REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS DEL RENDIMIENTO
DIAGNÓSTICO DE LOS HALLAZGOS ECOGRÁFICOS COMPONENTES DEL
SONOGRAMA GENÉTICO REALIZADO EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DE
GESTACIÓN PARA LA DETECCIÓN DE SÍNDROME DE DOWN

TESIS DOCTORAL

ANA M^a RUBIO LORENTE

Dirigida por los Dres. :

D. Luis Ortiz Quintana

D^a. Moreno-Cid García-Suelto

D. Francisco Gámez Alderete

Madrid, 2015



EL DR. D. LUIS ORTIZ QUINTANA, PROFESOR DEL DEPARTAMENTO DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.



CERTIFICA: Que la memoria titulada “Revisión sistemática y metanálisis del
rendimiento diagnóstico de los hallazgos ecográficos componentes del
sonograma genético realizado en el segundo trimestre de gestación para la
detección de síndrome de Down” presentada por Dña. Ana M^a Rubio Lorente,
ha sido realizada bajo mi co-dirección.

Examinado dicho trabajo, doy mi conformidad para su presentación y defensa
como Tesis doctoral.

Y para que conste y obre a los efectos oportunos, firmo el presente certificado
en Madrid, 2015

V^oB^o El Director



LA DRA. D^a. MARÍA MORENO-CID GARCÍA-SUELTO, DOCTOR EN
MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.



CERTIFICA: Que la memoria titulada “Revisión sistemática y metanálisis del rendimiento diagnóstico de los hallazgos ecográficos componentes del sonograma genético realizado en el segundo trimestre de gestación para la detección de síndrome de Down” presentada por Dña. Ana M^a Rubio Lorente, ha sido realizada bajo mi co-dirección.

Examinado dicho trabajo, doy mi conformidad para su presentación y defensa como Tesis doctoral.

Y para que conste y obre a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Madrid, 2015

V^oB^o El Director



EL DR. D. FRANCISCO GÁMEZ ALDERETE, DOCTOR EN MEDICINA Y
CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.



CERTIFICA: Que la memoria titulada “Revisión sistemática y metanálisis del rendimiento diagnóstico de los hallazgos ecográficos componentes del sonograma genético realizado en el segundo trimestre de gestación para la detección de síndrome de Down” presentada por Dña. Ana M^a Rubio Lorente, ha sido realizada bajo mi co-dirección.

Examinado dicho trabajo, doy mi conformidad para su presentación y defensa como Tesis doctoral.

Y para que conste y obre a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Madrid, 2015

V^oB^o El Director



AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer la ayuda recibida para llevar a cabo esta tesis.

En primer lugar a María, que además de contar conmigo para sus proyectos, ha sido no solo mi directora de tesis sino una amiga, ya que ha sabido darme calma en mis momentos de nerviosismo, animarme en mis momentos de desaliento y aconsejarme sabiamente tanto en lo académico como en lo personal. Por todo ello, te estaré siempre agradecida.

A mis jefes de servicio, Mazhar y Ana, por animarme a desarrollar la tesis y facilitarme su realización.

A mis compañeros y amigos del proyecto, María, M^a José, Gema, Chema, Ángel y Carmen, por su inmensa dedicación y gran paciencia. Sin vosotros, sin duda, no hubiera sido posible realizar esta tesis.

A los compañeros de IDF, Chema y Ángel, por la ayuda y los ánimos recibidos.

A mis directores de tesis, el Profesor Ortiz y el Dr. Gámez, por ayudar a que mi tesis fuera mejor.

Pero el agradecimiento más especial se lo debo a mi familia: a mi marido, a mis hermanas y padres, sin ellos no hubiera sido posible nada de esto. Gracias por vuestras frases de ánimo, por vuestro cariño, por vuestra ayuda en el día a día y por vuestra paciencia.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

ABREVIATURAS Y SIGLAS

A	Ausencia de hueso nasal
AAA	Anomalías asociadas a aneuploidía
AFP	Alfafetoproteína
ARSA	Arteria subclavía derecha aberrante
CASPe	Critical Appraisal Skills Programme Español
CDSSs	Clinical Decision Support System
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CP	Cociente de probabilidad
DBP	Diámetro biparietal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOR	Odds ratio diagnostic
EG	Edad gestacional
Esp	Especificidad
F	Fémur
FH	Foco hiperecogénico cardiac
H	Húmero
HN	Hueso nasal
hCG	Gonadotropina coriónica humana
IA	Inhibina A
IH	Intestino hiperecogénico

ILE	Interrupción legal del embarazo
INE	Instituto Nacional de Estadística
MoM	Múltiplos de la Mediana
Nc	No consta
Obs/Esp	Ratio Observada/esperada
OSTEBA	Servicio Evaluación Tecnologías Sanitarias del departamento de sanidad y Gobierno Vasco
PAPP-A	Proteína plasmática asociada al embarazo
PN	Pliegue nuchal
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
R	Ratio hueso nasal/DBP
RPC	Reglas de predicción clínica
SD	Síndrome de Down
Sen	Sensibilidad
TD	Tasa de detección
TN	Translucencia nuchal
μ E3	Estriol no conjugado

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	11
ABREVIATURAS Y SIGLAS	15
ÍNDICE	19
ÍNDICE DE TABLAS	25
INDICE DE FIGURAS	28
RESUMEN/ SUMMARY	33
INTRODUCCIÓN	51
SITUACIÓN ACTUAL DEL PROBLEMA	53
DIAGNÓSTICO PRENATAL DE SINDROME DE DOWN	55
1. <i>SCREENING COMBINADO</i>	57
2. <i>TEST INTEGRADO</i>	57
3. <i>TRIPLE TEST</i>	58
4. <i>TEST CUÁDRUPLE</i>	58
5. <i>CRIBADO SECUENCIAL</i>	58
6. <i>CRIBADO CONTINGENTE</i>	58
7. <i>DETECCIÓN DE DNA EN CÉLULAS LIBRES FETALES EN SANGRE MATERNA (HARMONY TEST)</i>	59
8. <i>SONOGRAMA GENÉTICO</i>	61
A. <i>Marcadores ecográficos clásicos más importantes</i>	66
A. <i>PLIEGUE NUCAL</i>	66
B. <i>FOCO HIPERECOGÉNICO CARDÍACO</i>	69
C. <i>INTESTINO HIPERECOGÉNICO</i>	71
D. <i>HUESO NASAL</i>	73
E. <i>PIELECTASIA RENAL</i>	76
F. <i>ACORTAMIENTO DE HUESOS LARGOS</i>	79
B. <i>Papel de las reglas de predicción clínica en el diagnóstico prenatal de Síndrome de Down</i>	82
OBJETIVOS	85
OBJETIVO GENERAL	87
OBJETIVOS ESPECIFICOS	87

MATERIAL Y MÉTODOS	89
1. FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	91
2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS PERTINENTES	93
3. LECTURA CRÍTICA DE LOS ESTUDIOS RECUPERADOS A TEXTO COMPLETO	93
4. EXTRACCIÓN DE DATOS	94
5. ANÁLISIS DE HETEROGENEIDAD	95
6. COMBINACIÓN DE RESULTADOS.....	95
RESULTADOS.....	97
MARCADORES ECOGRÁFICOS CLÁSICOS MÁS IMPORTANTES	100
1. <i>PLIEGUE NUCAL</i>	100
2. <i>FOCO HIPERECOGÉNICO CARDÍACO</i>	107
3. <i>INTESTINO HIPERECOGÉNICO</i>	114
4. <i>HUESO NASAL</i>	121
5. <i>PIELECTASIA RENAL</i>	130
6. <i>ACORTAMIENTO DE HUESOS LARGOS</i>	137
PAPEL DE LAS REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN DE SINDROME DE DOWN.	152
DISCUSIÓN	157
MARCADORES ECOGRÁFICOS CLÁSICOS MÁS IMPORTANTES	161
1. <i>PLIEGUE NUCAL</i>	161
2. <i>FOCO HIPERECOGÉNICO CARDÍACO</i>	165
3. <i>INTESTINO HIPERECOGÉNICO</i>	170
4. <i>HUESO NASAL</i>	174
5. <i>PIELECTASIA RENAL</i>	181
6. <i>ACORTAMIENTO DE HUESOS LARGOS</i>	184
PAPEL DE LAS REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL DEL SINDROME DE DOWN.	189
IMPLICACIONES CLÍNICAS.....	195
LIMITACIONES.....	197
FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN	198

CONCLUSIONES	201
ANEXO 1.....	205
ANEXO 2.....	225
BIBLIOGRAFÍA	235

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estrategias de búsqueda.	Página 92
Tabla 2. Características de los estudios del pliegue nucal incluidos.	Página 101
Tabla 3. Metaanálisis de diferentes puntos de corte del engrosamiento del pliegue nucal para la detección del síndrome de Down en el segundo trimestre de embarazo.	Página 102
Tabla 4. Análisis de subgrupos para el pliegue nucal en relación al riesgo previo de síndrome de Down, la calidad metodológica del estudio, la fecha en la que se realizó el estudio y la última semana de gestación de realización de la ecografía.	Página 103
Tabla 5. Características de los estudios del foco hiperecogénico cardíaco incluidos.	Página 108
Tabla 6. Metaanálisis de los estudios diagnósticos de la detección ecográfica de un foco hiperecogénico cardíaco en el segundo trimestre de embarazo para la detección de un síndrome de Down.	Página 109
Tabla 7. Análisis de subgrupos para el foco hiperecogénico cardíaco en relación al riesgo previo de síndrome de Down, la calidad metodológica del estudio, la fecha en la que se realizó el estudio y la última semana de gestación de realización de la ecografía.	Página 110
Tabla 8. Características de los estudios del intestino hiperecogénico incluidos.	Página 115
Tabla 9. Metaanálisis de los estudios diagnósticos de la detección ecográfica para el intestino ecogénico en el segundo trimestre de embarazo para la detección de un síndrome de Down.	Página 116

Tabla 10. Análisis de subgrupos para el intestino ecogénico en relación al riesgo previo de síndrome de Down, la calidad metodológica del estudio, la fecha en la que se realizó el estudio y la última semana de gestación de realización de la ecografía.	Página 117
Tabla 11. Características de los estudios del hueso nasal incluidos.	Página 123
Tabla 12. Metaanálisis de los estudios diagnóstico de la medición ecográfica del hueso nasal en el segundo trimestre de embarazo para la detección de un síndrome de Down.	Página 124
Tabla 13. Metaanálisis de diferentes puntos de corte del ratio hueso nasal/Diámetro biparietal en la detección de un síndrome de Down en segundo trimestre de embarazo.	Página 125
Tabla 14. Análisis de subgrupos para la ausencia del hueso nasal en relación al riesgo previo de síndrome de Down, la calidad metodológica del estudio, la última semana de gestación y la fecha de realización de la ecografía.	Página 126
Tabla 15. Análisis de subgrupos para la hipoplasia del hueso nasal en relación al riesgo previo de síndrome de Down, la calidad metodológica del estudio , la última semana de gestación y la fecha de realización de la ecografía.	Página 127
Tabla 16. Características de los estudios de la pielectasia renal incluidos.	Página 131
Tabla 17. Metaanálisis de diferentes puntos de corte de la pielectasia renal en la detección de un síndrome de Down en el segundo trimestre de embarazo.	Página 132
Tabla 18. Análisis de subgrupos para la pielectasia renal en relación al riesgo previo de síndrome de Down, la calidad metodológica del estudio, la fecha en la que se realizó el estudio y la última semana de gestación de realización de la ecografía.	Página 133
Tabla 19. Características de los estudios de los huesos largos incluidos.	Página 139

Tabla 20. Metanálisis de diferentes puntos de corte del acortamiento del fémur en la detección de un síndrome de Down en el segundo trimestre de embarazo.	Página 142
Tabla 21. Rendimiento diagnóstico del acortamiento del fémur en la detección de un síndrome de Down. Análisis de subgrupos en relación al riesgo previo de síndrome de Down, la calidad metodológica del estudio, la fecha y la última semana de gestación de realización de la ecografía.	Página 143
Tabla 22. Metanálisis de diferentes puntos de corte del acortamiento del húmero en la detección de un síndrome de Down en el segundo trimestre de embarazo.	Página 144
Tabla 23. Rendimiento diagnóstico del acortamiento del húmero en la detección de un síndrome de Down. Análisis de subgrupos en relación al riesgo previo de síndrome de Down, la calidad metodológica del estudio, la fecha y la última semana de gestación de realización de la ecografía.	Página 145
Tabla 24. Descripción de las reglas de predicción clínica para la detección de Síndrome de Down por ecografía en el segundo trimestre de embarazo.	Página 153
Anexo 2. Características de todos los estudios incluidos.	Página 225

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estrategias de cribado para síndrome de Down.	Página 56
Figura 2. Medición del pliegue nucal.	Página 68
Figura 3. Foco hiperecogénico cardíaco.	Página 70
Figura 4. Intestino ecogénico.	Página 71
Figura 5. Medición del hueso nasal.	Página 74
Figura 6. Medición de la pielectasia renal.	Página 78
Figura 7. Medición de la longitud femoral.	Página 81
Figura 8. Medición de la longitud humeral.	Página 81
Figura 9. Diagrama de flujo.	Página 99
Figura 10. Forest-plot de la sensibilidad del pliegue nucal ≥ 6 mm para la detección del síndrome de Down.	Página 104
Figura 11. Forest-plot de la especificidad del pliegue nucal ≥ 6 mm para la detección del síndrome de Down.	Página 104
Figura 12. Forest-plot de los cocientes de probabilidad positivos del pliegue nucal ≥ 6 mm para la detección del SD.	Página 105
Figura 13. Forest-plot de los cocientes de probabilidad negativos del pliegue nucal ≥ 6 mm para la detección del SD.	Página 105
Figura 14. Forest-plot de la odds ratio diagnóstica del pliegue nucal ≥ 6 mm para la detección del SD.	Página 106
Figura 15. Curva s-ROC del pliegue nucal.	Página 106
Figura 16. Forest-plot de la sensibilidad del foco hiperecogénico cardíaco para la detección del SD.	Página 111

Figura 17. Forest-plot de la especificidad del foco hiperecogénico cardíaco para la detección del SD.	Página 111
Figura 18. Forest-plot de los cocientes de probabilidad positivos del foco hiperecogénico cardíaco para la detección del SD.	Página 112
Figura 19. Forest-plot de los cocientes de probabilidad negativos del foco hiperecogénico cardíaco para la detección del SD.	Página 112
Figura 20. Forest-plot de la odds ratio diagnóstica del foco hiperecogénico cardíaco para la detección del SD.	Página 113
Figura 21. Curva sROC del foco hiperecogénico cardíaco.	Página 113
Figura 22. Forest-plot de la sensibilidad del intestino hiperecogénico para la detección del síndrome de Down.	Página 118
Figura 23. Forest-plot de la especificidad del intestino hiperecogénico para la detección del síndrome de Down.	Página 118
Figura 24. Forest-plot de los cocientes de probabilidad positivos del intestino hiperecogénico para la detección del síndrome de Down.	Página 119
Figura 25. Forest-plot de los cocientes de probabilidad negativos del intestino hiperecogénico para la detección del síndrome de Down.	Página 119
Figura 26. Forest-plot de la odds ratio diagnóstica del intestino hiperecogénico para la detección del síndrome de Down.	Página 120
Figura 27. Curva sROC del intestino hiperecogénico.	Página 120
Figura 28. Forest-Plot de la sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad positivo y negativo del hueso nasal para el diagnóstico del SD.	Página 128

Figura 29. Forest-plot de la odds ratio diagnóstica del hueso nasal para el diagnóstico del SD.	Página 129
Figura 30. Curva sROC del hueso nasal.	Página 129
Figura 31. Forest-plot de la sensibilidad de la pielectasia renal para la detección del síndrome de Down.	Página 134
Figura 32. Forest-plot de la especificidad de la pielectasia renal para la detección del síndrome de Down.	Página 134
Figura 33. Forest-plot del cociente de probabilidad positivo de la pielectasia renal para la detección del síndrome de Down.	Página 135
Figura 34. Forest-plot del cociente de probabilidad negativo de la pielectasia renal para la detección del síndrome de Down.	Página 135
Figura 35. Forest-plot de la odds ratio diagnóstica de la pielectasia renal para la detección del síndrome de Down.	Página 136
Figura 36. Curva sROC de la pielectasia renal.	Página 136
Figura 37. Forest-plot de la sensibilidad del acortamiento del fémur (Obs/Esp $\leq 0,91$) para la detección del síndrome de Down.	Página 146
Figura 38. Forest-plot de la especificidad del acortamiento del fémur (Obs/Esp $\leq 0,91$) para la detección del síndrome de Down.	Página 146
Figura 39. Forest-plot del cociente de probabilidad positivo del acortamiento del fémur (Obs/Esp $< 0,91$) para la detección del síndrome de Down.	Página 147
Figura 40. Forest-plot del cociente de probabilidad negativo del acortamiento del fémur (Obs/Esp $< 0,91$) para la detección del síndrome de Down.	Página 147

Figura 41. Forest-plot del odds ratio diagnóstico del acortamiento del fémur (Obs/Esp <0,91) para la detección del síndrome de Down.	Página 148
Figura 42. Curva sROC del acortamiento femoral.	Página 148
Figura 43. Forest-plot de la sensibilidad del acortamiento del húmero (Obs/Esp <0,90) para la detección del síndrome de Down.	Página 149
Figura 44. Forest-plot de la especificidad del acortamiento del húmero (Obs/Esp <0,90) para la detección del síndrome de Down.	Página 149
Figura 45. Forest-plot del cociente de probabilidad positivo del acortamiento del húmero (Obs/Esp <0,90) para la detección del síndrome de Down.	Página 150
Figura 46. Forest-plot del cociente de probabilidad negativo del acortamiento del húmero (Obs/Esp <0,90) para la detección del síndrome de Down.	Página 150
Figura 47. Forest-plot de la odds ratio diagnóstica del acortamiento del húmero (Obs/Esp <0,90) para la detección del síndrome de Down.	Página 151
Figura 48. Curva sROC del acortamiento del húmero.	Página 151

RESUMEN/ SUMMARY

RESUMEN**INTRODUCCIÓN**

El impacto que tienen los defectos congénitos sobre la salud de las personas afectadas, sus familias y sobre la sociedad en su conjunto es muy considerable. En España se estima que existe una prevalencia de anomalías cromosómicas hasta 2010 de 1,49% de los recién nacidos vivos.

El Síndrome de Down (SD) es la tercera causa de defecto congénito y la primera de cromosopatía, con una prevalencia de 23 por cada 10000 nacidos vivos. La importante morbilidad asociada en los individuos con síndrome de Down se acompaña de un alto coste económico, estimándose en 329750,63 euros por cada nuevo caso, constituyendo un cargo a lo largo de la vida de 1316 millones de euros. Por todo ello, la detección de esta alteración es la indicación más frecuente de diagnóstico prenatal invasivo.

Las pruebas invasivas, como amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales y cordocentesis, se asocian con un aumento del 1% del riesgo de aborto y, por tanto, sólo se realizan cuando se considera que hay una probabilidad elevada de que el feto tenga un defecto cromosómico, siendo por tanto fundamental una buena selección del grupo de gestantes de alto riesgo.

La necesidad de establecer un diagnóstico precoz en estos casos ha revolucionado el cribado de la gestación y ha condicionado las políticas de salud pública de forma radical con diferentes programas de detección prenatal tanto ecográficos como bioquímicos (determinación en suero materno de sustancias que produce el feto o la placenta) encaminados a realizar una prevención secundaria que permita actuar con ventaja, programando mejor su nacimiento o deteniendo la gestación. Entre estos métodos de cribado se encuentra el sonograma genético. Este último nos permite un cálculo individual del riesgo según los marcadores ecográficos encontrados en la ecografía morfológica del segundo trimestre. La tasa de detección de síndrome de Down obtenida oscila del 62% al 93%, con una tasa de falsos positivos del 17% al 4,8%. Pero existe en la literatura una gran variabilidad tanto en los marcadores incluidos para el cálculo de riesgo individual como en el cociente de probabilidad aplicado para modificar el riesgo basal atribuido a cada marcador, debido a la falta de definiciones consistentes y metodologías para su desarrollo.

Por ello, hemos desarrollado una revisión sistemática de la literatura científica disponible sobre el tema.

OBJETIVO

Identificar, evaluar y resumir de forma sistemática la literatura científica sobre el rendimiento diagnóstico y la capacidad predictiva de los hallazgos ecográficos en el segundo trimestre para la determinación de Síndrome de Down.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda de estudios diagnósticos y reglas de predicción clínica en las principales bases bibliográficas internacionales (MEDLINE, EMBASE y CINAHL) utilizando unos criterios de búsqueda exhaustivos en la identificación del síndrome de Down desde enero de 2011 manteniéndose una alerta de actualización en PubMed. Se revisaron las listas de referencias de los artículos seleccionados para buscar citas relacionadas de manera manual. Y desde la página “Web of knowledge” se consultó la lista de los artículos que compartían las mismas citas de los artículos incluidos en el estudio.

No hubo restricciones en el periodo de búsqueda. En cuanto al idioma seleccionamos los artículos en español, inglés, francés, portugués, italiano y alemán.

Los listados resultantes de las búsquedas incluían el título y/o el resumen (en la mayoría de artículos) y fueron utilizados para realizar una primera identificación de documentos relevantes por dos observadores independientes. Si un estudio era considerado relevante por cualquiera de los observadores se recuperaba a texto completo.

Se realizó una lectura crítica por al menos dos evaluadores de todos los artículos seleccionados relevantes utilizando las planillas del grupo CASPe

(Critical Appraisal Skills Programme Español) y OSTEBA (Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco) de estudios diagnósticos y de reglas de predicción clínica.

Extrajimos datos de sensibilidad, especificidad y cocientes de probabilidad, así como datos del tipo de población estudiada, la edad gestacional, la calidad y el año de publicación de los estudios.

Para cada hallazgo ecográfico se llevo a cabo un análisis de heterogeneidad clínica, metodológica y estadística.

En ausencia de heterogeneidad y de un efecto umbral se utilizó un modelo de efectos fijos para combinar los indicadores de sensibilidad y especificidad. Si existía heterogeneidad se utilizó un modelo de efectos aleatorios para combinar los indicadores.

Utilizamos el programa MetaDisc® (programa específicamente diseñado para la síntesis de revisiones sistemáticas de estudios diagnósticos) para la obtención de los resultados del metaanálisis. Presentamos los resultados combinados utilizando diferentes indicadores de validez (sensibilidad, especificidad, OR diagnóstico) para cada hallazgo ecográfico. Se construyeron además curvas s-ROC.

RESULTADOS

Obtuvimos un listado inicial de 852 artículos. Dos observadores independientes revisaron los títulos y el abstract de cada uno de los estudios recuperados considerando relevantes 207 estudios. La concordancia entre observadores fue de 0,87 (índice kappa).

Tras ser sometidos a lectura crítica se descartaron 70 artículos (42 no disponían de grupo de comparación, 8 eran revisiones narrativas, 7 se descartaron por el idioma, 5 eran revisiones sistemáticas, 4 se realizaron en el primer y el tercer trimestre, 2 eran cartas al editor y 2 no aportaban datos originales).

De esta forma se seleccionaron 137 artículos para la síntesis cuantitativa (38 trataban sobre el pliegue nucal, 27 sobre el foco cardíaco hiperecogénico, 25 sobre el intestino hiperecogénico, 18 sobre el hueso nasal, 28 sobre la pielectasia renal y 52 acerca de los huesos largos).

Cuando evaluamos los marcadores aislados, la sensibilidad y tasa de falsos positivos es 34,6% y 2,2% para el pliegue nucal, 21,6% y 4,1% para el foco hiperecogénico cardíaco, 13% y 1,1% para el intestino ecogénico, 32,1% y 0,8% para la ausencia del hueso nasal, 50,4% y 4,1% para la hipoplasia del hueso nasal, 13% y 1,9% para la pielectasia renal, 31,4% y 10,6% para el fémur acortado y 27% y 15,6% para el acortamiento humeral, respectivamente.

Los cocientes de probabilidad positivos obtenidos fueron 23 para el pliegue nuchal, 5,1 para el foco hiperecogénico cardíaco, 13,3 para el intestino hiperecogénico, 31,8 para la ausencia de hueso nasal y 16,2 para la hipoplasia de hueso nasal, 8,8 para la pielectasia renal, 4,6 para el acortamiento femoral y 5 para el húmero acortado.

Si analizamos cada marcador aislado comparando subgrupos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de población estudiada, la edad gestacional, la calidad y la fecha de realización de los estudios en ninguno de los marcadores menores objeto de nuestro estudio.

Obtuvimos también un listado de 13 artículos sobre reglas de predicción clínica. De éstos 3 fueron descartados por falta de datos para realizar los cálculos o bien porque se trataba de estudios que no aportaban datos originales. Así se incluyeron 10 estudios. Utilizando RPC basadas en coeficientes de regresión logística la sensibilidad varía entre 83,3% y 93,5% con tasas de falsos positivos de 14-34,6% mientras que las que utilizan cocientes de probabilidad presentan unas tasas de detección de 74-80,5 % con tasas de falsos positivos de 12,4 a 17,9%.

CONCLUSIONES

El engrosamiento del pliegue nucal y la ausencia/hipoplasia del hueso nasal en el segundo trimestre son los marcadores ecográficos para la detección del síndrome de Down que mejor rendimiento diagnóstico global tienen cuando se analizan de forma aislada.

En el análisis de subgrupos realizado según el tipo de población, la calidad de los estudios, la edad gestacional y el año de realización de la ecografía no hemos encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Las reglas de predicción clínica permiten la utilización de múltiples marcadores ecográficos para el cálculo individual del riesgo de cada gestante y es la estrategia más eficaz para intentar minimizar la variabilidad en la interpretación de dichos hallazgos ya que de forma aislada solo el pliegue nucal y el hueso nasal presentan un adecuado rendimiento diagnóstico.

A pesar de que las reglas de predicción clínica que utilizan los coeficientes de regresión logística son las que mejor tasa de detección de síndrome de Down obtienen, el uso de los cocientes de probabilidad es una estrategia razonable para el cálculo individual del riesgo ya que es de fácil uso y presenta tasas de falsos positivos menores.

PALABRAS CLAVES

Síndrome de Down, sonograma genético, marcador ecográfico, metaanálisis, revisión sistemática, segundo trimestre.

SUMMARY

INTRODUCTION

The impact that the congenital defects have on the health of the affected individuals, their families and society is remarkable. In Spain it is considered that it exists a prevalence of chromosomal abnormalities until 2010 of 1, 49 % of the live births.

Down Syndrome (DS) is the third cause of congenital defect and the first of chromosomopathy, with a prevalence of 23 for every 10000 born alive. The important morbidity associated in the individuals with Down syndrome is accompanied by a high economic cost, being estimated in 329750, 63 Euros by every new case, constituting a charge lifelong of 1316 million Euros. Therefore, the detection of this alteration is the most frequent indication of prenatal invasive diagnosis.

The invasive tests, as amniocentesis, biopsy of chorionic villus sampling and cordocentesis, are associated with an increase of 1 % of the risk of miscarriage and, consequently, they are only carried out when there is a high probability of the fetus has a chromosomal defect, being thus fundamental a good selection of the group of high risk expectants.

The need to establish a precocious diagnosis in these cases has revolutionized the sifting of the gestation and it has influenced radically the policies of public health with different programs of prenatal detection, both of them, ultrasound scan and biochemists (determination in maternal serum of substances that produces the fetus or the placenta) directed to realizing a secondary prevention that allows acting with advantage, programming better his birth or stopping the gestation. Between these methods of sifted, it is found the genetic sonogram.

This screening allows the calculation of the individual risk of a pregnant woman by the ultrasound findings once the second trimester ultrasound has been performed. The rate of detection of Down syndrome obtained fluctuates from 62% to 93%, with a rate of false positives of 17 % to 4, 8 %.

Nevertheless, a great variability exists in the literature, both in the markers for the calculation of individual risk such as in the likelihood ratio applied to modify the basal risk attributed to every marke due to the lack of consistent definitions and methodologies for its development.

Thus, we have developed a systematic review of the scientific literature available on this topic.

OBJECTIVE

To identify, systematically review and summarize the multiple published articles about the diagnostic performance and the predictive capability of the

sonographic findings in the second trimester ultrasound for the detection of Down syndrome fetus.

METHOD

Diagnostic studies and clinical prediction rules in the major international bibliographic databases (MEDLINE, Embase and CINAHL) were searched for online, from 2011 January staying alert updated in PubMed. There were manually checked the lists of the articles references selected to look for related quotes. And from the "Web of knowledge" website, it was consulted the list of the articles that were sharing the same quotes of the articles included in the study.

The search was not restricted with regard to date of publication. We select the Spanish, English, French, Portuguese, Italian and German articles.

The resultant lists of the searches included the title and / or the abstract (in most of the articles) and they were used to carry out a first identification of relevant documents for two independent observers. If a study was considered to be relevant by any of the observers it was recovered the complete text.

Studies considered to be relevant were subjected to critical reading by a group of at least two evaluators who used Critical Appraisal Skills Programme (CASP) and OSTEBA (Service of Evaluation of Sanitary Technologies of the Department of Health and Consumption of the Basque Government) criteria for diagnostic studies and clinical prediction rules.

Two independent observers extracted the sensitivity, specificity and likelihood ratios (LRs) as well as data like studied population, the gestational age, the quality and the year of publication of the studies.

For every ultrasound finding, it was carried out an analysis of clinical, methodological and statistical heterogeneity.

In absence of heterogeneity and of an threshold effect, a model of fixed effects was in use for combining the indicators of sensibility and specificity. If heterogeneity existed a model of random effects was in use for combining the indicators.

We use the MetaDisc program (specific program designed for the synthesis of systematic reviews of diagnostic studies) to obtain the results of the meta-analysis. We presented the combined results using different indicators of validity (sensibility, specificity, diagnostic OR) for every ultrasound finding. In addition, curves s-ROC were constructed.

RESULTS

From an initial list of 852 articles, two independent observers review the title and/or abstract for each study and carry out the selection of 207 relevant articles. The agreement between observers was calculated, providing a Kappa index value of 0.87.

After being submitted to critical reading, there were discarded 70 articles (42 did not have group of comparison, 8 were narrative reviews, 7 were discarded for the language, 5 were systematic reviews, 4 were carried out in the first and the third trimester, 2 were letters to the editor and 2 were not contributing original information).

After a critical review 137 articles has been selected for the quantitative synthesis of this systematic review (38 about nuchal fold, 27 of hyperechogenic cardiac foci, 25 about echogenic bowel, 18 of nasal bone, 28 about renal pyelectasis and 52 of shortened long bones).

When ultrasound markers are isolated , the sensitivity and false positive rate are 34,6% and 2,2% for the nuchal fold, 21,6% and 4,1% for the intracardiac echogenic focus, 13% and 1,1% for the echogenic bowel, 32,1% and 0,8% for the nasal bone absence, 50,4% and 4,1% for the nasal bone hypoplasia, 13% and 1,9% for pyelectasis, 31,4% and 10,6% for shortened femur and 27% and 15,6% for humeral shortening, respectively.

The resultant positive likelihood ratios were 23 for nuchal fold, 5,1 for intracardiac echogenic focus, 13,3 for the echogenic bowel, 31,8 for the nasal bone absence and 16,2 for the nasal bone hypoplasia, 8,8 for pyelectasis, 4,6 for shortened femur and 5 for humeral shortening.

When we analyze every isolated marker comparing subgroups, no statistically significant differences in type of population, the gestacional age, the quality and date of the studies was found.

We also obtained a 13 articles list about clinical prediction rules. Of these, three were rejected for lack of information to realize the calculations or because they were not contributing original information. This way, 10 studies were included. Using RPC based on coefficients of logistic regression, the sensibility changes between 83,3 % and 93,5 % with rates of false positives of 14-34,6 % whereas those which use quotients of probability present rates of detection of 74-80,5 % with rates of false positives from 12,4 to 17,9 %.

CONCLUSIONS

The nuchal fold thickened and the absence/hypoplastic nasal bone in the second trimester of gestation, as an isolated finding, are the ultrasound markers for the detection of Down syndrome that have the better global diagnostic performance.

No statistically significant differences in type of population, the gestational age, the quality and date of the studies was found.

The clinical prediction rules allow the use of multiple sonographic markers for the calculation of individual risk of every expectant. Furthermore, it is the most effective strategy to try to minimize the variability in the interpretation of the above mentioned findings since only the nuchal fold and nasal bone has a suitable diagnostic performance.

In spite of the fact that the clinical prediction rules that uses the logistic regression coefficients has the best detection rates of Down síndrome, the use of the likelihood ratio is a reasonable strategy for the individual calculation of the risk considering its easy use and that it presents less rates of false positives.

KEYWORDS

Down syndrome, genetic sonogram, ultrasound marker, meta-analysis, systematic review, second trimester.

INTRODUCCIÓN

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROBLEMA

El impacto que tienen los defectos congénitos sobre la salud de las personas afectadas, sus familias y sobre la sociedad en su conjunto es muy considerable. Así, además de la morbilidad que muchos de ellos llevan asociada, cabe citar los datos oficiales más recientes en relación con el número de defunciones por defectos congénitos ocurridas en España. De acuerdo con los datos publicados por el INE (Instituto Nacional de Estadística), 2,31 de cada mil defunciones ocurridas en España en 2009, entre un total de 384.933, fueron debidas a defectos congénitos (considerados éstos como la causa básica de la defunción)¹. Además, de las 383 defunciones ocurridas hasta la edad de 1 año, el 43,08% fueron por este motivo. Por tanto, es clara la necesidad de investigar sobre estas patologías y sus causas, para promover el establecimiento de medidas de prevención primaria en relación con las mismas¹ y secundaria (planear su nacimiento o poder optar por una interrupción legal del embarazo (ILE)).

En España se estima que existe una prevalencia de anomalías cromosómicas hasta 2010 de 1,49% de los recién nacidos vivos¹. El Síndrome de Down (SD) es la tercera causa de defecto congénito y la primera de cromosomopatía, con una prevalencia de 23 por cada 10000 nacidos vivos (IC 95% 5,56-9,13 en 2010)¹.

EL SD se asocia con defectos congénitos específicos^{2,3} cardíacos, visuales, auditivos, respiratorios, gastrointestinales, hematológicos, endocrinos, motores, urinarios y dermatológicos^{3,4}. Además, es la causa biológica más frecuente de

discapacidad intelectual^{5,6}. A pesar de la larga historia de investigación del comportamiento de esta población, ciertas características de su funcionamiento adaptativo siguen sin estar claros⁷. Sus habilidades varían enormemente: aunque la mayoría presentan moderados problemas de aprendizaje, algunos tienen dificultades severas y otros se acercan mucho a la capacidad intelectual media⁵.

La importante morbilidad asociada en los individuos con SD se acompaña de un alto coste económico, estimándose en 329750,63 euros por cada nuevo caso⁸, constituyendo un cargo a lo largo de la vida de 1316 millones de euros⁸.

El síndrome de Down ocasiona además una carga psicosocial muy importante. Las cargas a las que se enfrentan los padres son especialmente pesadas si su hijo presenta problemas emocionales, conductuales y de comunicación⁹.

Por todo ello, la detección de ésta alteración cromosómica constituye la indicación más frecuente de diagnóstico prenatal invasivo¹⁰.

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE SINDROME DE DOWN

Las pruebas invasivas, como amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales y cordocentesis, se asocian con un aumento del 1% del riesgo de aborto y, por tanto, sólo se realizan cuando se considera que hay una probabilidad elevada de que el feto tenga un defecto cromosómico, siendo por tanto fundamental una buena selección del grupo de gestantes de alto riesgo¹⁰.

La necesidad de establecer un diagnóstico precoz en estos casos ha revolucionado el cribado de la gestación y ha condicionado las políticas de salud pública de forma radical con diferentes programas de detección prenatal tanto ecográficos como bioquímicos (determinación en suero materno de sustancias que produce el feto o la placenta) encaminados a realizar una prevención secundaria que permita actuar con ventaja, programando mejor su nacimiento o deteniendo la gestación. Desde el cálculo asociado exclusivamente a la edad materna (que detectaba un 47% de los casos de síndrome de Down con una tasa de falsos positivos del 13-14%¹¹), hasta la incorporación de diferentes marcadores serológicos, ecográficos, o la combinación de ambos en el primer y segundo trimestre de gestación con la progresiva mejoría de las tasas de detección y disminución de los falsos positivos¹².

Dichos cribados quedan representados gráficamente en la figura 1.

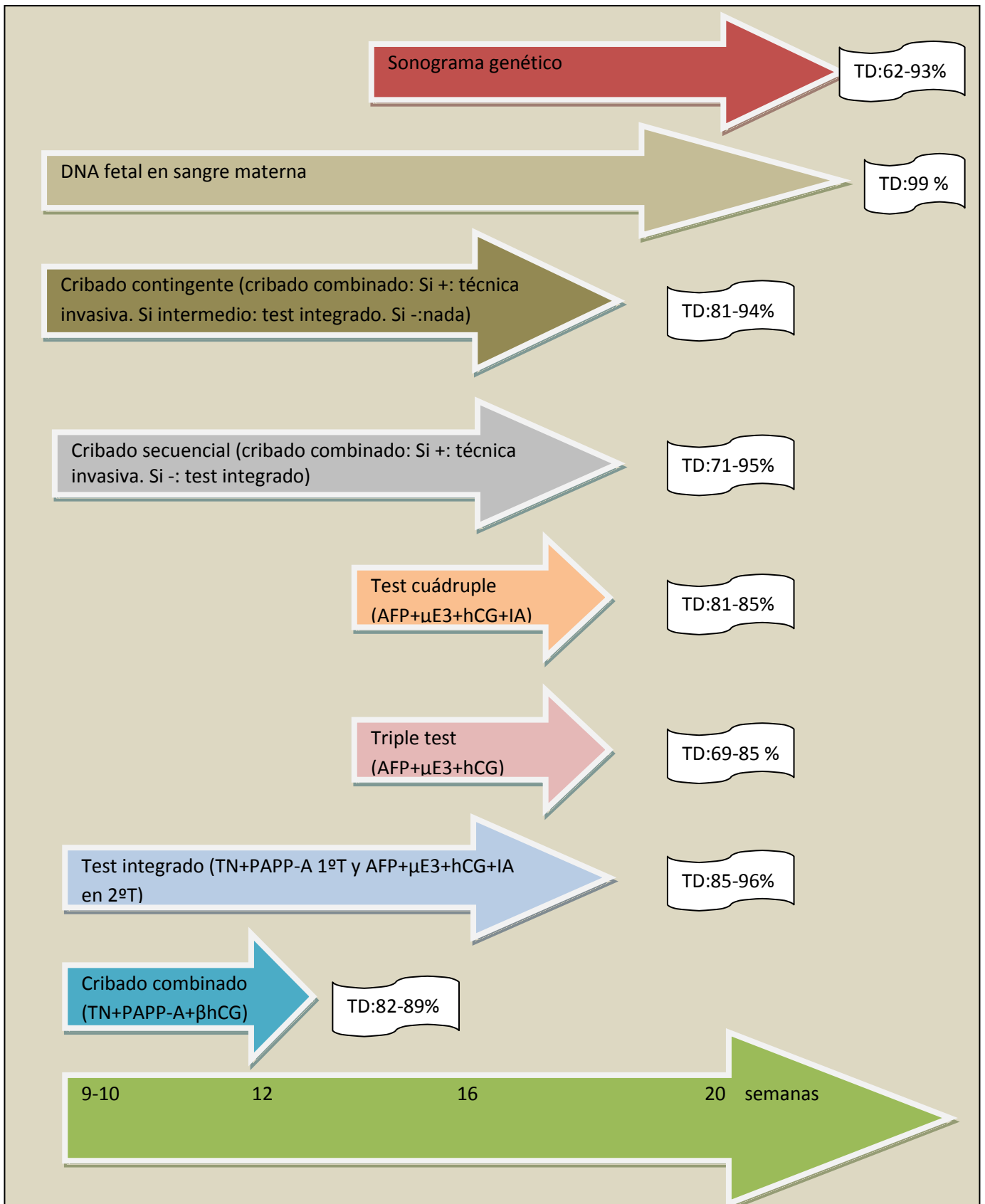


Figura 1. Estrategias de cribado para síndrome de Down. (TD: tasa de detección)

1. Screening combinado.

Utiliza determinaciones ecográficas (Translucencia Nucal-TN-) y bioquímicas (Proteína Plasmática A asociada al embarazo-PAPP-A- y fracción libre de la beta gonadotropina coriónica humana -BetaHCG-) realizadas en el primer trimestre de gestación. Este cribado tiene una tasa de detección de síndrome de Down de 82%- 89% con tasa de falsos positivos del 5% ¹³⁻¹⁷. La inclusión de los parámetros bioquímicos añaden un 16% de detección a la obtenida usando la translucencia nucal y la edad materna solas¹³. Si el cribado está compuesto por la determinación de BetaHCG , PAPP-A junto con la edad materna obtenemos un 60-65% de detección con un 5% de falsos positivos¹³.

2. Test integrado.

Integra determinaciones de marcadores independientes realizados en primer y en segundo trimestre. Existen dos variedades:

- Completo o total, cuando utiliza parámetros ecográficos del primer trimestre (TN) y determinaciones bioquímicas (PAPP-A en el primer trimestre y alfa-fetoproteína (AFP) , estriol no conjugado (uE3), gonadotropina coriónica humana (HCG) e inhibina A (IA) en el segundo trimestre). Presenta una tasa de detección del 85-96% con una tasa de falsos positivos del 1-5%¹⁴⁻¹⁷.

- Bioquímico o sérico. Utiliza todas las determinaciones bioquímicas del test integrado completo. Se ha documentado una tasa de detección del 85-88% con tasa de falsos positivos del 2,7-5% ¹⁵⁻¹⁷.

3. Triple test.

Conjuga la edad materna con datos bioquímicos de segundo trimestre (AFP, uE3 y HCG). Tasa de detección del 69-85% con 5-9,3% de tasa de falsos positivos^{15, 17}.

4. Test cuádruple.

Utiliza parámetros bioquímicos (AFP, uE3, HCG e IA). La determinación se realiza en el segundo trimestre. Para una tasa del detección del 81%-85% se obtienen 5%- 6,2% de falsos positivos¹⁵⁻¹⁷.

5. Cribado secuencial.

Se realiza el cribado combinado en primer trimestre y se interpretan los resultados. Si éste es positivo, se oferta un test diagnóstico; pero si es negativo se realizan marcadores séricos en segundo trimestre y se combinan con los obtenidos en primer trimestre para formar un test integrado. La tasa de detección obtenida es del 71-95% para síndrome de Down con 1,76-5% de tasa de falsos positivos^{14,16,17}.

6. Cribado contingente.

Es el cribado en el que el test de primer trimestre se usa para clasificar la población de mujeres cribadas en 3 grupos: un primer grupo de alto riesgo o cribado positivo, a las que inmediatamente se oferta una prueba diagnóstica, el grupo de cribado negativo que no va a ser sometido a más screening y un tercer grupo intermedio al que se realizará un test integrado. Con este tipo de

cribado se obtiene una tasa de detección del 81-94% con falsos positivos del 5-8,97%^{14,17}.

7. Detección de DNA en células libres fetales en sangre materna (Harmony test).

La presencia de DNA fetal libre en plasma materno fue descubierto en 1997 y ofreció una nueva fuente no invasiva de material genético fetal¹⁸. Se han desarrollado múltiples estrategias para determinar las dosis cromosómicas basadas en el análisis del DNA en las células fetales libres. El más efectivo hasta ahora es la secuenciación masiva de las moléculas de DNA del plasma materno para la detección del aumento de la cantidad de moléculas de DNA del cromosoma 21 en el plasma de las mujeres embarazadas de fetos con trisomía 21 respecto a las de fetos euploides¹⁹. Se puede realizar a partir de la 10ª semana de gestación y consigue una tasa de detección del 99% con una tasa de falsos positivos del 0,1-1%^{19,20}, por lo que es el test de cribado con mejor tasa de detección. A pesar de ello, pueden existir fallos en la obtención del resultado en la primera extracción de sangre en el 4,8% de los casos, bien por fallos en la recogida de la sangre y transporte al laboratorio o bien por la baja fracción de células fetales obtenidas²⁰. Además, actualmente el test de DNA en células libres fetales en sangre materna se realiza en muy pocos laboratorios del mundo por lo que es necesario transporte transcontinental en muchas ocasiones. A pesar de estas dificultades el 60% de las pacientes que se someten a este test consiguen un resultado realizando una segunda extracción de sangre²⁰.

En cuanto a la seguridad, la tasa de falsos positivos más baja del test integrado respecto a otros test para una misma tasa de detección del 85% significa que habrá 9 pérdidas de fetos sanos a causa de la prueba diagnóstica por 100.000 mujeres cribadas comparadas con las 44 del test combinado o las 45 del cuádruple test¹⁵.

El estudio SURUSS (First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study)¹⁵ recomienda el uso del cribado integrado universal. Si la TN no está disponible, se realizará el test sérico integrado. Para las mujeres que acuden tardíamente a iniciar el control del embarazo (en segundo trimestre) recomiendan el test cuádruple. Y para aquellas que deseen tener un cribado en primer trimestre se realizará el test combinado¹⁵. Para una tasa de detección constante, el coste-efectividad de estos cuatro test es muy similar. Actualmente habría que tener en cuenta la amplificación de DNA de células libres fetales en plasma materno como la mejor técnica de cribado, por su alta tasa de detección manteniendo una baja tasa de falsos positivos^{19,20}, aunque su uso en este momento se encuentra limitado por los escasos laboratorios en todo el mundo que lo realizan y por el alto coste que conlleva. Wald no encuentra evidencia para mantener el doble test, el triple test o la medida aislada de la TN (con o sin edad materna) porque podría ir ligado a más mujeres que se someten a test invasivos, sin incrementar la proporción de embarazos con síndrome de Down detectados¹⁵.

8. Sonograma genético.

La utilidad de la valoración ecográfica como método de cribado para las aneuploidías se basa en que un porcentaje de fetos afectados, superior al porcentaje de fetos sanos, presentan malformaciones estructurales importantes y/o anomalías menores (conocidas como “marcadores”) que pueden detectarse mediante esta técnica ^{10,21,22}. A pesar de la alta incidencia de problemas cardíacos en los fetos con alguna cromosomopatía, la proporción de fetos con anomalías mayores que son detectados por ecografía es baja (16-25%)²¹. Así, la mejora en la detección de aneuploidía será debida en gran medida a la presencia de marcadores menores o “soft markers”²¹. Éstos se identifican en el 11-17% de los fetos normales, mientras que existe un incremento significativo en los fetos portadores de aneuploidías (22,6%) ^{21,23}. La exploración ecográfica que se realiza con el objetivo de detectar marcadores de cromosomopatías en el segundo trimestre se denomina sonograma genético ^{10,21}.

La modificación del riesgo basal tras la aplicación de un nuevo cribado (en este caso el sonograma genético) se realiza aplicando el coeficiente de probabilidad (CP) asociado a cada marcador estudiado. Esto se denomina cálculo individual del riesgo o riesgo ajustado para trisomía 21 ²⁴. Existe en la bibliografía mucha variabilidad en los CP asociados a cada marcador aislado, debido a la falta de definiciones consistentes y metodologías para su desarrollo. Por ejemplo, los CP estimados para el foco ecogénico aislado varía de 1,1 (sin utilidad) a 5,4 (marcador moderadamente fuerte)²⁵.

El objetivo del cribado ecográfico con el sonograma genético es reducir las tasas de amniocentesis e incrementar la detección de anomalías cromosómicas con un mínimo incremento de falsos positivos. La tasa de detección de síndrome de Down documentada oscila del 62% al 93%, con una tasa de falsos positivos del 17% al 4,8%²⁶⁻³⁸. La variación en la sensibilidad del sonograma genético puede depender de varios factores incluidos los marcadores evaluados, la edad gestacional, las razones de referencia para realización del sonograma y la calidad de la ecografía²³.

De acuerdo a esto, algunos autores afirman que un sonograma genético normal puede reclasificar a la gestante en un grupo de bajo riesgo, incluso en mujeres mayores de 35 años o con cribado sérico anormal^{10,38} mientras que otros sólo consideran apropiado el uso del sonograma para el paso de riesgo intermedio a riesgo bajo, ya que disminuiría el riesgo basal de síndrome de Down de un 60% a un 80%^{11,23,38}. Así se ha documentado un descenso en la tasa de amniocentesis, así como un descenso en las pérdidas de fetos sanos, en la población de alto riesgo (del 7% al 3%)¹¹ cuando no existe en la ecografía ningún marcador de aneuploidía. Esta reducción en la tasa de amniocentesis en la población de alto riesgo con sonograma genético normal oscila entre un 61% y un 68%^{11,39}. Al contrario, un sonograma genético anormal puede reclasificar a la gestante en el grupo de alto riesgo incluso cuando la mujer está por debajo de los 35 años o tiene un cribado bioquímico normal¹⁰, aumentando la tasa de amniocentesis según aumenta el número de marcadores encontrados en la ecografía del segundo trimestre, llegando al 100% cuando se

encuentran cuatro ó más marcadores ¹¹. Aunque no está respaldado por las organizaciones de obstetricia, la evaluación de la presencia de los marcadores menores ecográficos han llegado a convertirse en un componente rutinario del cribado ecográfico de 2º trimestre¹⁰.

Con los muchos programas de cribado eficaces disponibles en la actualidad en el primer y segundo trimestre, es probable que sólo potentes marcadores menores, tales como aquellos con un CP de 10, contribuirán significativamente a mejorar aún más el rendimiento de los programas de cribado de la trisomía 21²⁵. Por tanto, la utilización del sonograma genético no se considera apropiado para su utilización como screening inicial^{25,40} Sin embargo sí es útil como marcador independiente que modifica el riesgo de base de cada gestante (screening de segunda línea), que dependerá a su vez del tipo de cribado aplicado con anterioridad. Actualmente sólo es aceptable su utilización como screening de primera línea cuando la gestante no se ha sometido a ningún tipo de cribado previo. Algunos autores sólo consideran adecuado su uso en la población de alto riesgo, ya que la mayoría de los estudios sobre estos marcadores se centran en la población de alto riesgo y la extrapolación de dichos resultados a la población de bajo riesgo no es adecuado en términos de seguridad¹¹. Por tanto en esta población la presencia de un marcador aislado (salvo el pliegue nucal, hueso nasal o la detección de una anomalía mayor) no justificaría ofertar la realización de una amniocentesis¹¹. Otros consideran adecuado su uso tanto en población de alto riesgo (edad avanzada o cribado bioquímico alterado) como en población de bajo riesgo⁴¹, pudiendo aumentar el

riesgo de tal manera que pudiera ofertarse la realización de un diagnóstico prenatal invasivo ⁴¹.

Es importante reseñar que en muchos centros no se dispone de ningún tipo de screening bioquímico, por lo que es fundamental el cálculo de riesgo basado en los hallazgos ecográficos.

Existe variabilidad en las combinaciones de marcadores menores evaluados en el sonograma genético de las series publicadas^{25,26}. Entre los hallazgos ecográficos descritos en el segundo trimestre de gestación asociados con mayor frecuencia a los fetos con síndrome de Down que al resto se encuentran: hipoplasia o ausencia del hueso nasal ^{12,23,42-44}, engrosamiento del pliegue nucal^{11,23,42,45,46}, acortamiento de los hueso proximales de las extremidades (fémur y húmero)^{11,23,45,47,48}, dilatación de la pelvis renal ^{11,23,49,50,51}, la presencia de focos hiperecogénicos a nivel intestinal e intracardiaco ^{11,23,45,52}, el ángulo pélvico ampliado, la ventriculomegalia leve, el lóbulo frontal acortado, la clinodactilia y el dedo en “sandalia” ²³. Sin embargo, no todos estos marcadores se usan de forma rutinaria en la realización del sonograma genético. Se suelen elegir aquellos que se puedan obtener en todas las pacientes y que sean fácilmente reproducibles como parte del sonograma genético²³. En la revisión de Nyberg de los 7 mayores estudios realizados del sonograma genético²³, 100% usaban el pliegue nucal engrosado como parte de su algoritmo^{28,30,53-57}, 71% empleaban quistes de plexos coroideos ^{23,30,53-55,57}, 57% utilizaban del foco hiperecogénico cardiaco^{28,30,54,57}, la longitud femoral ^{28,53,55,57} y las pielectasias^{23,28,53,54,57}, 42,7% detectaban la longitud humeral

^{23,28,53,57} y 42,9% utilizaban además otros marcadores como la ventriculomegalia leve, la falange media del quinto dedo hipoplásica y el dedo en “sandalia” ^{23,30,54,57}.

Los quistes de plexos coroideos actualmente ya no se consideran como marcador de síndrome de Down²⁶.

A. MARCADORES ECOGRÁFICOS CLÁSICOS MÁS IMPORTANTES.

Los marcadores más importantes y significativos que componen el sonograma genético son:

a. Pliegue nucal.

El pliegue nucal fue el primer marcador identificado para T21 y se mantiene como el marcador de 2º trimestre con más valor predictivo^{21,23}. En 1985 se describió por primera vez la asociación entre el incremento del pliegue nucal de los fetos en el 2º trimestre con alteraciones cromosómicas. El pliegue nucal es la traducción ecográfica del grosor de la piel en la cara posterior del cuello del feto. Responde anatomopatológicamente a edema nucal, circunstancia que se asocia a muy variadas situaciones patológicas. Esta variedad etiológica, que parece compartida con la translucencia nucal medida en primer trimestre⁵⁸, sugiere que no existe un único mecanismo fisiopatológico responsable del edema nucal y explica que se hayan propuesto diversas teorías. En primer lugar, la teoría del fallo cardíaco, que, aunque ha sido puesta en duda, explicaría la asociación entre la TN y PN con las anomalías cardíacas congénitas. En segundo lugar, la teoría de la congestión venosa en la cabeza y en la nuca fetal, que puede estar asociada a distintos procesos como la compresión fetal tras la rotura prematura de membranas, la compresión del mediastino superior secundario a hernia diafragmática o al “tórax en embudo” de algunas displasias esqueléticas, o al fallo del drenaje linfático secundario a la limitación de movimientos en algunas alteraciones neuromusculares. En tercer lugar, la teoría de la alteración de algunas proteínas estructurales de la

matriz extracelular del tejido conectivo de la piel de la nuca fetal (especialmente del colágeno tipo IV) que justificaría su asociación con algunos síndromes asociados a afectación del tejido conectivo, como ocurre en las trisomías 21, 18 y 13. Por último, la teoría del desarrollo anormal del sistema linfático, que aclararía la fisiopatología del engrosamiento nocal en el síndrome de Turner, en el que se ha descrito la hipoplasia de los vasos linfáticos de la nuca, o en el linfedema congénito ⁵⁹.

Su medición está estandarizada y se obtiene en un corte transverso de la cabeza fetal a nivel del cavum del septum pellucidum y los tálamos, angulado posteriormente para incluir el cerebelo. La medida se realiza desde el borde externo del hueso occipital hasta el límite exterior de la piel directamente en la línea media⁶⁰ (figura 2).



Figura 2. Medición del pliegue nucal.

Se debe realizar un diagnóstico diferencial con el higroma quístico, en la cual la piel en esta área tiene loculaciones llenas de líquido.

b. Foco hiperecogénico cardíaco.

Desde que el corte de 4 cámaras se convirtió en parte de la exploración ecográfica básica, se empezaron a documentar hallazgos ecográficos nuevos, entre ellos el foco cardíaco hiperecogénico. Schechter en 1987 describió por primera vez el foco hiperecogénico intracardiaco fetal (FH) en el ventrículo izquierdo, lo que atribuyó a un engrosamiento de las cuerdas tendinosas^{61,62}.

Los FH son típicamente pequeñas estructuras que se encuentran dentro de los ventrículos cardíacos en la región del músculo papilar o cuerdas tendinosas que se mueven en sincronía con la válvula mitral o tricúspide, que no se unen a la pared ventricular, y que tienen ecogenicidad comparable al hueso fetal^{61,63,64}.

La reducción de la ganancia de intensidad para asegurar que la ecogenicidad no se desvanezca antes de las costillas es una prueba importante para minimizar los falsos positivos ya que los músculos papilares a menudo son visibles como puntos ecogénicos⁶⁵ (figura 3). Su etiología no está clara, pero probablemente es una variante normal del desarrollo del músculo papilar⁶³.



Figura 3. Foco hiperecogénico cardíaco.

Los FH se observan con mayor frecuencia (90%) en el ventrículo izquierdo, suelen ser únicos y miden entre 1 y 4 mm. Ocasionalmente aparecen en el ventrículo derecho o bilateral. Su localización intra-auricular o los FH difusos son raros^{23,61,64}.

c. Intestino hiperecogénico.

El intestino hiperecogénico (IH), definido como una ecogenicidad en intestino delgado semejante al hueso circundante, presenta una prevalencia estimada en un rango del 0.2 a 1.8% de las ecografías del segundo trimestre⁶⁶. Es una imagen localizada en la parte inferior del abdomen fetal, hiperecoica, homogénea, bien definida y sin refuerzo posterior que sugiera calcificación (figura 4). Normalmente se resuelve en unas semanas sin secuelas para el feto⁶⁷.

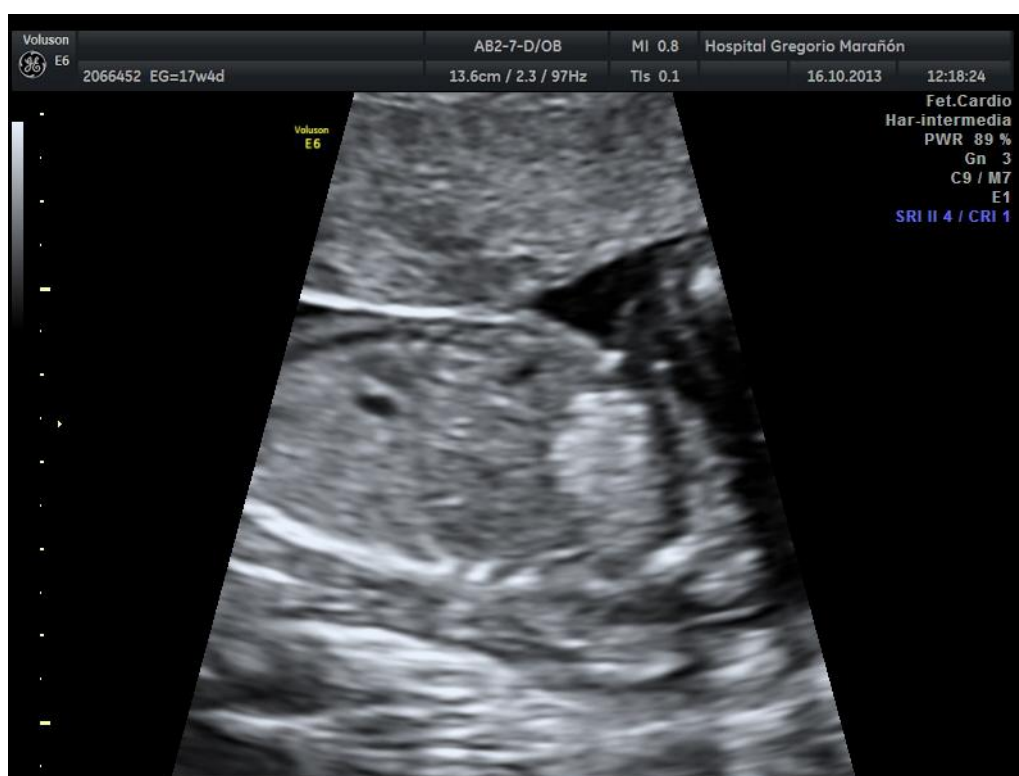


Figura 4. Intestino hiperecogénico.

Otra de las particularidades de este marcador es que puede asociarse a diferentes diagnósticos. Aunque inicialmente se consideró como un hallazgo ecográfico variante de la normalidad en el segundo trimestre^{68,69} el IH fue descrito simultáneamente como marcador prenatal para la fibrosis quística^{21,23,70,71} y es a partir de los 90 cuando se publica su asociación con alteraciones cromosómicas^{21,23,72,73}. También se ha descrito este hallazgo en fetos con infecciones congénitas, obstrucciones gastrointestinales, sangrado intraamniótico, talasemia, crecimiento intrauterino retardado y muerte fetal inminente^{21,23,74-78}. En general, considerando las series publicadas más representativas, la presencia de IH se asocia aproximadamente en el 34% de los casos con resultados perinatales adversos, en el 9% con defectos cromosómicos (con un rango situado entre 3 y 27%), en el 2% con fibrosis quística, en un 3% con infección congénita y el 8% de las ocasiones con crecimiento intrauterino retardado⁶⁷.

El defecto cromosómico más frecuentemente asociado es el SD. El mecanismo que justifica la existencia de IH en SD no está claro. La hipótesis más aceptada es que estos fetos presentan una disminución de motilidad intestinal con una mayor absorción de agua del meconio y por tanto un estreñimiento que da lugar a estas imágenes⁷⁵.

d. Hueso nasal.

La hipoplasia o agenesia del hueso nasal es uno de los más recientes marcadores ecográficos descritos. Es la traducción de la calcificación incompleta de este hueso, asociada con frecuencia a la trisomía 21 junto a otras alteraciones del crecimiento y desarrollo óseo⁷⁹⁻⁸¹.

Desde 2002, cuando Sonek y Nicolaidis publicaron sus resultados sobre las anomalías de hueso nasal en fetos con síndrome de Down^{82,83} son numerosos los trabajos con resultados contradictorios de la asociación encontrada entre ausencia de hueso nasal y aneuploidía⁸⁴⁻⁹¹.

El hueso nasal se identifica como una línea ecogénica en el plano sagital medio del perfil fetal⁸². Es necesario identificar tres líneas ecogénicas: la piel situada por encima del puente nasal, la línea paralela que representa el hueso nasal y la piel sobre la punta de la nariz⁴¹. Se mide desde la base de la nariz más próxima al hueso frontal al punto más distal de osificación medido con un ángulo de insonación de 45 a 135°^{82,88,92} (figura 5).



Figura 5. Medición de hueso nasal

El hueso nasal no se visualiza en el 70% de los fetos con síndrome de Down y en menos del 1% de los fetos cromosómicamente normales entre las 11-14 semanas de gestación⁸⁷. Además la detección del hueso nasal en el primer trimestre es dificultosa y requiere personal muy especializado, lo que limita su aplicación de rutina en la práctica clínica^{89,92}. Su visualización se facilita con el crecimiento fetal, por lo que el hueso nasal se ve con más facilidad en el segundo trimestre de gestación aún en fetos con trisomía 21^{86,89,92}. Se ha observado que existe ausencia de hueso nasal en 37-66% de los fetos con trisomía 21 examinados^{41,85,87,93} y en 0,47-1% de los fetos cromosómicamente normales^{41,93} entre las 19 y 22 semanas de gestación. Estos trabajos también

describen una asociación más frecuente entre hueso nasal hipoplásico y SD (sensibilidad oscila del 37-77%) que la asociación encontrada en los fetos normales (tasa de falsos positivos 0,5-1%) en este período del embarazo ^{41,44,80,85-91,93}. Lo que es más, algunos autores afirman que el hallazgo de la hipoplasia de hueso nasal incrementa en 50 veces el riesgo a priori, mientras que la presencia del hueso nasal reduce el riesgo a la mitad⁸⁷. Así se considera que la ausencia del hueso nasal es el índice más efectivo en el primer trimestre mientras que la hipoplasia es lo más efectivo en el segundo trimestre⁸⁹.

Como la medida del hueso nasal en fetos no afectados de SD depende de la edad gestacional, se han propuesto diferentes métodos para definir la hipoplasia nasal en el segundo trimestre como son: medida <percentil 10, <percentil 2.5, hueso nasal <2.5 mm, ratio entre DBP y HN ≥ 10 ó ≥ 11 . Estas definiciones se han establecido en la mayoría de ocasiones de forma arbitraria sin un análisis prospectivo del rendimiento diagnóstico de cada una de ellas, lo que ha dificultado su unificación a la hora de estimar el riesgo de trisomía 21 ante su hallazgo.

Otras limitaciones de los estudios sobre el hueso nasal son: sesgos en cuanto a los criterios diagnósticos, falta de claridad en los criterios de inclusión y no especificación de la existencia de otras anomalías ecográficas asociadas.

e. Pielectasia renal.

La pielectasia renal, que es una dilatación de la pelvis renal visible por ecografía, es una variante anatómica que la mayoría de las veces no tiene significado patológico para la función renal fetal y postnatal. Generalmente, la pelvis renal se colapsa y por ello se hace indetectable por ecografía. Algunos autores afirman que el diámetro de la pelvis renal puede verse afectado por la hidratación materna⁹⁴⁻⁹⁶, aunque esta afirmación no es compartida por todos los investigadores^{97,98}.

Es un hallazgo relativamente frecuente durante la ecografía de rutina, teniendo una prevalencia que oscila entre 0,72 y 2,9% durante todo el embarazo y de 0,9% a 7% en el segundo trimestre de gestación⁹⁹⁻¹⁰¹.

Puede ser unilateral o bilateral, siendo más frecuente la bilateral (54-57%)¹⁰⁰⁻¹⁰² y entre los varones (2:1)¹⁰⁰⁻¹⁰².

La fisiopatología no está clara. Se ha propuesto distintas hipótesis de la obstrucción transitoria parcial, así como la de un flujo urinario fetal particularmente elevado durante el tercer trimestre¹⁰¹.

Hay escasez de datos relacionados con la historia natural de la pielectasia desde su detección en el segundo trimestre. Del 66% al 89,1% de los casos permanecen siendo pielectasias leves o mejoran en el tercer trimestre¹⁰²⁻¹⁰⁴.

La tendencia de las pielectasias detectadas prenatalmente es a la resolución^{102,104}. Sin embargo, la detección de pielectasia prenatalmente puede ser el indicador de patologías del tracto urinario que incluye la obstrucción de la unión pieloureteral, el reflujo vesicoureteral, signos tempranos de obstrucción del

tracto de salida, dobles sistemas, displasia multiquística y dilatación del tracto urinario superior en ausencia de obstrucción¹⁰².

En 1990, Benacerraf fue la primera en sugerir una asociación entre pielectasia y aneuploidía¹⁰⁵. Se ha estimado una mayor frecuencia de las pielectasias en el síndrome de Down oscilando del 5,5% al 32% frente al 2%-2,8% encontrado en los fetos con cariotipo normal^{100,105-107}. Posteriores estudios han demostrado cierta modificación del riesgo de aneuploidía cuando se acompaña de otros marcadores pero no cuando la pielectasia es un hallazgo aislado^{23,99-102,106,108,109}.

Se han usado varios criterios para definir la pielectasia renal. Se define como el diámetro anteroposterior de la pelvis renal ≥ 3 mm entre las 11-16 semanas¹⁰¹, ≥ 4 mm entre las 15-20 semanas^{21,23,99,105}, ≥ 5 mm entre las 20 y 30 semanas y ≥ 7 mm entre las 30 y 40 semanas¹⁰⁵. Otros autores consideran pielectasia al diámetro anteroposterior de la pelvis renal ≥ 4 mm antes de las 33 semanas y ≥ 7 mm a partir de las 33 semanas¹⁰⁶(figura 6).



Figura 6. Medición de la pielectasia renal.

Se ha observado una recurrencia familiar de las pielectasias leves (67%), sospechándose una mutación genética (de un solo gen) y/o ambiental, pero la significación de las pielectasias recurrentes no asociadas con una disfunción significativa no está clara ¹¹⁰.

f. Acortamiento de huesos largos.

La estatura baja se ha reconocido como un rasgo de los individuos con síndrome de Down, asociado a huesos largos proximales desproporcionadamente cortos (húmero y fémur)^{21,23,48}, por un retraso en la maduración ósea por alteraciones en la composición de la matriz extracelular¹¹¹.

Benacerraf fue la primera en describir en 1991 la relación del acortamiento humeral para la detección del síndrome de Down¹¹².

Sin embargo, el acortamiento de los miembros observado puede ser tan sutil que estos marcadores de forma aislada no son útiles para la predicción de trisomía 21 ya que las medidas pueden superponerse a los fetos normales^{23,113,114}, pero sí son útiles cuando presenta otros marcadores ecográficos¹¹³. El acortamiento del húmero es más predictivo para la trisomía 21 que el fémur acortado (sensibilidad del 64% vs 18%, respectivamente)^{23,115,116}.

La principal dificultad de incorporar estos marcadores biométricos en el grupo de marcadores usados en el sonograma genético es el desarrollar unos datos aplicables a cada población ya que los resultados podrían variar con la etnicidad, la edad gestacional y probablemente con el sexo fetal^{21,23}.

La sensibilidad obtenida del fémur corto para síndrome de Down oscila entre 13% y 68% según los estudios^{114,117-123} con tasas de falsos positivos del 2% al 13%^{114,117-123}. La sensibilidad del húmero corto varía entre el 20% y el 64%^{48,112,115,124-128} con un 1,5%-6,25% de falsos positivos^{48,112,115,124-128}.

Existe gran diversidad en los resultados posiblemente por la gran variabilidad en los criterios de medición para considerar el húmero y el fémur corto (percentil <5, longitud observada/esperada, múltiplos de la mediana, -2 desviaciones estándar, ratio fémur/pie). El método más frecuente de determinación de húmero/fémur corto es comparar la medida actual con la esperada, basado en el diámetro biparietal (DBP/longitud húmero o fémur) u otros parámetros como la edad gestacional^{23,47,129}. Así, el húmero y el fémur corto, definido como longitud observada/esperada <0,9 se ha identificado como marcador de trisomía 21^{112,117,130}. Sin embargo, los resultados más óptimos podrían ser las mediciones en múltiplo de la mediana en lugar de simples puntos de corte²³.

La longitud del fémur se mide como toda la longitud del fémur osificado desde el trocánter mayor al final de la diáfisis distal¹²⁹ (figura 7). Y la del húmero desde la esquina superior del final de cada diáfisis⁴⁸(figura 8).



Figura 7. Medición de longitud femoral.



Figura 8. Medición de longitud humeral.

B. PAPEL DE LAS REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL DE SÍNDROME DE DOWN.

Existe acuerdo generalizado de que hay que valorar múltiples marcadores para conseguir un adecuado cribado ecográfico. Los estudios en los últimos años han ido encaminados a determinar qué marcadores son importantes a considerar en el sonograma genético y, sobre todo, el peso específico que cada uno de ellos tiene en el incremento del riesgo de la paciente de tener un feto afecto de Síndrome de Down ^{25,131}. Han sido varios los autores que han propuesto algún sistema para evaluar estos marcadores, que permita traducir su presencia o ausencia a una cifra de riesgo o a un sistema de puntuación y que puedan ser útiles en la clínica para orientar sobre la necesidad o no de recomendar una técnica diagnóstica invasiva. Sin embargo, a pesar de la existencia de diversidad de algoritmos, estos estudios no presentan una validación clínica previa a su implementación ^{11,24,25,28,51,55,108,132,133}. Otros han propuesto el uso de los coeficientes de probabilidad (likelihood ratios) o fórmulas de regresión logística disponibles para modificar el riesgo de base, teniendo en cuenta toda la información disponible incluyendo los resultados de un test de cribado previo. Este tipo de estudios, denominados genéricamente como reglas de predicción clínica (RPC) son los más útiles para el clínico ¹³⁴ porque permiten calcular el riesgo de SD una vez conocidos los hallazgos ecográficos en el segundo trimestre. Sin embargo, su uso está restringido por la complejidad de las formulaciones que son necesarias realizar. Las RPC pueden evitar muchos errores de estimación, sobre todo si se integran

mediante CDSSs (Clinical Decision Support Systems) o sistemas de ayuda a las decisiones clínicas ¹³⁵.

Además existen estudios que demuestran la gran variación en las estrategias de manejo adoptadas tras visualizar marcadores menores en la ecografía de rutina²². Estas diferencias ocurren por la dificultad para asignar un riesgo a cada paciente ya que muchos de los datos disponibles son de centros de referencia con poblaciones seleccionadas. Esta variabilidad en el manejo no es aceptable y puede tener repercusión legal, siendo la razón de que en algunos centros no se documenten estos marcadores²². La incapacidad de no definir el riesgo de forma adecuada hace que los profesionales sanitarios no puedan dar a los padres la información adecuada en la que basar sus decisiones posteriores de seguimiento. La detección de un marcador menor provoca ansiedad en el paciente, llegando incluso a niveles clínicamente significativos en comparación con el grupo control⁶⁵. Por ello la pareja requiere un asesoramiento adecuado ya que algunos de los pacientes se someterán a pruebas invasivas , que no están exentas de riesgo (0,6% riesgo de aborto)⁶⁵ y conllevan un incremento de los costes, tanto en términos económicos como clínicos, con un aumento en la pérdida de fetos sanos. Por tanto, existe una necesidad urgente de evaluar el significado de estos marcadores menores con mayor detalle²².

Existen sólo dos revisiones sistemáticas ^{12,136} sobre el rendimiento diagnóstico de los diferentes hallazgos ecográficos del sonograma genético realizado en el segundo trimestre del embarazo. Sin embargo, estas revisiones presentan limitaciones importantes relacionadas con la exhaustividad de las búsquedas realizadas (restringida a estudios en inglés publicados en MEDLINE Y EMBASE), la evaluación de la calidad de los estudios recuperados (ausente) y el método de síntesis estadístico. Todo ello unido a la publicación posterior de nuevos estudios y a cambios recientes en la metodología de realización de las revisiones sistemáticas de estudios diagnósticos ¹³⁷.

Por tanto, desarrollamos este trabajo para revisar y actualizar sistemáticamente las evidencias disponibles del rendimiento del sonograma genético para la detección del síndrome de Down.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar, evaluar y resumir de forma sistemática la literatura científica sobre el rendimiento diagnóstico y la capacidad predictiva de los hallazgos ecográficos en el segundo trimestre para la determinación de Síndrome de Down.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Realizar una búsqueda exhaustiva, basada en texto libre y en descriptivos, en las principales bases bibliográficas de los estudios diagnósticos sobre los hallazgos ecográficos y de las reglas de predicción clínica en el segundo trimestre para la determinación de Síndrome de Down.
2. Determinar mediante técnicas estructuradas de lectura crítica (criterios CASPe y OSTEBA) la calidad de los estudios recuperados.
3. Estimar en cada estudio recuperado los indicadores de validez (sensibilidad, especificidad y cocientes de probabilidad) de los diferentes marcadores ecográficos.
4. Realizar una síntesis estadística o metaanálisis de los resultados de los estudios recuperados, evaluando el papel de la calidad metodológica, la edad gestacional, el riesgo poblacional y la antigüedad de los estudios en el resultado final.

MATERIAL Y MÉTODOS

En esta revisión sistemática hemos seguido los puntos recogidos en el acuerdo internacional PRISMA para la difusión de revisiones sistemáticas ¹³⁸.

1. Fuentes de información y estrategias de búsqueda.

Se realizó la búsqueda de estudios diagnósticos y reglas de predicción clínica en las principales bases bibliográficas internacionales (MEDLINE, EMBASE, CINAHL) utilizando unos criterios de búsqueda exhaustivos en la identificación del síndrome de Down y de los hallazgos ecográficos que se combinará con los filtros metodológicos desarrollados por el grupos de Haynes y cols para la búsqueda de estudios diagnósticos y reglas de predicción clínica^{139,140}. Para ello se siguió la estrategia de búsqueda detallada en la tabla 1.

Se revisaron las listas de referencias de los artículos seleccionados para buscar citas relacionadas de manera manual. Y desde la página de “Web of Knowledge” se consultó la lista de los artículos que compartían las mismas citas de los artículos incluidos en el estudio.

Comenzamos en enero de 2011 y la última revisión se realizó en Junio de 2013 manteniéndose una alerta de actualización en PubMed. No hubo restricciones en el periodo de búsqueda. En cuanto al idioma seleccionamos los artículos en español, inglés, francés, portugués, italiano y alemán. Los listados resultantes de las búsquedas incluían el título y/o el resumen (en la mayoría de artículos) y fueron utilizados para realizar una primera identificación de documentos relevantes.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en las diferentes bases bibliográficas internacionales.

Concepto	MEDLINE / CINAHL	EMBASE
Síndrome de Down	Down Syndrome OR mongol* OR Trisomy 21 OR trisomy OR ((downs NEAR syndrome) OR (down NEAR syndrome) or down disease)	Down Syndrome or (down syndrome or downs syndrome or down disease).tw. or mongol\$.tw. or Trisomy 21 or trisomy.tw.
Ecografía	ultras* OR sonogr*	ultras* or sonogr*
Estudio diagnóstico [#]	sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic * [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])	di.fs. or predict:.tw. or specificity.tw.
Regla de predicción clínica ^{&}	(predict*[tiab] OR predictive value of tests[mh] OR scor*[tiab] OR observ*[tiab] OR observer variation[mh])	predict:.tw. or exp methodology or validat:.tw.
Segundo trimestre de embarazo	"pregnancy trimester, second"[MeSH Terms] OR "second trimester"[All Fields]	second trimester

^{139,140}
Filtros de alta sensibilidad (broad) para la búsqueda de estudios diagnósticos

& **Filtros de alta sensibilidad (broad) para la búsqueda de reglas de predicción clínica**

141,142

2. Selección de estudios pertinentes

Obtuvimos un total de 852 artículos. Dos observadores independientes revisaron los títulos y el abstract de cada uno de los estudios recuperados. Si un estudio era considerado relevante por cualquiera de los observadores se recuperaba a texto completo. Los casos dudosos eran resueltos por consenso y/o por el concurso de un tercer evaluador. De este modo se seleccionaron 207 estudios (eliminándose así 647 artículos por no considerarse relevantes). Se calculó la concordancia entre observadores en la identificación de documentos relevantes, obteniéndose un índice Kappa de 0,87.

3. Lectura crítica de los estudios recuperados a texto completo

Los 207 estudios recuperados considerados relevantes fueron sometidos a lectura crítica por al menos dos evaluadores. Se utilizaron las planillas del grupo CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español) y OSTEBA (Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco) de estudios diagnósticos y de reglas de predicción clínica. Para que un estudio fuera seleccionado debió superar las preguntas de eliminación de las planillas de evaluación (Anexo 1).

Así 70 artículos fueron excluidos por diferentes causas: 42 no disponían de un grupo de comparación adecuado, 8 eran revisiones narrativas, se excluyeron 7 por el idioma (hebreo, húngaro, chino), 5 eran revisiones sistemáticas, 4 eran artículos sobre el primer y el tercer trimestre, 2 eran cartas al editor y 2 no presentaban datos originales (figura 9).

4. Extracción de datos

En los 137 estudios considerados pertinentes y suficientemente correctos metodológicamente, al menos tres observadores independientes realizaron la extracción de los siguientes datos para cada uno de los hallazgos sonográficos analizados:

	Síndrome de Down	No síndrome de Down
Marcador	A	B
No marcador	C	D

- Sensibilidad (Sens) = $a / (a + c)$
- Especificidad (Esp) = $b / (b + d)$
- Cocientes de probabilidad (CP).
 - a. CP positivo = $\text{Sens} / (1 - \text{Esp})$.
 - b. CP negativo = $(1 - \text{Sens}) / \text{Esp}$.
- Odds ratio diagnóstico (DOR) = $\text{CP}+ / \text{CP}-$.
- Curvas ROC (área).

Se recogieron los datos sin ajustar y ajustados (si se había realizado un estudio multivariante).

5. Análisis de heterogeneidad

Para cada indicador ecográfico se llevo a cabo un análisis de heterogeneidad clínica, metodológica y estadística:

- Heterogeneidad clínica: estudios con sujetos reclutados con criterios de selección comparables.
- Heterogeneidad metodológica: estudios con diseño similar (estudios transversales versus longitudinales).
- Heterogeneidad estadística: se evaluó con test estadísticos ya que en los estudios diagnósticos es probable que aparezca en los indicadores de sensibilidad y especificidad ¹⁴³.

6. Combinación de resultados

En ausencia de heterogeneidad y de un efecto umbral se utilizó un modelo de efectos fijos para combinar los indicadores de sensibilidad y especificidad. Si existía heterogeneidad se utilizó un modelo de efectos aleatorios para combinar los indicadores. Se construyeron curvas S-ROC, ya que tiene en cuenta tanto la sensibilidad como la especificidad de cada estudio y permite la presencia de un efecto umbral entre los estudios.

Finalmente, presentamos los resultados combinados utilizando diferentes indicadores de validez (Sensibilidad, especificidad, OR diagnóstico) los cuales se presentan de forma individual (junto con su intervalo de confianza del 95%) y en un espacio ROC (curva S-ROC).

Se utilizó un programa específicamente diseñado para la síntesis de revisiones sistemáticas de estudios diagnósticos : MetaDisc, desarrollado por la Unidad de Bioestadística del Hospital Ramón y Cajal de Madrid ¹⁴⁴.

RESULTADOS

De un listado inicial de 852 artículos, dos observadores seleccionaron como posiblemente relevantes para el estudio de marcadores sonográficos 207 manuscritos (la concordancia entre ambos observadores fue alta: índice kappa de 0,87) (Fig 9). De ellos se analizaron para decidir su elegibilidad 137 (Anexo 2).

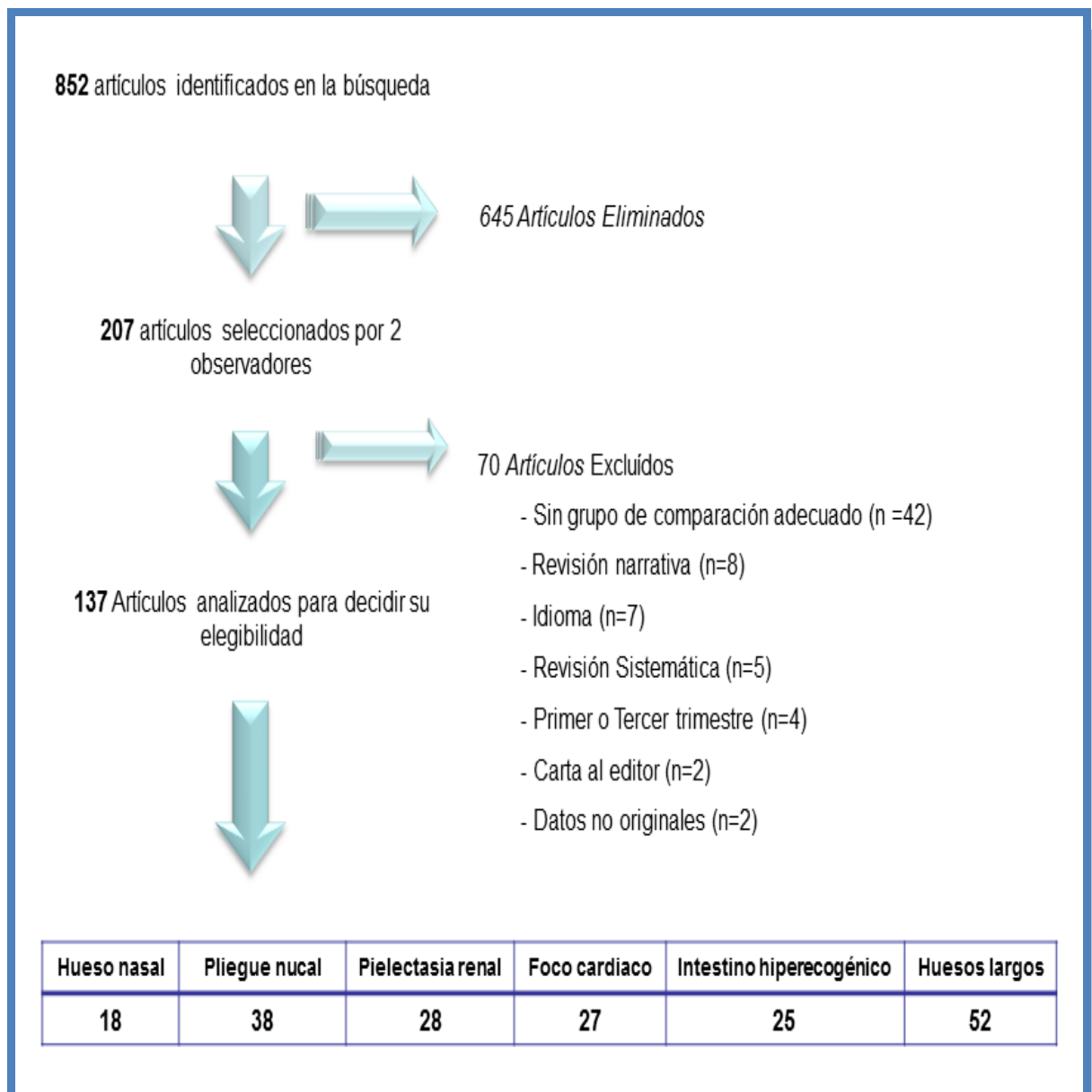


Figura 9. Diagrama de flujo.

MARCADORES ECOGRÁFICOS CLÁSICOS MÁS IMPORTANTES

1. Pliegue nucal

Se obtuvieron un total de 38 estudios para la síntesis cuantitativa del pliegue nucal para la detección del síndrome de Down. La población analizada fue de alto riesgo (derivada a estudio sonográfico tras screening previo positivo o por edad avanzada u otros factores de riesgos de SD) en 27 estudios y 5 se realizaron en población general. La calidad de los estudios evaluados fue aceptable (media-alta) en 27 de los estudios (tabla 2).

La sensibilidad global fue del 34,6% y la especificidad del 97,8% (LR+ 23; LR- 0,71) (Tabla 3). Al analizar los estudios se observa un efecto umbral significativo por lo que analizamos el rendimiento diagnóstico para cada punto de corte (Tabla 3) quedando representado en una curva sROC (figura 15).

En el análisis de subgrupos encontramos una mayor sensibilidad en la población de alto riesgo, en los estudios de calidad aceptable (media/alta) y en los estudios más antiguos (los publicados hasta 1992). Según la edad gestacional no hemos encontrado apenas diferencia ni en la sensibilidad ni en el rendimiento global (medido por la OR diagnóstica) (tabla 4).

Tabla 2. Características de los estudios del pliegue nucal incluidos.

Referencia	Tipo de población	Punto de corte (mm)	Semanas de gestación	Concordancia interobservador	Calidad
Benacerraf BR, 1987 ¹¹⁷	Alto riesgo	6	15-21	No	Media
Perrella R, 1988 ¹¹⁸	Alto riesgo	6	15-21	No	Baja
Benacerraf BR, 1989 ¹⁴⁵	Alto riesgo	6	15-20	No	Media
Ginsberg N, 1990 ¹⁴⁶	Nc	7	14-20	No	Baja
Crane JP, 1991 ¹⁴⁷	Alto riesgo	6	14-21	No	Alta
Lockwood CJ, 1993 ¹⁴⁸	Alto riesgo	5	13-22	No	Media
Itoh H, 1993 ¹⁴⁹	Población	6	15-28	No	Baja
Gray DL, 1994 ¹⁵⁰	Alto riesgo	5, 6, 7	14-24	Si	Media
Donnenfeld AE, 1994 ¹⁵¹	Alto riesgo	6	14-20	No	Media
Seoud MA, 1994 ¹⁵²	Alto riesgo	5, 6	15-30	No	Media
Benacerraf BR, 1994 ⁵³	Alto riesgo	6	14-21	No	Media
Nyberg DA, 1995 ¹⁵³	Alto riesgo	6	15-18	No	Media
Grandjean H, 1995 ¹⁵⁴	Alto riesgo	6	14-24	No	Media
Bahado-Singh RO,	Alto riesgo	6	14-21	No	Media
Bahado-Singh RO,	Alto riesgo	6	15-24	No	Media
Borrell A, 1996 ¹⁵⁷	Población	5, 6	13-18	No	Media
Vintzileos AM, 1996 ³⁷	Alto riesgo	6	15-23	No	Alta
Bromley B, 1997 ²⁷	Alto riesgo	6	14-20	No	Alta
Lefebvre G, 1998 ¹⁵⁸	Alto riesgo	6	18-20	No	Media
Deren O, 1998 ¹⁵⁹	Alto riesgo	6	15-24	No	Alta
Bromley B, 1999 ¹⁶⁰	Alto riesgo	6	15-20	No	Media
Vergani P, 1999 ⁵⁶	Alto riesgo	6	14-22	No	Media
Tannirandorn Y, 1999 ¹⁶¹	Alto riesgo	6	16-24	No	Alta
DeVore GR, 2000 ¹⁶²	Alto riesgo	6	15-25	No	Alta
Locatelli A, 2000 ¹⁶³	Alto riesgo	6	14-22	No	Media
Viora E, 2001 ¹⁶⁴	Alto riesgo	6	15-19	No	Alta
Nyberg DA, 2001 ¹⁶⁵	Alto riesgo	5	14-20	No	Alta
Bromley B, 2002 ¹⁶⁶	Alto riesgo	5, 6	15-20	No	Media
Vintzileos AM, 2002 ¹⁶⁷	Alto riesgo	6	Nc	No	Media
Bahado-Singh RO,	Alto riesgo	5,6	14-24	No	Alta
Schluter PJ, 2005 ⁵¹	Población	6	15-22	No	Baja
Anderson NG, 2006 ³⁸	Alto riesgo	7	13-22	No	Baja
Weisz B, 2007 ¹⁶⁸	Población	6	15-22	No	Baja
Odibo AO, 2008 ⁴²	Población	6, 7	16-22	No	Media
Vergani P, 2008 ¹⁶⁹	Alto riesgo	5	15-22	No	Media
Bottalico JN, 2009 ⁵⁰	Alto riesgo	6	15 - 22	No	Baja
Geipel A, 2010 ⁴⁴	Alto riesgo	5	14-17	No	Baja
Zhong Y, 2011 ⁴⁵	Alto riesgo	6	15-22	No	Media

Nc: no consta

Tabla 3. Metaanálisis de diferentes puntos de corte del engrosamiento del pliegue nucal para la detección del síndrome de Down en el segundo trimestre de embarazo.

	Punto de corte			Global
	5 mm	6 mm	7 mm	
Nº de estudios (Nº datos)	9	32	4	38 (45)
Sensibilidad (IC95%)	0,384 (0,345 – 0,424)	0,340 (0,312 – 0,369)	0,198 (0,127 – 0,287)	0,346 (0,324 – 0,369)
Especificidad (IC95%)	0,969 (0,968 – 0,971)	0,978 (0,977 – 0,979)	0,996 (0,995 – 0,997)	0,978 (0,977 – 0,979)
Cociente de probabilidad + (IC95%)	15,7 (9,1 – 27,2)	23,9 (14,5 – 34,9)	67,3 (13,2 – 344)	23,0 (16,0 – 33,0)
Cociente de probabilidad – (IC95%)	0,63 (0,54 – 0,73)	0,72 (0,66 – 0,79)	0,81 (0,69 – 0,94)	0,71 (0,66 – 0,76)
OR diagnóstica (DOR)	27,7 (15,8 – 48,7)	36,0 (21,2 – 61,2)	86,6 (15,3 – 491)	35,6 (24,3 – 52,1)
Presencia de heterogeneidad	Sen / Esp / CP+ / CP- / DOR	Sen / Esp / CP+ / CP- / DOR	Esp / CP+ / DOR	Sen / Esp / CP+ / CP- / DOR

IC95%: Intervalo de confianza del 95%

Tabla 4. Análisis de subgrupos para el pliegue nuchal en relación al riesgo previo de síndrome de Down, la calidad metodológica del estudio, la fecha en la que se realizó el estudio y la última semana de gestación de realización de la ecografía.

		Engrosamiento nuchal > 6 mm			P
		Sen / Esp / CP+ / CP- /DOR			
Riesgo	Alto riesgo	$\frac{2}{7}$	0,348 / 0,974 / 22,9 / 0,72 / 34,1		0,62
	Bajo riesgo	5	0,289 / 0,988 / 32,7 / 0,71 / 55,3		
Calidad	Baja	5	0,319 / 0,988 / 7,7 / 0,88 / 9,9		0,10
	Media/Alta	$\frac{2}{7}$	0,342 / 0,975 / 29,7 / 0,70 / 44,7		
Última semana ecografía	≤ 22 sem	$\frac{2}{2}$	0,332 / 0,988 / 27,3 / 0,74 / 38,9		0,55
	> 22 sem	$\frac{1}{0}$	0,353 / 0,964 / 19,1 / 0,67 / 32,2		
Fecha de las ecografías	Hasta 1992	$\frac{1}{2}$	0,429 / 0,961 / 25,7 / 0,63 / 47,2		0,13
	Post 1992	$\frac{2}{0}$	0,309 / 0,988 / 22,6 / 0,76 / 31,2		

Sen: Sensibilidad; Esp: especificidad; CP+: cociente de probabilidad positivo; CP- : cociente de probabilidad negativo; DOR: Odds Ratio diagnóstica

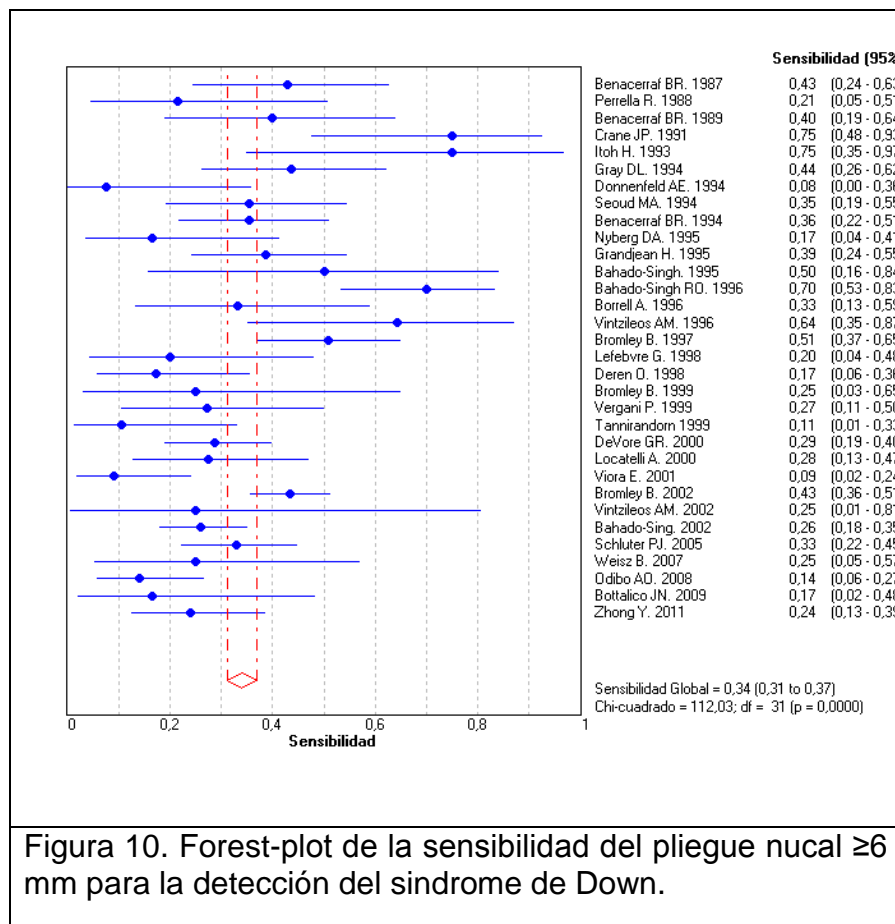


Figura 10. Forest-plot de la sensibilidad del pliegue nucal ≥ 6 mm para la detección del síndrome de Down.

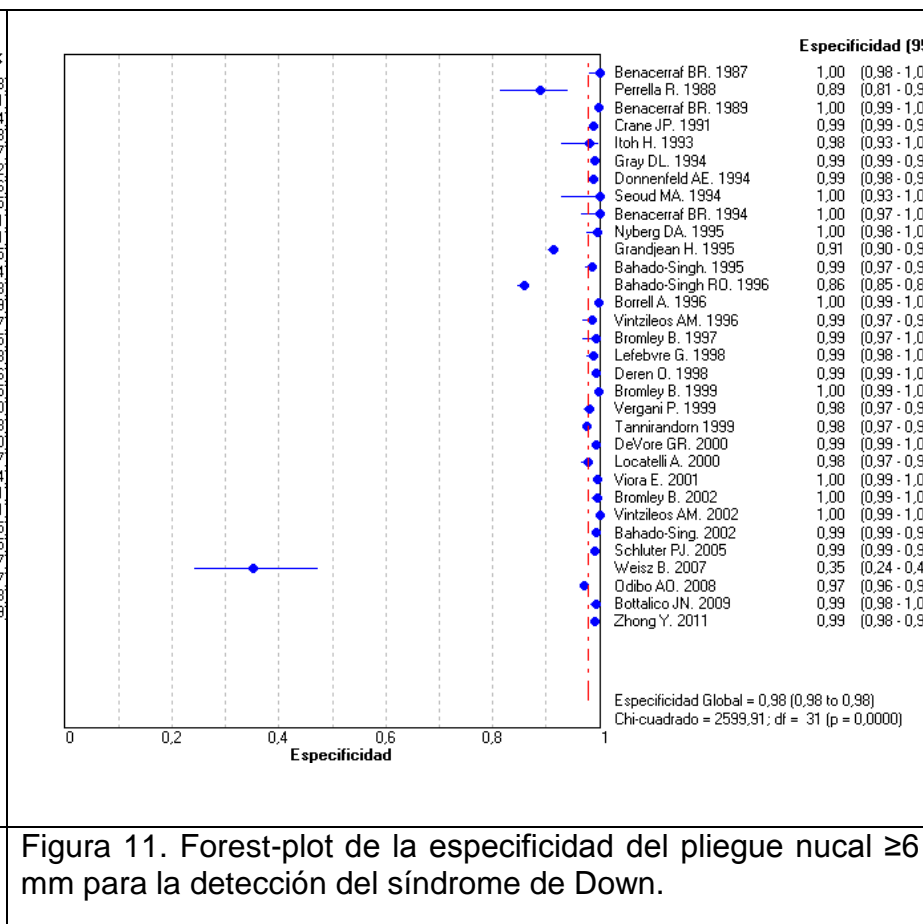


Figura 11. Forest-plot de la especificidad del pliegue nucal ≥ 6 mm para la detección del síndrome de Down.

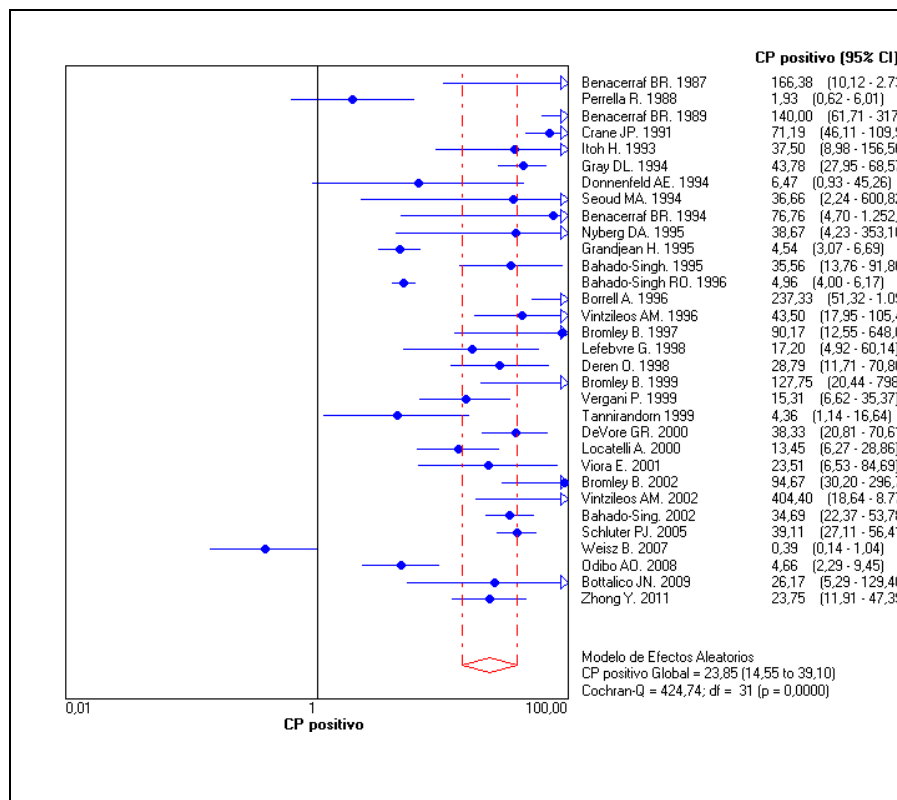


Figura 12. Forest- plot de los cocientes de probabilidad positivos del pliegue nucal ≥ 6 mm para la detección del SD.

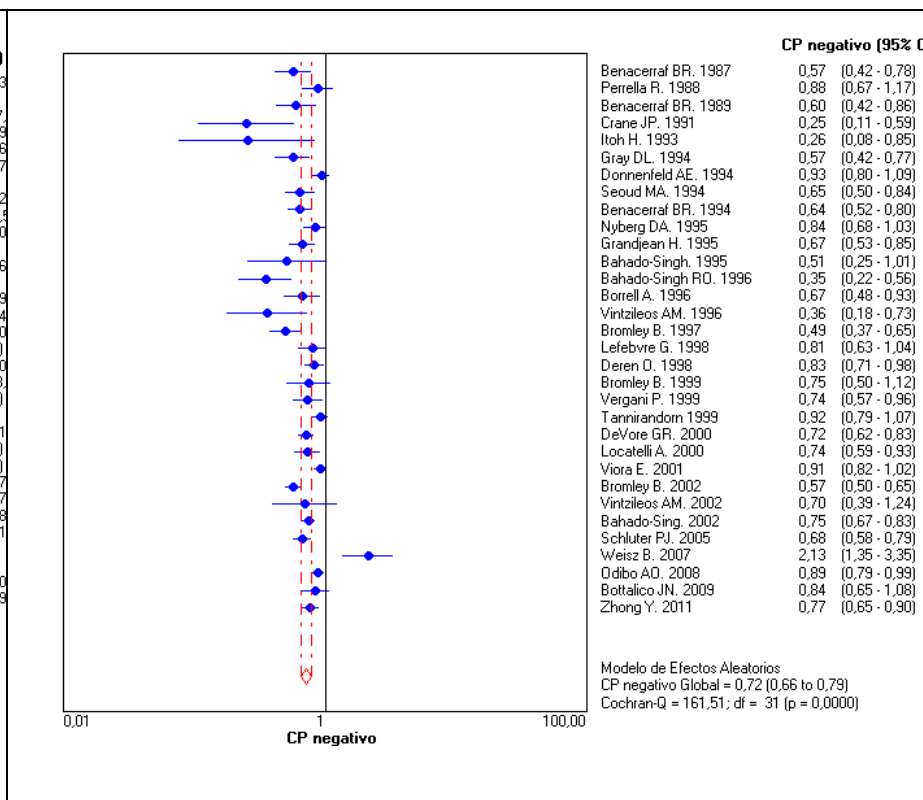


Figura 13. Forest- plot de los cocientes de probabilidad negativos del pliegue nucal ≥ 6 mm para la detección del SD.

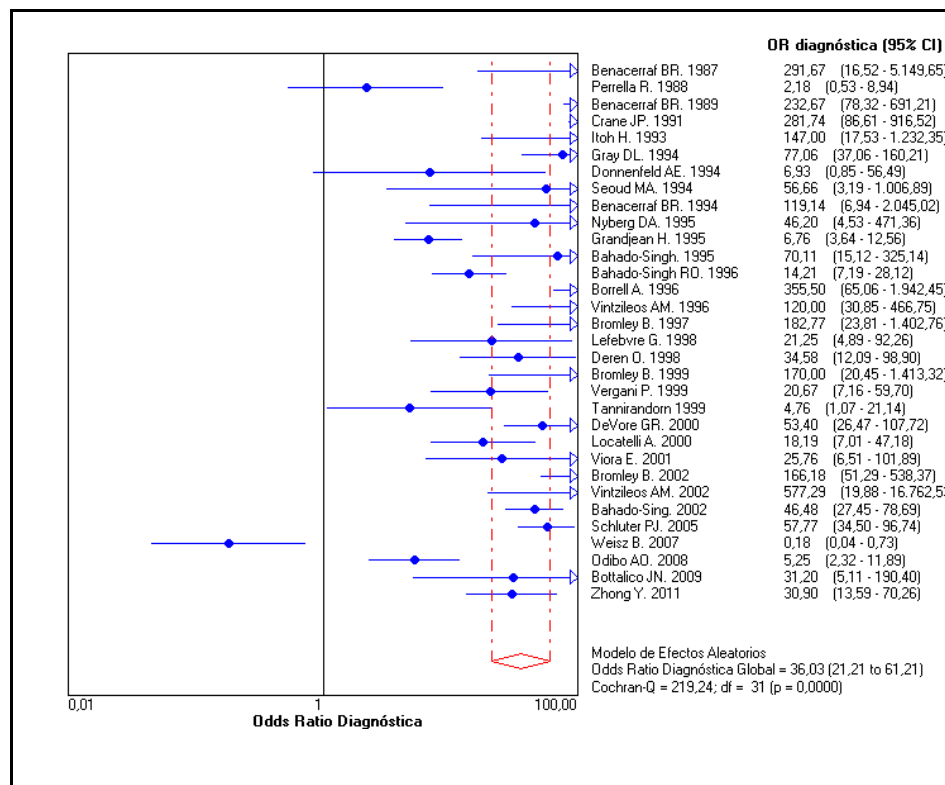


Figura 14. Forest-plot de la odds ratio diagnóstica del pliegue nucal ≥ 6 mm para la detección del SD.

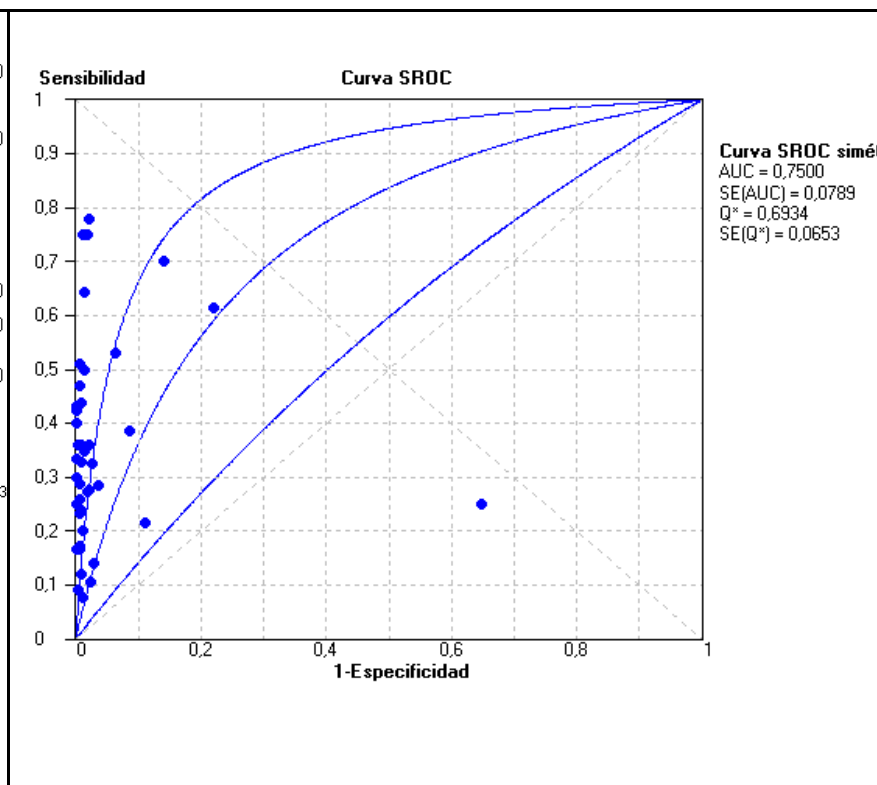


Figura 15. Curva s-ROC del pliegue nucal.

2. Foco hiperecogénico cardíaco

Se obtuvieron un total de 27 estudios para la síntesis cuantitativa del foco hiperecogénico cardíaco en la detección del síndrome de Down. La población analizada fue de alto riesgo en 17 estudios (tabla 5). La calidad de los estudios evaluados fue aceptable (media-alta) en 21 de los estudios (tabla 5).

Los indicadores de rendimiento diagnóstico se muestran en la tabla 6, con una sensibilidad baja (21,6%) y una alta especificidad (95,9%). El CP + global obtenido fue de 5,1 y el CP – fue de 0,81 (tabla 6).

Si realizamos el análisis por subgrupos en nuestro metaanálisis encontramos una sensibilidad similar en la población de alto y bajo riesgo, siendo ligeramente mayor en los estudios de calidad aceptable (media/alta), en los estudios realizados en edades gestacionales avanzadas (>22 semanas) y los estudios más antiguos. Al evaluar la OR diagnóstica, ninguno de los subgrupos presenta diferencias importantes en el rendimiento diagnóstico global (tabla 7).

Tabla 5. Características de los estudios del foco hiperecogénico cardíaco incluidos.

Referencia	Tipo de población	Semanas de gestación	Concordancia interobservador	Calidad
Bromley B, 1995 ¹⁷⁰	Alto riesgo	13 - 21 semanas	No	Media
Bromley B, 1997 ²⁷	Alto riesgo	14 - 20 semanas	No	Alta
Manning JE, 1998 ¹⁷¹	Alto riesgo	16 - 24 semanas	No	Media
Bromley B, 1999 ¹⁶⁰	Alto riesgo	15 - 20 semanas	No	Media
Sohl BD, 1999 ³⁰	Alto riesgo	14 - 25 semanas	No	Media
Winter TC, 2000 ¹⁷²	Alto riesgo	14 - 24 semanas	No	Media
Wax JR, 2000 ³¹	Alto riesgo	14 - 24 semanas	No	Media
Verdin SM, 2000 ¹⁷³	Alto riesgo	Nc	No	Media
Huggon IC, 2001 ¹⁷⁴	Alto riesgo	Nc	No	Media
Nyberg DA, 2001 ¹⁶⁵	Alto riesgo	14 - 20 semanas	No	Alta
Prefumo F, 2001 ¹⁷⁵	Nc	Nc (20 semanas*)	No	Baja
Bromley B, 2002 ¹⁶⁶	Alto riesgo	15 - 20 semanas	No	Media
Anderson N, 2003 ¹⁷⁶	Población general	16 - 24 semanas	No	Media
Lamont RF, 2004 ¹⁷⁷	Población general	18 - 24 semanas	No	Baja
Coco C, 2004 ¹⁷⁸	Población general	16 - 23 semanas	Sí	Media
Schluter PJ, 2005 ⁵¹	Población general	15 - 22 semanas	No	Media
Tran SH, 2005 ¹⁷⁹	Población general	Nc	No	Media
Weisz B, 2007 ¹⁶⁸	Población general	15 -22 semanas	No	Baja
Smith-Bindman R, 2007 ¹⁰	Alto riesgo	15 - 20 semanas	No	Media
Vergani P, 2008 ¹⁶⁹	Alto riesgo	15 -22 semanas	No	Alta
Shanks, 2009 ¹⁸⁰	Población general	Nc	No	Baja
Bottalico JN, 2009 ⁵⁰	Alto riesgo	15 - 22 semanas	No	Baja
Aagaard-Tillery KM, 2009 ¹⁸¹	Alto riesgo	15 - 23 semanas	No	Baja
Sooklim R, 2010 ⁴⁹	Alto riesgo	16 - 20 semanas	Si	Alta
Towner D, 2010 ⁵²	Población general	15 - 32 semanas	No	Media
Zhong Y, 2011 ⁴⁵	Alto riesgo	15 - 22 semanas	No	Alta
Huang, 2010 ¹⁸²	Población general	18 - 22 semanas	No	Media

Nc: no consta; * Promedio

Tabla 6. Metaanálisis de los estudios diagnósticos de la detección ecográfica de un foco hiperecogénico cardíaco en el segundo trimestre de embarazo para la detección de un síndrome de Down (n=27).

Indicador	Estimación (IC95%)
Sensibilidad (IC95%)	0,216 (0,195 – 0,239)
Especificidad (IC95%)	0,959 (0,958 – 0,960)
Cociente de probabilidad positivo (IC95%)	5,1 (4,1 - 6,3)
Cociente de probabilidad negativo (IC95%)	0,81 (0,76 - 0,87)
Odds Ratio Diagnóstico (IC95%)	6,6 (5,5 – 7,9)
Presencia de heterogeneidad	Sen / Esp /CP+/ CP-

IC95%: Intervalo de confianza del 95%

Tabla 7. Análisis de subgrupos para el foco hiperecogénico cardíaco en relación al riesgo previo de síndrome de Down, la calidad metodológica del estudio, la fecha en la que se realizó el estudio y la última semana de gestación de realización de la ecografía.

		Foco hiperecogénico cardíaco			P
		Sen / Esp / CP+ / CP-/DOR			
Riesgo	Alto riesgo	17	0,211 / 0,951 / 5,0 / 0,82 / 6,2		0,62
	Bajo riesgo	9	0,226 / 0,961 / 5,1 / 0,82 / 6,9		
Calidad	Baja	6	0,186 / 0,965 / 5,2 / 0,85 / 6,0		0,91
	Media/Alta	21	0,225 / 0,954 / 5,0 / 0,81 / 6,7		
Última semana ecografía	≤ 22 sem	13	0,207 / 0,957 / 5,6 / 0,80 / 7,0		0,76
	>22 sem	9	0,263 / 0,961 / 5,1 / 0,82 / 7,6		
Fecha de las ecografías	Hasta 1997	10	0,246 / 0,957 / 5,0 / 0,79 / 6,3		0,75
	Post 1997	17	0,180 / 0,961 / 5,1 / 0,83 / 6,9		

Sen: Sensibilidad; Esp: Especificidad; CP+: cociente de probabilidad positivo; CP- : cociente de probabilidad negativo; DOR: Odds ratio diagnóstica

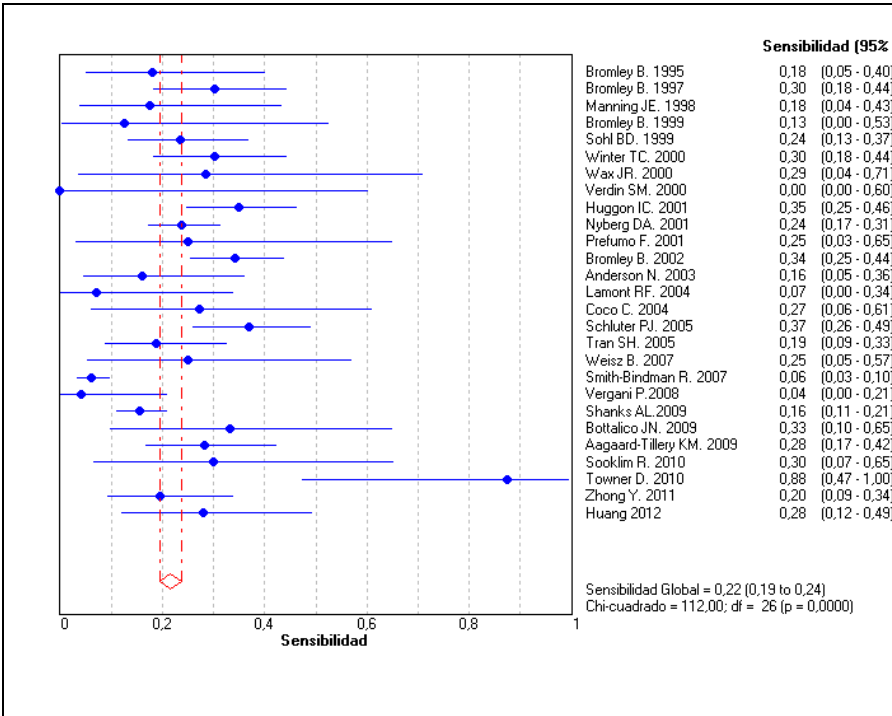


Figura 16. Forest-plot de la sensibilidad del foco hiperecogénico cardíaco para la detección del SD.

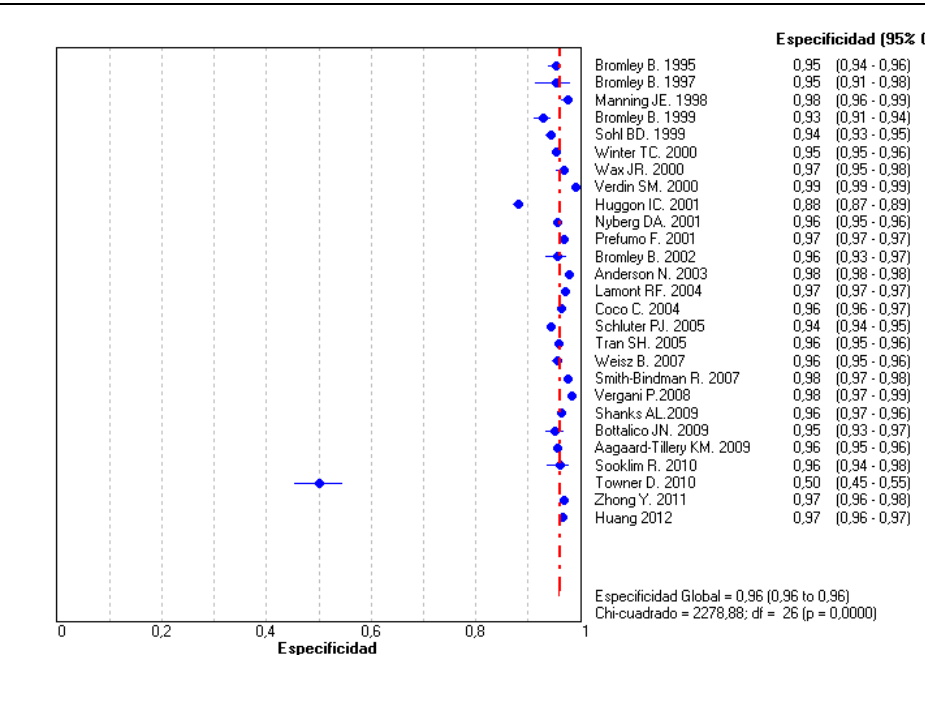


Figura 17. Forest-plot de la especificidad del foco hiperecogénico cardíaco para la detección del SD.

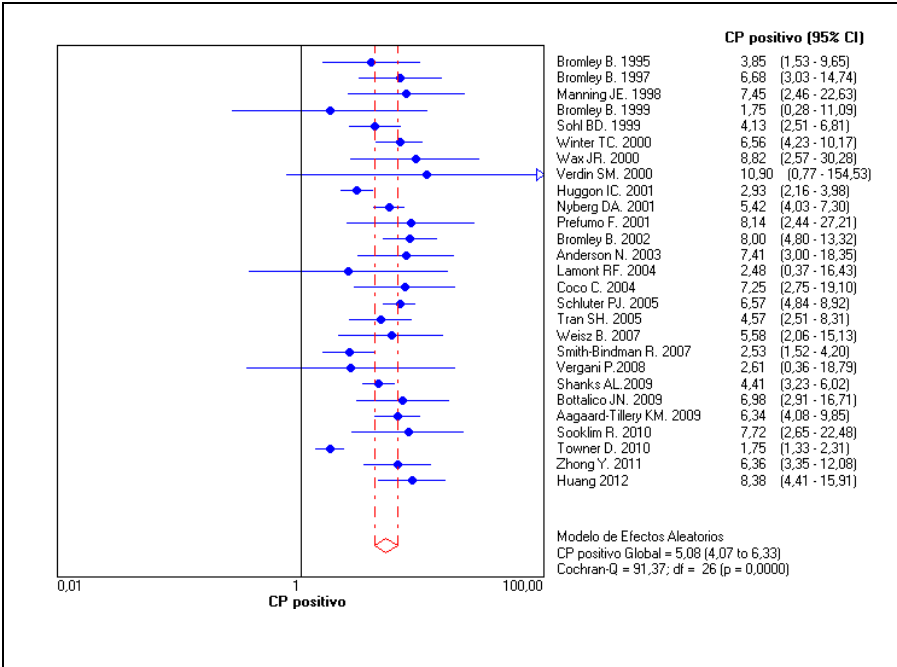


Figura 18. Forest-plot de los cocientes de probabilidad positivos del foco hiperecogénico cardíaco para la detección del SD.

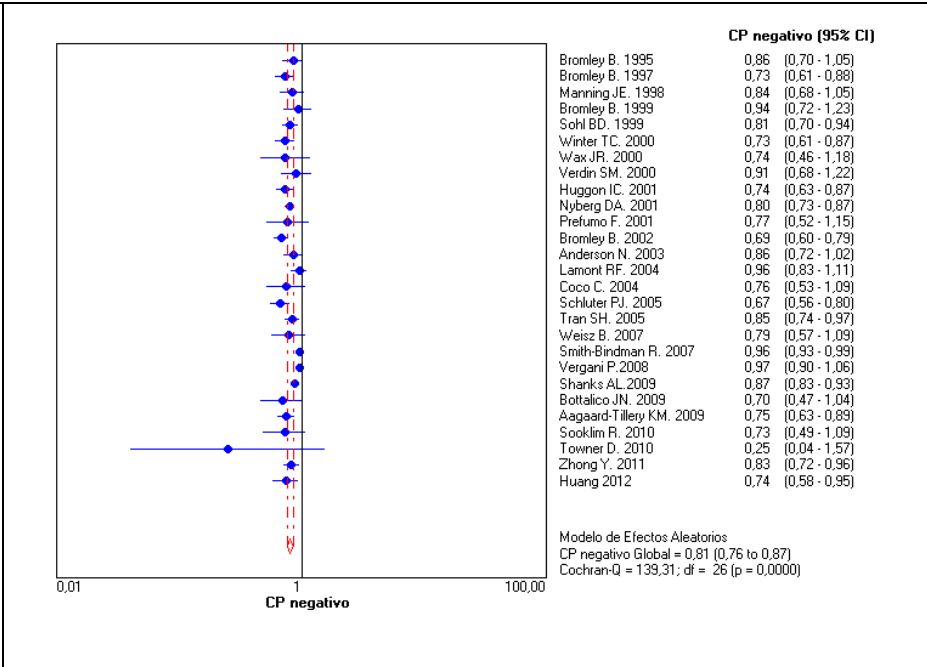


Figura 19. Forest-plot de los cocientes de probabilidad negativos del foco hiperecogénico cardíaco para la detección del SD.

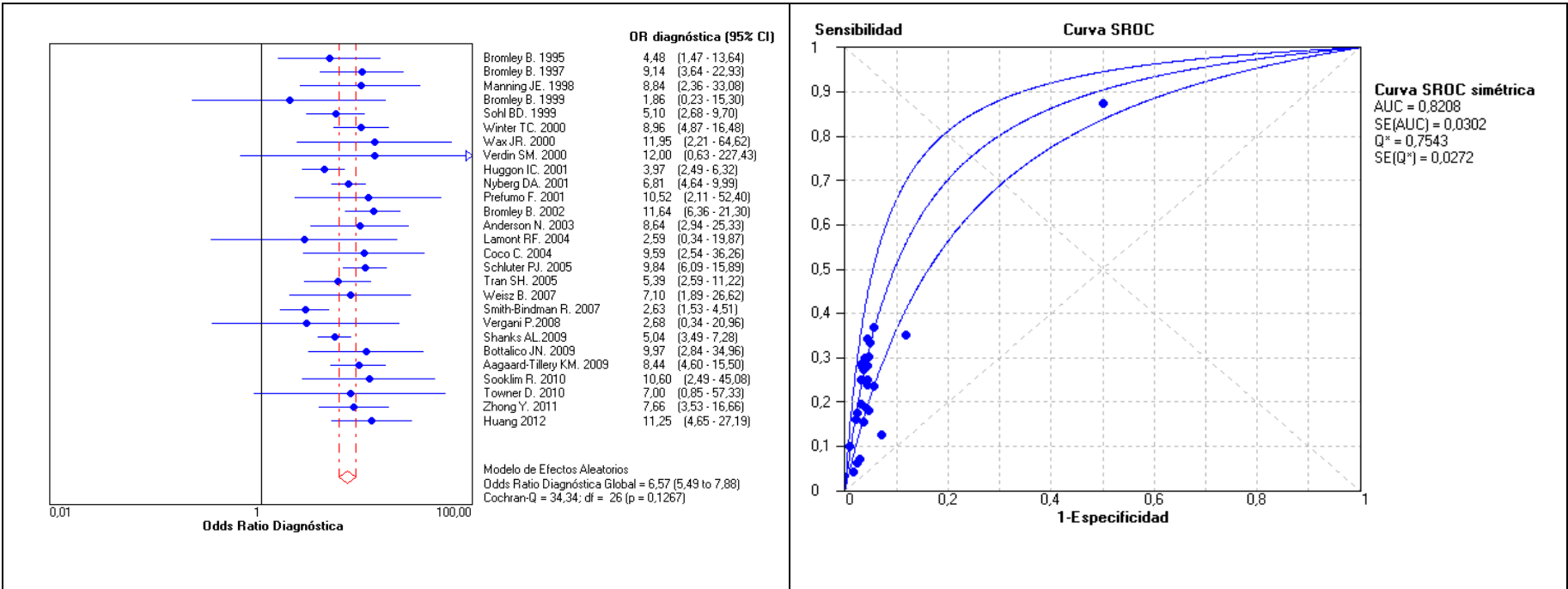


Figura 20. Forest-plot de la odds ratio diagnóstica del foco hiperecogénico cardíaco para la detección del SD.

Figura 21. Curva sROC del foco hiperecogénico cardíaco.

3. Intestino hiperecogénico

Se obtuvieron un total de 25 estudios acerca del intestino hiperecogénico. La población analizada fue de alto riesgo en 23 estudios y fueron de calidad aceptable (media-alta) 22 artículos (tabla 8).

Los indicadores de rendimiento diagnóstico se muestran en la tabla 9. El IH presenta una especificidad de 98.9% frente a una sensibilidad del 13%.

Cuando analizamos los resultados por subgrupos, se han obtenido mayor sensibilidad en los estudios realizados en edades gestacionales más tardías y en los estudios más antiguos; siendo la variación mínima cuando diferenciamos según el riesgo de la población y la calidad de los estudios. Importante reseñar la obtención de un CP positivo más alto, además de una OR diagnóstica mayor, tanto en los estudios de baja calidad como en la población de bajo riesgo, siendo la diferencia menos acusada cuando analizamos los otros subgrupos (tabla 10).

Tabla 8. Características de los estudios de intestino ecogénico incluidos.

Referencia	Tipo de población	Semanas de gestación	Concordancia interobservador	Calidad
<i>Seoud MAF, 1994</i> ¹⁵²	Alto riesgo	15 – 30	No	Media
<i>Benacerraf, BR 1994</i> ⁶³	Alto riesgo	14 - 21	No	Media
<i>Nyberg, DA 1995</i> ¹⁵³	Alto riesgo	15 – 18	No	Media
<i>Vintzileos AM, 1996</i> ³⁷	Alto riesgo	15 – 23	No	Alta
<i>Bromley B, 1997</i> ²⁷	Alto riesgo	14 - 20	No	Alta
<i>Lefebvre G, 1998</i> ¹⁵⁸	Alto riesgo	18 - 20	No	Media
<i>Deren O, 1998</i> ¹⁵⁹	Alto riesgo	15 – 24	No	Alta
<i>Sohl BD, 1999</i> ³⁰	Alto riesgo	14 - 25	No	Media
<i>Bromley B, 1999</i> ¹⁶⁰	Alto riesgo	15 - 20	No	Media
<i>Vergani P, 1999</i> ⁵⁶	Alto riesgo	14 – 22	No	Media
<i>Devore GR, 2000</i> ¹⁶²	Alto riesgo	15 – 25	No	Alta
<i>Wax JR, 2000</i> ³¹	Alto riesgo	14 – 24	No	Media
<i>Verdin SM, 2000</i> ¹⁷³	Alto riesgo	Nc	No	Media
<i>Viora E, 2001</i> ¹⁶⁴	Alto riesgo	15 - 19	No	Alta
<i>Nyberg DA, 2001</i> ¹⁶⁵	Alto riesgo	14 – 20	No	Alta
<i>Bromley B, 2002</i> ¹⁶⁶	Alto riesgo	15 - 20	No	Media
<i>Bahado-Singh 2002</i> ³⁴	Alto riesgo	14 -24	No	Alta
<i>Schluter PJ, 2005</i> ⁵¹	Población general	15 - 22	No	Media
<i>Smith-Bindman R, 2007</i> ¹⁰	Alto riesgo	15 - 20	No	Media
<i>Weisz B, 2007</i> ¹⁶⁸	Población general	15 -22	No	Baja
<i>Vergani P, 2008</i> ¹⁶⁹	Alto riesgo	15 –22	No	Alta
<i>Aagaard-Tillery KM, 2009</i> ¹⁸¹	Alto riesgo	15 – 23	No	Baja
<i>Bottalico JN, 2009</i> ⁵⁰	Alto riesgo	15 - 22	No	Baja
<i>Sooklim R, 2010</i> ⁴⁹	Alto riesgo	16 - 20	Si	Alta
<i>Zhong Y, 2011</i> ⁴⁵	Alto riesgo	15 - 22	No	Alta

Nc: no consta

Tabla 9. Metaanálisis intestino ecogénico (n=25).

Indicador	Estimación (IC95%)
Sensibilidad (IC95%)	0,130 (0,112 - 0,150)
Especificidad (IC95%)	0,989 (0,988 - 0,990)
Cociente de probabilidad + (IC95%)	13,3 (8,7 - 20,2)
Cociente de probabilidad – (IC95%)	0,88 (0,81 - 0,95)
OR diagnóstico (IC95%)	14,2 (9,8 – 20,5)
Presencia de heterogeneidad	Sen/Esp/CP+/CP-/ DOR

IC95%:Intervalo de confianza del 95%

Tabla 10. Análisis de subgrupos para el foco ecogénico cardíaco en relación al riesgo previo de síndrome de Down, la calidad metodológica del estudio, la fecha en la que se realizó el estudio y la última semana de gestación de realización de la ecografía.

		Foco hiperecogénico intestinal			
			<i>Sn / Sp / CP+ / CP-/DOR</i>	<i>p</i>	
Riesgo	<i>Alto riesgo</i>	23	0,127 / 0,989 / 12,2 / 0,88 / 12,9	0,23	
	<i>Bajo riesgo</i>	2	0,157 / 0,989 / 19,1 / 0,86 / 21,7		
Calidad	<i>Baja</i>	3	0,139 / 0,995 / 24,1 / 0,87 / 28,3	0,17	
	<i>Media/Alta</i>	22	0,130 / 0,988 / 12,4 / 0,87 / 13,0		
Última semana ecografía	<i>≤ 22 sem</i>	16	0,098 / 0,990 / 11,3 / 0,90 / 12,6	0,95	
	<i>>22 sem</i>	8	0,201 / 0,985 / 11,1 / 0,84 / 13,3		
Fecha de las ecografías	<i>Hasta 1997</i>	13	0,182 / 0,984 / 12,7 / 0,86 / 12,9	0,12	
	<i>Post 1997</i>	12	0,084 / 0,991 / 14,1 / 0,90 / 15,2		

Sen: Sensibilidad; Esp: Especificidad; CP+: Cociente de probabilidad positivo; CP- : Cociente de probabilidad negativo; DOR: Odds ratio diagnóstica

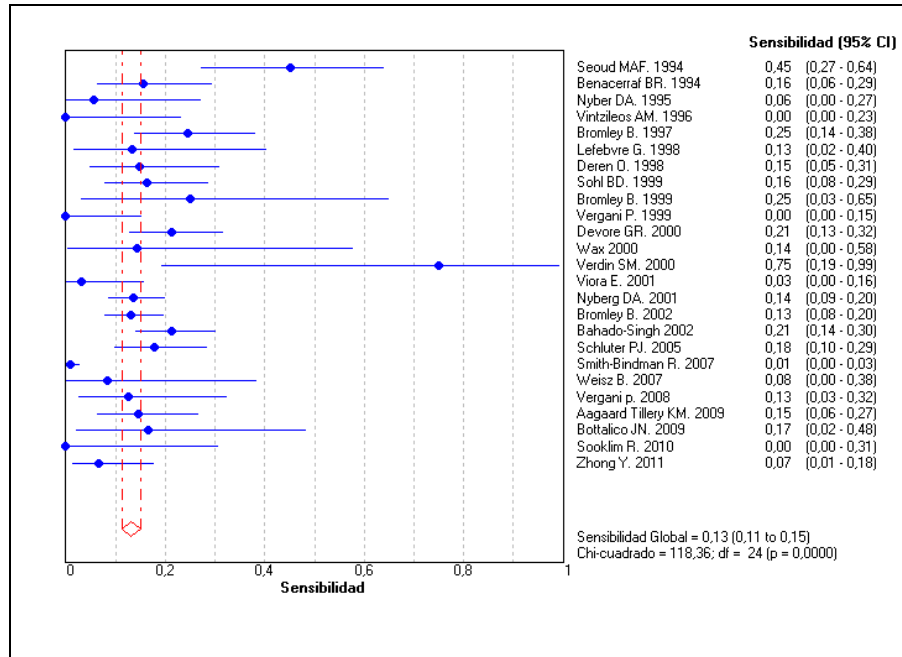


Figura 22. Forest-plot de la sensibilidad del intestino hiperecogénico para la detección del síndrome de Down.

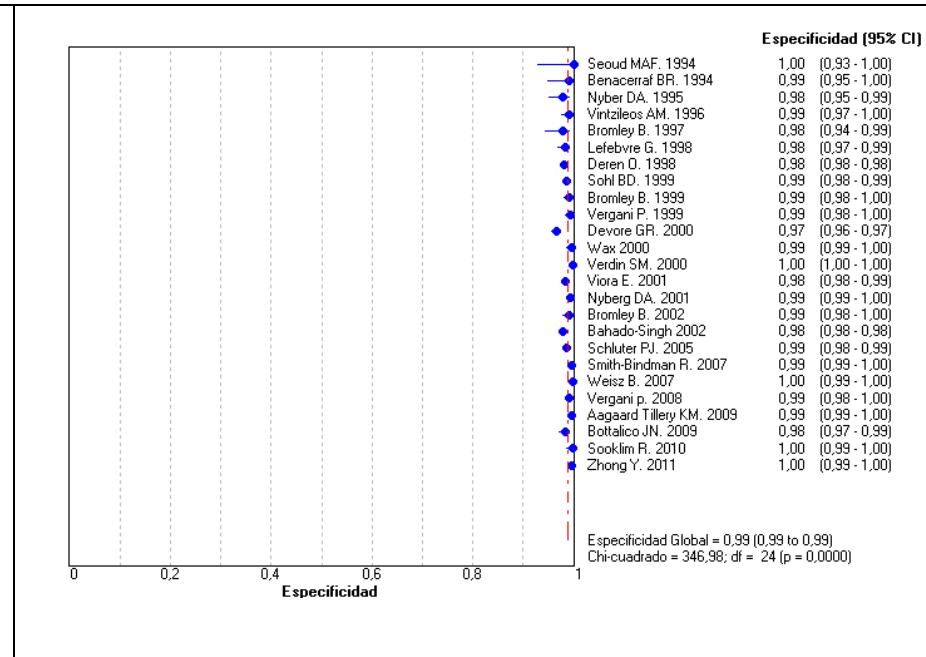


Figura 23. Forest-plot de la especificidad del intestino hiperecogénico para la detección del síndrome de Down.

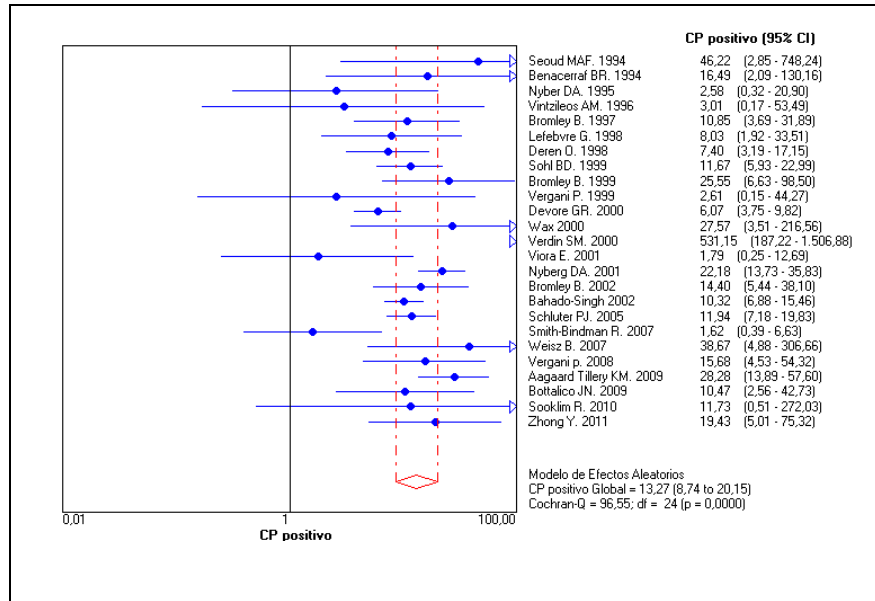


Figura 24. Forest-plot de los cocientes de probabilidad positivos del intestino hiperecogénico para la detección del síndrome de Down.

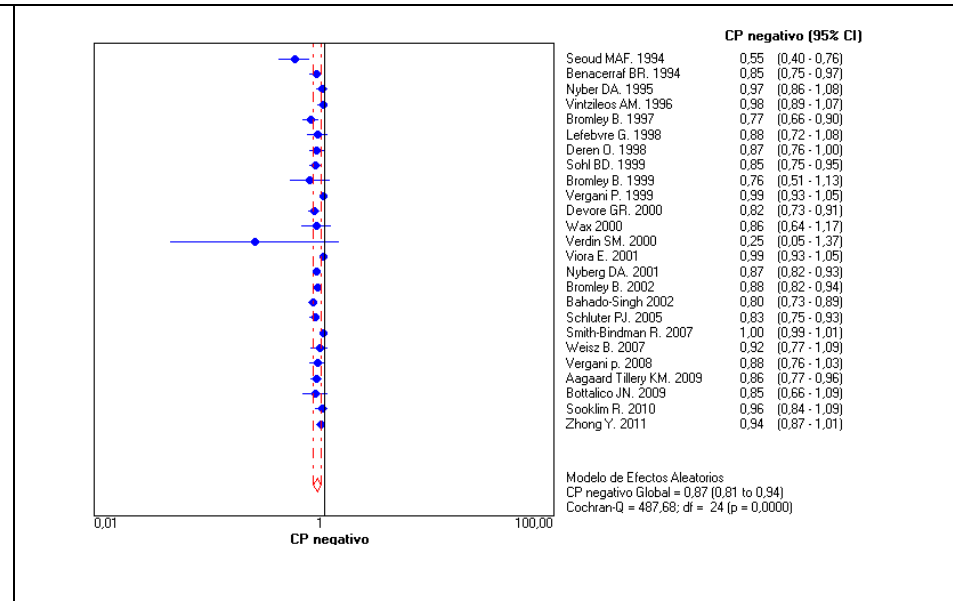


Figura 25. Forest-plot de los cocientes de probabilidad negativos del intestino hiperecogénico para la detección del síndrome de Down.

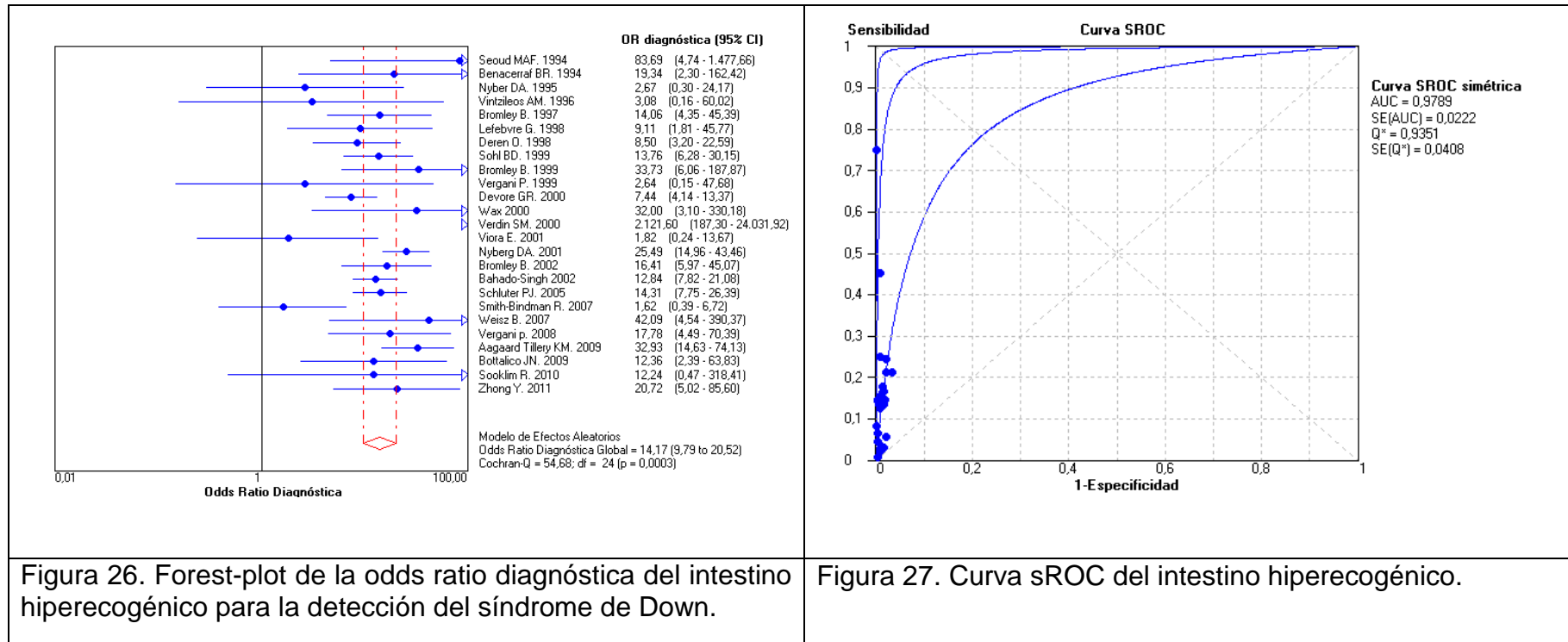


Figura 26. Forest-plot de la odds ratio diagnóstica del intestino hiperecogénico para la detección del síndrome de Down.

Figura 27. Curva sROC del intestino hiperecogénico.

4. Hueso nasal.

En nuestro metaanálisis obtuvimos 18 artículos acerca del hueso nasal. De ellos en 11 la población fue de alto riesgo y 13 de ellos eran de calidad aceptable (media-alta) tras el análisis (tabla 11).

Los indicadores de rendimiento diagnóstico se muestran en la tabla 12. Los resultados de la ausencia e hipoplasia de este marcador muestran una alta especificidad con una menor sensibilidad (tabla 12). No se encuentran diferencias relevantes en las diferentes variantes usadas para definir la hipoplasia nasal (MoM ó percentiles) aunque la sensibilidad es algo mayor para los estudios que definen la hipoplasia por percentiles (tabla12). Dos estudios no fueron incluidos en ningún subgrupo: Lefebvre 1998¹⁵⁸ que no define el criterio de hipoplasia y Cícero 2003⁸⁷ que usa un criterios de medición directa (2,5 mm) no basada en MoM ni en percentiles.

El ratio HN/DBP muestra unos niveles de sensibilidad algo mayores a costa de una menor especificidad. Además se detecta para este indicador un efecto umbral representado en la curva sROC (Figura 30) por lo que hemos valorado la exactitud del ratio para diferentes puntos de corte (Tabla 13). El estudio de Tran 2005¹⁸³ fue excluido del análisis de subgrupos por utilizar dos puntos de corte, 14 y 18, no compartidos con ningún otro estudio.

Al realizar el análisis de subgrupos para la ausencia e hipoplasia del hueso nasal, encontramos diferencias en cuanto a la sensibilidad a favor de los estudios de baja calidad y en los realizados a una edad gestacional más avanzada (>22 semanas). Es importante reseñar el gran aumento en el rendimiento diagnóstico encontrado en la ausencia de hueso nasal para la población de bajo riesgo, en los estudios de calidad baja, en los fetos >22 semanas y en los estudios más recientes mientras que en la hipoplasia solo encontramos estas diferencias a favor de los estudios de baja calidad (tablas 14 y 15).

Tabla 11. Características de los estudios del hueso nasal incluidos.

Referencia	Indicador	Tipo de población	Semanas de gestación	Concordancia interobservador	Calidad
<i>Bromley, 2002</i> ⁸⁶	A	Alto riesgo	15-20	Si	Alta
<i>Cicero, 2003</i> ⁸⁷	H	Alto riesgo	15-22	No	Media
<i>Cusick, 2007</i> ⁸⁹	A/H/R	Alto riesgo	16-20	No	Media
<i>Gámez, 2004</i> ¹⁸⁴	H	Población general	19-22	No	Baja
<i>Geipel, 2010</i> ⁴⁴	H	Alto riesgo	14-17	No	Baja
<i>Gianferrari, 2007</i> ⁸⁸	A/H	Población general	15-24	No	Baja
<i>Hung, 2008</i> ⁹²	H	Alto riesgo	13-29	No	Media
<i>Lee, 2003</i> ¹⁸⁵	A	Nc	16-30	Si	Media
<i>Lefebvre, 1998</i> ¹⁵⁸	H	Alto riesgo	18-20	No	Media
<i>Naraphut, 2006</i> ¹⁸⁶	A/H/R	Alto riesgo	15-24	Si	Alta
<i>Odibo, 2004</i> ⁹¹	A/H/R	Alto riesgo	15-22	No	Media
<i>Odibo, 2006</i> ⁴³	A/R	Población general	16-22	No	Baja
<i>Odibo, 2007</i> ¹⁸⁷	A/H/R	Población general	16-22	No	Media
<i>Odibo, 2008</i> ⁴²	A/H	Población general	16-22	No	Media
<i>Odibo, 2009</i> ¹⁸⁸	H	Población general	16-22	No	Alta
<i>Sooklim, 2010</i> ⁴⁹	R	Alto riesgo	16-20	No	Alta
<i>Tran, 2005</i> ⁸¹	A/R	Alto riesgo	14-24	No	Baja
<i>Vintzileos, 2003</i> ⁸⁵	A	Alto riesgo	19-20	No	Alta

A: Ausencia de hueso nasal; H: Hipoplasia de hueso nasal; R: Ratio Hueso nasal/DBP; Nc: no consta

Tabla 12. Metaanálisis de los estudios diagnóstico de la medición ecográfica del hueso nasal en el segundo trimestre de embarazo para la detección de un síndrome de Down.

Indicador	Hipoplasia de hueso nasal				
	Ausencia de hueso nasal	Todos estudios	Basada en MoM	Basada en Percentiles	Ratio Hueso Nasal/DBP
Nº de estudios (Nº datos)	11 (11)	12 (12)	6 (6)	4 (4)	8 (24)
Sensibilidad (IC95%)	0,321 (0,263 - 0,383)	0,504 (0,441 - 0,567)	0,531 (0,451 - 0,610)	0,648 (0,506 - 0,773)	0,598 (0,548 - 0,647)
Especificidad (IC95%)	0,992 (0,991 - 0,994)	0,959 (0,955 - 0,962)	0,945 (0,940 - 0,949)	0,904 (0,894 - 0,913)	0,815 (0,809 - 0,820)
Cociente de probabilidad positivo (IC95%)	31,8 (13,9 - 72,5)	16,2 (9,9 - 26,4)	13,79 (7,26 - 26,20)	7,37 (1,66 - 32,75)	4,8 (3,7 - 6,3)
Cociente de probabilidad negativo (IC95%)	0,73 (0,66 - 0,80)	0,55 (0,41 - 0,73)	0,52 (0,42 - 0,64)	0,50 (0,32 - 0,80)	0,55 (0,48 - 0,62)
Odds ratio diagnóstico (IC95%)	46,3 (19,4 - 110,7)	35,4 (18,9 - 66,2)	26,5 (13,6 - 62,4)	14,7 (2,1 - 102,3)	10,7 (7,6 - 15,3)
Presencia de heterogeneidad	Esp / CP+ / DOR	Sen / Esp / CP+ / CP-	Sen / Esp / CP+	Sen / Esp / CP+	Sen / Esp / CP+ /DOR

IC95%:Intervalo de confianza del 95%

Tabla 13. Metaanálisis de diferentes puntos de corte del ratio hueso nasal/Diámetro biparietal en la detección de un síndrome de Down en segundo trimestre de embarazo.

	Ratio Hueso Nasal/DBP			
	≤9	≤10	≤11	≤12
Nº de estudios (Nº datos)	4	7	6	5
Sensibilidad (IC95%)	0,717 (0,577 - 0,832)	0,686 (0,588 - 0,773)	0,575 (0,464 - 0,680)	0,476 (0,366 - 0,588)
Especificidad (IC95%)	0,595 (0,579 - 0,611)	0,790 (0,778 - 0,802)	0,867 (0,859 - 0,875)	0,943 (0,935 - 0,950)
Cociente de probabilidad positivo (IC95%)	2,19 (1,29 - 3,71)	4,15 (2,56 - 6,757)	6,95 (4,19 - 11,53)	8,49 (3,70 - 19,48)
Cociente de probabilidad negativo (IC95%)	0,51 (0,27 - 0,99)	0,46 (0,35 - 0,60)	0,52 (0,40 - 0,69)	0,65 (0,54 - 0,78)
Odds ratio diagnóstico (IC95%)	4,7 (1,5 - 14,2)	9,2 (5,0 - 17,0)	13,7 (7,6 - 24,8)	13,0 (6,3 - 26,6)
Presencia de heterogeneidad	Sen / Esp / CP+	Esp / CP+	Esp / CP+	Esp / CP+

IC95%:Intervalo de confianza del 95%

Tabla 14. Análisis de subgrupos para la ausencia del hueso nasal en relación al riesgo previo de síndrome de Down, la calidad metodológica del estudio, la última semana de gestación y la fecha de realización de la ecografía.

		Ausencia Hueso nasal	
		Sen / Esp / CP+ / CP-/DOR	p
Riesgo	Alto riesgo (6)	0,324 / 0,990 / 32,6 / 0,72 / 44,9	0,90
	Bajo riesgo (4)	0,304 / 0,993 / 52,0 / 0,72 / 79,4	
Calidad	Baja (3)	0,351 / 0,997 / 121,0 / 0,67 / 188,5	0,48
	Media/Alta (8)	0,308 / 0,989 / 19,38 / 0,75 / 27,1	
Última semana ecografía	≤ 22 sem (7)	0,292 / 0,991 / 26,4 / 0,75 / 36,7	0,14
	> 22 sem (4)	0,383 / 0,998 / 60,7 / 0,67 / 92,0	
Fecha ecografías	≤ 2003 (4)	0,362 / 0,985 / 35,3 / 0,65 / 51,3	0,29
	>2003 (4)	0,295 / 0,994 / 79,8 / 0,75 / 111,5	

Sen: Sensibilidad; Esp: Especificidad; CP+: Cociente de probabilidad positivo; CP- : Cociente de probabilidad negativo; DOR: Odds ratio diagnóstica

Tabla 15. Análisis de subgrupos para la hipoplasia del hueso nasal en relación al riesgo previo de síndrome de Down, la calidad metodológica del estudio, la última semana de gestación y la fecha de realización de la ecografía.

		Hipoplasia Hueso nasal	
		Sen / Esp / CP+ / CP-/DOR	p
Riesgo	Alto riesgo (7)	0,474 / 0,960 / 14,1 / 0,47 / 28,4	0,41
	Bajo riesgo (5)	0,538 / 0,958 / 20,0 / 0,50 / 55,5	
Calidad	Baja (3)	0,667 / 0,953 / 20,9 / 0,15 / 118,4	0,22
	Media/Alta (9)	0,450 / 0,961 / 14,9 / 0,60 / 28,4	
Última semana ecografía	≤ 22 sem (9)	0,451 / 0,968 / 21,1 / 0,49 / 36,9	0,66
	> 22 sem (3)	0,780 / 0,922 / 8,5 / 0,28 / 33,5	
Fecha ecografías	≤ 2003 (4)	0,486 / 0,976 / 29,0 / 0,51 / 75,0	0,40
	>2003 (8)	0,511 / 0,953 / 12,4 / 0,56 / 27,1	

Sen: Sensibilidad; Esp: Especificidad; CP+: Cociente de probabilidad positivo; CP- : Cociente de probabilidad negativo; DOR: Odds ratio diagnóstica

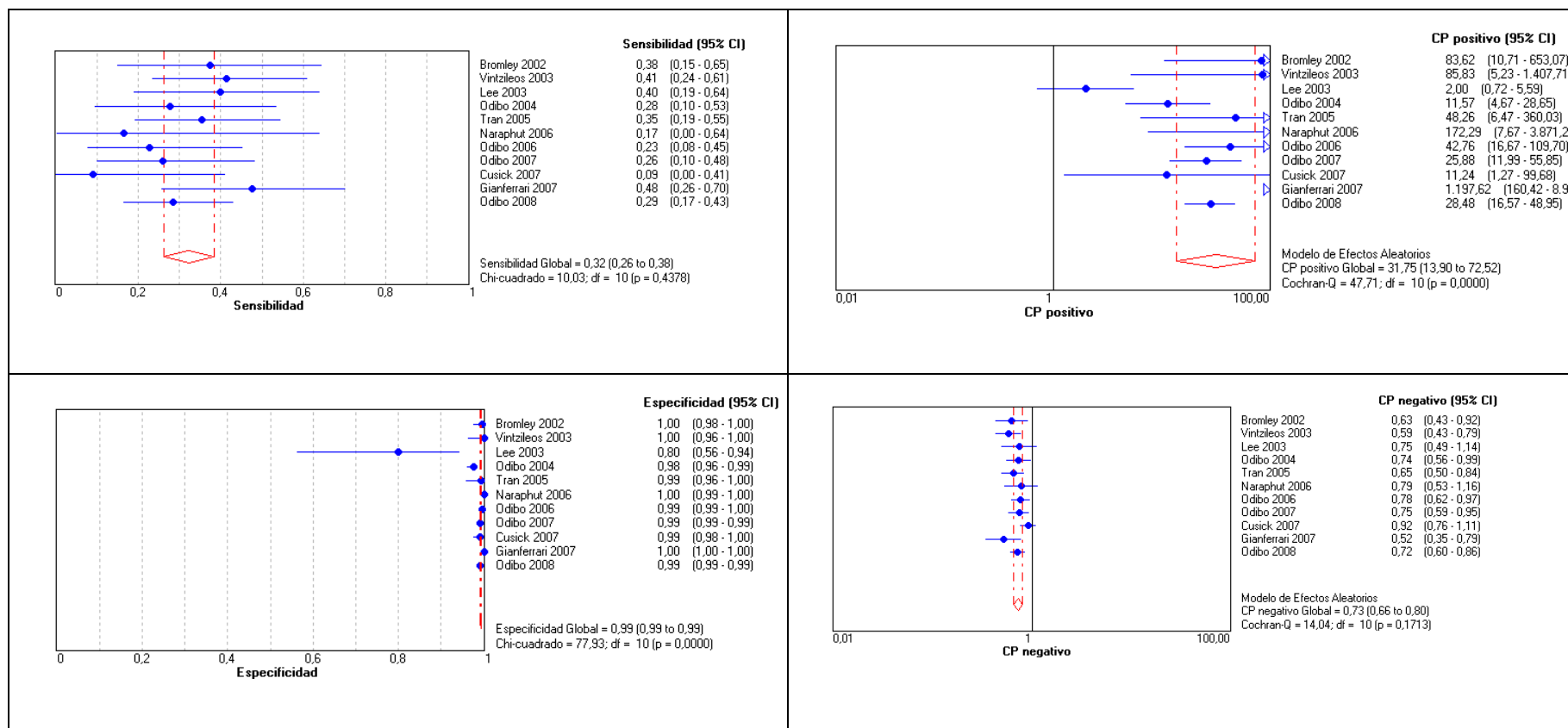


Figura 28. Forest-Plot de la sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad positivo y negativo del hueso nasal para el diagnóstico del SD.

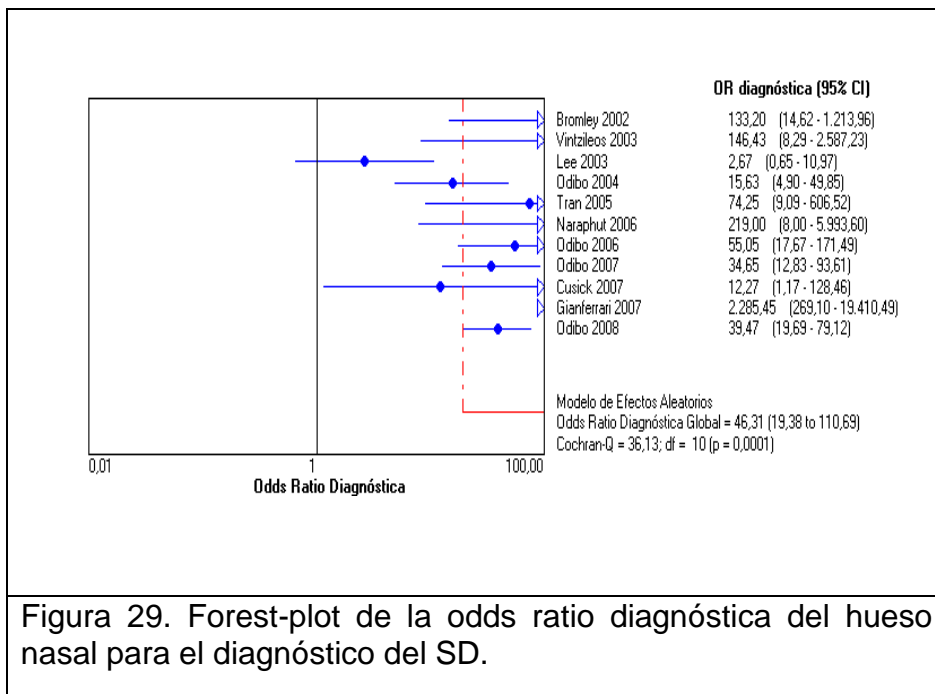


Figura 29. Forest-plot de la odds ratio diagnóstica del hueso nasal para el diagnóstico del SD.

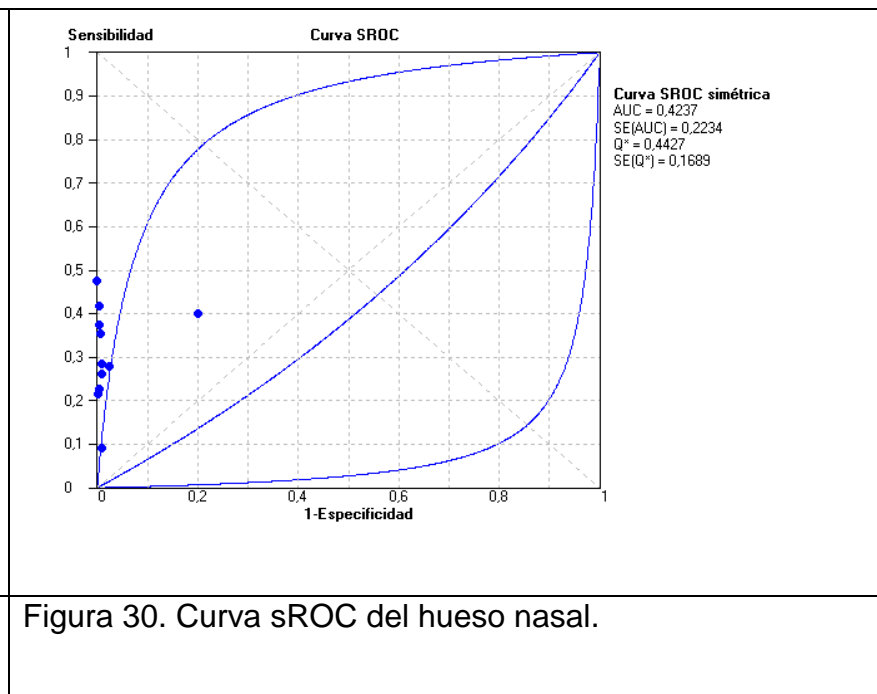


Figura 30. Curva sROC del hueso nasal.

5. Pielectasia renal.

Se incluyeron en el metaanálisis 28 estudios de pielectasias renales. La población analizada fue de alto riesgo en 19 estudios y en 3 se realizó en cohortes de mujeres no seleccionadas (bajo riesgo, población general) (Tabla 16). La calidad de los estudios fue aceptable en 20 (Tabla 16).

La sensibilidad global fue del 13,0% y la especificidad del 98,1% (LR+ 8,8; LR- 0,87) (Tabla 17). Al analizar todos los estudios se observa un efecto umbral significativo por lo que analizamos el rendimiento diagnóstico para cada punto de corte, siendo el más sensible la pielectasia ≥ 4 , para igual especificidad (tabla 17), quedando representado este efecto en una curva sROC (fig 36).

El análisis de subgrupos muestra pocos cambios en la sensibilidad en relación al tipo de población estudiada, las semanas de la exploración o la época de realización (Tabla 18). No se puede evaluar las diferencias según la calidad metodológica de los estudios, ya que sólo uno de ellos es de calidad baja. Sin embargo cuando evaluamos el rendimiento global observamos un aumento de la OR diagnóstica en edades gestacionales más tempranas (≤ 22 semanas) y en los estudios más recientes.

Tabla 16. Características de los estudios de la pielectasia renal incluidos.

Referencia	Punto de corte (mm)	Tipo de población	Semanas de gestación	Calidad
Seoud MAF, 1994 ¹⁵²	4	Alto riesgo	15 - 20	Media
Benacerraf BR, 1994 ⁵³	4	Alto riesgo	14 - 21	Media
Nyberg DA, 1995 ¹⁵³	4	Alto riesgo	15 - 22	Media
Vintzileos AM, 1996 ¹⁸⁹	4	Alto riesgo	15 - 23	Alta
Bromley B, 1997 ²⁷	4	Alto riesgo	14 - 20	Alta
Lefebvre G, 1998 ¹⁵⁸	4	Alto riesgo	18 - 20	Media
Deren O, 1998 ¹⁵⁹	4	Alto riesgo	15 - 24	Alta
Bromley B, 1999 ¹⁶⁰	4	Alto riesgo	15 - 20	Media
Vergani P, 1999 ⁵⁶	5	Alto riesgo	14 - 22	Media
Sohl B, 1999 ³⁰	4	Alto riesgo	14 - 25	Media
Wax JR, 2000 ³¹	4	Alto riesgo	14 - 24	Media
Devore GR; 2000 ¹⁶²	4	Alto riesgo	14 - 24	Alta
Verdin SM, 2000 ¹⁷³	5	Alto riesgo	Nc	Media
Viora E, 2001 ¹⁶⁴	4	Alto riesgo	15 - 19	Alta
Nyberg DA, 2001 ¹⁶⁵	3	Alto riesgo	14 - 20	Alta
Bromley B, 2002 ¹⁶⁶	4	Alto riesgo	15 - 20	Media
Vintzileos AM, 2002 ¹⁶⁷	4	Alto riesgo	Nc	Media
Coco C, 2005 ⁹⁹	4	Población	16 - 23	Media
Schluter PJ, 2005 ⁵¹	4	Población	15 - 22	Alta
Anderson NG, 2006 ³⁸	5	Alto riesgo	13 - 22	Baja
Smith-Bindman R, 2007 ¹⁰	5	Alto riesgo	15 - 20	Media
Weisz B, 2007 ¹⁶⁸	5	Población	15 - 22	Baja
Vergani P, 2008 ¹⁶⁹	4	Alto riesgo	15 - 22	Media
Aagaard-Tillery KM,	3	Alto riesgo	15 - 23	Baja
Bottalico JN, 2009 ⁵⁰	4	Alto riesgo	15 - 22	Baja
Sooklim R, 2010 ⁴⁹	4	Alto riesgo	16-20	Alta
Zhong Y, 2011 ⁴⁵	4	Alto riesgo	15-22	Alta
Carbone JF, 2011 ¹⁹⁰	4	Alto riesgo	16--22	Alta

Nc: no consta

Tabla 17. Metaanálisis de diferentes puntos de corte de la pielectasia renal en la detección de un síndrome de Down en el segundo trimestre de embarazo.

	Punto de corte			
	3 mm	4 mm	5 mm	Global
Nº de estudios (Nº datos)	2	21	5	28
Sensibilidad (IC95%)	0,119 (0,079 - 0,171)	0,159 (0,137 - 0,184)	0,041 (0,021 - 0,070)	0,130 (0,113 - 0,148)
Especificidad (IC95%)	0,980 (0,978 - 0,982)	0,980 (0,979 - 0,981)	0,989 (0,987 - 0,990)	0,981 (0,980 - 0,982)
Cociente de probabilidad + (IC95%)	5,3 (3,6 - 7,7)	9,9 (7,2 - 13,5)	7,3 (1,7 - 30,2)	8,8 (6,5 - 11,8)
Cociente de probabilidad - (IC95%)	0,91 (0,86 - 0,96)	0,85 (0,80 - 0,91)	0,93 (0,84 - 1,03)	0,87 (0,83 - 0,92)
OR diagnóstico (IC95%)	5,9 (3,8 - 9,0)	11,9 (8,2 - 17,3)	8,0 (1,8 - 35,1)	10,2 (7,3 - 14,3)
Presencia de heterogeneidad	Esp	Sen/Esp/CP+/CP- / DOR	Sen/Esp/CP+/CP- / DOR	Sen/Esp/CP+/CP- DOR

IC95%: Intervalo de confianza del 95%

Tabla 18. Análisis de subgrupos para la pielectasia renal en relación al riesgo previo de síndrome de Down, la calidad metodológica del estudio, la fecha en la que se realizó el estudio y la última semana de gestación de realización de la ecografía.

		Pielectasia renal > 4 mm			
				Sen / Esp / CP+ / CP- / DOR	p
Riesgo	Alto riesgo	19	0,155 / 0,982 / 10,2 / 0,86 / 12,4		0,83
	Bajo riesgo	2	0,202 / 0,976 / 9,3 / 0,82 / 11,4		
Calidad	Baja	1	--		--
	Media/Alta	20	0,158 / 0,980 / 9,6 / 0,86 / 11,6		
Última semana ecografía	≤ 22 sem	15	0,178 / 0,981 / 12,1 / 0,83 / 15,2		0,08
	>22 sem	6	0,090 / 0,978 / 6,1 / 0,93 / 6,8		
Fecha de las ecografías	Hasta 1997	11	0,157 / 0,987 / 7,4 / 0,87 / 8,7		0,14
	Post 1997	10	0,162 / 0,979 / 12,7 / 0,83 / 16,4		

Sen: Sensibilidad; Esp: Especificidad; CP+: Cociente de probabilidad positivo; CP- : Cociente de probabilidad negativo; DOR: Odds ratio diagnóstica

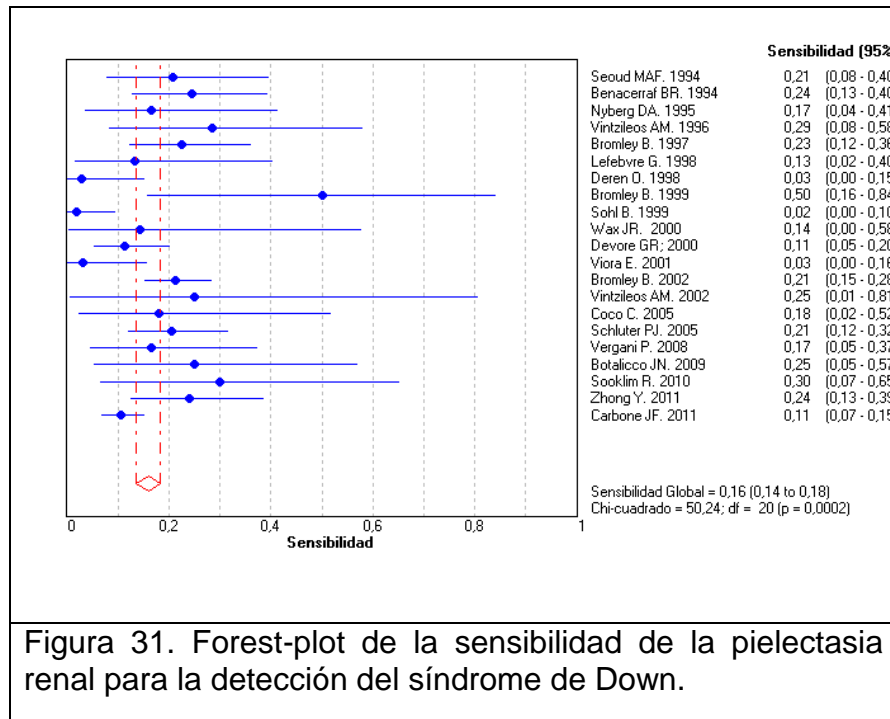


Figura 31. Forest-plot de la sensibilidad de la pielectasia renal para la detección del síndrome de Down.

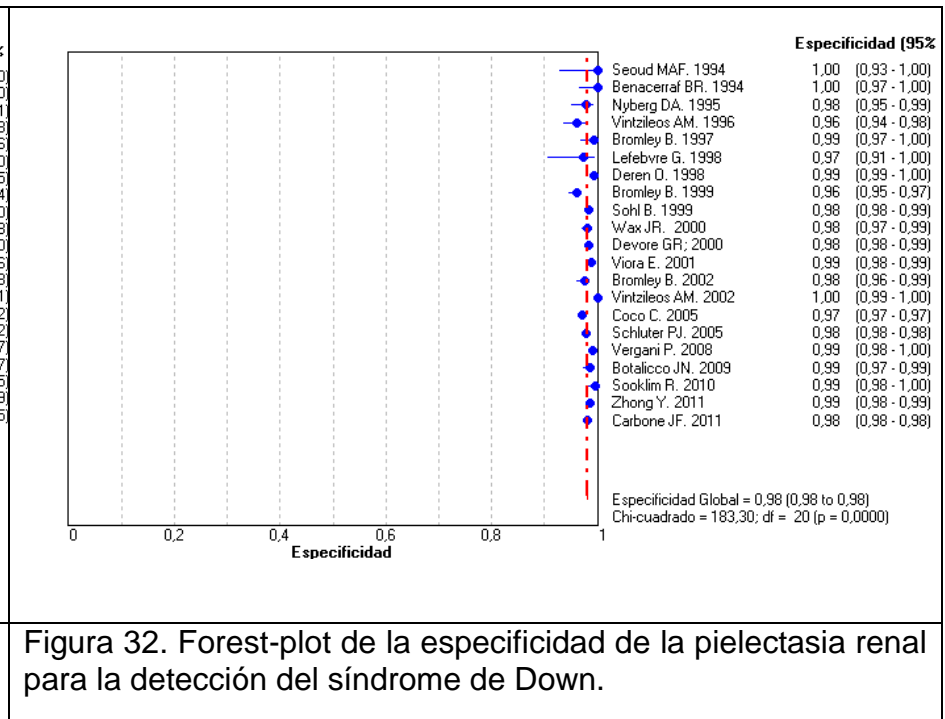


Figura 32. Forest-plot de la especificidad de la pielectasia renal para la detección del síndrome de Down.

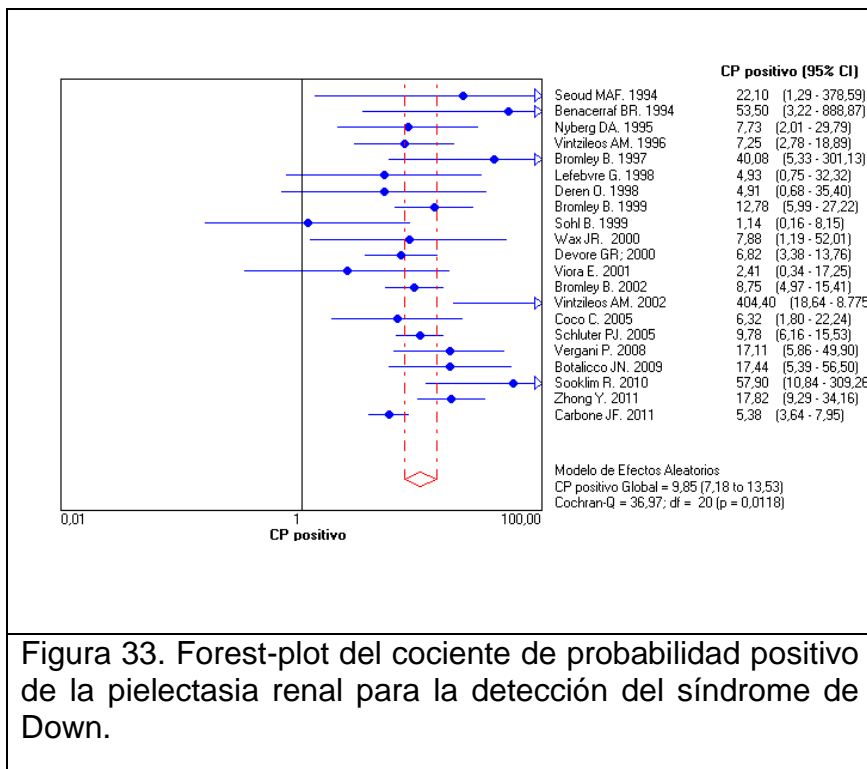


Figura 33. Forest-plot del cociente de probabilidad positivo de la pielectasia renal para la detección del síndrome de Down.

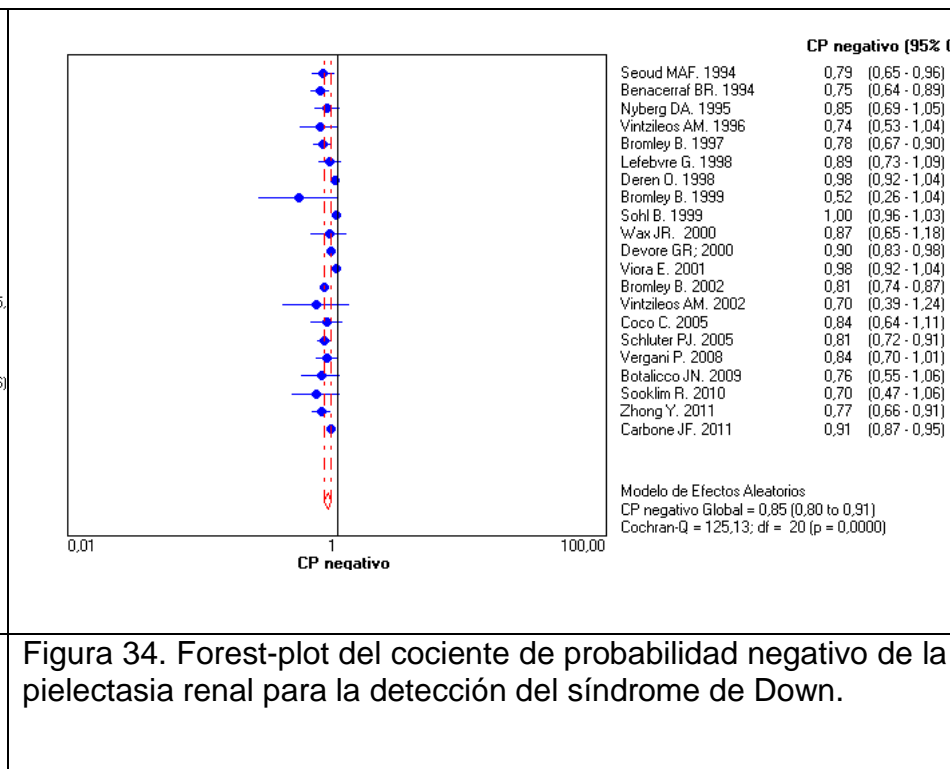
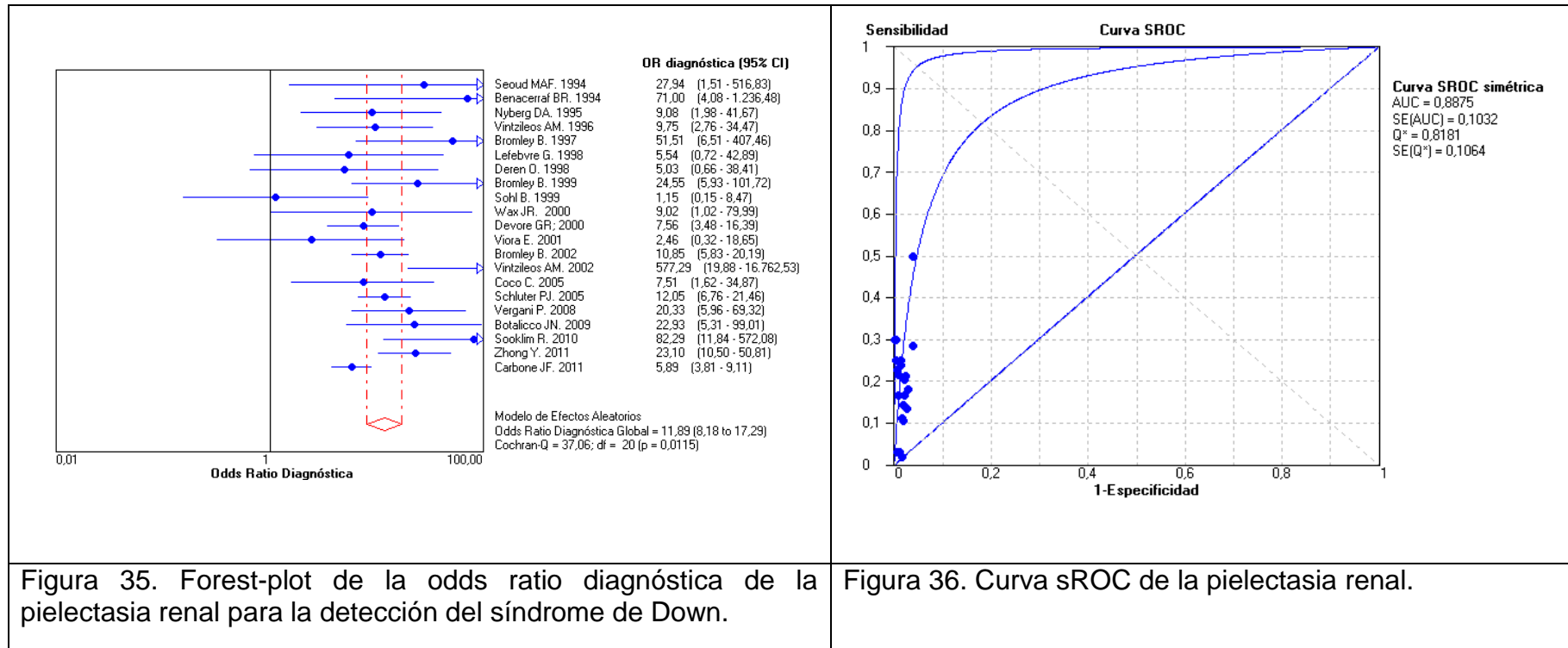


Figura 34. Forest-plot del cociente de probabilidad negativo de la pielectasia renal para la detección del síndrome de Down.



6. Acortamiento de huesos largos.

Acercas del acortamiento de los huesos largos se incluyeron 52 estudios (47 acerca del fémur, 25 sobre el húmero y 21 sobre ambos) (Tabla 19). 44 fueron realizados en población de alto riesgo y fueron considerados de calidad aceptable 39 (Tabla 19).

Los indicadores de rendimiento diagnóstico globales para el acortamiento de la longitud femoral muestran una detección de un tercio de los fetos con síndrome de Down con una alta tasa de falsos positivos (10,8%) (Tabla 20), mientras que para la longitud humeral la detección algo menor a pesar de una tasa de falsos positivos aún mayor (15,6%) (Tabla 22). Los CP encontrados para estos marcadores no son determinantes (CP+ fémur 4,6 y para húmero 5) (Tablas 20 y 22).

Al analizar todos los estudios se observa un efecto umbral significativo por lo que evaluamos el rendimiento diagnóstico para cada punto de corte, observando que el punto con un mejor rendimiento diagnóstico fue el ratio Observado/esperado de 0,91 para el fémur y de 0,90 para el húmero (Tabla 20 y 22), mostrando dicho efecto en la curva sROC de las figuras 42 y 48.

Al realizar el análisis de subgrupos en el fémur muestra un rendimiento diagnóstico global mayor, medido por la odds ratio diagnóstica, en los estudios realizados sobre gestantes de alto riesgo, en los de calidad media/alta, en los fetos de ≤ 22 semanas y en los llevados a cabo a partir de 1990 (Tabla 21) mientras que la longitud humeral se observa una mayor odds ratio diagnóstica en el grupo de gestantes de alto riesgo,

en los fetos de >22 semanas y en los estudios más antiguos (hasta 1995)(Tabla 23) aunque en ningún caso las diferencias fueron significativas ni relevantes.

Tabla 19. Características de los estudios de los huesos largos incluidos.

Referencia	Hueso	Puntos de corte (Obs/Esp)		Población de alto riesgo	Semana gestación	Calidad
		Fémur	Húmero			
Lockwood CL, 1987 ¹³⁰	F	DBP/FL > 1,5SD		Sí	15 – 22	Media
Benacerraf BR, 1987 ¹¹⁷	F	0,91		Sí	15 – 21	Media
Perrella R, 1988 ¹¹⁸	F	0,91		Sí	15 – 21	Baja
Brumfield C, 1989 ¹⁹¹	F	DBP/FL ≥ 1,80		Sí	17	Baja
LaFollete L, 1989 ¹⁹²	F	0,91		No	15 – 22	Media
Hill LM, 1989 ¹⁹³	F	DBP/FL > 1,5SD		Sí	15 – 22	Media
Peters M, 1989 ¹¹⁴	F	0,84;0,89;0,90;0,91;0,92;0,94;0,97		Sí	Nc	Media
Benacerraf BR, 1989 ¹⁴⁵	F	0,89;0,90;0,91;0,92;0,94;0,97		Sí	15 – 20	Media
Grist TM, 1990 ¹²²	F	0,84;0,89;0,90;0,91;0,92;0,94;0,97		Sí	15 – 24	Baja
Shah YG, 1990 ¹⁹⁴	F	--		Sí	15 – 23	Media
Nyberg DA, 1990 ¹⁹⁵	F	0,88;0,89;0,90;0,91;0,92;0,93		Sí	15 – 20	Baja
Marquette GP, 1990 ¹⁹⁶	F	DBP/FL > 1,5SD		Sí	16 – 17	Baja
Ginsberg N, 1990 ¹⁴⁶	F	DBP/FL > 1,5SD		Nc	14 – 20	Baja
Rodis JF, 1991 ¹¹⁵	F	FL < P5th		Sí	12 – 26	Media
Twining P, 1991 ¹⁹⁷	F	0,87;0,91		Nc	15 – 24	Baja
Benacerraf BR, 1991 ¹¹²	H		0,90;0,92;0,94;0,96	Sí	14 - 20	Media
Hadlock FP, 1992 ¹²³	F	FL/DBP; FL/HC; FL/AC < P5th		Sí	14 – 20	Baja
Biagotti R, 1992 ¹²⁰	F	0,89;0,90;0,91;0,92		Sí	15 – 19	Media
Rotmensch S, 1992 ¹⁹⁸	F / H	0,88;0,90;0,92	0,88;0,90;0,92	Sí	15 – 21	Media
Lockwood CJ, 1993 ¹⁴⁸	F / H	Dif Obs-Esp -3,4 mm	Dif Obs-Esp -4,4 mm	Sí	13 – 22	Media
Johnson MP, 1993 ¹⁹⁹	F	FL/foot ≤ 0,85; ≤ 0,90		Nc	12 – 26	Baja
Campbell W, 1994 ¹²¹	F	DBP/FL > 1SD ; >1,5SD; >Mean		Sí	15 – 22	Media

Referencia	Hueso	Puntos de corte (Obs/Esp)		Población de alto riesgo	Semana gestación	Calidad
		Fémur	Húmero			
Biagotti R, 1994 ¹²⁵	F / H	0,89;0,90;0,91;0,92	0,89;0,90;0,91;0,92	Sí	15 - 20	Media
Benacerraf BR, 1994 ⁵³	F / H	0,91	0,90	Sí	14 - 24	Media
Nyberg DA, 1995 ¹⁵³	F	0,91		Sí	15 - 18	Media
Grandjean H, 1995 ²⁰⁰	F	0,85;0,88;0,91		Sí	14 - 24	Media
Johnson MP, 1995 ²⁰¹	F / H	DBP/FL \geq 1,80;FLO/E \leq 0.90 FL/Foot \leq 0.90	0.90	Nc	14 - 22	Baja
Vintzileos AM, 1996a ¹⁰⁸	F / H	0.88	0.89	Sí	14 - 23	Media
Vintzileos AM, 1996b ³⁷	F / H	Fémur corto (en relación con DBP)	Húmero corto (en relación con DBP)	Sí	15 - 23	Media
Bahado-Singh RO, 1996 ¹⁵⁶	F / H	0,90	0.92	Sí	15 - 24	Media
Bromley B, 1997 ²⁷	F / H	0,91	0.90	Sí	14 - 20	Alta
Sohl BD, 1999 ³⁰	F	0,91		Sí	14 -25	Media
Bromley B, 1999 ¹⁶⁰	F / H	0,91	0,90	Sí	15 -20	Media
Wax JR, 2000 ³¹	F / H	0,91	0,90	Sí	14 - 24	Media
Verdin SM, 2000 ¹⁷³	F	BDP/FL>P97,5		Sí	Nc	Media
Viora E, 2001 ¹⁶⁴	F / H	0,91	0,90	Sí	15 - 19	Alta
Tannirandorn Y, 2001 ¹¹⁹	F	0,85;0,86;0,87;0,88;0,89;0,90;0,91; 0,92;0,93;0,94;0,95		Sí	16 - 24	Alta
Nyberg DA, 2001 ¹⁶⁵	F / H	0,91	0.90	Sí	14 - 20	Alta
Tannirandorn Y, 2002 ²⁰²	H		0,85;0,86;0,87;0,88;0,89; 0,90;0,91;0,92;0,93;0,94; 0,95	Sí	16 - 24	Alta
Bahado-Singh , 2002 ³⁴	F	0,90		Sí	14 - 24	Alta
Bromley B, 2002 ¹⁶⁶	F / H	0,91	0,90	Sí	15 - 20	Media

Referencia	Hueso	Puntos de corte (Obs/Esp)		Población de alto riesgo	Semana gestación	Calidad
		Fémur	Húmero			
Vergani P, 2003 ²⁰³	H		0,88	Sí	14 – 22	Media
Schluter PJ, 2005 ⁵¹	F / H	0,93	0,92	Sí	15 – 22	Media
Smith-Bindman R, 2007 ¹⁰	F / H	0,85	0,85	Sí	15 – 20	Media
Kalelioglu I, 2007 ⁴⁸	H		0,90	Sí	15 – 22	Media
Weisz B, 2007 ¹⁶⁸	F	FL < P5th		No	15 – 22	Baja
Vergani P, 2008 ¹⁶⁹	F	0,91		Sí	15 – 22	Media
Aagaard-Tillery, 2009 ¹⁸¹	F / H	0,91	0,89	Sí	15 - 23	Baja
Bottalico JN, 2009 ⁵⁰	F / H	0,91	0,90	Sí	15 – 22	Baja
Harper L, 2010 ²⁰⁴	F / H	0,91	0,89	No	16 – 22	Alta
Wang E, 2010 ⁴⁷	F / H	0,91	0,90	Nc	14 – 21	Media
Zhong YJ, 2011 ⁴⁵	F / H	0,91	0,91	Sí	15 – 22	Alta

Nc: no consta

Tabla 20. Metanálisis de diferentes puntos de corte del acortamiento del fémur en la detección de un síndrome de Down en el segundo trimestre de embarazo.

	Total	Punto de corte				
		≤0.88	0.89	0.90	0.91	≥0.92
Número	47	15	7	11	31	19
Sensibilidad	0,314 (0,294 - 0,335)	0,179 (0,150 - 0,211)	0,269 (0,202-0,344)	0,304 (0,256 - 0,355)	0,360 (0,334 - 0,387)	0,310 (0,269 - 0,353)
Especificidad	0,894 (0,893 - 0,896)	0,919 (0,916 - 0,922)	0,901 (0,894 -0,908)	0,908 (0,903 - 0,913)	0,878 (0,877 - 0,880)	0,868 (0,864 - 0,871)
Cociente de probabilidad positivo	4,6 (3,8 - 5,5)	3,0 (2,2 - 4,0)	4,3 (3,1 - 5,9)	3,7 (2,7 - 5,0)	4,2 (3,4 - 5,4)	3,1 (2,4 - 4,0)
Cociente de probabilidad negativo	0,74 (0,66 - 0,83)	0,80 (0,69 - 0,94)	0,74 (0,55 - 0,99)	0,79 (0,71 - 0,87)	0,74 (0,67 - 0,82)	0,79 (0,71 - 0,89)
Odds Ratio diagnóstico	6,6 (5,1 - 8,5)	3,8 (2,6 - 5,7)	6,3 (4,2 - 9,5)	4,9 (3,3 - 7,1)	6,3 (4,6 - 8,6)	4,3 (3,1 - 5,9)
Heterogeneidad	Sen/Esp/CP+/CP- /DOR	Sen/Esp/CP+/CP- /DOR	Sen/Esp/CP-	Sen/Esp/CP+/CP- /DOR	Sen/Esp/CP+/CP- /DOR	Sen/Esp/CP+/CP- /DOR

Entre paréntesis: Intervalo de confianza del 95%

Tabla 21. Rendimiento diagnóstico del acortamiento del fémur en la detección de un síndrome de Down. Análisis de subgrupos en relación al riesgo previo de síndrome de Down, la calidad metodológica del estudio, la fecha y la última semana de gestación de realización de la ecografía.

		Longitud fémur Obs/Esp < 0,91			P
		Sen / Esp / CP+ / CP- / DOR			
Riesgo	Alto riesgo	25	0,340 / 0,929 / 4,8 / 0,74 / 7,2		0,16
	Bajo riesgo	6	0,424 / 0,848 / 2,8 / 0,73 / 3,9		
Calidad	Baja	6	0,242 / 0,923 / 3,2 / 0,83 / 4,6		0,42
	Media/Alta	25	0,376 / 0,874 / 4,5 / 0,73 / 6,8		
Última semana ecografía	≤ 22 sem	22	0,382 / 0,868 / 4,4 / 0,71 / 6,5		0,57
	> 22 sem	8	0,275 / 0,921 / 4,0 / 0,82 / 5,9		
Fecha de las ecografías	Hasta 1990	10	0,336 / 0,840 / 2,6 / 0,75 / 3,9		0,06
	Post 1990	21	0,366 / 0,880 / 5,2 / 0,73 / 7,6		

Sen: Sensibilidad; Esp: Especificidad; CP+: Cociente de probabilidad positivo; CP- : Cociente de probabilidad negativo; DOR: Odds ratio diagnóstica

Tabla 22. Metanálisis de diferentes puntos de corte del acortamiento del húmero en la detección de un síndrome de Down en el segundo trimestre de embarazo.

	Total	Punto de corte				
		≤0.88	0.89	0.90	0.91	≥0.92
Número	26	7	7	16	3	11
Sensibilidad	0,270 (0,250 – 0,291)	0,088 (0,062 – 0,119)	0,390 (0,348 – 0,434)	0,287 (0,256 – 0,318)	0,214 (0,142 – 0,302)	0,369 (0,325 – 0,415)
Especificidad	0,844 (0,842 – 0,846)	0,966 (0,964 – 0,969)	0,753 (0,749 – 0,756)	0,939 (0,936 – 0,942)	0,905 (0,897 – 0,913)	0,851 (0,847 – 0,855)
Cociente de probabilidad positivo	5,0 (3,5 – 7,1)	3,1 (2,3 – 4,3)	4,7 (2,2 – 9,9)	5,4 (3,6 – 8,0)	2,5 (1,7 – 3,5)	2,3 (1,9 – 3,0)
Cociente de probabilidad negativo	0,78 (0,69 - ,087)	0,89 (0,77 – 1,02)	0,81 (0,75 – 0,87)	0,76 (0,71 – 0,81)	0,86 (0,70 – 1,05)	0,77 (0,72 – 0,83)
Odds Ratio diagnóstico	6,4 (4,3 – 9,5)	3,4 (2,4 – 5,0)	6,0 (2,6 – 14,0)	7,3 (4,8 – 11,1)	2,9 (1,8 – 4,7)	3,1 (2,3 – 4,2)
Heterogeneidad	Sen/Esp/CP+/CP- /DOR	Sen/Esp/CP-	Sen/Esp/CP-	Sen/Esp/CP+/CP- /DOR	Sen/Esp/CP-	Esp/CP+/DOR

Entre paréntesis: Intervalo de confianza del 95%

Tabla 23. Rendimiento diagnóstico del acortamiento del húmero en la detección de un síndrome de Down. Análisis de subgrupos en relación al riesgo previo de síndrome de Down, la calidad metodológica del estudio, la fecha y la última semana de gestación de realización de la ecografía.

		Longitud húmero Obs/Esp < 0,90			
			Sen / Esp / CP+ / CP- / DOR	P	
Riesgo	<i>Alto riesgo</i>	14	0,287 / 0,942 / 5,6 / 0,76 / 7,6	0,60	
	<i>Bajo riesgo</i>	2	0,279 / 0,920 / 4,5 / 0,78 / 5,9		
Calidad	<i>Baja</i>	2	0,204 / 0,971 / 6,7 / 0,83 / 7,6	0,34	
	<i>Media/Alta</i>	14	0,292 / 0,937 / 5,3 / 0,75 / 7,2		
Última semana ecografía	<i>≤ 22 sem</i>	14	0,284 / 0,946 / 5,2 / 0,76 / 7,1	0,64	
	<i>> 22 sem</i>	2	0,333 / 0,902 / 6,8 / 0,73 / 9,5		
Fecha de las ecografías	<i>Hasta 1995</i>	9	0,280 / 0,974 / 7,0 / 0,75 / 9,5	0,52	
	<i>Post 1995</i>	7	0,318 / 0,901 / 3,7 / 0,79 / 4,7		

Sen: Sensibilidad; Esp: Especificidad; CP+: Cociente de probabilidad positivo; CP- : Cociente de probabilidad negativo; DOR: Odds ratio diagnóstica

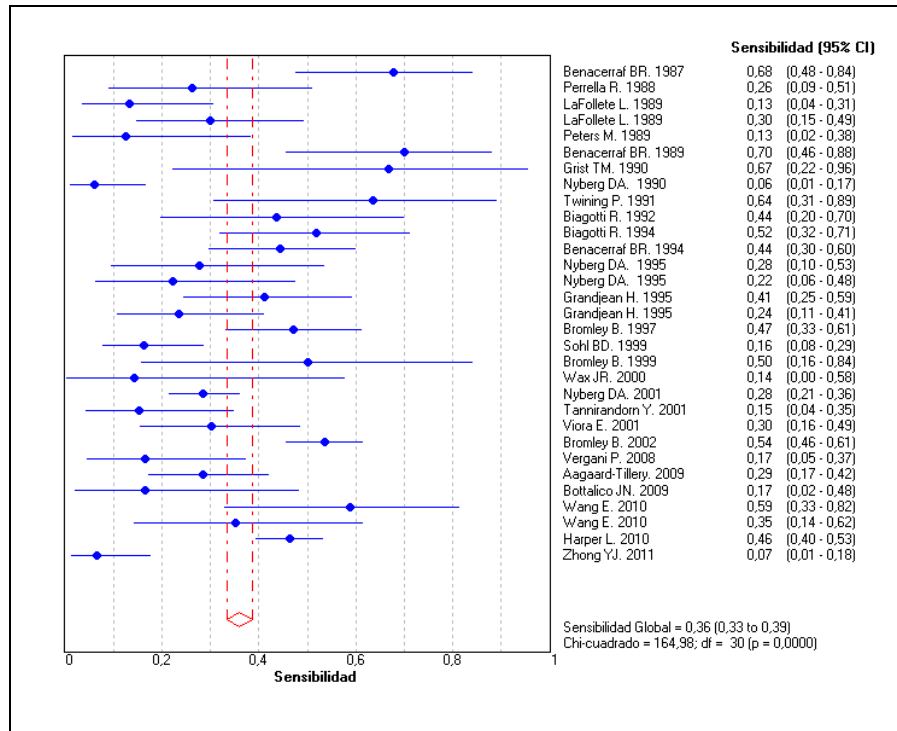


Figura 37. Forest-plot de la sensibilidad del acortamiento del fémur (Obs/Esp $\leq 0,91$) para la detección del síndrome de Down.

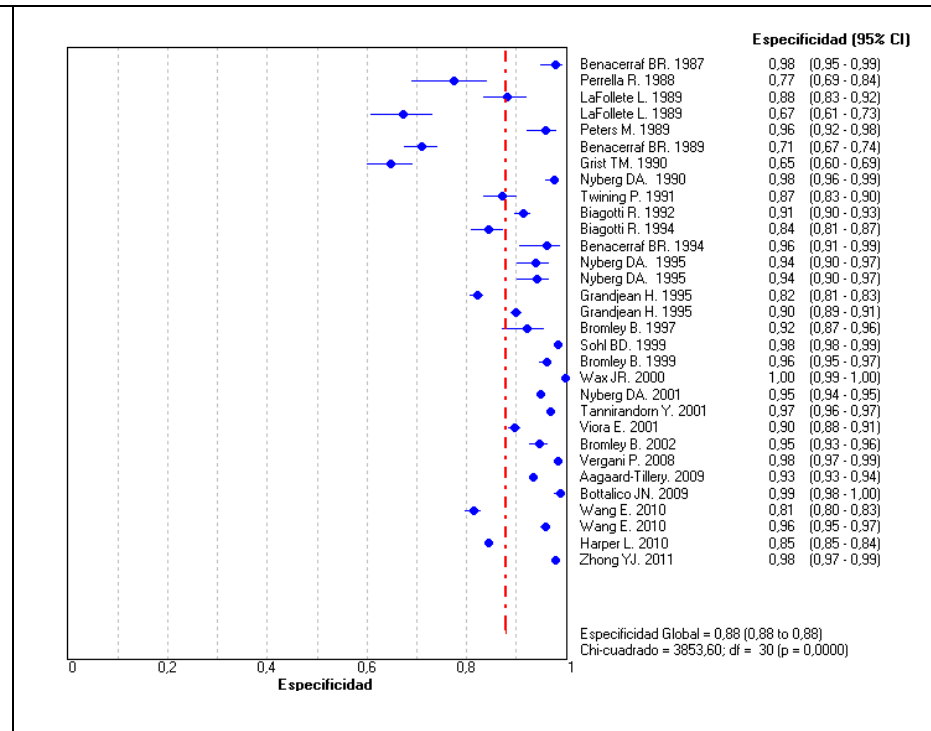


Figura 38. Forest-plot de la especificidad del acortamiento del fémur (Obs/Esp $\leq 0,91$) para la detección del síndrome de Down.

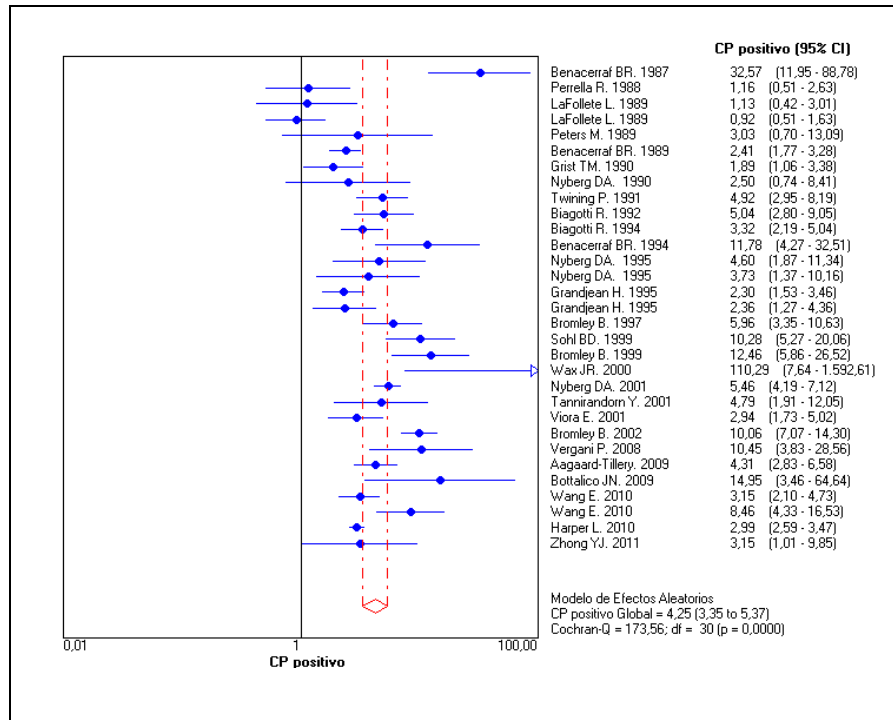


Figura 39. Forest-plot del cociente de probabilidad positivo del acortamiento del fémur (Obs/Esp <0,91) para la detección del síndrome de Down.

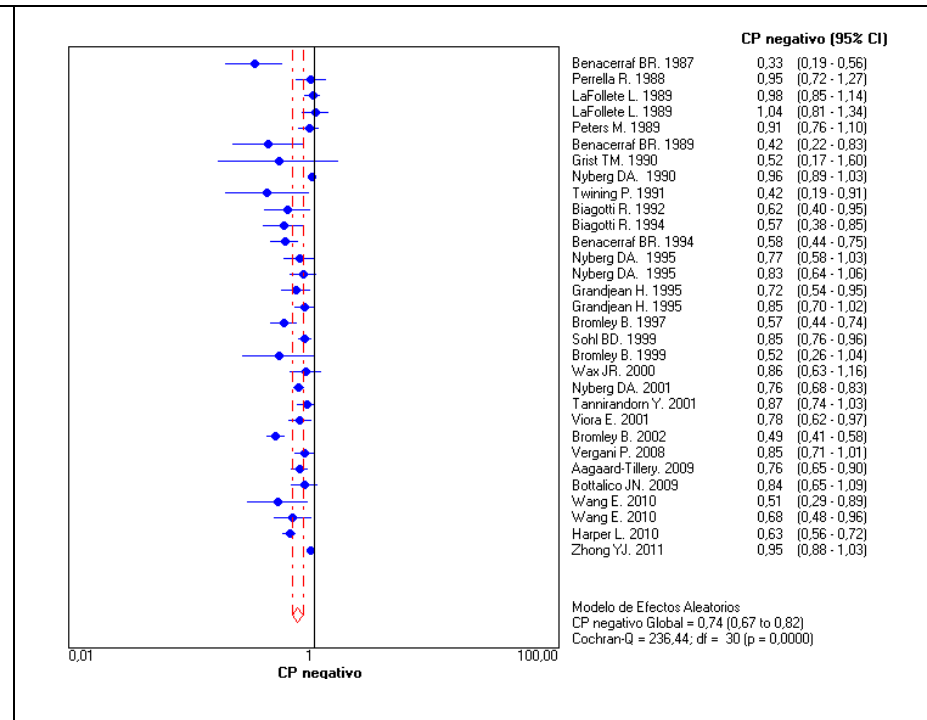


Figura 40. Forest-plot del cociente de probabilidad negativo del acortamiento del fémur (Obs/Esp <0,91) para la detección del síndrome de Down.

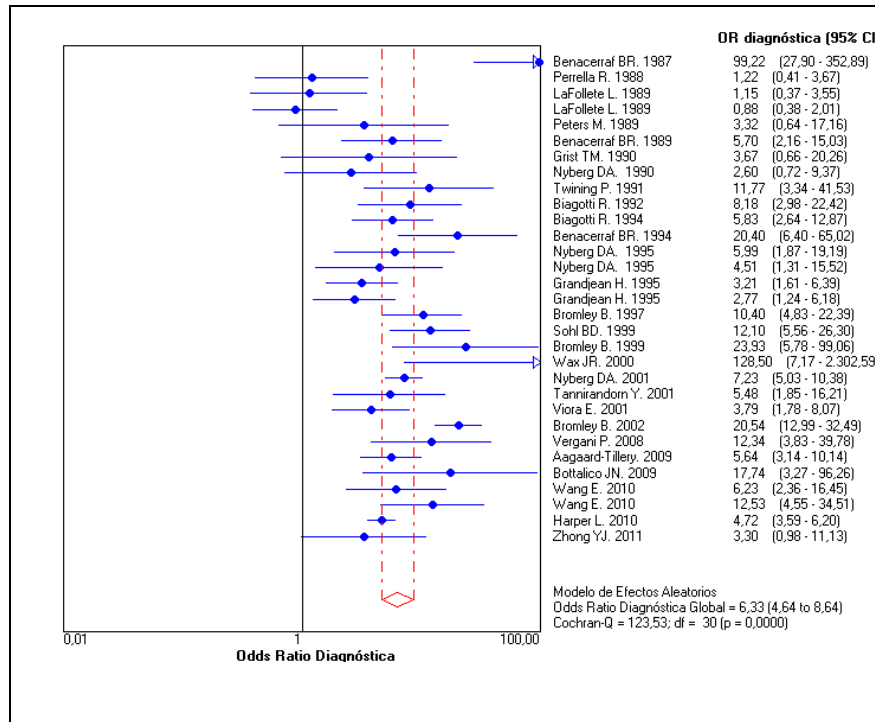


Figura 41. Forest-plot del odds ratio diagnóstico del acortamiento del fémur (Obs/Esp <0,91) para la detección del síndrome de Down.

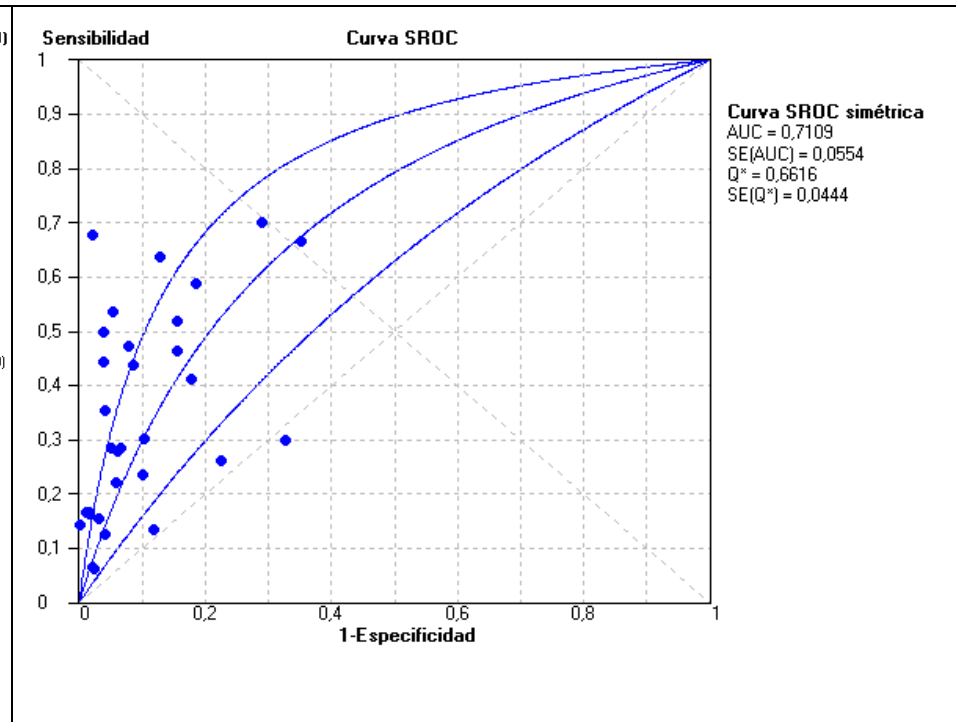


Figura 42. Curva sROC del acortamiento femoral.

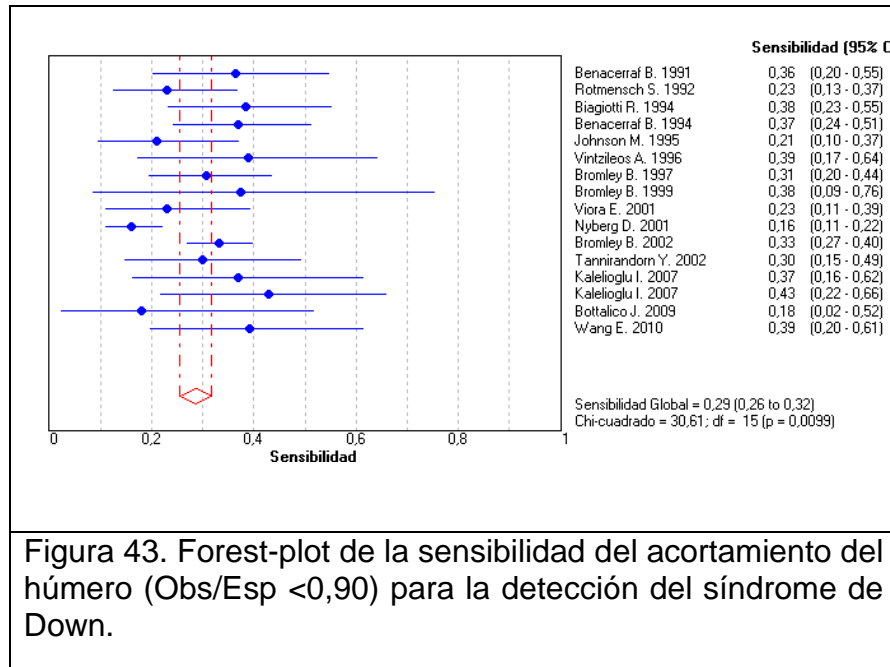


Figura 43. Forest-plot de la sensibilidad del acortamiento del húmero (Obs/Esp <0,90) para la detección del síndrome de Down.

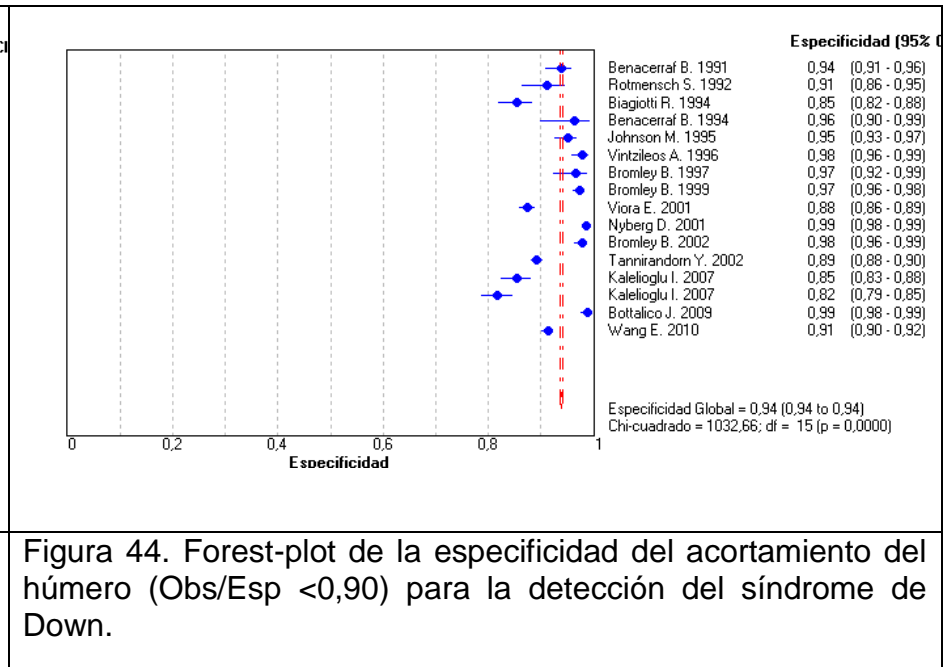
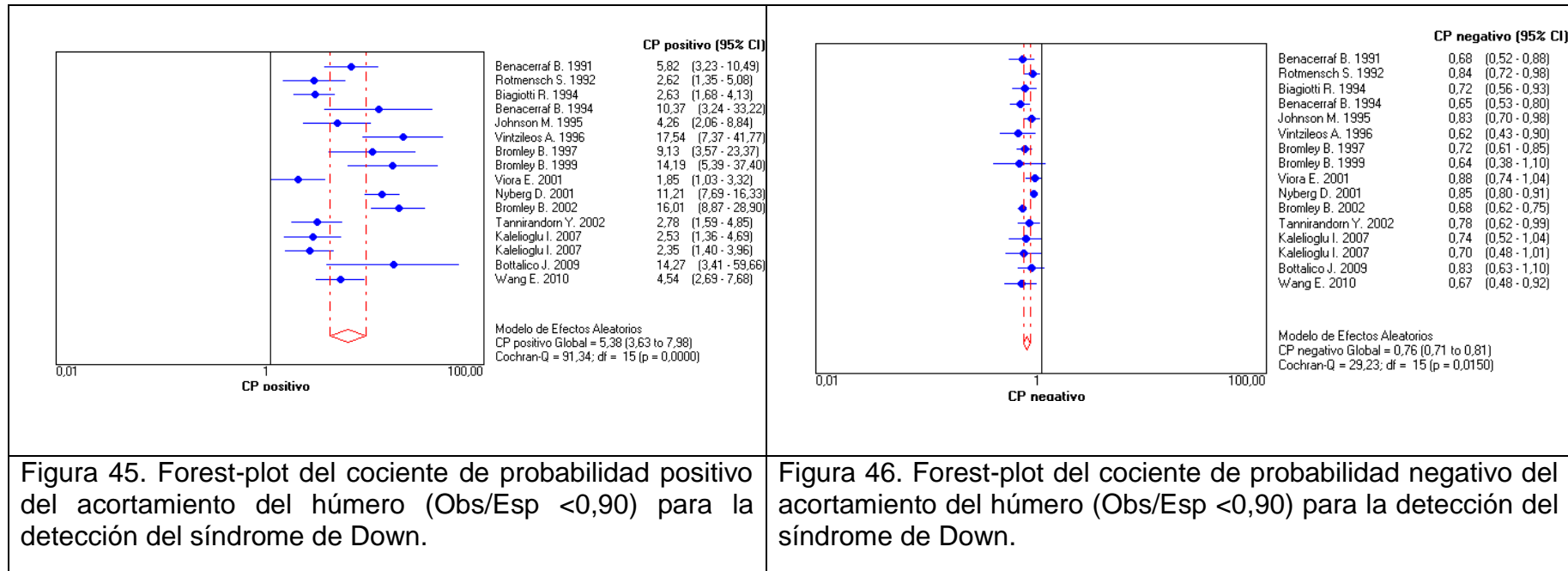


Figura 44. Forest-plot de la especificidad del acortamiento del húmero (Obs/Esp <0,90) para la detección del síndrome de Down.



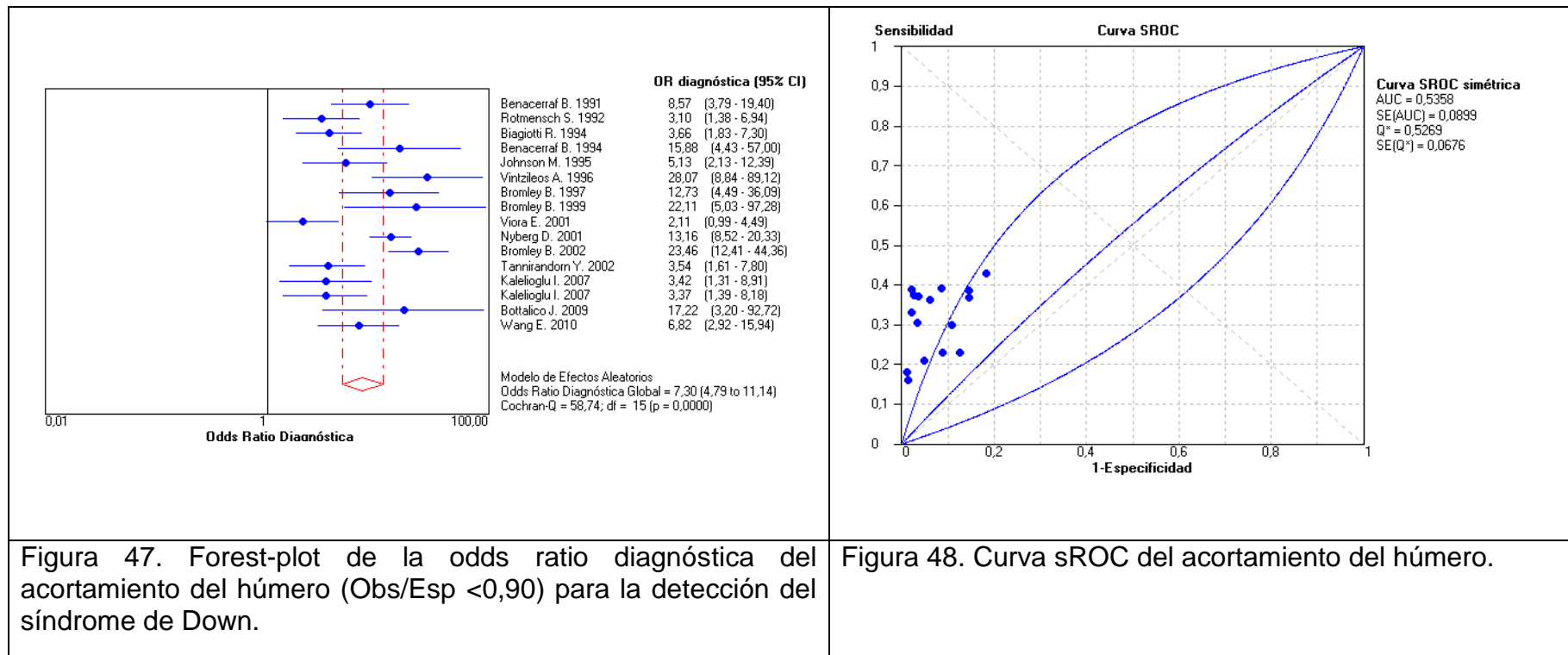


Figura 47. Forest-plot de la odds ratio diagnóstica del acortamiento del húmero (Obs/Esp <0,90) para la detección del síndrome de Down.

Figura 48. Curva sROC del acortamiento del húmero.

PAPEL DE LAS REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN DE SINDROME DE DOWN.

Tras una primera revisión identificamos como relevantes 13 estudios. De éstos 3 fueron descartados por falta de datos para realizar los cálculos o bien porque se trataba de estudios que no aportaban datos originales. La única excepción fue el estudio de Nicolaidis²⁴ a pesar de no ser un estudio original construyó un sistema de predicción basado en los datos de dos estudios previos originales^{165,166}. Además, el estudio de Nicolaidis ha sido recientemente validado⁴⁵ y muestra una alta capacidad discriminativa por lo que finalmente fue incluido en esta revisión.

Las características de los 10 estudios incluidos junto con los resultados más relevantes se muestran en la Tabla 24. Utilizando RPC basadas en coeficientes de regresión logística la sensibilidad varía entre 83,3% y 93,5% con tasas de falsos positivos de 14-34,6% mientras que las que utilizan cocientes de probabilidad presentan unas tasas de detección de 74-80,5 % con tasas de falsos positivos de 12,4 a 17,9%.

Tabla 24. Descripción de las reglas de predicción clínica para la detección de Síndrome de Down por ecografía en el segundo trimestre de embarazo.

Referencia	Sem gestación	Espectro	Independencia	Validación	Variables	Sen	Esp	CP+	CP-	Score	Beta (Rlog)
Benacerraf 1992 ²⁰⁵ Mar 1990 - Sept 1991	14 - 20 sem	Alto riesgo (Edad, AFP, Historia familiar)	Si	SI/Ext	Pielectasia (≥ 4 mm)	18,8	100,0	NC	0,81	1	
					Fémur corto	71,9	89,3	6,71	0,32	1	
					Humero corto	53,1	94,2	9,19	0,50	1	
					Pliegue nucal ≥ 6 mm	78,1	99,7	229,69	0,22	2	
					Defecto mayor	34,4	99,8	202,12	0,66	2	
					Score 1	90,6	86,9	6,92	0,11		
					Score 2	81,3	95,6	18,38	0,20		
					Score 3	66,7	99,7	196,00	0,33		
Benacerraf 1994 ⁵³ Sept 1991 - Sept 1993	14 - 21 sem	Alto riesgo (Edad, AFP, Historia familiar)	Si	SI/Ext	Pielectasia (≥ 4 mm)	24,4	100,0	NC	0,76	1	
					Fémur corto	44,4	96,2	11,78	0,58	1	
					Humero corto	54,1	89,3	5,05	0,51	1	
					Pliegue nucal ≥ 6 mm	35,6	100,0	NC	0,64	2	
					Intestino hiperecogénico	15,6	99,1	16,49	0,85	1	
					Quiste plexo coroideo	2,2	98,1	1,18	1,00	1	
					Defecto mayor	35,6	98,1	18,84	0,66	2	
					Score 1	80,0	89,6	7,71	0,22		
Nyberg 1998 ²⁸ En 1990 - Sept 1996	14 - 21 sem	Alto riesgo (Edad, triple screening: AFP/Estriol/BHCG, Historia familiar, discrepancia tamaño)	Si	SI/Ext	Pliegue nucal ≥ 6 mm	23,2	99,6	54,03	0,77		
					Intestino hiperecogénico	19,7	99,1	22,92	0,81		
					Fémur corto	21,1	95,4	4,57	0,83		
					Humero corto	19,0	98,8	16,08	0,82		
					Pielectasia (≥ 4 mm)	12,7	97,1	4,37	0,90		
					Foco ecogénico intracardiaco	16,9	96,5	4,76	0,86		
					Defecto mayor (estructural)	21,8	99,7	67,68	0,78		
					Quiste plexo coroideo	3,8	97,2	1,34	0,99		
Devore 2000 ¹⁶² 1990 - 1991	15 - 25 sem	Alto riesgo (Edad, screening serológico anormal)	Si		SNC	12,5	99,7	35,71	0,88		3,212891
					Pliegue nucal ≥ 6 mm	28,8	99,3	38,33	0,72		4,266973
					Defecto septo ventricular	42,5	94,7	7,94	0,61		2,528669
					Desproporción Dcha-Izda	22,5	99,4	34,62	0,78		4,48064
					Anomalía tracto salida	3,8	99,7	12,50	0,97		
					Derrame pericárdico	18,8	97,6	7,81	0,83		2,305077
					Regurgitación tricuspídea	28,8	98,3	16,91	0,72		1,771482
					Regurgitación mitral	1,3	99,9	8,33	0,99		
					Intestino hiperecogénico	21,3	96,5	6,07	0,82		1,733247
					Pielectasia (≥ 4 mm)	11,3	98,4	6,82	0,90		1,519023
					Interacción PN x Desp dcha-izda						-3,533064
					Cualquier signo	91,3	84,3	5,81	0,10		

Tabla 24. Descripción de las reglas de predicción clínica para la detección de SD por ecografía en el segundo trimestre de embarazo (cont.)

Referencia	Sem gestación	Espectro	Independencia	Validación	Variables	Sen	Esp	CP+	CP-	Score	Beta (Rlog)
Nyberg 2001 ¹⁶⁵ Mar 1990 - Mar 1999	14 - 24 sem	Alto riesgo (Edad, triple screening: AFP/Estriol/BHCG, Historia familiar, discrepancia tamaño)	Sí		Pliegue nucal >= 5 mm	23,2	99,4	35,98	0,77		
					Intestino hiperecogénico	13,5	99,4	22,18	0,87		
					Fémur corto	28,4	94,8	5,46	0,76		
					Húmero corto	18,7	98,6	13,09	0,82		
					Pielectasia (>= 3 mm)	13,5	97,4	5,20	0,89		
					Foco ecogénico intracardiaco	23,9	95,6	5,42	0,80		
Bromley 2002 ¹⁶⁶ 1990 - 2000	15 - 20 sem	Alto riesgo (Edad, screening serológico positivo, Historia familiar)	Sí		Pliegue nucal >= 6 mm	43,3	99,5	94,67	0,57		
					Pliegue nucal >= 5 mm	47,0	99,2	61,60	0,53		
					Fémur corto	53,7	94,7	10,06	0,49		
					Húmero corto	48,7	97,9	23,48	0,52		
					Intestino hiperecogénico	13,0	99,1	14,40	0,88		
					Foco ecogénico intracardiaco	34,2	95,7	8,00	0,69		
					Pielectasia renal >= 4 mm	21,3	97,6	8,75	0,81		
					Defecto mayor (estructural)	26,8	98,8	22,00	0,74		
					Cualquier signo	80,5	87,7	6,52	0,22		
No anormalidad	19,5	12,3	0,22	6,52							
Nicolaidis 2003 ²⁴ No datos originales (proceden de Nyberg 2001 y Bromley 2002)	No datos originales	No datos originales	No datos originales	SI/Ext (Zhong 2011)	Pliegue nucal >= 6 mm	33,5	99,4	53,05	0,67		
					Húmero corto	33,4	98,5	22,76	0,68		
					Fémur corto	41,4	94,8	7,94	0,62		
					Pielectasia renal >= 4 mm	17,6	97,4	6,77	0,85		
					Foco ecogénico intracardiaco	28,2	95,6	6,41	0,75		
					Intestino hiperecogénico	13,3	99,4	21,18	0,87		
					Defecto mayor (estructural)	21,4	99,3	32,96	0,79		
Schluter 2005 ⁵¹ Mar 1993 - Dic 2002	15 - 22 sem	Todas mujeres que acuden a un clínica privada para ecografía en el segundo trimestre	No consta		Pliegue nucal >= 6 mm	32,9	99,2	39,11	0,68		2,1
					Fémur corto	63,0	85,0	4,20	0,44		
					Húmero corto	64,4	88,4	5,56	0,40		2,304
					Intestino hiperecogénico	17,8	98,5	11,94	0,83		1,602
					Foco ecogénico intracardiaco	37,0	94,4	6,57	0,67		1,975
					Pielectasia renal >= 4 mm	20,5	97,9	9,78	0,81		1,281
					Anomalía asociada a aneuploidía	26,0	99,5	57,09	0,74		4,473
					Historia familiar SD	0,0	99,9	0,00	1,00		
					Edad materna (años - 20)						0,124
					Edad gestacional (semanas - 16)						-0,462
					Edad gestacional x Pliegue nucal						0,465
					AAA x Húmero corto						-1,693

Tabla 24. Descripción de las reglas de predicción clínica para la detección de Síndrome de Down por ecografía en el segundo trimestre de embarazo (cont.)

Referencia	Sem gestación	Espectro	Independencia	Validación	Variables	Sen	Esp	CP+	CP-	Score	Beta (Rlog)
Vergani 2008 ¹⁶⁹ En 2001 - Jun 2007	15 - 22 sem	Mujeres > 35 años	Sí	Si/Int ; Derivación 2001-2005 / Validación 2006-jun 2007	Pliegue nuczal >= 5 mm	34,8	98,6	24,30	0,66		15,2
					Pielectasia renal >= 4 mm	16,7	99,0	17,11	0,84	2,9	
					Fémur corto	16,7	86,9	1,28	0,96		
					Intestino hiperecogénico	12,5	99,2	15,68	0,88		
					Ausencia/hipoplasia falange 5º	25,0	98,6	17,64	0,76	3,4	
					Foco ecogénico intracardiaco	4,2	98,4	2,61	0,97		
					Arteria umbilical aislada	4,2	99,5	7,84	0,96		
					Malformaciones	25,0	98,4	15,68	0,76	3	
					Defecto cardiaco	37,5	98,8	32,45	0,63	4,1	
					Edad gestacional (sem)					0,56	
					Edad materna (años)					0,42	
					Edad gestacional x Pliegue nuczal					-0,8	
					Malformaciones x Defecto					-3,6	
Constante					-31,1						
Zhong 2011 ⁴⁵ 1991 – 2006	15 - 22 sem	Alto riesgo por screening positivo en 2º trimestre	Sí	Si/Int ; Derivación 1990-2002 / Validación 2003-2006	Pliegue nuczal >= 6 mm	23,9	99,0	23,75	0,77		3,8
					Fémur corto	6,5	97,9	3,15	0,95		
					Húmero corto	11,1	93,6	1,74	0,95		
					Pielectasia renal >= 4 mm	23,9	98,7	17,82	0,77		
					Foco ecogénico intracardiaco	19,6	96,9	6,36	0,83	2,2	
					Intestino hiperecogénico	6,5	99,7	19,43	0,94	3,6	
					Defecto mayor (estructural)	32,6	98,0	16,66	0,69	3,1	
					Edad Materna (años)					0,1	
					Defecto mayor x Pliegue nuczal					-2,2	
					Constante					-9,05	

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática hemos realizado una búsqueda en las principales bases bibliográficas internacionales (MEDLINE, EMBASE, CINAHL) tanto de los estudios diagnósticos como de las reglas de predicción clínica, identificando todos los textos en lengua inglesa, francesa, alemana, italiana y española. Obtuvimos un total de 852 abstract y tras el análisis de 2 evaluadores se consideraron relevantes 207 artículos que se recuperaron de forma completa. Se realizó una revisión sistemática, sometiendo a los artículos a una lectura crítica con la aplicación de las planillas de CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español) y OSTEBA (Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco). Tras este análisis que clasifica los estudios según su calidad en baja o aceptable (calidad media o alta), un total de 96 artículos se incluyeron para la síntesis cuantitativa de este metaanálisis.

Actualmente sólo existen 2 revisiones sistemáticas sobre los marcadores ecográficos de síndrome de Down^{12,136}.

El metaanálisis publicado por Smith- Bindman en 2001¹² realiza la búsqueda de artículos en MEDLINE, restringiéndola a los artículos en lengua inglesa. De este modo selecciona 220 artículos, utilizando finalmente para la síntesis cuantitativa un total de 56 estudios.

El metaanálisis publicado por Agathokleous en 2013¹³⁶ realiza la búsqueda tanto en EMBASE como en MEDLINE, pero continua restringiendo los artículos por idioma (únicamente en lengua inglesa). Se identificaron de este modo 434 artículos, utilizando para la síntesis cuantitativa 48 estudios.

En ninguna de las dos publicaciones se realizó una lectura crítica de los artículos implicados con clasificación de la calidad.

MARCADORES ECOGRÁFICOS CLÁSICOS MÁS IMPORTANTES

1. Pliegue nucal.

Nuestro metaanálisis, que incluye 38 artículos, ha identificado un tercio de los casos de síndrome de Down (sensibilidad global del 34,6%) con una mínima tasa de falsos positivos (2,2 %) (tabla 3). La cifra es superior a la encontrada por Smith-Bindman¹² que mostraba una sensibilidad del 4%, con una tasa de falsos positivos (1%)¹². Esta diferencia es menos acusada con el último metaanálisis publicado¹³⁶, que presenta una sensibilidad del 26% conservando una tasa de falsos positivos del 1%¹³⁶, probablemente por una menor diferencia del número de estudios incluidos (17¹³⁶ frente a 10¹²).

Al evaluar los CP obtenidos por nuestro metaanálisis hay que resaltar que el pliegue nucal de forma aislada tiene un CP+ que podríamos considerar concluyente (23,0), por lo que la presencia de este marcador de forma aislada determina un aumento significativo en la probabilidad de que ese feto este afecto de síndrome de Down (tabla 3). Este hallazgo coincide con el de Agathokleous (23,3)¹³⁶ siendo algo menor el obtenido por Smith-Bindman (17), también concluyente¹².

Una de las razones que explicara estas variaciones en la sensibilidad y la especificidad podría ser los diferentes puntos de corte utilizados por los autores en base a las diferentes definiciones utilizadas.

Diversos autores recomiendan un punto de corte de 5 mm. Seoud¹² et al utiliza este punto de corte entre las 15 y las 30 semanas de gestación, con una sensibilidad de 42,3% y una tasa de falsos positivos de 3%. Otros autores muestran peores

resultados para ese punto de corte obteniendo una sensibilidad del 15% -17%^{44,165} y una tasa de falsos positivos de 0,1%-3%^{165,206}.

Por contra, otros autores recomiendan un punto de corte de 6 mm de las 15 a las 22-24 semanas. Sin embargo, existe una gran variabilidad en la sensibilidad de los artículos publicados para este valor, oscilando de 8%-75% (con <1% de tasa de falsos positivos)^{21,29,42,45,50,51,56,60,118,131,136,147,149-154,157-159,163,164,167,207-209}.

Por ello, algunos investigadores y centros, basándose en la variación del pliegue nucal con la edad gestacional^{23,34,210}, usan criterios específicos^{163,210,211}.

De esta manera, intentan aumentar el rendimiento de este marcador considerando el mejor punto de corte según la edad gestacional: > 5 mm entre las 14-18 semanas y > 6 mm entre las 19 y las 24 semanas de gestación. Se obtendría una detección de síndrome de Down precoz de 32,4% a 77,8%^{44,150,157} con una tasa de falsos positivos (TFP) 1% - 3 %^{44,150,157} y tardía dentro del 2º trimestre de 33,3%-50%^{152,211} y TFP 0,1-3%^{152,211}.

Por todo lo anterior hemos analizado en el pliegue nucal el efecto umbral (punto de corte a partir del cual la variación del efecto en la sensibilidad y especificidad se vuelve significativa) encontrando que existe de forma significativa, tal y como se puede visualizar en su curva sROC (figura 15). Aplicando el punto de corte de 6 mm obtenemos una sensibilidad del 34%, con una tasa de falsos positivos del 2,2%, mientras que para el punto de corte de 5 mm, la sensibilidad global es algo mayor (38,4%) a costa de una tasa de falsos positivos más elevada (3,1%) (Tabla 3).

Además del punto de corte, otros factores que pueden influir en los resultados son el tipo de población (alto riesgo de síndrome de Down o población general), la edad gestacional, la calidad del estudio, y el año de realización.

En nuestro metaanálisis existe una mayor sensibilidad en la población de alto riesgo, en los estudios de calidad aceptable (media/alta) y en los estudios más antiguos (los publicados hasta 1992). Según la edad gestacional no hemos encontrado apenas diferencia ni en la sensibilidad ni en el rendimiento global (medido por la OR diagnóstica) (Tabla 4).

El aumento de sensibilidad en la población de alto riesgo, podría deberse probablemente a la realización en centros dotados de ecografía con medios más especializados. Estos hallazgos no son coincidentes con el último metaanálisis publicado¹³⁶ que describe unas tasas de detección de síndrome de Down para este marcador muy similares entre la población de alto riesgo (25,8%) y la población general (27,6%)¹³⁶. Pero hay que tener en cuenta que la mayoría de los artículos se realizan en gestantes de alto riesgo por lo que podrían existir limitaciones para poder extrapolar los resultados de los diversos estudios a la población general que acude a realizarse la ecografía del segundo trimestre de rutina.

Los estudios de mayor calidad tienden a estimar una mayor sensibilidad, además de presentar un rendimiento diagnóstico global muy superior al encontrado en los estudios de baja calidad (Tabla 4). Esto probablemente esté relacionado con la mejor selección de los casos, así como una técnica de medición más correcta.

En cuanto a la ausencia de diferencias según la edad gestacional, contrasta con lo publicado por Bahado-Singh que afirma que existe una mayor sensibilidad cuando este marcador se mide al inicio del segundo trimestre³⁴. Este autor afirma que el avance de la gestación ejerce un efecto negativo en la tasa de detección; hecho que se reafirma por la mayor sensibilidad de la translucencia nucal en primer trimestre respecto a la medición del pliegue nucal en el segundo trimestre³⁴. Lo cierto es que existe controversia acerca de la independencia de la translucencia nucal (en el primer trimestre) y la medición del pliegue nucal (en el segundo trimestre), ya que parece que ambos comparten la misma fisiopatología^{58,212,213}, encontrando algunos autores relación entre ellos y otros no^{58,212,213}.

La mayor sensibilidad y el mayor OR diagnóstica observados en los estudios más antiguos está justificado por varios motivos: la falta de independencia en la recogida de datos con el conocimiento por parte del ecografista del resultado del cariotipo; un espectro de casos inadecuado, una clara diferenciación previa a la ecografía entre fetos afectados y no afectados o una baja reproducibilidad de los hallazgos ecográficos.

Para poder valorar de forma adecuada la validez de una variable observador dependiente, como son los marcadores ecográficos, es muy importante la evaluación de la variabilidad no sólo interobservador sino también intraobservador. En nuestro metanálisis, sorprendentemente solo una publicación¹⁵⁰ analizó la variabilidad interobservador. Este es un punto importante a la hora de diseñar nuevos estudios para dar validez/fiabilidad a los resultados obtenidos.

2. Foco hiperecogénico cardíaco.

Los resultados de nuestra revisión sistemática, que incluye 27 estudios del foco hiperecogénico, muestran que la capacidad de detección de un síndrome de Down basada en este signo ecográfico (sensibilidad) es baja (21,8%) aunque la tasa de falsos positivos es también baja (4,1%) (Tabla 6). Esta cifra es superior a la encontrada por el metaanálisis de Smith-Bindman en 2001¹² (6 estudios de FH restringidos a lengua inglesa) que mostraba una sensibilidad del 11%, siendo la tasa de falsos positivos (4%)¹². Sin embargo la sensibilidad es parecida en dos metaanálisis posteriores publicados en 2003 y 2013 (22%²¹⁴ y 24,4%¹³⁶) que incluyeron 11 y 14 estudios respectivamente, siendo la tasa de falsos positivos similar en todos (alrededor del 4%)^{136,214}.

Los cocientes de probabilidad positivos como hallazgo aislado del FH en los distintos metaanálisis varían entre 2,8¹², 5,4²¹⁴ y 5,82¹³⁶. Los CP negativos pasan de 0,8^{136,214} a 0,95¹². Nuestros datos coinciden con los observados por Sotiriadis y Agathokleous^{136,214}. Así, este marcador tendría mayor valor para confirmar (CP+ 5,1) que para descartar la presencia de síndrome de Down, aunque no de una forma concluyente.

Aunque existe controversia sobre la asociación de la presencia de FH con anomalías cromosómicas^{61,63,64}, el FH se presenta en 0,5-20 % de los sonogramas genéticos^{62,160,176,215-217}, con una incidencia variable según la indicación de realización de la ecografía. Se detecta en aproximadamente un 11-18 % de los fetos con síndrome de Down^{170,176} y en un 4-5% de los fetos cromosómicamente normales^{23,170,214}.

Si en la población de bajo riesgo la incidencia de síndrome de Down oscila de 0,1 a 0,4%^{51,176,177}, ésta aumenta hasta el 4,4% en presencia de FH⁶⁴.

Por otra parte, a pesar de numerosas investigaciones, la relación de FH con malformaciones congénitas no está clara^{61,63,64}. Carriço⁶³ detectó 8,1% de tasa de defectos cardíacos en fetos con FH sin aneuploidía en la ecocardiografía fetal y llegó a la conclusión de que su presencia se debe interpretar como un posible factor de riesgo de defectos cardíacos congénitos. Sin embargo otros autores observaron que el FH fetal no se asociaba con enfermedad cardíaca, defectos cardíacos estructurales o anomalías extracardíacas^{62,64,65,174,216,218}.

La distribución racial de este marcador también es objeto de controversia. Su variación étnica se ha confirmado en grandes estudios durante los últimos años^{179,219}. La prevalencia del FH en mujeres asiáticas con un feto cromosómicamente normal oscila del 6,9- 30,4%^{179,180,219,220}. El amplio rango puede justificarse por el pequeño tamaño muestral de algunos de los estudios^{180,219,220}. Así, algunos autores sugieren que el FH en la población asiática puede ser de menor utilidad en el sonograma genético que en otras razas ya que sería más frecuente en estas mujeres (30,4%) que en la población con SD (18%)²²⁰. Tran¹⁷⁹ observa que no sólo la población asiática tiene más frecuentemente FH de forma significativa (6,9%) sino también las pacientes afro-americanas (6,7%) y del Medio Este (8,1%) con respecto a las caucasianas (3,3%)¹⁷⁹. Teniendo en cuenta la etnicidad, los fetos de madres caucasianas y asio-americanas siguen presentando mayor riesgo de síndrome de Down cuando aparece el FH, mientras que en las hispanas desaparece este aumento de riesgo¹⁷⁹. En los estudios incluidos en nuestro metaanálisis no es

posible realizar un análisis según la etnicidad ya que dichos trabajos no evalúan dicha característica poblacional con respecto al síndrome de Down y al FH. Por tanto, serían aconsejables más estudios sobre este aspecto para evaluar si es conveniente introducir la raza como factor de corrección (factor que modifica el riesgo) para este marcador.

Si realizamos el análisis por subgrupos en nuestro metaanálisis encontramos una sensibilidad similar en la población de alto y bajo riesgo, siendo ligeramente mayor en los estudios de calidad aceptable (media/alta), en los estudios realizados en edades gestacionales avanzadas (>22 semanas) y los estudios más antiguos. Al evaluar la OR diagnóstica, ninguno de los subgrupos presenta diferencias importantes en el rendimiento diagnóstico global (Tabla 7).

En cuanto al tipo de población, no encontramos diferencias importantes ni en la sensibilidad ni en la OR diagnóstica, lo que coincide con lo encontrado por Agathokleous¹³⁶, aunque éste encuentra unas tasas de detección ligeramente superiores (25,8% tanto para población de alto como de bajo riesgo) manteniendo similares tasas de falsos positivos¹³⁶. Este hecho podría deberse al componente subjetivo que implica la medición de este marcador, ya que los músculos papilares a menudo son visibles como puntos ecogénicos⁶⁵.

La mayor sensibilidad y tasa de falsos positivos del FH en los estudios de calidad media/alta podría explicarse por una mayor selección de la población, así como a la realización de la ecografía por profesionales más entrenados.

El aumento en la sensibilidad y especificidad en los fetos en edades más avanzadas podría atribuirse al mayor tamaño cardíaco y a un posible aumento de tamaño del foco con la EG, así como a la persistencia de la visualización del FH durante la gestación. En la literatura la persistencia de los FH en los controles ecográficos oscilan entre 25% y 92,3%^{64,216}. En el 36% de los casos el foco aumentó de tamaño (aunque en ningún caso superó los 6 mm), en el 12% decreció y en 51% permaneció sin cambios⁶².

El efecto de la localización del foco hiperecogénico y el número de focos encontrados no está claro en la literatura^{177,178}. En la revisión llevada a cabo por Wax and Philput²²¹ no encuentra asociación entre la localización del FH y aneuploidía o malformación estructural; sin embargo, encuentra una asociación estadísticamente significativa entre aneuploidía y FH biventricular pero no con los FH situados únicamente en uno de los ventrículos ni con malformaciones cardíacas estructurales²²¹. En nuestro metaanálisis sólo 4 estudios especifican si el FH es único o múltiple^{52,175-177}. En 3 de ellos no valoran si el riesgo de síndrome de Down cambia al analizar estos subgrupos¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ y solo en uno⁵² se evalúa esta asociación, encontrando que el FH múltiple aumenta el riesgo de trisomía 21 en un 50%, independientemente del riesgo del base y de otros hallazgos ecográficos⁵².

Respecto al grado de ecogenicidad del FH tampoco existe unanimidad. Mientras que Wax sugiere que el grado de ecogenicidad del foco cardíaco es un importante parámetro para distinguir los distintos riesgos de aneuploidía⁶¹, Towner afirma que dado que la ecogenicidad es una variable continua y dependiente de la frecuencia y

profundidad del transductor así como del ángulo de insonación, es difícil clasificar el aspecto ecogénico en categorías discretas ⁵².

Sólo 2 estudios evaluaron la concordancia interobservador^{49,178} a pesar de ser un marcador observador dependiente (al igual que el resto de marcadores ecográficos).

3. Intestino hiperecogénico.

El IH es uno de los marcadores ecográficos clásicos de síndrome de Down descritos en la literatura, aceptándose su relación con defectos cromosómicos. En nuestro metaanálisis (que incluye 25 estudios sobre el intestino hiperecogénico), los resultados de la presencia de IH muestran una alta especificidad con una baja sensibilidad (tabla 9). Eso posibilita sobre todo un diagnóstico más correcto de los fetos sanos, con una tasa baja de falsos positivos que contribuye a la disminución de la ansiedad materna cuando se utiliza la medida de este marcador como screening de SD.

En cuanto a los datos publicados de presencia de IH en fetos con trisomía 21, existe un rango amplio en las tasas de detección que oscilan entre un 3 y un 27% y con una especificidad más uniforme, en torno al 98%^{12,67,136}. Los factores determinantes que influyen en esta variabilidad son por un lado que la verdadera ecogenicidad de los tejidos fetales es difícil de determinar intraútero, incluso por ecografistas con experiencia²²², por lo que la subjetividad ligada a este diagnóstico se asocia con una importante variabilidad inter e intraobservador. Otro factor a considerar es la falta de consenso en los criterios diagnósticos que definen el IH^{45,51,164,165}.

El CP positivo obtenido en nuestro estudio para el IH fue concluyente (13.3) (Tabla 9), lo que significa que si aparece intestino hiperecogénico de forma aislada el aumento de riesgo que este hecho produce es significativo. Este resultado es semejante al publicado recientemente por Agathokleous¹³⁶ que incluye 13 artículos sobre IH (11.44) y sensiblemente superior al encontrado por Smith-Bindman (que incluye 3 artículos sobre este marcador) en 2001¹²(6.1), probablemente debido a la

publicación posterior de estudios sobre el IH en SD que han modificado los indicadores de validez del metaanálisis.

Los investigadores que describieron inicialmente este hallazgo lo hicieron en población de alto riesgo, con la intención de realizar un cálculo individual del riesgo de las gestantes que no deseaban a priori procedimientos invasivos de diagnóstico prenatal^{37,73,152}.

Posteriormente se postuló su aplicación en población de bajo riesgo, tanto aisladamente como en el contexto del sonograma genético, algo que generó controversia por la posibilidad de sobreestimación del riesgo de SD en estas gestantes sobre todo cuando el IH se encuentra como marcador único, ya que aunque la sensibilidad y la especificidad no cambia, el valor predictivo positivo será mucho menor en pacientes de bajo riesgo por lo que los CP no serían extrapolables a esta población, sobreestimando el riesgo final^{223,224}. Recientemente se han propuesto dos grupos de gestantes de bajo riesgo donde la aplicación de estos marcadores tendría algún papel: gestantes con riesgo bajo borderline para SD en los screening previos o aquellas con riesgo bajo en las que se encuentre alguno de estos marcadores en la ecografía morfológica²²⁵.

Cuando analizamos los resultados por subgrupos, se han obtenido mayor sensibilidad en los estudios realizados en edades gestacionales más tardías y en los estudios más antiguos; siendo la variación mínima cuando diferenciamos según el riesgo de la población y la calidad de los estudios. Importante reseñar la obtención de un CP positivo mucho más alto, además de una OR diagnóstica mucho mayor,

tanto en los estudios de baja calidad como en la población de bajo riesgo, siendo la diferencia menos acusada cuando analizamos los otros subgrupos (tabla 10).

En cuanto a la población estudiada, aunque la tasa de detección de síndrome de Down en ambos subgrupos no experimenta cambios importantes, los CP positivos y la OR diagnóstica son mucho más elevados en el grupo de bajo riesgo (tabla 10). Esto significa que la presencia de intestino hiperecogénico en este tipo de población hace que se eleve de forma muy acusada el riesgo de síndrome de Down; siendo mucho menor el impacto de este marcador cuando se presenta en gestantes de alto riesgo. Los resultados de Agathokleous coinciden con los de nuestro estudio en cuanto a los CP positivos entre los distintos tipos de población¹³⁶. Pero hay que tener en cuenta que el número de estudios que pertenecen al grupo de bajo riesgo es pequeño (sólo 2)^{51,168}, esta tendencia contradice las últimas teorías en relación del significado de este marcador en población de bajo riesgo y confirma que el estudio del IH únicamente en población de alto riesgo se puede considerar una limitación y que es necesario la realización de estudios prospectivos de la misma magnitud en el grupo de gestantes de bajo riesgo.

Cuando analizamos los resultados según la calidad de los estudios, encontramos una sensibilidad similar con mayor CP y ORD a favor de los estudios de baja calidad (tabla 10). Esto podría verse justificado por la falta de independencia en la recogida de datos con el conocimiento por parte del ecografista del resultado del cariotipo; un espectro de casos inadecuado, con una clara diferenciación entre niños afectados y no afectados, una reproducibilidad baja de los hallazgos encontrados,..etc.

La explicación a la tendencia a mejorar la sensibilidad en aquellos que incluían semanas avanzadas del segundo trimestre puede encontrarse en que a medida que aumenta la edad gestacional es más fácil identificar el IH por lo que la sensibilidad de la prueba aumenta.

El aumento de la sensibilidad en los estudios más antiguos puede verse justificado porque la mejora progresiva en la resolución de la imagen, junto con la disponibilidad de nuevos transductores de alta frecuencia están dificultando la diferenciación entre la ecogenicidad del intestino fetal normal y anormal. De hecho, hay publicaciones que muestran un sobrediagnóstico significativo del IH, con una prevalencia de hasta un 63% cuando se utilizan transductores de 8 MHz²²⁶.

De todos los artículos seleccionados, sólo en uno analizaron la concordancia interobservador⁴⁹. Como es conocido, la valoración de la fiabilidad es un aspecto importante a evaluar en los estudios de pruebas diagnósticas y es uno de los ítems que indican su calidad. Esto cobra mayor importancia en este marcador sujeto a una gran variabilidad en su valoración. Se recomienda por tanto su inclusión a la hora de diseñar futuros estudios de rendimiento diagnóstico del IH para poder conocer la dimensión exacta de los indicadores de validez.

4. Hueso nasal.

En nuestro metaanálisis (18 estudios del hueso nasal), los resultados de la ausencia e hipoplasia de este marcador muestran una alta especificidad con una menor sensibilidad (tabla 12). Eso posibilita sobre todo un diagnóstico más correcto de los fetos sanos, con una tasa baja de falsos positivos que contribuye a la disminución de la ansiedad materna cuando se utiliza la medida de este marcador como screening de SD. Agathokleous describe en su metaanálisis (14 artículos del hueso nasal) una mayor sensibilidad tanto para la ausencia de hueso nasal (36,1%) como para la hipoplasia (59,8%) con una tasa de falsos positivos ligeramente menor en el caso de la hipoplasia (2,8%)¹³⁶.

Los CP positivos y negativos globales obtenidos en nuestro estudio para la ausencia de hueso nasal fueron muy concluyentes (31.8 y 0.73 respectivamente) al igual que para la hipoplasia de 16.2 y 0.55 (Tabla 12), pero sensiblemente inferiores a los publicados recientemente por Agathokleous (66.75 y 0.71 para la ausencia y 23.27 y 0.46 para el conjunto de ausencia o hipoplasia de HN)¹³⁶.

La baja sensibilidad de la ausencia de HN para la detección de trisomía 21 en el segundo trimestre en relación con el primero podría deberse a que el grado de osificación del HN en estos fetos se incrementa con la edad gestacional, por lo que muchos de éstos ya no se clasificarían en el grupo de HN ausente al llegar al segundo trimestre, sino en el grupo de hipoplasia nasal⁸⁵.

Existe un rango muy amplio en cuanto a las tasas publicadas de ausencia-hipoplasia de HN en fetos con trisomía 21, que oscilan entre un 26 y un 77% con una especificidad en un rango entre 80 y 99%^{43,85-89,91}. El factor determinante que influye

en esta variabilidad es el diseño de los estudios, siendo más bajas las tasas en los prospectivos realizados a tiempo real⁸⁹ que en los retrospectivos, realizados mediante revisión de las imágenes^{85,86}. Además, algunas publicaciones incluyen en el grupo de HN ausente aquellos excesivamente pequeños^{87,91}.

Otro factor que se ha postulado puede influir en esta variabilidad es la heterogeneidad, tanto en la cualificación de los expertos que se encargaron de su medida como en las poblaciones sobre las que se realizó la medición, siendo en unos estudios gestantes de alto riesgo y en otros de bajo riesgo.

Otro aspecto en el que difieren los trabajos es en el método utilizado para la estimación de la medida del hueso nasal. Podemos agruparlos en aquellos que utilizan percentiles, los que consideran los múltiplos de la mediana (MoM) o los que se basan en el ratio DBP/HN. Con la aplicación de estos métodos, los autores intentan minimizar la influencia de la edad gestacional en esta medida y permitir un cálculo individual del riesgo basado en el grado de hipoplasia.

Según los estudios realizados en fetos normales, el HN mide de media unos 4.3-4.7 mm a las 15 semanas y alcanza los 7.5-8.2 mm a las 22^{184,227,228}. Esto supone que el percentil 2.5 se situaría en torno a 2.8 mm para las 15 semanas y alrededor de 5.6 mm a las 22^{184,227,228}. En algún caso, los autores han tomado como límite inferior de medida del HN en el segundo trimestre 2.5 mm como valor absoluto independientemente de la edad gestacional⁸⁷.

Tanto el uso de la medición de MoM como el ratio DBP/HN parecen proporcionar unas estrategias útiles para el cribado de fetos con síndrome de Down.

Los grupos que utilizan percentiles o MoM para la estimación de la medida de HN argumentan que el utilizado por ellos es el que mejor rendimiento diagnóstico presenta en la literatura^{89,187}. El uso de MoM se prefiere sobre el ratio DBP/HN porque las alteraciones de la normalidad (1 MoM) se reconocen más rápidamente y el formato coincide con otros marcadores de cribado⁸⁸. Pero hay que tener en cuenta que la hipoplasia cuando se utilizan MoM o percentiles se define con diferentes puntos de corte y la tasa de falsos positivos se diferencia marcadamente cuando éste cambia ligeramente, por ejemplo, de 0.75 MoM a 0.80 MoM⁸⁸. Estos autores consideran que la mejor definición de la hipoplasia nasal es la de HN <0.75 MoM (con sensibilidad del 47-49% y especificidad del 92-94%)^{42,187}.

Otros grupos han propuesto que la ratio DBP/HN sería una medida más estable y homogénea dentro de cada punto de corte ya que estandariza el tamaño del HN con el DBP^{43,86,91} y se sigue asociando a la trisomía 21 tras el ajuste por marcadores tradicionales como la edad materna, el cribado sérico y las anomalías ecográficas⁸¹. Sin embargo, los estudios que utilizan el ratio DBP/HN documentan una gran variabilidad en las sensibilidades y especificidades para el mismo punto de corte^{43,81,86,88}. Por ello, para la elección del punto de corte óptimo cuando se utiliza la ratio, los autores recomiendan aquel que con una alta especificidad (84%) consiga una tasa de detección aceptable (61%), oscilando entre 10 y 11^{43,49,86,186,187}.

Por todo lo anterior en nuestro metaanálisis hemos evaluado el efecto umbral de los diferentes puntos de corte según las distintas técnicas de medida. Cuando analizamos la medición en MoM o percentiles observamos que no presentan efecto umbral (cambio de sensibilidad y especificidad para la detección de SD dependiendo

de la definición)(Tabla 12). Las razones pueden ser varias: por un lado es muy difícil saber cuál es el punto de corte real (en unidades de medida) cuando se utiliza un MoM y tampoco sabemos exactamente cuánto miden los HN de los fetos cuando se utilizan percentiles. Entra dentro de lo posible que las diferencias entre los métodos de estimación de la hipoplasia nasal sean menores de lo esperado, por lo que al final la medición en MoM o percentiles no presenta efecto umbral. En cambio al evaluar el ratio DBP/HN encontramos un efecto umbral significativo, que queda representado en una curva sROC (figura 30). Hemos considerado que un punto adecuado de corte sería una ratio <11 , ya que con un 86% de especificidad se detecta un 57% de los SD (Tabla 13). No obstante, incluso en el punto de corte más adecuado, los marcadores de validez son mejores cuando se evalúa la medida de hueso nasal en función de MoM o percentiles. No encontramos diferencias relevantes en los indicadores de validez de estos dos últimos métodos, aunque la sensibilidad es algo mayor en los que definen la hipoplasia por percentiles, por lo que solo son mejores los MoM si se utilizan para confirmar enfermedad y no para descartar.

Se requiere, sin embargo, curvas de normalidad específicas para cada centro y un alto grado de estandarización en la técnica de medida, sea cual sea el método utilizado.

En 2005, Maymon afirma que existe un incremento del grosor prenatal (área cartilaginosa entre la línea media del hueso frontal y el hueso nasal) en los fetos síndrome de Down. Mide dicho grosor entre el ángulo fronto-nasal al borde más externo de la piel. Además refiere que combinando el hueso nasal con el grosor prenatal se alcanza una mayor tasa de detección (70% con tasa de falsos positivos

del 5%) frente al hueso nasal solo (tasa de detección de 43%)²²⁹. Pero estos resultados pueden estar sesgados ya que en el momento de la medición se conocía el cariotipo²²⁹.

Se ha demostrado que la etnia puede influenciar la eficacia del cribado de aneuploidía de ciertos marcadores, el hueso nasal es uno de ellos; ya que existe variabilidad en los rangos de normalidad entre las razas^{87,230,231}. Cícero documento una incidencia mayor de hueso nasal hipoplásico (<2.5 mm) en los fetos afrocaribeños (8,8%) comparados con fetos caucasianos (0,5%) mientras estudiaba la utilidad de la hipoplasia del hueso nasal para la detección de síndrome de Down⁸⁷. Otros autores detectaron huesos nasales más cortos entre la población china que en la caucasiana durante el 2º trimestre de embarazo^{92,231}. Sobre la diferencia relativa a la raza, estos datos pueden indicar que hay mayor probabilidad de detectar la hipoplasia de hueso nasal pero a expensas de una alta tasa de falsos positivos (la hipoplasia realmente no corresponde con el síndrome de Down). En nuestro metanálisis sólo 7 artículos evalúan la raza, 4 sobre la raza blanca^{44,86,93,184} y 3 evalúan la raza asiática^{49,92,186}. Este efecto de la raza sobre la determinación de la hipoplasia del hueso nasal puede hacer preciso la aplicación de factores de corrección por raza.

Al realizar el análisis de subgrupos para la ausencia e hipoplasia del hueso nasal, encontramos diferencias en cuanto a la sensibilidad a favor de los estudios de baja calidad y en los realizados a una edad gestacional más avanzada (>22 semanas). Es importante reseñar el gran aumento en el rendimiento diagnóstico encontrado en la ausencia de hueso nasal para la población de bajo riesgo, en los estudios de

calidad baja, en los fetos >22 semanas y en los estudios más recientes mientras que en la hipoplasia solo encontramos estas diferencias a favor de los estudios de baja calidad (tablas 14 y 15).

En relación al tipo de población estudiada, cuando se publican en los estudios diagnósticos los indicadores de validez de la ausencia o hipoplasia del HN, una de las limitaciones que más se repite en la discusión es que son resultados asociados a poblaciones de alto riesgo y que se requieren estudios prospectivos de la misma magnitud en población de bajo riesgo^{43,81,86,186}. En nuestro metaanálisis obtenemos un mayor rendimiento de la ausencia del hueso nasal en la población de bajo riesgo, lo que podría estar justificado por la heterogeneidad en la cualificación de los expertos que se encargaron de la realización de la ecografía.

En cuanto a que los estudios de peor calidad tanto en la hipoplasia como en la ausencia de hueso nasal tienen el mayor rendimiento diagnóstico encontrado en nuestro estudio puede deberse a varios factores: la falta de independencia en la recogida de datos con el conocimiento por parte del ecografista del resultado del cariotipo puede condicionar el resultado de la prueba; un espectro de casos inadecuado, con una clara diferenciación entre niños afectados y no afectados, una reproducibilidad baja de los hallazgos encontrados,..etc.

La explicación del mayor rendimiento de la ausencia del hueso nasal (OR diagnóstica: 92,0) en edades gestacionales avanzadas puede encontrarse en que a medida que aumenta la edad gestacional es más fácil identificar y medir el hueso

nasal, por lo que el nivel de especialización requerido para su medida es menor y la sensibilidad de la prueba aumenta.

En la ausencia del hueso nasal obtenemos una elevada OR diagnóstica en los estudios realizados más recientemente, probablemente por una mayor especialización de los profesionales, así como una estandarización de los métodos de medición que podría disminuir los sesgos.

A pesar de la heterogeneidad observada en las mediciones, de todos los artículos seleccionados, solo 4 analizaron la concordancia interobservador^{49,86,185,186}.

5. Pielectasia renal.

Tras la evaluación de los 28 artículos sobre pielectasias renales que componen nuestro metaanálisis hemos obtenido una baja sensibilidad con una tasa de falsos positivos baja, por lo que este marcador tiene más valor para descartar que para confirmar síndrome de Down (tabla 17). Estos resultados son coincidentes con los encontrados por Agathokleous (que analiza 16 artículos)¹³⁶, siendo la sensibilidad inferior en el primer metanálisis realizado (que incluía 4 artículos)¹².

Los CP positivos obtenidos por nuestro estudio (tabla 17) son similares a los obtenidos por Agathokleous (CP+ : 7,63)¹³⁶ y superiores a los obtenidos por los otros grupos (CP+ 1,9¹² y 2,78²³²), siendo los CP negativos similares en los 4 metaanálisis^{12,136,232}. Esta disparidad podría explicarse por la inclusión de mayor número de artículos sobre la pielectasia renal evaluados por Agathokleous¹³⁶ y por nuestro metaanálisis. También podría estar asociado a los pequeños tamaños muestrales de los estudios incluidos, a las diferencias de la población estudiada y al grado de las anomalías estructurales excluidas.

Por todo lo anterior, diversos estudios han demostrado cierta modificación del riesgo de aneuploidía cuando se acompaña de otros marcadores pero no cuando la pielectasia es un hallazgo aislado^{23,99-102,106,108,109}.

El límite superior aceptado como el diámetro anteroposterior normal del diámetro fetal de la pelvis renal es controvertido²³³, particularmente entre 18 y 24 semanas de edad gestacional. No existen criterios aceptados para la medición de la pielectasia a cualquier edad gestacional. Se han utilizado varias medidas de la pelvis renal en diferentes edades gestacionales en los diferentes estudios. Dependiendo de la edad

gestacional, algunos autores definen la pielectasia renal como la medición del diámetro anteroposterior de la pelvis renal ≥ 3 mm entre las 11-16 semanas¹⁰¹, ≥ 4 mm entre las 15-20 semanas^{21,23,99,105}, ≥ 5 mm entre las 20 y 30 semanas y ≥ 7 mm entre las 30 y 40 semanas¹⁰⁵. Otros autores consideran pielectasia cuando esta medida es ≥ 4 mm antes de las 33 semanas y ≥ 7 mm a partir de las 33 semanas¹⁰⁶. Al analizar todos los estudios incluidos en nuestro metaanálisis se observa un efecto umbral significativo por lo que analizamos el rendimiento diagnóstico para cada punto de corte, siendo el más sensible la pielectasia ≥ 4 , para igual especificidad (tabla 17), quedando representado este efecto en una curva sROC (figura 36).

El análisis de subgrupos muestra pocos cambios en la sensibilidad en relación al tipo de población estudiada, las semanas de la exploración o la época de realización (Tabla 18). No se puede evaluar las diferencias según la calidad metodológica de los estudios, ya que sólo uno de ellos es de calidad baja. Sin embargo cuando evaluamos el rendimiento global observamos un aumento de la OR diagnóstica en edades gestacionales más tempranas (≤ 22 semanas) y en los estudios más recientes (Tabla 18).

En cuanto a la población estudiada encontramos un ligero aumento en la sensibilidad en la población de bajo riesgo. Este hecho contrasta con lo encontrado por Agathokleous, ya que éste no encuentra diferencias de sensibilidad en cuanto al tipo de población¹³⁶. Pero hay que ser cautos ya que sólo hay 3 estudios realizados en población no seleccionada^{51,99,168}.

Respecto al aumento de rendimiento diagnóstico en los fetos de ≤ 22 semanas, podría deberse a que según va avanzando la gestación, del 66% al 89,1% de las pielectasias permanecen iguales o mejoran¹⁰²⁻¹⁰⁴.

El aumento del rendimiento diagnóstico global dado por el OR diagnóstico más elevado en los estudios más recientes podría estar justificado por la mejora en los equipos de ecografía, así como por unos criterios de medición más uniformes.

Además, como el resto de los marcadores ecográficos es una variable observador dependiente, por lo que el estudio de la variabilidad inter e intraobservador sería aconsejable. En nuestro metaanálisis tan sólo un estudio evalúa esta variabilidad⁴⁹.

6. Acortamiento de Huesos largos

En nuestro análisis, los indicadores de rendimiento diagnóstico globales para el acortamiento de la longitud femoral muestran una detección de un tercio de los fetos con síndrome de Down con una alta tasa de falsos positivos (10,8%) (tabla 20), mientras que para la longitud humeral la detección algo menor a pesar de una tasa de falsos positivos aún mayor (15,6%) (tabla 22). Estos resultados son peores que los encontrados por el metaanálisis más reciente¹³⁶, que para similares tasas de detección encuentra tasas de falsos positivos aceptables (6,4% para el fémur y 4,2% para el húmero)¹³⁶. Sin embargo, el metaanálisis publicado en 2001¹² encuentra unas menores tasas de detección mientras que mantiene tasas adecuadas de falsos positivos (4% para el fémur y 3% para el húmero). Estas diferencias entre los 3 estudios pueden venir dadas por la diferencia en el número de artículos incluidos en nuestro metaanálisis, ya que para el fémur recuperamos 47 artículos, mientras que los otros autores incluyen 12¹³⁶ y 4 estudios¹². Para el húmero analizamos 26 artículos frente a 7¹³⁶ y 2¹², respectivamente.

Los CP encontrados para estos marcadores no son determinantes (CP+ fémur 4,6 y para húmero 5) (Tablas 20 y 22). Por lo que el aumento de riesgo que producen de forma aislada es bajo. Esto coincide con lo encontrado por Agathokleous¹³⁶ que presenta CP positivos y negativos similares. Sin embargo estos CP difieren con lo analizado por Smith-Bindman (CP + para fémur 2,7 y para húmero 7,5)¹².

Existe gran diversidad en los resultados en cuanto a sensibilidad del acortamiento femoral y humeral posiblemente debida a la gran variabilidad en los criterios para definir este acortamiento ya que no están estandarizados.

Cuando evaluamos la longitud femoral encontramos además que existen múltiples criterios de medición (longitud femoral observada/esperada^{10,27,30,31,34,45,47,50,51,53,114,117-120,122,125,145,148,153,156,160,164-166,169,181,189,192,195,197,198,200,201,204}, ratio diámetro biparietal/longitud femoral (DBP/LF)^{37,121,123,130,146,191,193,196,201}, ratio longitud femoral/circunferencia cefálica (LF/HC)¹²³, ratio longitud femoral/circunferencia abdominal (LF/CA)¹²³, ratio longitud femoral /pie (LF/pie)^{199,201} y percentiles <5^{115,123,168}) mientras que para la longitud humeral existe menos variabilidad (longitud humeral Observada/esperada^{10,27,31,34,45,47,48,50,51,53,125,148,156,160,164-166,181,189,198,202-204} y ratio diámetro biparietal/ longitud humeral (DBP/LH)³⁷). El método más frecuentemente utilizado para la determinación de húmero/fémur corto es comparar la medida actual con la esperada, basado en el diámetro biparietal (DBP/longitud húmero o fémur) u otros parámetros como la edad gestacional^{23,47,129}.

Se han propuesto diferentes puntos de corte por debajo de los cuales la longitud femoral y humeral observada/esperada se considera que esta acortada y por ello el riesgo de síndrome de Down de ese feto se encontraría aumentado (< 0,84; 0,85; 0,88; 0,89; 0,90; 0,91; 0,92; 0,93; 0,94; 0,95; 0,97). Así, el punto de corte de longitud observada/esperada <0,9 se ha identificado como el mejor marcador de trisomía 21^{112,117,130}. Sin embargo, los resultados más óptimos podrían ser las mediciones en múltiplo de la mediana en lugar de simples puntos de corte²³.

En nuestro metaanálisis al analizar todos los estudios se observa un efecto umbral significativo por lo que evaluamos el rendimiento diagnóstico para cada punto de corte, observando que el punto con un mejor rendimiento diagnóstico fue el ratio

Observado/esperado de 0,91 para el fémur y de 0,90 para el húmero (Tabla 20 y 22), mostrando dicho efecto en las curvas sROC de las figuras 42 y 48.

Además, la longitud de los huesos largos podría verse influenciada por la raza, la edad gestacional y el sexo, lo que podría alterar los resultados de estos marcadores biométricos. Respecto a la raza algunos autores afirman que la longitud femoral presenta diferencias raciales significativas^{204,234,235} sobre todo la población asiática, con longitudes femorales menores de las esperadas^{234,235} y la población negra, que presenta longitudes femorales mayores de las esperadas en los fetos de madres blancas²³⁵. Harper et al. sin embargo encuentra longitudes femorales y humerales similares entre los fetos de madre asiática y los de raza blanca, aunque el número de fetos de madre asiática es muy bajo²⁰⁴. Aunque estas diferencias son estadísticamente significativas, son pequeñas variaciones, lo que posiblemente explica que el uso de formulas basadas en la raza no mejoran de forma significativa las tasas de detección de síndrome de Down para la determinación de las longitudes femoral^{204,236} y humeral^{204,237,238}. La edad gestacional influye en el rendimiento de la medición de los huesos largos en la detección del síndrome de Down, siendo más frecuente encontrar dichos ratios alterados en edades gestacionales ≤ 17 semanas^{47,239,240}. Se ha documentado una reducción de la tasa de detección del 38% a partir de las 17 semanas al 29% obtenido antes de la semana 17 y un aumento de la tasa de falsos positivos del 6% al 12%²³⁹. No está claro por qué la edad gestacional puede contribuir a una mayor incidencia de ratios alterados, pero si nos basamos en la embriología, se ha demostrado que a los 3 meses de vida fetal la cabeza fetal comprende el 50% de la longitud céfalo-nalgas, mientras que a los 5 meses

comprende el 33%. De tal manera que la cabeza del feto relativamente más grande puede afectar a las fórmulas basadas en el BPD para calcular una medición esperada de huesos largos más grande, lo que contribuye a la mayor incidencia de ratios anormales de huesos largos a ≤ 17 semanas de gestación y a CP positivos asociados más bajos⁴⁷. Al estudiar las variaciones según el sexo fetal, se ha descrito que los fetos varones afectados tienen unas longitudes femoral y humeral ajustadas con el DBP significativamente menores que los fetos euploides, mientras que no existen diferencias en estos parámetros biométricos entre los fetos femeninos con síndrome de Down y normales¹⁴⁸. De confirmarse esta influencia habría que plantear la posibilidad de precisar introducir factores de corrección por raza y por sexo.

Sumado a esto, la medición de los huesos largos está sujeta a una mayor variabilidad interobservador en comparación con la del DBP, principalmente porque mientras que el trocánter mayor es fácilmente identificable a nivel de la extremidad proximal del fémur, no existe un punto similar de referencia en el extremo distal. A esto se atribuye la diversidad en la apreciación y a la sonda ecográfica. La utilización de una sonda ecográfica sectorial sobreestima la longitud femoral respecto a la sonda lineal¹²⁰. A pesar de esto, la variabilidad interobservador no fue analizada en ninguno de los estudios incluidos en nuestro análisis.

Al realizar el análisis de subgrupos en el fémur muestra un rendimiento diagnóstico global mayor, medido por la odds ratio diagnóstica, en los estudios realizados sobre gestantes de alto riesgo, en los de calidad media/alta, en los fetos de ≤ 22 semanas y en los llevados a cabo a partir de 1990 (Tablas 21) mientras que la longitud humeral se observa una mayor odds ratio diagnóstica en el grupo de gestantes de

alto riesgo, en los fetos de >22 semanas y en los estudios más antiguos (hasta 1995)(tabla 23) aunque en ningún caso las diferencias fueron significativas ni relevantes.

En cuanto a los estudios realizados a partir de 1990 la mejora en el diagnóstico del fémur puede deberse a la mejoría tanto en los equipos utilizados en la medición, en las técnicas utilizadas por especialistas más entrenados como a una mejora en la definición de los criterios para considerar un hueso largo acortado. Sin embargo, esto contrasta con lo encontrado en el húmero, donde se obtiene mejor rendimiento diagnóstico en los estudios más antiguos (antes de 1995), pudiendo deberse esta diferencia a la posible variabilidad interobservador por la dificultad de medición de este marcador por la aparición de artefactos en la parte final del hueso⁴⁸. Este hecho no lo podemos confirmar dado que no existe ningún estudio de huesos largos que evalúe este parámetro.

PAPEL DE LAS REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL DEL SÍNDROME DE DOWN.

En esta revisión hemos recuperado diez reglas de predicción clínica (RPC) que basadas en los hallazgos de la ecografía realizada en el segundo trimestre nos permitiría estimar el riesgo de una trisomía 21 y actuar en consecuencia.

Todas estas RPC persiguen como objetivo un cálculo individual del riesgo de cada gestante con la inclusión en un grupo de alto o de bajo riesgo tras su aplicación. Esto permite por un lado la disminución de la variabilidad de la práctica clínica ante el hallazgo de estos marcadores ecográficos y por otro la posibilidad de su utilización como screening de primera línea en aquellas gestantes que no poseen ningún tipo de cribado previo, considerando como riesgo basal el riesgo por edad materna.

Con la aparición de la detección precoz en el primer trimestre, se ha cuestionado el papel sobre la relevancia de los marcadores ecográficos de segundo trimestre para la detección del síndrome de Down. Específicamente, se cuestionaba la tardanza en el diagnóstico de síndrome de Down con el sonograma genético cuando se comparaba con la translucencia nucal del primer trimestre. Además existe la preocupación que el retraso en el diagnóstico en el segundo trimestre dé lugar a una pérdida de exactitud diagnóstica. Los estudios que evalúan las preferencias de la mujer indican que lo más importante en el cribado es minimizar el número de casos de síndrome de Down que no se diagnostican y reducir las tasas de aborto de fetos normales producidas por las técnicas invasivas^{241,242}.

El momento del segundo trimestre en el que aplicar el sonograma genético ha sido un tema a debatir. Bahado-Singh en 2002 concluyó que la seguridad diagnóstica del

sonograma genético entre las 14 y las 16 semanas tiene una tasa de detección del 81,8%, lo que es estadísticamente superior a la encontrada en el segundo trimestre tardío que es de 61,6% para igual tasa de falsos positivos (4,8%)³⁴.

Otro tema estudiado ha sido en que situaciones emplear este tipo de cribado. Cuckle y Maymon recientemente cuestionaron el papel de la ecografía de segundo trimestre en el cribado de síndrome de Down, destacando que estos test pueden utilizarse en cuatro situaciones potenciales: en mujeres categorizadas como de alto riesgo tras el cribado de primer trimestre, en las categorizadas de bajo riesgo tras el cribado de primer trimestre, en gemelos y en todos los embarazos que carecen de cribado previo²²⁵. Pensamos que puede ser también de utilidad en las gestaciones múltiples de más de dos fetos, mientras que otros métodos de cribado todavía deben ser validados.

Las RPC analizadas se componen de hallazgos ecográficos fácilmente identificables en la ecografía morfológica que se realiza de forma rutinaria en el segundo trimestre de la gestación (pielectasia renal, fémur y húmero corto, pliegue nuchal engrosado, intestino hiperecogénico, foco hiperecogénico cardíaco y defecto mayor son los más frecuentemente utilizados). Las RPC elaboradas por Devore y Vergani^{162,169}, con hallazgos funcionales ecocardiográficos o morfológicos de difícil detección (hipoplasia de la falange media del quinto dedo), las hace menos prácticas.

La calidad de las RPC elegidas podemos considerarla como aceptable (calidad media y alta). Prácticamente todas se han construido con criterios de independencia (desconociendo el ecografista el resultado del cariotipo fetal) y varias de ellas han

sido validadas interna y externamente en otras cohortes diferentes a la utilizada para su derivación. El espectro de pacientes en las que se han aplicado es de alto riesgo (madres de más de 35 años y/o con screening positivo en el primer trimestre) por lo que deberíamos considerar a este tipo de embarazadas el grupo ideal para su aplicación.

Uno de los problemas de las RPC que impiden su uso en la práctica clínica es la relativa complejidad de los cálculos necesarios para estimar la probabilidad de un síndrome de Down.

Una ventaja del uso de las RPC es que permiten la utilización de múltiples marcadores ecográficos para el cálculo de riesgo de síndrome de Down, incluso marcadores menores que no se consideran significativos como hallazgos aislados. A lo largo de los años ha existido cierta variabilidad en el método de cálculo de las RPC. Las RPC más antiguas utilizaban para el cálculo de riesgo individual una puntuación que aplicaban a cada marcador encontrado sin tener en cuenta la disminución de riesgo que se produciría por la ausencia de dichos marcadores^{53,205}. Fue Nyberg en 1998 quien empieza a tener en cuenta en su RPC tanto la presencia como la ausencia de los hallazgos ecográficos para el cálculo individual de riesgo²⁸. Al igual que las anteriores reglas de predicción clínica considera que los hallazgos ecográficos no tienen todos la misma importancia, pero en este caso cuantifica esta importancia con la aplicación de coeficientes de probabilidad publicados anteriormente. De este modo calcula el riesgo multiplicando los CP+ de todos los marcadores ecográficos presentes y cuando la ecografía era normal, multiplicaba el riesgo por los CP negativos de los marcadores ausentes²⁸. La estrategia de redefinir

el riesgo mediante la multiplicación por los CP está basada en asumir que no existe una correlación significativa entre los marcadores ecográficos y los séricos. Algunos autores argumentan que dicha asunción no siempre es correcta ya que los diferentes hallazgos del cribado no son necesariamente independientes^{24,51,162}. Por ello, Devore fue el primero en utilizar la regresión logística para identificar los marcadores que interactúan, identificando de esta manera qué combinaciones de marcadores contribuyen significativamente a la identificación de los fetos con síndrome de Down y utiliza esta regresión logística para calcular unos coeficientes de probabilidad propios que utilizará para el cálculo de riesgo de síndrome de Down¹⁶².

La comparación entre la eficacia del cribado muestra diferencias importantes entre el uso de los coeficientes de probabilidad y el uso de coeficientes de regresión logística. Las RPC que utilizan la regresión logística para el cálculo de riesgo presentan unas tasas de detección de SD para un punto de corte de 1/270 que oscilan entre 77,4% y 93,5% con un porcentaje de falsos positivos del 17,9 al 34,6%^{45,51,162,169} siendo las RPC que presentan menor sensibilidad y menor tasa de falsos positivos aquellas que utilizan CPs para su cálculo^{24,28,165,166}. Entre los cuatro estudios que usan la regresión logística^{45,51,162,169}, los marcadores ecográficos y los coeficientes incluidos en los modelos finales de la ecuación son diferentes. Tres de ellos fueron utilizados en población de alto riesgo^{45,162,169}, siendo solo uno utilizado en población no seleccionada⁵¹. Los resultados de todos sugieren que las fórmulas de regresión logística varían entre las distintas poblaciones y centros. Por todo ello, el uso de los CPs proporcionan una menor tasa de falsos positivos pero también una

menor tasa de detección mientras que el uso de los coeficientes de regresión logística obtienen una mayor tasa de detección con mayor tasa de falsos positivos. Dado que el método de los CPs es de fácil uso y los clínicos están más familiarizados con esta estrategia, los hallazgos sugieren que el uso de los CPs para el cálculo de riesgo individual de forma rutinaria es una estrategia razonable, especialmente por la reducción de la tasa de falsos positivos.

A pesar que las RPC utilizan prácticamente los mismos signos ecográficos, no siempre coinciden en sus resultados. Estas diferencias podrían deberse a los distintos CPs empleados en cada una de ellas. Así en una paciente que presentase por ejemplo una pielectasia (hallazgo relativamente frecuente), los CP empleados por la RPC de Nicolaidis son mucho menores que los empleados por Zhong, siendo por tanto dicha paciente clasificada con distinto riesgo dependiendo de la RPC utilizada. Es más, la posibilidad de algún grado de correlación entre las variables que constituyen las RPC pueden sobreestimar una reducción de riesgo en mujeres sin hallazgos ecográficos; mientras que sobreestima el riesgo de las embarazadas que sí los presentan. De esta forma aplicando cada RPC obtendremos distintos valores de riesgo. Estas diferencias en las RPC podrían implicar decisiones clínicas diferentes (la indicación innecesaria de un diagnóstico prenatal invasivo y un aumento de ansiedad materna en unos casos y al riesgo de falsos negativos).

En el metaanálisis de Agathokleous ¹³⁶ proponen una ayuda informática para el cálculo del riesgo de SD basado en la combinación de los hallazgos ecográficos. Esta forma de calcular el riesgo de aneuploidía asume un principio que puede no ser correcto: la independencia o ausencia de correlación de los hallazgos ecográficos,

un supuesto que sabemos no se confirma en la práctica clínica, por ejemplo entre la longitud de los huesos largos, fémur y húmero, altamente correlacionados. Independiente de que los cocientes de probabilidad se hayan calculado en un estudio individual o sean el resultado de un metanálisis este problema sigue estando presente. Por tanto recomendamos el uso de las RPC como única forma válida para calcular el riesgo de un SD. Idealmente la RPC debería haber sido validada externamente demostrado su aplicabilidad y capacidad discriminante en un medio diferente del que se derivó. En las RPC analizadas hemos encontrado 4 con validación externa^{24,28,53,205}, 2 con validación interna^{45,169} y 4 que no están validadas^{51,162,165,166}.

Por todo lo anterior sería aconsejable la estandarización de los marcadores incluyendo marcadores de nueva aparición (como el hueso nasal o el ángulo frontomaxilar entre otros) y de los CPs incluidos en las RPC para intentar una menor variabilidad.

IMPLICACIONES CLINICAS

El impacto que tienen los defectos congénitos sobre la salud de las personas afectadas, sus familias y sobre la sociedad en su conjunto es muy considerable. El Síndrome de Down es la tercera causa de defecto congénito y la primera de cromosomopatía, con una prevalencia de 23 por cada 10000 nacidos vivos. Para su detección precoz han ido apareciendo mayor número de cribados para poder clasificar la población en alto y bajo riesgo. El sonograma genético realizado a la vez que la ecografía morfológica de segundo trimestre puede ser una estrategia eficaz de cribado en:

- Mujeres categorizadas como de alto riesgo tras el cribado de primer trimestre pero que no se han querido someter a pruebas invasivas de diagnóstico prenatal.
- Mujeres categorizadas de bajo riesgo tras el cribado de primer trimestre pero con un riesgo cercano al punto de corte considerado de alto riesgo.
- En gestaciones múltiples (gemelos o más de dos fetos).
- En todos los embarazos que carecen de cribado previo.

Gracias a la aplicación del sonograma genético podríamos realizar un cálculo individual de riesgo de trisomía 21. Así, un sonograma genético normal puede reclasificar a la gestante en un grupo de bajo riesgo, incluso en mujeres mayores de 35 años o con cribado sérico anormal (es decir, con un alto riesgo inicial), evitando de este modo la realización de técnicas invasivas de diagnóstico prenatal y con ello evitando la pérdida del 1% de fetos sanos asociada a la prueba. De igual modo, un

sonograma genético anormal puede reclasificar a la gestante en el grupo de alto riesgo incluso cuando la mujer está por debajo de los 35 años o tiene un cribado bioquímico normal (es decir, siendo población de bajo riesgo inicialmente).

En las mujeres en las que no se ha podido realizar cribado previo (captaciones tardías o gestaciones múltiples de > 2 fetos) aumenta la tasa de detección respecto al riesgo calculado únicamente por edad. Para la aplicación del sonograma genético utilizaremos como riesgo basal el calculado por la edad.

Este metaanálisis intenta resumir toda la evidencia disponible sobre el tema, para intentar conseguir una disminución de la variabilidad de la práctica clínica ante el hallazgo de estos marcadores ecográficos.

LIMITACIONES

Entre las limitaciones de nuestro estudio podemos señalar la posible presencia de un sesgo de publicación, aunque para minimizarlo hemos realizado una exhaustiva búsqueda de documentos relevantes en las principales fuentes de información disponibles. También se ha podido producir una selección inadecuada de los documentos por lo que hemos realizado la selección de artículos de forma independiente por dos observadores que ha mostrado una alta concordancia. La evaluación de la calidad de los estudios y extracción de datos también se ha realizado por duplicado para evitar posibles errores en la tabulación y análisis de datos.

Otro sesgo potencial puede ser la inclusión de estudios antiguos, cuyos resultados pueden estar limitados por las características primitivas de los ecógrafos y por el inadecuado conocimiento de los marcadores ecográficos de aneuploidía.

FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN

Dado que la mayoría de los artículos se realizan en población de alto riesgo, es necesario el estudio de todos los marcadores en población general para poder extrapolar los resultados de forma fiable en este subgrupo.

Sería recomendable la evaluación de la relación que existe entre los distintos marcadores, ya que si no son independientes tendríamos que ser cautelosos a la hora de recalcular el riesgo de síndrome de Down con los LR actuales, ya que la estimación de riesgo podría ser inexacta y precisaríamos realizar un modelo multivariante para su cálculo. Para realizar dicho modelo es necesaria más información acerca de la relación de los marcadores.

Como propuestas para futuras investigaciones destacamos que uno de los aspectos que más se ha descuidado en los estudios diagnósticos y en los de desarrollo de RPC ha sido el de la reproducibilidad de los resultados. Tratándose de una prueba operador-dependiente no podemos asumir que dos especialistas siempre coincidan en la detección de los hallazgos. Por tanto creemos aconsejable la realización de estudios que midan tanto la variabilidad intra como interobservador en las ecografías realizadas en el segundo trimestre. También serían necesarios más estudios de validación externa que ayuden a discriminar la RPC más rentable en el diagnóstico de un síndrome de Down.

Sería interesante además desarrollar herramientas informáticas y aplicaciones para facilitar los cálculos.

Otra línea de investigación sería la realización de nuevos estudios sobre los hallazgos más novedosos para la detección del síndrome de Down, como la arteria subclavia derecha aberrante (ARSA), así como su posible introducción dentro de la ecografía de rutina de segundo trimestre.

CONCLUSIONES

1. La determinación de la ausencia de hueso nasal en el segundo trimestre constituye una estrategia muy eficaz para la detección del grupo con riesgo aumentado de síndrome de Down, por presentar el CP+ más concluyente de todos los marcadores evaluados de forma aislada.
 2. La determinación de pliegue nucal en el segundo trimestre constituye una estrategia eficaz para la selección de un grupo de alto riesgo de síndrome de Down, por presentar un CP + concluyente.
 3. El engrosamiento del pliegue nucal y la ausencia/hipoplasia del hueso nasal en el segundo trimestre son los marcadores ecográficos para la detección del síndrome de Down que mejor rendimiento diagnóstico global tienen cuando se analizan de forma aislada.
 4. La aparición del intestino hiperecogénico de forma aislada presenta un CP+ concluyente, por lo que su aparición puede aumentar el riesgo de presentar un síndrome de Down, aunque su efecto es menor que el obtenido para el pliegue nucal y la ausencia de hueso nasal.
 5. El foco hiperecogénico como marcador aislado podría ser una herramienta para confirmar, aunque no de forma concluyente, más que para descartar síndrome de Down, aunque hay que tener en cuenta que presenta una baja sensibilidad.
 6. La pielectasia renal como marcador aislado podría ser una herramienta para confirmar, aunque no de forma concluyente, más que para descartar síndrome de Down, aunque presenta también una baja sensibilidad.
-

7. El acortamiento de huesos largos (fémur y húmero) no constituye de forma aislada una estrategia adecuada para la identificación de la población con un riesgo aumentado de síndrome de Down.
8. En el análisis de subgrupos realizado según el tipo de población, la calidad de los estudios, la edad gestacional y el año de realización de la ecografía no hemos encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa.
9. Las reglas de predicción clínica permiten la utilización de múltiples marcadores ecográficos para el cálculo individual del riesgo de cada gestante y es la estrategia más eficaz para intentar minimizar la variabilidad en la interpretación de dichos hallazgos ya que de forma aislada solo el pliegue nucal y el hueso nasal presentan un adecuado rendimiento diagnóstico.
10. A pesar de que las reglas de predicción clínica que utilizan los coeficientes de regresión logística son las que mejor tasa de detección de síndrome de Down obtienen, el uso de los cocientes de probabilidad es una estrategia razonable para el cálculo individual del riesgo ya que es de fácil uso y presenta tasas de falsos positivos menores.

ANEXO 1

ANEXO 1

PLANILLAS DE LECTURA CRÍTICA CASPe

Entendiendo la evidencia sobre la eficacia clínica

A. PLANILLA PARA LA EVALUACIÓN DE LAS REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA

11 preguntas para entender las Reglas de Predicción Clínica

¿Son válidos los resultados del estudio?

Preguntas "de eliminación"

<p>1 ¿La regla responde a una pregunta bien definida?</p> <p><i>PISTAS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>¿Se define claramente el tipo de <u>Pacientes</u> a los que se le aplica la regla?</i> • <i>¿Están adecuadamente descritas las <u>Variables</u> predictoras?</i> • <i>¿El desenlace (<u>Outcome</u>) es relevante y tiene sentido clínico? (El desenlace puede se puede expresar como una probabilidad o un curso de acción)</i> 	<p>SÍ <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>
<p>2 ¿La población a estudio de la que se derivó la regla, incluyó un espectro adecuado de pacientes?</p> <p><i>PISTAS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>¿Es adecuado el método de selección de pacientes?</i> 	<p>SÍ <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>

<ul style="list-style-type: none"> • <i>¿Está adecuadamente representado el espectro de pacientes en los que tiene sentido aplicar la regla?</i> 	
<p>3 ¿Se validó la regla en un grupo diferente de pacientes?</p> <p><i>PISTAS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>No basta con que la regla “funcione” en la población a partir de la cual se ha derivado.</i> • <i>La validación se realizó con pacientes similares o distintos a aquellos con los que se generó.</i> 	<p>SÍ <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>

¿Merece la pena continuar?

Preguntas “de matiz”

<p>4 ¿Hubo una evaluación ciega del desenlace y de las variables predictoras?</p> <p><i>PISTAS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>¿Las personas que valoraban el resultado conocían los datos clínicos?</i> • <i>¿Las personas que medían las variables predictoras conocían el desenlace?</i> 	<p>SÍ <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>
---	---

<p>5 ¿Se midieron las variables predictoras y el desenlace en todos los pacientes?</p> <p><i>PISTAS:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>¿Están bien descritas las exclusiones?</i>• <i>A veces el desenlace no se puede medir de la misma forma en todos los pacientes.</i>	<p>SÍ <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>
<p>6 ¿Se describen los métodos de derivación y validación de la regla?</p> <p><i>PISTAS:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>¿Se incluyen las variables importantes y los criterios de positividad?</i>• <i>¿Se describe la reproducibilidad de las medidas?</i>	<p>SÍ <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>

¿Cuáles son los resultados?

7 ¿Se puede calcular el rendimiento de la RPC?*PISTA:*

- Los resultados pueden presentarse como: S, Esp, CP+, CP-, curva ROC, curvas de calibración, tasas esperadas/observadas, etc.

	Desenlace +	Desenlace -
Regla +	a	b
Regla -	c	d

- Sensibilidad = $a/(a+c)$
- Especificidad = $d/(b+d)$
- LR+ = $sen/(1-esp)$
- LR- = $(1-sen)/esp$

8 ¿Cuál es la precisión de los resultados?*PISTAS:*

- Es el momento para reflexionar sobre el tamaño de la muestra y el número de variables de la RPC.
- ¿Es suficientemente robusta la regla? (se ha intentado refinar: análisis de sensibilidad, etc.)

¿Son los resultados aplicables al escenario?

<p>9 ¿Serán satisfactorios en el ámbito del escenario la reproducibilidad de la RPC y su interpretación?</p> <p><i>PISTA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Considera si el ámbito de estudio es demasiado diferente al del escenario.</i> 	<p>SÍ <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>
<p>10 ¿Es aceptable la prueba en este caso?</p> <p><i>PISTAS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Considera la facilidad de uso, la disponibilidad de la RPC y los costes.</i> • <i>Considera si la RPC tiene sentido clínico.</i> 	<p>SÍ <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>
<p>11 ¿Modificarán los resultados la conducta clínica, los resultados en salud o los costes?</p> <p><i>PISTAS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Desde la perspectiva del escenario, si la RPC no va a cambiar la actitud la RPC es (al menos) inútil.</i> • <i>Al margen de tu opinión puede haber estudios que exploren el impacto de la RPC (sobre costes o sobre resultados de salud).</i> • <i>Considera cómo cambia tu estimación inicial tras aplicar la RPC y cómo afecta esto al umbral de acción.</i> 	<p>SÍ <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>

B. PLANILLA PARA LA EVALUACIÓN DE UN ESTUDIO DIAGNÓSTICO

10 preguntas para entender los estudios diagnósticos

¿Son válidos los resultados del estudio?

Preguntas de eliminación

<p>1 ¿Existió una comparación con una prueba de referencia adecuada?</p> <p><i>-¿Es correcto el patrón de oro? (no siempre se puede aplicar el mismo patrón de oro a todos los pacientes).</i></p>	<p>SI... <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>
<p>2 ¿Incluyó la muestra un espectro adecuado de pacientes?</p> <p><i>-¿Están adecuadamente descritos los pacientes y cómo se seleccionaron?</i></p> <p><i>-Casi cualquier prueba distingue entre sanos y gravemente enfermos</i></p>	<p>SI <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>

<p>3 ¿Existe una adecuada descripción de la prueba</p> <p>- <i>¿Se define con claridad qué es un resultado positivo y qué es un resultado negativo?</i></p> <p>- <i>¿Se especifica la reproducibilidad de la prueba (éste puede ser un punto clave en pruebas que dependen del observador como las técnicas de imagen)?</i></p>	<p>SI <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>
--	--

¿Merece la pena continuar?

Preguntas “de matiz”

<p>4 ¿Hubo evaluación “ciega” de los resultados?</p> <p>- <i>¿Las personas que interpretaron la prueba conocían los resultados del patrón de oro (y viceversa)?</i></p>	<p>SI <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>
<p>5 ¿La decisión de realizar el patrón de oro fue independiente del resultado de la prueba problema?</p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <p>- <i>Se incluyeron preferentemente los resultados positivos en la prueba a evaluar</i></p>	<p>SI <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>

<p>- Se utilizaron diferentes patrones de oro en los positivos y en los negativos</p>					
<p>6.¿Se pueden calcular los Cocientes de Probabilidad (<i>Likelihood ratios</i>)?</p> <p><i>PISTAS:</i></p> <p>- Se han tenido en cuenta los pacientes con resultado “no concluyentes”?</p> <p>- ¿Se pueden calcular los cocientes de probabilidad para distintos niveles de la prueba, si procede?</p>	<table border="1" data-bbox="1023 562 1358 712"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>				
<p>7 ¿Cuál es la precisión de los resultados?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hay que buscar o calcular los intervalos de confianza de los cocientes de probabilidad 					

¿Son los resultados aplicables al escenario?

<p>8 ¿Serán satisfactorios en el ámbito del escenario la reproducibilidad de la prueba y su interpretación?</p> <p><i>PISTA:</i> - Considera si el ámbito de la prueba es demasiado diferente al del escenario</p>	<p>SI <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>
<p>9 ¿Es aceptable la prueba en este caso?</p> <p><i>Considera la disponibilidad de la prueba, los riesgos /molestias de la prueba y los costes</i></p>	<p>SI <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>
<p>10 ¿Modificarán los resultados de la prueba la decisión sobre cómo actuar?</p> <p><i>Desde la perspectiva del escenario, si la actitud no va a cambiar, la prueba es (al menos) inútil</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Considera el umbral de acción y la probabilidad de enfermedad antes y después de la prueba	<p>SI <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>

PLANILLAS DE OSTEBA DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Tema:

Creada por:

1-Referencia

Cita bibliográfica

Cita abreviada

2-Estudio

Prueba diagnóstica

Prueba de comparación

Objetivos

Periodo de realización

Procedencia de la población

Entidades participantes

3-Revisor/es

Nombre/s

Fecha

4-Pregunta investigación

¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?

¿Se define adecuadamente la prueba diagnóstica a estudio?

¿Se define adecuadamente la prueba utilizada como comparación?

¿Se define adecuadamente la condición clínica que se quiere diagnosticar?

El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.

5-Método

5.1-Validez interna

5.1.1-Participantes

¿Se indican los criterios de inclusión?

¿Se indican los criterios de exclusión?

¿Los criterios de selección son adecuados para dar respuesta a los objetivos del estudio?

¿La selección se orienta a un espectro adecuado de enfermedad?

¿Se indica el número de participantes?

¿Están descritas las características basales de los participantes?

¿Los participantes en el estudio cumplen los mismos criterios que los seleccionados inicialmente?

¿Se indica la prevalencia de la enfermedad o condición clínica objeto de estudio en la población de referencia?

En resumen: ¿La muestra de participantes es apropiada?

5.1.2-Prueba diagnóstica a estudio y prueba de comparación

¿Están bien descritas las características de la prueba diagnóstica a estudio?

¿Se describen los criterios empleados para definir que es un resultado negativo y positivo en la prueba diagnóstica?

¿Están bien descritas las características de la prueba de comparación?

¿Se describen los criterios empleados para definir que es un resultado negativo y positivo en la prueba de comparación?

¿Se realizó la comparación con un patrón oro?

En caso de no existir o no utilizarse un patrón oro, ¿se usó una prueba validada?

¿Se evitó el sesgo de incorporación?

¿Entre la aplicación de ambas pruebas transcurrió un corto espacio de tiempo?

¿La prueba de comparación se realizó en todos los sujetos de la muestra?

En resumen: ¿La comparación se realizó con las pruebas adecuadas y se evitaron los sesgos?

5.2-Análisis

¿Se indican las medidas de resultado utilizadas?

¿Se indica el número de resultados no disponibles, no interpretables o no concluyentes?

¿Se incluyen los resultados de todos los participantes?

¿Se produjeron pérdidas? Número:

¿Se indican las causas? Causas:

¿Se analiza la concordancia entre observadores?

¿La valoración de los resultados de ambas pruebas fue ciega?

Cuando se interpretan los resultados ¿están disponibles los mismos datos clínicos que al aplicar la prueba diagnóstica en la práctica diaria?

En resumen: ¿El análisis es adecuado?

El método del estudio ha permitido minimizar los sesgos.

6-Resultados

¿Se presentan los resultados planteados en los objetivos?

¿Los resultados se presentan tabulados?

¿Se expresan los intervalos de confianza? (Anotarlos junto a los resultados)

¿Se indica la sensibilidad de la prueba?

¿Se indica la especificidad de la prueba?

¿Se indica el valor predictivo positivo?

¿Se indica el valor predictivo negativo?

¿Se indican o se pueden calcular los cocientes de probabilidad?

¿Se indica la exactitud diagnóstica?

¿Se indica la curva ROC?

Los resultados son útiles y precisos.

7-Conclusiones

¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?

¿Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos?

Las conclusiones están justificadas y son útiles.

8-Conflictos de interés

¿Se menciona la fuente de financiación?

¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?

Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio.

9-Validez externa

Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan.

10-Calidad del estudio

Éste es un resumen de lo que has contestado hasta ahora

Pregunta investigación El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida	Bien	Regular	Mal	Ns/No aplicable
Método El método del estudio ha permitido minimizar los sesgos.	Bien	Regular	Mal	Ns/No aplicable
Resultados Los resultados son útiles y precisos.	Bien	Regular	Mal	Ns/No aplicable
Conclusiones Las conclusiones están justificadas y son útiles.	Bien	Regular	Mal	Ns/No aplicable
Conflictos de interés Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio.	Bien	Regular	Mal	Ns/No aplicable
Validez externa Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan.	Bien	Regular	Mal	Ns/No aplicable

Teniendo en cuenta tus respuestas a las 6 áreas que aparecen en esta pantalla, valora la calidad de la evidencia aportada por el estudio que has analizado.

A modo de orientación, considera las siguientes sugerencias.

	Método bien	Método regular	Método mal
Resto de criterios bien	Calidad alta	Calidad Media	Calidad Baja
Resto de criterios regular	Calidad media	Calidad media	Calidad Baja
Resto de criterios mal	Calidad Baja	Calidad Baja	Calidad Baja
No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.			

La calidad de la evidencia es:

Anota tus comentarios sobre la lectura crítica

ANEXO 2

ANEXO 2.

Anexo 2. Características de los estudios incluidos.

Referencia	Tipo de población	Semanas gestación	Calidad	Marcador
Aagaard-Tillery, 2009 ¹⁸¹	Alto riesgo	15 - 23	Baja	FHC, PN ₆ , IH, F _{LFobs/esp} , H _{LHobs/esp} , PR ₃
Anderson N, 2003 ¹⁷⁶	Población no seleccionada	16 - 24	Media	FHC
Anderson NG, 2006 ³⁸	Alto riesgo	13-22	Baja	PN ₇ , PR ₅
Bahado-Singh RO, 1995 ¹⁵⁵	Alto riesgo	14-21	Media	PN ₆
Bahado-Singh RO, 1996 ¹⁵⁶	Alto riesgo	15-24	Media	PN ₆ , F _{LFobs/esp} , H _{LHobs/esp}
Bahado-Singh 2002 ³⁴	Alto riesgo	14 -24	Alta	PN _{5,6} , IH, F _{LFobs/esp} , H _{LHobs/esp} , PR ₄
Benacerraf BR, 1987 ¹¹⁷	Alto riesgo	15-21	Alta	PN ₆ , F _{LFobs/esp}
Benacerraf BR, 1989 ¹⁴⁵	Alto riesgo	15 – 20	Media	F _{LFobs/esp} , PN ₆

Referencia	Tipo de población	Semanas gestación	Calidad	Marcador
Benacerraf BR, 1994 ⁵³	Alto riesgo	14 – 21	Media	F _{LFobs/esp} ; H _{LHobs/esp}
Biagotti R, 1992 ¹²⁰	Alto riesgo	15 – 19	Media	F _{LFobs/esp}
Biagotti R, 1994 ¹²⁵	Alto riesgo	15 - 20	Media	F _{LFobs/esp} ; H _{LHobs/esp}
Bottalico JN, 2009 ⁵⁰	Alto riesgo	15 - 22	Baja	FHC, PN ₆ , IH, F _{LFobs/esp} , H _{LHobs/esp} , PR ₄
Borrell A, 1996 ¹⁵⁷	Población no seleccionada	13-18	Media	PN _{5,6}
Bromley B, 1995 ¹⁷⁰	Alto riesgo	13 - 21	Media	FHC
Bromley B, 1997 ²⁷	Alto riesgo	14 - 20	Alta	FHC, PN ₆ , IH, F _{LFobs/esp} , H _{LHobs/esp} , PR ₄
Bromley B, 1999 ¹⁶⁰	Alto riesgo	15 - 20	Media	FHC, PN ₆ , IH, F _{LFobs/esp} , H _{LHobs/esp} , PR ₄
Bromley, 2002 ⁸⁶	Alto riesgo	15-20	Alta	HN _A ,DBP/HN
Bromley B, 2002 ¹⁶⁶	Alto riesgo	15 - 20	Media	FHC, PN _{5,6} , IH, F _{LFobs/esp} , H _{LHobs/esp} , PR ₄
Brumfield C, 1989 ¹⁹¹	Alto riesgo	17	Baja	F _{DBP/LF}

Referencia	Tipo de población	Semanas gestación	Calidad	Marcador
Campbell W, 1994 ¹²¹	Alto riesgo	15 – 22	Media	F _{DBP/LF}
Carbone JF, 2011 ¹⁹⁰	Alto riesgo	16--22	Alta	PR ₄
Cicero,2003 ⁸⁷	Alto riesgo	15-22	Media	HN _H
Coco, 2004 ¹⁷⁸	Población no seleccionada	16 - 23	Media	FHC
Coco C, 2005 ⁹⁹	Población no seleccionada	16 - 23	Media	PR ₄
Cusick, 2007 ⁸⁹	Alto riesgo	16-20	Media	HN _{A,H,DBP/HN}
Crane JP, 1991 ¹⁴⁷	Alto riesgo	14-21	Alta	PN ₆
Deren O, 1998 ¹⁵⁹	Alto riesgo	15-24	Alta	PN ₆ , IH, PR ₄
DeVore GR, 2000 ¹⁶²	Alto riesgo	15-25	Alta	PN ₆ , IH, PR ₄
Donnenfeld AE, 1994 ¹⁵¹	Alto riesgo	14-20	Media	PN ₆
Gámez, 2004 ¹⁸⁴	Población no seleccionada	19-22	Baja	HN _H
Geipel, 2010 ⁴⁴	Alto riesgo	14–17	Baja	HN _H , PN ₅
Gianferrari, 2007 ⁸⁸	Población no seleccionada	15-24	Baja	HN _{A,H}
Ginsberg N, 1990 ¹⁴⁶	Nc	14-20	Baja	PN ₇ , F _{DBP/LF}

Referencia	Tipo de población	Semanas gestación	Calidad	Marcador
Grandjean H, 1995 ¹⁵⁴	Alto riesgo	14-24	Media	PN ₆
Grandjean H, 1995 ²⁰⁰	Alto riesgo	14 - 24	Media	F _{LFobs/esp}
Gray DL, 1994 ¹⁵⁰	Alto riesgo	14-24	Media	PN _{5,6,7}
Grist TM, 1990 ¹²²	Alto riesgo	15 - 24	Baja	F _{LFobs/esp}
Hadlock FP, 1992 ¹²³	Alto riesgo	14 – 20	Baja	F _{LF/DBP,LF/HC,LF/CA,} p
Harper L, 2010 ²⁰⁴	Población no seleccionada	16 – 22	Alta	F _{LFobs/esp} ; H _{LHobs/esp}
Hill LM, 1989 ¹⁹³	Alto riesgo	15 - 22	Media	F _{DBP/LF}
Huang, 2010 ¹⁸²	Población no seleccionada	18 - 22	Media	FHC
Huggon IC, 2001 ¹⁷⁴	Alto riesgo	Nc	Media	FHC
Hung, 2008 ⁹²	Alto riesgo	13-29	Media	HN _H
Itoh H, 1993 ¹⁴⁹	Población no seleccionada	15-28	Baja	PN ₆
Johnson MP, 1993 ¹⁹⁹	NC	12 – 26	Baja	F _{LF/pie}
Johnson MP, 1995 ²⁰¹	NC	14 – 22	Baja	F _{LFobs/esp;DBP/LF;} LF/pie H _{LHobs/esp}
Kalelioglu I, 2007 ⁴⁸	Alto riesgo	15 – 22	Media	H _{LHobs/esp}

Referencia	Tipo de población	Semanas gestación	Calidad	Marcador
LaFollete L, 1989 ¹⁹²	No	15 - 22	Media	F _{LFobs/esp}
Lamont RF, 2004 ¹⁷⁷	Población no seleccionada	18 - 24	Baja	FHC
Lee, 2003 ¹⁸⁵	Nc	16-30	Media	HN _A
Lefebvre, 1998 ¹⁵⁸	Alto riesgo	18-20	Media	HN _H , PN ₆ , IH, PR ₄
Locatelli A, 2000 ¹⁶³	Alto riesgo	14-22	Media	PN ₆
Lockwood CL, 1987 ¹³⁰	Alto riesgo	15 – 22	Media	F _{DBP/LF}
Lockwood CJ, 1993 ¹⁴⁸	Alto riesgo	13-22	Media	PN ₅ , F _{LFobs-esp} , H _{LHobs-esp}
Manning JE, 1998 ¹⁷¹	Alto riesgo	16 - 24	Media	FHC
Marquette GP, 1990 ¹⁹⁶	Alto riesgo	16 – 17	Baja	F _{DBP/LF}
Naraphut, 2006 ¹⁸⁶	Alto riesgo	15-24	Alta	HN _{A,H,DBP/HN}
Nyberg DA, 1990 ¹⁹⁵	Alto riesgo	15 – 20	Baja	F _{LFobs/esp}
Nyberg DA, 1995 ¹⁵³	Alto riesgo	15-18	Media	PN ₆ , IH, F _{LFobs/esp} , PR ₄
Nyberg DA, 2001 ¹⁶⁵	Alto riesgo	14 - 20	Alta	FHC, PN ₅ , IH, F _{LFobs/esp} , H _{LHobs/esp} , PR ₃

Referencia	Tipo de población	Semanas gestación	Calidad	Marcador
Odibo, 2004 ⁹¹	Alto riesgo	15-22	Media	HN _{A,H,DBP} /HN
Odibo, 2006 ⁴³	Población no seleccionada	16-22	Baja	HN _A , DBP/HN
Odibo, 2007 ¹⁸⁷	Población no seleccionada	16-22	Media	HN _{A,H,DBP} /HN
Odibo, 2008 ⁴²	Población no seleccionada	16-22	Media	HN _{A,H} , PN _{6,7}
Odibo, 2009 ¹⁸⁸	Población no seleccionada	16-22	Alta	HN _H
Perrella R, 1988 ¹¹⁸	Alto riesgo	15-21	Baja	PN ₆ , F _{LFobs/esp}
Peters M, 1989 ¹¹⁴	Alto riesgo	Nc	Media	F _{LFobs/esp}
Prefumo, 2001 ¹⁷⁵	Nc	20*	Baja	FHC
Rodis JF, 1991 ¹¹⁵	Alto riesgo	12 – 26	Media	F _p
Rotmensch S, 1992 ¹⁹⁸	Alto riesgo	15 – 21	Media	F _{LFobs/esp} ; H _{LHobs/esp}
Schluter PJ, 2005 ⁵¹	Población no seleccionada	15 - 22	Baja	FHC, PN ₆ , IH, F _{LFobs/esp} , H _{LHobs/esp} , PR ₄
Seoud MA, 1994 ¹⁵²	Alto riesgo	15-30	Media	PN _{5,6} , IH, PR ₄
Shah YG, 1990 ¹⁹⁴	Alto riesgo	15 - 23	Media	F _{nc}
Shanks, 2009 ¹⁸⁰	Población no seleccionada	Nc	Baja	FHC
Smith-Bindman R, 2007 ¹⁰	Alto riesgo	15 - 20	Media	FHC, IH, F _{LFobs/esp} , H _{LHobs/esp} , PR ₅

Referencia	Tipo de población	Semanas gestación	Calidad	Marcador
Sohl BD, 1999 ³⁰	Alto riesgo	14 - 25	Media	FHC, IH, F _{LFobs/esp} , PR ₄
Sooklim R, 2010 ⁴⁹	Alto riesgo	16 - 20	Alta	FHC, HN _{DBP/HN} , IH, PR ₄
Tannirandom Y, 1999 ¹⁶¹	Alto riesgo	16-24	Alta	PN ₆
Tannirandom Y, 2001 ¹¹⁹	Alto riesgo	16 – 24	Alta	F _{LFobs/esp}
Tannirandom Y, 2002 ²⁰²	Alto riesgo	16 – 24	Alta	H _{LHobs/esp}
Towner D, 2010 ⁵²	Población no seleccionada	15 - 32	Media	FHC
Tran, 2005 ⁸¹	Alto riesgo	14-24	Baja	HN _{A,DBP/HN}
Twining P, 1991 ¹⁹⁷	NC	15 – 24	Baja	F _{LFobs/esp}
Vergani P, 1999 ⁵⁶	Alto riesgo	14-22	Media	PN ₆ , IH, PR ₅
Vergani P, 2003 ²⁰³	Alto riesgo	14 – 22	Media	H _{LHobs/esp}
Vergani, 2008 ¹⁶⁹	Alto riesgo	15 -22 semanas	Alta	FHC, PN ₅ , IH, F _{LFobs/esp} , PR ₄
Vintzileos AM, 1996 ¹⁸⁹	Alto riesgo	14 – 23	Media	F _{LFobs/esp} ; H _{LHobs/esp}
Vintzileos AM, 1996 ³⁷	Alto riesgo	15-23	Alta	PN ₆ , IH, F _{DBP/LF} , H _{DBP/LH} , PR ₄

Referencia	Tipo de población	Semanas gestación	Calidad	Marcador
Vintzileos AM, 2002 ¹⁶⁷	Alto riesgo	nc	Media	PN ₆ , PR ₄
Vintzileos, 2003 ⁸⁵	Alto riesgo	19-20	Alta	HN _A
Viora E, 2001 ¹⁶⁴	Alto riesgo	15-19	Alta	PN ₆ , IH, F L _{Fobs/esp} , H L _{Hobs/esp} , PR ₄
Wang E, 2010 ⁴⁷	Nc	14 – 21	Media	F L _{Fobs/esp} ; H L _{Hobs/esp}
Wax 2000 ³¹	Alto riesgo	14 – 24	Media	FHC, IH, F L _{Fobs/esp} , H L _{Hobs/esp} , PR ₄
Weisz, 2007 ¹⁶⁸	Población no seleccionada	15 -22	Baja	FHC, PN ₆ , IH, F _p , PR ₅
Winter TC, 2000 ¹⁷²	Alto riesgo	14 - 24 semanas	Media	FHC
Zhong Y, 2011 ⁴⁵	Alto riesgo	15 - 22 semanas	Alta	FHC, PN ₆ , IH, F L _{Fobs/esp} , H L _{Hobs/esp} , PR ₄

nc: no consta; * Promedio ;

HN: hueso nasal. El subíndice indica la variante de medición empleada: H: hipoplasia; A: ausencia; DBP/HN: ratio diámetro biparietal /hueso nasal.

PN: pliegue nual. El subíndice denota el punto de corte utilizado: 5 : ≥ 5 ; 6: ≥ 6 y 7: ≥ 7 .

IH: Intestino hiperecogénico

FHC: foco hiperecogénico cardíaco

F: acortamiento femoral. El subíndice indica el tipo de medición realizada: DBP/LF: ratio diámetro biparietal/longitud femoral; LF obs/esp : longitud femoral observada/esperada ; LF/HC : ratio longitud femoral con circunferencia cefálica; LF/CA: ratio longitud femoral con circunferencia abdominal; LF/pie: ratio longitud femoral y pie; LF obs-esp: longitud femoral observada menos esperada y p: percentiles.

H: acortamiento humeral. El subíndice indica el tipo de medición realizada: DBP/LH: ratio diámetro biparietal/longitud humeral; LH obs/esp : longitud humeral observada/esperada ; LH obs-esp: longitud humeral observada menos esperada y p: percentiles.

PR: pielectasia renal. El subíndice denota el punto de corte utilizado: 3 : ≥ 3 ; 4: ≥ 4 y 5: ≥ 5 .

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuevas L, Periférico G. Informe anual del ECEMC sobre vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Datos del período 1980-2010. *Rev dismor epidemiol.* 2011;VI(1):84-121.
2. Shin M, Besser LM, Kucik JE, Lu C, Siffel C, Correa A. Prevalence of Down syndrome among children and adolescents in 10 regions of the United States. *Pediatrics.* 2009;124(6):1565-71.
3. Halliday J, Collins V, Riley M, Youssef D, Muggli E. Has prenatal screening influenced the prevalence of comorbidities associated with Down syndrome and subsequent survival rates? *Pediatrics.* 2009;123(1):256-61.
4. Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 2010;169(12):1445-52.
5. Næss K-AB, Lyster S-AH, Hulme C, Melby-Lervåg M. Language and verbal short-term memory skills in children with Down syndrome: a meta-analytic review. *Res Dev Disabil.* 2011;32(6):2225-34.
6. Irving C, Basu A, Richmond S, Burn J, Wren C. Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2008;16(11):1336-40.
7. Dykens E, Hodapp R, Evans D. Profiles and development of adaptive behavior in children with Down syndrome. *Down Syndr Res Pract.* 2006;9(3):45-50.

8. waitzman NJ, Romano PS, Scheffler RM HJ. Economic costs of congenital anomalies. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1995;44(37).
 9. Dabrowska a, Pisula E. Parenting stress and coping styles in mothers and fathers of pre-school children with autism and Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2010;54(3):266-80.
 10. Smith-bindman R, Chu P, Goldberg JD. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2007;27:535-544.
 11. Yeo L, Vintzileos AM. The use of genetic sonography to reduce the need for amniocentesis in women at high-risk for Down syndrome. *Semin Perinatol.* 2003;27(2):152-9.
 12. Smith-bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD, Abnormali H, Page P. Second-Trimester Ultrasound to Detect Fetuses With Down Syndrome. *JAMA.* 2001;285(8):1044-1055.
 13. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(4):231-7.
 14. Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP. Sequential and contingent prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2006;26(April):769-777.
-

15. Wald NJ, Rodeck, C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L MA. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Heal Technol Assess.* 2003;7(11).
16. Comstock CH, Bukowski R, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Dukes K, Ph D, Bianchi DW, Rudnicka AR, Hackshaw AK, Sc M, Lambert-messerlian G, Wald NJ, Alton MED. First-Trimester or Secon-Trimester Screening, or both for Down's Syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2001-2011.
17. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol.* 2007;109(1):217-27.
18. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350(9076):485-7.
19. Chiu RWK, Lo YMD. Noninvasive prenatal diagnosis empowered by high-throughput sequencing. *Prenat Diagn.* 2012;32(4):401-6.
20. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaidis KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(1):34-40.

21. Breathnach FM, Fleming ANN, Malone FD. The Second Trimester Genetic Sonogram. *Am J Med Genet part C (Seminars Med Genet)*. 2007;145C:62-72.
 22. MacLachlan N, Iskaros J, Chitty L. Ultrasound markers of fetal chromosomal abnormality: a survey of policies and practices in UK maternity ultrasound departments. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;15(5):387-90.
 23. Nyberg D a, Souter VL. Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol*. 2003;27(2):130-44.
 24. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(4):313-21.
 25. Lau TK, Evans MI. Second-trimester sonographic soft markers: what can we learn from the experience of first-trimester nuchal translucency screening? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):123-5.
 26. Bahado-Singh RO, Oz U a, Mendilcioglu I, Mahoney MJ. The mid-trimester genetic sonogram. *Semin Perinatol*. 2005;29(4):209-14.
 27. Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The incorporation of maternal age into the sonographic scoring index for the detection at 14-20 weeks of fetuses with Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997;10(5):321-4.
 28. Nyberg D a, Luthy D a, Resta RG, Nyberg BC, Williams M a. Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second
-

- trimester: description of the method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(1):8-14.
29. Bahado-Singh RO, Tan a, Deren O, Hunter D, Copel J, Mahoney MJ. Risk of Down syndrome and any clinically significant chromosome defect in pregnancies with abnormal triple-screen and normal targeted ultrasonographic results. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(4 Pt 1):824-9.
30. Sohl BD, Scioscia a L, Budorick NE, Moore TR. Utility of minor ultrasonographic markers in the prediction of abnormal fetal karyotype at a prenatal diagnostic center. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(4):898-903.
31. Wax JR, Guilbert J, Mather J, Chen C, Royer D, Steinfeld JD, Ingardia CJ. Efficacy of community-based second trimester genetic ultrasonography in detecting the chromosomally abnormal fetus. *J Ultrasound Med.* 2000;19(10):689-94.
32. Devore GR RM. Combined Use of Genetic Sonography and Maternal Serum Triple-Marker Screening. An effective method for increasing the detection of trisomy 21 in women younger than 35 years. *J Ultrasound Med.* 2001;20:645-654.
33. Benn P a, Kaminsky LM, Ying J, Borgida AF, Egan JFX. Combined second-trimester biochemical and ultrasound screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2002;100(6):1168-76.
-

34. Bahado-Singh RO, Mendilcioglu I, Rowther M, Choi S-J, Oz U, Yousefi NF, Mahoney MJ. Early genetic sonogram for down syndrome detection. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1235-1238.
 35. Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, Debra L, Knuppel RA. TRANSACTIONS OF THE NINETEENTH ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE — CONTINUED Indication-specific accuracy of second-trimester genetic ultrasonography for the detection of trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5):1045-1048.
 36. Verdin SM, Economides DL. The role of ultrasonographic markers for trisomy 21 in women with positive serum biochemistry. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(1):63-7.
 37. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Guzman ER, Smulian JC, Knuppel RA. The use of second-trimester genetic sonogram in guiding clinical management of patients at increased risk for fetal trisomy 21. *Obstet Gynecol.* 1996;87(6):948-52.
 38. Anderson NG, Luehr B, Ng R. Normal obstetric ultrasound reduces the risk of Down syndrome in fetuses of older mothers. *Australas Radiol.* 2006;50(5):429-34.
 39. Pinette MG, Garrett J, Salvo A, Blackstone J, Pinette SG, Boutin N, Cartin A. Normal midtrimester (17-20 weeks) genetic sonogram decreases
-

- amniocentesis rate in a high-risk population. *J Ultrasound Med.* 2001;20(6):639-44.
40. Messerlian G PG. Overview of prenatal screening and diagnosis of Down syndrome. Available at: http://uptodate.sescam.csinet.es/contents/overview-of-prenatal-screening-and-diagnosis-of-down-syndrome?source=search_result&search=Overview+of+prenatal+screening+and+diagnosis+of+Down+syndrome.&selectedTitle=1~150.
41. Sonek JD, Cicero S, Neiger R, Nicolaidis KH. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(5):1219-30.
42. Odibo AO, Sehdev HM, Gerkowicz S, Stamilio DM, Macones G a. Comparison of the efficiency of second-trimester nasal bone hypoplasia and increased nuchal fold in Down syndrome screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):281.e1-5.
43. Odibo AO, Sehdev HM, Sproat L, Parra C, Odibo L, Dunn L, Macones GA. Evaluating the Efficiency of Using Second-Trimester Nasal Bone Hypoplasia as a Single or a Combined Marker for Fetal Aneuploidy. *J Ultrasound Med.* 2006;25:437-441.
44. Geipel A, Willruth A, Vieten J, Gembruch U, Berg C. Nuchal fold thickness , nasal bone absence or hypoplasia , ductus venosus reversed flow and tricuspid valve regurgitation in screening for trisomies 21 , 18 and 13 in the
-

- early second trimester. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2010;35(September 2009):535-539.
45. Zhong Y, Longman R, Bradshaw R, Odibo AO. The genetic sonogram: comparing the use of likelihood ratios versus logistic regression coefficients for Down syndrome screening. *J Ultrasound Med.* 2011;30(4):463-9.
46. Olson LE, Roper RJ, Baxter LL, Carlson EJ, Epstein CJ, Reeves RH. Down syndrome mouse models Ts65Dn, Ts1Cje, and Ms1Cje/Ts65Dn exhibit variable severity of cerebellar phenotypes. *Dev Dyn.* 2004;230(3):581-9.
47. Wang E, Chen C, Glimco E, Grobman W. The performance of second trimester long bone ratios for Down syndrome screening is influenced by gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(7):642-5.
48. Kalelioğlu IH. Humerus length measurement in Down syndrome screening. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2007;34(2):93-5.
49. Sooklim R, Manotaya S. Fetal facial sonographic markers for second trimester Down syndrome screening in a Thai population. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;111(2):144-7.
50. Bottalico JN, Chen X, Tartaglia M, Rosario B, Yarabothu D, Nelson L. Second-trimester genetic sonogram for detection of fetal chromosomal abnormalities in a community-based antenatal testing unit. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(2):161-8.
-

51. Schluter PJ, Pritchard G. Mid trimester sonographic findings for the prediction of Down syndrome in a sonographically screened population. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):10-6.
52. Towner D, Gerscovich EO, Chiong BB, Rhee-Morris L, McGahan JP. Comparison of single versus multiple echogenic foci in the fetal heart regarding risk of aneuploidy. *J Ultrasound Med.* 2010;29(7):1061-7.
53. Benacerraf, Nadel B. Identification of second-trimester fetuses with Autosomal Trisomy by Use of a Sonographic Scoring index. *Radiology.* 1994;193(1):135-140.
54. DeVore GR, Alfi O. The use of color Doppler ultrasound to identify fetuses at increased risk for trisomy 21: an alternative for high-risk patients who decline genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 1995;85(3):378-86.
55. Bahado-Singh R, Deren O, Oz U, Tan a, Hunter D, Copel J, Mahoney MJ. An alternative for women initially declining genetic amniocentesis: individual Down syndrome odds on the basis of maternal age and multiple ultrasonographic markers. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(2):514-9.
56. Vergani P, Locatelli A, Piccoli MG, Ceruti P, Mariani E, Pezzullo JC, Ghidini A. Best second trimester sonographic markers for the detection of trisomy 21. *J Ultrasound Med.* 1999;18(7):469-73.

57. Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, Day-Salvatore DL, Knuppel RA. Indication-specific accuracy of second-trimester genetic ultrasonography for the detection of trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5 Pt 1):1045-8.
58. Miguelez J, De Lourdes Brizot M, Liao a W, De Carvalho MHB, Zugaib M. Second-trimester soft markers: relation to first-trimester nuchal translucency in unaffected pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(3):274-8.
59. Definición de translucencia nuchal. Available at: <http://www.fetaltest.com/cgi-bin/ftestcurso.cgi?NUM=23>.
60. Benacerraf BR, Frigoletto FD. Soft tissue nuchal fold in the second-trimester fetus: standards for normal measurements compared with those in Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(5):1146-9.
61. Wax JR, Royer D, Mather J, Chen C, Aponte-García a, Steinfeld JD, Ingardia CJ. A preliminary study of sonographic grading of fetal intracardiac echogenic foci: feasibility, reliability and association with aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(2):123-7.
62. Petrikovsky BM, Challenger M, Wyse LJ. Natural history of echogenic foci within ventricles of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(2):92-94.
63. Carriço A, Matias A, Areias JC. How important is a cardiac echogenic focus in a routine fetal examination? *Rev Port Cardiol.* 2004;23(3):459-61.

64. Arda S, Sayân NC, Varol FG. Isolated fetal intracardiac hyperechogenic focus associated with neonatal outcome and triple test results. *Arch Gynecol Obs.* 2007;276:481-485.
 65. Bethune M. Management options for echogenic intracardiac focus and choroid plexus cysts: a review including Australian Association of Obstetrical and Gynaecological Ultrasonologists consensus statement. *Australas Radiol.* 2007;51(4):324-9.
 66. Strocker AM, Snijders RJ, Carlson DE, Greene N, Gregory KD, Walla CA, Platt LD. Fetal echogenic bowel: parameters to be considered in differential diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(6):519-23.
 67. Sepulveda W, Sebire NJ. Fetal echogenic bowel: a complex scenario. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(6):510-4.
 68. Fakhry J, Reiser M, Shapiro LR, Schechter A, Pait LP, Glennon A. Increased echogenicity in the lower fetal abdomen: a common normal variant in the second trimester. *J Ultrasound Med.* 1986;5(9):489-92.
 69. Manco LG, Nunan FA, Sohnen H, Jacobs EJ. Fetal small bowel simulating an abdominal mass at sonography. *J Clin Ultrasound.* 1986;14(5):404-7.
 70. Boué A, Muller F, Nezelof C, Oury JF, Duchatel F, Dumez Y, Aubry MC, Boué J. Prenatal diagnosis in 200 pregnancies with a 1-in-4 risk of cystic fibrosis. *Hum Genet.* 1986;74(3):288-97.
-

-
71. Papp Z, Tóth Z, Szabó M, Szeifert GT. Early prenatal diagnosis of cystic fibrosis by ultrasound. *Clin Genet.* 1985;28(4):356-8.
 72. Scioscia AL, Pretorius DH, Budorick NE, Cahill TC, Axelrod FT, Leopold GR. Second-trimester echogenic bowel and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4 Pt 1):889-94.
 73. Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Mahony BS, Hirsch JH. Prenatal sonographic findings of Down syndrome: review of 94 cases. *Obstet Gynecol.* 1990;76(3 Pt 1):370-7.
 74. Hill LM, Fries J, Hecker J, Grzybek P. Second-trimester echogenic small bowel: an increased risk for adverse perinatal outcome. *Prenat Diagn.* 1994;14(9):845-50.
 75. Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG, Mahony BS, Hickok DE, Luthy DA. Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. *Radiology.* 1993;188(2):527-31.
 76. Sepulveda W, Hollingsworth J, Bower S, Vaughan JI, Fisk NM. Fetal hyperechogenic bowel following intra-amniotic bleeding. *Obstet Gynecol.* 1994;83(6):947-50.
 77. Sepulveda W, Nicolaidis P, Mai AM, Hassan J, Fisk NM. Is isolated second-trimester hyperechogenic bowel a predictor of suboptimal fetal growth? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7(2):104-7.
-

78. Muller F, Dommergues M, Aubry MC, Simon-Bouy B, Gautier E, Oury JF, Narcy F. Hyperechogenic fetal bowel: an ultrasonographic marker for adverse fetal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):508-13.
 79. Keeling JW, Hansen BF, Kjaer I. Pattern of malformations in the axial skeleton in human trisomy 21 fetuses. *Am J Med Genet.* 1997;68(4):466-71.
 80. Cusick W, Provenzano J, Sullivan CA, Gallousis FM, Rodis JF. Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 weeks' gestation: a prospective study. *J Ultrasound Med.* 2004;23(10):1327-33.
 81. Tran LT, Carr DB, Mitsumori LM, Uhrich SB, Shields LE. Second-trimester biparietal diameter/nasal bone length ratio is an independent predictor of trisomy 21. *J Ultrasound Med.* 2005;24(6):805-10.
 82. Sonek JD, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(1):139-41.
 83. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet.* 2001;358(9294):1665-7.
 84. Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Prenat Diagn.* 2003;23(6):496-500.
-

85. Vintzileos, A, Walters C YL. Absent nasal bone in the prenatal detection of fetuses with trisomy 21 in a high-risk population. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5):905-908.
 86. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med.* 2002;21(12):1387-1394.
 87. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaidis KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(1):15-8.
 88. Gianferrari E a, Benn P a, Dries L, Brault K, Egan JFX, Zelop CM. Absent or shortened nasal bone length and the detection of Down Syndrome in second-trimester fetuses. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):371-5.
 89. Cusick W, Shevell T, Duchan LS, Lupinacci C a, Terranova J, Crombleholme WR. 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(3):271-4.
 90. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C, Viora E. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(1):36-9.
-

91. Odibo AO, Sehdev HM, Dunn L, McDonald R, Macones G a. The association between fetal nasal bone hypoplasia and aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2004;104(6):1229-33.
 92. Hung J-H, Fu CY, Chen C-Y, Chao K-C, Hung J. Fetal nasal bone length and Down syndrome during the second trimester in a Chinese population. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(4):518-523.
 93. Viora E, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Masturzo B, Martiny G, Campogrande M. Fetal nasal bone and trisomy 21 in the second trimester. *Prenat Diagn.* 2005;25(6):511-5.
 94. Babcook CJ, Silvera M, Drake C, Levine D. Effect of maternal hydration on mild fetal pyelectasis. *J Ultrasound Med.* 1998;17(9):539-44; quiz 545-6.
 95. Robinson JN, Tice K, Kolm P, Abuhamad AZ. Effect of maternal hydration on fetal renal pyelectasis. *Obstet Gynecol.* 1998;92(1):137-41.
 96. Graif M, Kessler A, Hart S, Daitzchman M, Mashiach S, Boichis H, Itzchak Y. Renal pyelectasis in pregnancy: correlative evaluation of fetal and maternal collecting systems. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(5):1304-6.
 97. Allen KS, Arger PH, Mennuti M, Coleman BG, Mintz MC, Fishman M. Effects of maternal hydration on fetal renal pyelectasis. *Radiology.* 1987;163(3):807-9.
 98. Hoddick WK, Filly RA, Mahony BS, Callen PW. Minimal fetal renal pyelectasis. *J Ultrasound Med.* 1985;4(2):85-9.
-

99. Coco C, Jeanty P. Isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 1):732-8.
 100. Havutcu AE, Nikolopoulos G, Adinkra P, Lamont RF. The association between fetal pyelectasis on second trimester ultrasound scan and aneuploidy among 25,586 low risk unselected women. *Prenat Diagn.* 2002;22(13):1201-6.
 101. Langer B. Pyélectasie. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2003;32(4):293-9.
 102. Chudleigh T. Mild pyelectasis. *Prenat Diagn.* 2001;21(11):936-41.
 103. Bobrowski RA, Levin RB, Lauria MR, Treadwell MC, Gonik B, Bottoms SF. In utero progression of isolated renal pelvis dilation. *Am J Perinatol.* 1997;14(7):423-6.
 104. Persutte WH, Koyle M, Lenke RR, Klas J, Ryan C, Hobbins JC. Mild pyelectasis ascertained with prenatal ultrasonography is pediatrically significant. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10(1):12-8.
 105. Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, Harlow BL, Frigoletto FD. Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 1990;76(1):58-60.
 106. Corteville JE, Dicke JM, Crane JP. Fetal pyelectasis and Down syndrome: is genetic amniocentesis warranted? *Obstet Gynecol.* 1992;79(5 (Pt 1)):770-2.
-

107. Seeds JW. Borderline genitourinary tract abnormalities. *Semin Ultrasound CT MR*. 1998;19(4):347-54.
 108. Vintzileos a M, Egan JF. Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(3):837-44.
 109. Vintzileos AM, Campbell WA, Guzman ER, Smulian JC, McLean DA, Ananth C V. Second-trimester ultrasound markers for detection of trisomy 21: which markers are best? *Obstet Gynecol*. 1997;89(6):941-4.
 110. Degani S, Leibovitz Z, Shapiro I, Gonen R, Ohel G. Fetal pyelectasis in consecutive pregnancies: a possible genetic predisposition. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997;10(1):19-21.
 111. Stempfle N, Hutten Y, Fredouille C, Brisse H, Nessmann C. Skeletal abnormalities in fetuses with Down's syndrome: a radiographic post-mortem study. *Pediatr Radiol*. 1999;29(9):682-8.
 112. Benacerraf BR, Neuberger D, Frigoletto FD. Humeral shortening in second-trimester fetuses with Down syndrome. *Obstet Gynecol*. 1991;77(2):223-7.
 113. Grangjean H, Sarramon M-F. Femur/foot length ratio for detection of down syndrome: Results of a multicenter prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(1):16-19.
 114. Peters MT, Lockwood CJ, Miller WA. The efficacy of fetal sonographic biometry in Down syndrome screening. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(2):297-300.
-

115. Rodis JF, Vintzileos AM, Fleming AD, Ciarleglio L, Nardi DA, Feeney L, Scorza WE, Campbell WA, Ingardia C. Comparison of humerus length with femur length in fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 Pt 1):1051-6.
116. FitzSimmons J, Droste S, Shepard TH, Pascoe-Mason J, Chinn A, Mack LA. Long-bone growth in fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(5):1174-7.
117. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD. Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. *N Engl J Med.* 1987;317(22):1371-6.
118. Perrella R, Duerinckx AJ, Grant EG, Tessler F, Tabsh K, Crandall BF. Second-trimester sonographic diagnosis of Down syndrome: role of femur-length shortening and nuchal-fold thickening. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;151(5):981-5.
119. Tannirandorn Y, Manotaya S, Uerpairojkit B, Tanawattanacharoen S, Wacharaprechanont T, Charoenvidhya D. Evaluation of fetal femur length to detect Down syndrome in a Thai population. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;73(2):117-23.
120. Biagiotti R, Periti E, Cariati E, Nannini R. Echographic measuring of the length of the fetal femur in the screening for Down syndrome. *Minerva Ginecol.* 1992;44(12):609-12.
-

121. Campbell WA, Vintzileos AM, Rodis JF, Ciarleglio L, Craffey A. Efficacy of the biparietal diameter/femur length ratio to detect Down syndrome in patients with an abnormal biochemical screen. *Fetal Diagn Ther.* 1994;9(3):175-82.
122. Grist TM, Fuller RW, Albiez KL, Bowie JD. Femur length in the US prediction of trisomy 21 and other chromosomal abnormalities. *Radiology.* 1990;174(3 Pt 1):837-9.
123. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. Fetal body ratios in second trimester: a useful tool for identifying chromosomal abnormalities? *J Ultrasound Med.* 1992;11(2):81-5.
124. Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Williams MA. Humerus and femur length shortening in the detection of Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(2):534-8.
125. Biagiotti R, Periti E, Cariati E. Humerus and femur length in fetuses with Down syndrome. *Prenat Diagn.* 1994;14(6):429-34.
126. Bahado-Singh RO, Oz a U, Kovanci E, Deren O, Copel J, Baumgarten a, Mahoney J. New Down syndrome screening algorithm: ultrasonographic biometry and multiple serum markers combined with maternal age. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(6 Pt 1):1627-31.

127. Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, McLean DA, Ananth C V. Choice of second-trimester genetic sonogram for detection of trisomy 21. *Obstet Gynecol.* 1997;90(2):187-90.
128. Gray DL, Dicke JM, Dickerson R, McCourt C, Odibo AO. Reevaluating humeral length for the detection of fetal trisomy 21. *J Ultrasound Med.* 2009;28(10):1325-30.
129. Owen J, Wenstrom KD, Hardin JM, Boots LR, Hsu CC, Cospers PC, DuBard MB. The utility of fetal biometry as an adjunct to the multiple-marker screening test for Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(4):1041-6.
130. Lockwood C, Benacerraf B, Krinsky A, Blakemore K, Belanger K, Mahoney M, Hobbins J. A sonographic screening method for Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(4 Pt 1):803-8.
131. Benacerraf BR. Sonographic findings associated with fetal aneuploidy. Available at: http://uptodate.sescam.csinet.es/contents/sonographic-findings-associated-with-fetal-aneuploidy?source=search_result&search=sonographic+findings+asociated+fetal+aneuploidy&selectedTitle=1~150.
132. Bromley B, Lieberman E BB. The incorporation of maternal age into the sonographic scoring index for the detection at 14-20 weeks of fetuses with Down's syndrome. *Ultrasound Obs Gynecol.* 1997;10:321-324.
-

133. Bahado-Singh RO, Oz a U, Gomez K, Hunter D, Copel J, Baumgarten a, Mahoney MJ. Combined ultrasound biometry, serum markers and age for Down syndrome risk estimation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(3):199-204.
134. Fahey T and van der Lei J. The Evidence Base of clinical diagnosis. Theory and methods of diagnostic research. In: Knottnerus, JA; Buntinx F, ed. *BMJ books.* Wiley-Blackwell; 2009:213-236.
135. Garg AX, Adhikari NKJ, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, Sam J, Haynes RB. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA.* 2005;293(10):1223-38.
136. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, Kosinski P, Nicolaidis KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(3):247-61.
137. Leeflang MMG, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PMM. Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. *Ann Intern Med.* 2010;149(12):889-897.
138. Urrútia G BX. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin.* 2010;135(11):507-511.

139. Haynes RB, Wilczynski NL. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of diagnosis from Medline: analytical survey. *BMJ*. 2004;328(7447):1040.
140. Wilczynski NL, Haynes RB. EMBASE search strategies for identifying methodologically sound diagnostic studies for use by clinicians and researchers. *BMC Med*. 2005;3:7.
141. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB, Ramkissoonsingh R. Developing optimal search strategies for detecting sound clinical prediction studies in MEDLINE. *AMIA Annu Symp Proc*. 2003:728-32.
142. Holland JL, Wilczynski NL, Haynes RB. Optimal search strategies for identifying sound clinical prediction studies in EMBASE. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2005;5:11.
143. Buntinx F, Aergeerts B MP. Guidelines for conducting systematic reviews of studies evaluating the accuracy of diagnostic tests. In: Books B, ed. *The Evidence Base of Clinical Diagnosis*. Second edi. Oxford; 2009:180-212.
144. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol*. 2006;6:31.

145. Benacerraf BR, Cnann A, Gelman R, Laboda LA, Frigoletto FD. Can sonographers reliably identify anatomic features associated with Down syndrome in fetuses? *Radiology*. 1989;173(2):377-80.
146. Ginsberg N, Cadkin A, Pergament E, Verlinsky Y. Ultrasonographic detection of the second-trimester fetus with trisomy 18 and trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(4 Pt 1):1186-90.
147. Crane JP, Gray DL. Sonographically measured nuchal skinfold thickness as a screening tool for Down syndrome: results of a prospective clinical trial. *Obstet Gynecol*. 1991;77(4):533-6.
148. Lockwood CJ, Lynch L, Ghidini A, Lapinski R, Berkowitz G, Thayer B, Miller WA. The effect of fetal gender on the prediction of Down syndrome by means of maternal serum alpha-fetoprotein and ultrasonographic parameters. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(5):1190-7.
149. Itoh H, Ihara Y, Sagawa N, Mori T, Natsuyama E. Nuchal-fold thickening in Down syndrome fetuses: transient appearance and spontaneous resolution in the second trimester. *J Perinat Med*. 1993;21(2):139-45.
150. Gray DL, Crane JP. Optimal nuchal skin-fold thresholds based on gestational age for prenatal detection of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(5):1282-6.
-

151. Donnenfeld AE, Carlson DE, Palomaki GE, Librizzi RJ, Weiner S, Platt LD. Prospective multicenter study of second-trimester nuchal skinfold thickness in unaffected and Down syndrome pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1994;84(5):844-7.
152. Seoud MA, Alley DC, Smith DL, Levy DL. Prenatal sonographic findings in trisomy 13, 18, 21 and 22. A review of 46 cases. *J Reprod Med.* 1994;39(10):781-7.
153. Nyberg D a, Luthy D a, Cheng EY, Sheley RC, Resta RG, Williams M a. Role of prenatal ultrasonography in women with positive screen for Down syndrome on the basis of maternal serum markers. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1030-5.
154. Grandjean H, Sarramon MF. Sonographic measurement of nuchal skinfold thickness for detection of Down syndrome in the second-trimester fetus: a multicenter prospective study. The AFDPHE Study Group. Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. *Obstet Gynecol.* 1995;85(1):103-6.
155. Bahado-Singh RO, Goldstein I, Uerpaiojkit B, Copel JA, Mahoney MJ, Baumgarten A. Normal nuchal thickness in the midtrimester indicates reduced risk of Down syndrome in pregnancies with abnormal triple-screen results. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1106-10.
-

156. Bahado-Singh RO, Deren O, Tan a, D'Ancona RL, Hunter D, Copel J a, Mahoney MJ. Ultrasonographically adjusted midtrimester risk of trisomy 21 and significant chromosomal defects in advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(6):1563-8.
157. Borrell a, Costa D, Martinez JM, Delgado RD, Casals E, Ojuel J, Fortuny a. Early midtrimester fetal nuchal thickness: effectiveness as a marker of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1):45-9.
158. Lefebvre G, Vauthier-Brouzes D, Choukroun JB, Sebah E, Bernard M, Brochet C, Lesourd S, Darbois Y. [Evaluation of the association of a serum marker and second trimester ultrasonography for the screening of trisomy 21 in women of less than 38 years. Prospective study of 5,163 patients]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1998;27(6):599-604.
159. Deren O, Mahoney MJ, Copel J a, Bahado-Singh RO. Subtle ultrasonographic anomalies: do they improve the Down syndrome detection rate? *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(3):441-5.
160. Bromley B, Shipp T, Benacerraf BR. Genetic sonogram scoring index: accuracy and clinical utility. *J Ultrasound Med.* 1999;18(8):523-8; quiz 529-30.
161. Tannirandorn Y, Manotaya S, Uerpairojkit B, Tanawattanacharoen S, Charoenvidhya D, Phaosavasdi S. Cut-off criteria for second-trimester nuchal skinfold thickness for prenatal detection of Down syndrome in a Thai population. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;65(2):137-41.
-

-
162. DeVore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(2):133-41.
163. Locatelli a, Piccoli MG, Vergani P, Mariani E, Ghidini a, Mariani S, Pezzullo JC. Critical appraisal of the use of nuchal fold thickness measurements for the prediction of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1 Pt 1):192-7.
164. Viora E, Errante G, Bastonero S, Sciarrone a, Campogrande M. Minor sonographic signs of trisomy 21 at 15-20 weeks' gestation in fetuses born without malformations: a prospective study. *Prenat Diagn.* 2001;21(13):1163-6.
165. Nyberg D a, Souter VL, El-Bastawissi a, Young S, Luthardt F, Luthy D a. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2001;20(10):1053-63.
166. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med.* 2002;21(10):1087-96; quiz 1097-8.
167. Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, Yeo L, Scorza WE, Knuppel R a. Second-trimester genetic sonography in patients with advanced maternal age and normal triple screen. *Obstet Gynecol.* 2002;99(6):993-5.
168. Weisz B, Pandya PP, David AL, Huttly W, Jones P, Rodeck CH. Ultrasound findings after screening for Down syndrome using the integrated test. *Obstet Gynecol.* 2007;109(5):1046-52.
-

169. Vergani P, Ghidini A, Weiner S, Locatelli A, Pozzi E, Biffi A. Risk assessment for Down syndrome with genetic sonogram in women at risk. *Prenat Diagn.* 2008;28:1144-1148.
170. Bromley B, Lieberman E, Laboda L BB. Echogenic intracardiac Focus: A Sonographic Sign for Fetal Down Syndrome. *Obstet Gynecol.* 1995;86:998-1001.
171. Manning JE, Ragavendra N, Sayre J, Laifer-Narin S, Melany M, Grant E, Crandall F. Significance of Fetal Intracardiac Echogenic Foci in Relation to Trisomy 21: A Prospective Sonographic Study of High-Risk Pregnant Women. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(4):1083-1084.
172. Winter TC, Anderson AM, Cheng EY, Komarniski CA, Souter VL, Uhrich SB, Nyberg DA. Echogenic intracardiac focus in 2nd-trimester fetuses with trisomy 21: usefulness as a US marker. *Radiology.* 2000;216(2):450-6.
173. Verdin SM, Whitlow BJ, Lazanakis M, Kadir R a, Chatzipapas I, Economides DL. Ultrasonographic markers for chromosomal abnormalities in women with negative nuchal translucency and second trimester maternal serum biochemistry. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):402-6.
174. Huggon IC, Cook a C, Simpson JM, Smeeton NC, Sharland GK. Isolated echogenic foci in the fetal heart as marker of chromosomal abnormality. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(1):11-6.
-

175. Prefumo F, Presti F, Mavrides E, Sanusi a F, Bland JM, Campbell S, Carvalho JS. Isolated echogenic foci in the fetal heart: do they increase the risk of trisomy 21 in a population previously screened by nuchal translucency? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(2):126-30.
176. Anderson N, Jyoti R. Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the mid-trimester sonogram in women younger than 35 years. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(4):354-8.
177. Lamont RF, Havutcu E, Salgia S, Adinkra P, Nicholl R. The association between isolated fetal echogenic cardiac foci on second-trimester ultrasound scan and trisomy 21 in low-risk unselected women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(4):346-51.
178. Coco C, Jeanty P, Jeanty C. An isolated echogenic heart focus is not an indication for amniocentesis in 12,672 unselected patients. *J Ultrasound Med.* 2004;23(4):489-96.
179. Tran SH, Caughey a B, Norton ME. Ethnic variation in the prevalence of echogenic intracardiac foci and the association with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(2):158-61.
180. Shanks AL, Odibo AO, Gray DL. Echogenic intracardiac foci: associated with increased risk for fetal trisomy 21 or not? *J Ultrasound Med.* 2009;28(12):1639-43.
-

181. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, Porter TF, Cuckle HS, Fuchs K, Sullivan L, Comstock CH, Saade GR, Eddleman K, Gross S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Bianchi DW, D'Alton ME. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1189-96.
182. Huang S-Y, Shaw S-W, Cheuh H-Y, Cheng P-J. Intracardiac echogenic focus and trisomy 21 in a population previously evaluated by first-trimester combined screening. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(8):1017-23.
183. Tran LT, Carr DB, Mitsumori LM, Uhrich SB, Shields LE. Diameter / Nasal Bone Length Ratio Is an Independent Predictor of Trisomy 21. *J Ultrasound Med.* 2005;24:805-810.
184. Gámez F, Ferreiro P, Salmeán JM. Ultrasonographic measurement of fetal nasal bone in a low-risk population at 19-22 gestational weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(2):152-3.
185. Lee W, Devore GR, Comstock CH, Kalache KD, Mcnie B, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Treadwell MC, Johnson A, Huang R, Romero R. Nasal Bone Evaluation in Fetuses with Down Syndrome during the second and third trimesters of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2003;22:55-60.
186. Naraphut B, Uerpairojkit B, Chaithongwatthana S, Tannirandorn Y, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, Charoenvidhya D. Nasal bone
-

- hypoplasia in trisomy 21 at 15 to 24 weeks' gestation in A high risk Thai population. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(7):911-7.
187. Odibo AO, Sehdev HM, Stamilio DM, Cahill A, Dunn L, Macones G a. Defining nasal bone hypoplasia in second-trimester Down syndrome screening: does the use of multiples of the median improve screening efficacy? *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):361.e1-4.
188. Odibo AO, Schoenborn JA, Haas K, Macones GA. Does the combination of fronto-maxillary facial angle and nasal bone evaluation improve the detection of Down syndrome in the second trimester? *Prenat Diagn.* 2009;29(April):947-951.
189. Vintzileos AM, Egan JF, Smulian JC, Campbell WA, Guzman ER, Rodis JF. Adjusting the risk for trisomy 21 by a simple ultrasound method using fetal long-bone biometry. *Obstet Gynecol.* 1996;87(6):953-8.
190. Carbone JF, Tuuli MG, Dicke JM, Macones GA, Odibo AO. Revisiting the risk for aneuploidy in fetuses with isolated pyelectasis. *Prenat Diagn.* 2011;31(6):566-70.
191. Brumfield CG, Hauth JC, Cloud GA, Davis RO, Henson B V, Cospers P. Sonographic measurements and ratios in fetuses with Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 1989;73(4):644-6.
-

192. LaFollette L, Filly RA, Anderson R, Golbus MS. Fetal femur length to detect trisomy 21. A reappraisal. *J Ultrasound Med.* 1989;8(12):657-60.
 193. Hill LM, Guzick D, Belfar HL, Hixson J, Rivello D, Rusnak J. The current role of sonography in the detection of Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 1989;74(4):620-3.
 194. Shah YG, Eckl CJ, Stinson SK, Woods JR. Biparietal diameter/femur length ratio, cephalic index, and femur length measurements: not reliable screening techniques for Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 1990;75(2):186-8.
 195. Nyberg DA, Resta RG, Hickok DE, Hollenbach KA, Luthy DA, Mahony BS. Femur length shortening in the detection of Down syndrome: is prenatal screening feasible? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(5):1247-52.
 196. Marquette GP, Boucher M, Desrochers M, Dallaire L. Screening for trisomy 21 with ultrasonographic determination of biparietal diameter/femur length ratio. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(5 Pt 1):1604-5.
 197. Twining P, Whalley DR, Lewin E, Foulkes K. Is a short femur length a useful ultrasound marker for Down's syndrome? *Br J Radiol.* 1991;64(767):990-2.
 198. Rotmensch S, Luo JS, Liberati M, Belanger K, Mahoney MJ, Hobbins JC. Fetal humeral length to detect Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(5):1330-4.
-

199. Johnson MP, Barr M, Treadwell MC, Michaelson J, Isada NB, Pryde PG, Dombrowski MP, Cotton DB, Evans MI. Fetal leg and femur/foot length ratio: a marker for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(3):557-63.
200. Grandjean H, Sarramon MF. Femur/foot length ratio for detection of Down syndrome: results of a multicenter prospective study. The Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):16-9.
201. Johnson MP, Michaelson JE, Barr M, Treadwell MC, Hume RF, Dombrowski MP, Evans MI. Combining humerus and femur length for improved ultrasonographic identification of pregnancies at increased risk for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(4 Pt 1):1229-35.
202. Tannirandorn Y, Manotaya S, Uerpairojkit B, Tanawattanacharoen S, Wacharaprechanont T, Charoenvithya D. Value of humerus length shortening for prenatal detection of Down syndrome in a Thai population. *J Obstet Gynaecol Res.* 2002;28(2):89-94.
203. Vergani P, Locatelli A, Ghidini A, Mariani E, Strobelt N, Biffi A, Pezzullo JC. Caveats for the use of humerus length in the prediction of fetal Down syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 2003;18(3):190-5.
204. Harper LM, Gray D, Dicke J, Stamilio DM, Macones GA, Odibo AO. Do Race-Specific Definitions of Short Long Bones Improve the Detection of. *J Ultrasound Med.* 2010;29:231-235.
-

205. Benacerraf BR, Neuberg D, Bromley B, Frigoletto FD. Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. *J Ultrasound Med.* 1992;11(9):449-58.
206. Bethune M. Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. *Australas Radiol.* 2007;51(3):218-25.
207. Bromley B, Benacerraf BR. The resolving nuchal fold in second trimester fetuses: not necessarily reassuring. *J Ultrasound Med.* 1995;14(3):253-5.
208. Benacerraf BR, Frigoletto FD, Cramer DW. Down syndrome: sonographic sign for diagnosis in the second-trimester fetus. *Radiology.* 1987;163(3):811-3.
209. Nadel AS, Bromley B, Frigoletto FD, Benacerraf BR. Can the presumed risk of autosomal trisomy be decreased in fetuses of older women following a normal sonogram? *J Ultrasound Med.* 1995;14(4):297-302.
210. Bahado-Singh RO, Oz UA, Kovanci E, Deren O, Feather M, Hsu CD, Copel JA, Mahoney MJ. Gestational age standardized nuchal thickness values for estimating mid-trimester Down's syndrome risk. *J Matern Fetal Med.* 1999;8(2):37-43.

211. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(8):1078-9.
212. Pandya PP, Snijders RJ, Johnson S, Nicolaides KH. Natural history of trisomy 21 fetuses with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(6):381-3.
213. Maymon R, Zimmerman a L, Weinraub Z, Herman a, Cuckle H. Correlation between nuchal translucency and nuchal skin-fold measurements in Down syndrome and unaffected fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(4):501-5.
214. Sotiriadis A, Makrydimas G IJ. Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5):1009-1016.
215. Tennstedt C, Chaoui R, Vogel M, Göldner B, Dietel M. Pathologic correlation of sonographic echogenic foci in the fetal heart. *Prenat Diagn.* 2000;20(4):287-92.
216. How HY, Villafane J, Parihus R SIJ. Small hyperechoic foci of the fetal cardiac ventricle: a benign sonographic finding? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4:205-207.
-

217. Thilaganathan B, Lecturer S, Olawaiye A, Registrar S. Isolated fetal echogenic intracardiac foci or golf balls : is karyotyping for Down ' s syndrome indicated ? *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(December):1294-1297.
218. Levy DW, Mintz MC. The left ventricular echogenic focus: a normal finding. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;150(1):85-6.
219. Rebarber A, Levey K a, Funai E, Monda S, Paidas M. An ethnic predilection for fetal echogenic intracardiac focus identified during targeted midtrimester ultrasound examination: A retrospective review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2004;4(1):12-15.
220. Shipp TD, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The frequency of the detection of fetal echogenic intracardiac foci with respect to maternal race. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(6):460-2.
221. Wax JR, Philput C. Fetal intracardiac echogenic foci: does it matter which ventricle? *J Ultrasound Med.* 1998;17(3):141-4; quiz 145-6.
222. Caspi B, Blickstein I, Appelman Z. The accuracy of the assessment of normal fetal intestinal echogenicity--electro-optical densitometry versus the ultrasonographer's eye. *Gynecol Obstet Invest.* 1992;33(1):26-30.
223. Filly RA. Obstetrical sonography: the best way to terrify a pregnant woman. *J Ultrasound Med.* 2000;19(1):1-5.
-

224. Benacerraf BR. Should sonographic screening for fetal Down syndrome be applied to low risk women? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(6):451-5.
225. Cuckle H, Maymon R. Role of second-trimester ultrasound in screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(3):241-4.
226. Vincoff NS, Callen PW, Smith-Bindman R, Goldstein RB. Effect of ultrasound transducer frequency on the appearance of the fetal bowel. *J Ultrasound Med.* 1999;18(12):799-803; quiz 805-6.
227. Guis F, Ville Y, Vincent Y, Doumerc S, Pons JC, Frydman R. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(5):304-7.
228. Sonek JD, McKenna D, Webb D, Croom C, Nicolaides K. Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):152-5.
229. Maymon R, Levinsohn-Tavor O, Cuckle H, Tovbin Y, Dreazen E, Wiener Y, Herman A. Second trimester ultrasound prenatal thickness combined with nasal bone length: a new method of Down syndrome screening. *Prenat Diagn.* 2005;25(10):906-11.
230. Zelop C, Milewski E, Brault K, Benn P, Borgida AF, Egan JFX. Variation of Fetal Nasal Bone Length in Second-Trimester Fetuses According to Race and Ethnicity. *J Ultrasound Med.* 2005;24:1487-1489.
-

231. Chen M, Lee CP, Leung KY, Hui PW, Tang MHY. Pilot study on the midsecond trimester examination of fetal nasal bone in the Chinese population. *Prenat Diagn.* 2004;24(2):87-91.
232. Orzechowski KM, Berghella V. Isolated fetal pyelectasis and the risk of Down syndrome: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):615-21.
233. Dremsek PA, Gindl K, Voitl P, Strobl R, Hafner E, Geissler W, Hruby W, Sacher M. Renal pyelectasis in fetuses and neonates: diagnostic value of renal pelvis diameter in pre- and postnatal sonographic screening. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168(4):1017-9.
234. Kovac CM, Brown JA, Apodaca CC, Napolitano PG, Pierce B, Patience T, Hume RF, Calhoun BC. Maternal ethnicity and variation of fetal femur length calculations when screening for Down syndrome. *J Ultrasound Med.* 2002;21(7):719-22; quiz 724-5.
235. Shipp TD, Bromley B, Mascola M, Benacerraf B. Variation in fetal femur length with respect to maternal race. *J Ultrasound Med.* 2001;20(2):141-4.
236. Borgida AF, Zelop C, Deroche M, Bolnick A, Egan JFX. Down syndrome screening using race-specific femur length. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):977-9.
-

237. Zelop CM, Borgida AF, Egan JFX. Variation of fetal humeral length in second-trimester fetuses according to race and ethnicity. *J Ultrasound Med.* 2003;22(7):691-3.
238. Mastrobattista JM, Pschirrer ER, Hamrick MA, Glaser AM, Schumacher V, Shirkey BA, Wicklund CAL, Hollier LM. Humerus length evaluation in different ethnic groups. *J Ultrasound Med.* 2004;23(2):227-31.
239. Snijders RJ, Platt LD, Greene N, Carlson D, Krakow D, Gregory K, Bradley K. Femur length and trisomy 21: impact of gestational age on screening efficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(2):142-5.
240. Platt LD, Medearis AL, Carlson DE, Falk RE, DeVore GR, Horenstein J, Walla CA. Screening for Down syndrome with the femur length/biparietal diameter ratio: a new twist of the data. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(1):124-8.
241. Heckerling PS, Verp MS, Hadro TA. Preferences of pregnant women for amniocentesis or chorionic villus sampling for prenatal testing: comparison of patients' choices and those of a decision-analytic model. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1215-28.
242. Kuppermann M, Feeny D, Gates E, Posner SF, Blumberg B, Washington AE. Preferences of women facing a prenatal diagnostic choice: long-term outcomes matter most. *Prenat Diagn.* 1999;19(8):711-6.
-

