



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

*DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y
MEDICINA FÍSICA. FACULTAD DE MEDICINA.*

OPTIMIZACIÓN DEL RENDIMIENTO DEL CRIBADO COMBINADO DE PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN. REEVALUACIÓN DEL RIESGO INTERMEDIO PARA CROMOSOMOPATÍAS.

TRABAJO FIN DE MASTER: Í MÁSTER UNIVERSITARIO DE
CONDICIONANTES GENÉTICOS, NUTRICIONALES Y AMBIENTALES DEL
CRECIMIENTO Y DEL DESARROLLO+

Curso académico: 2011-2012

Investigador: Daniel Gracia Cólera

Tutor: Feliciano J. Ramos Fuentes. Catedrático de Pediatría Depto. Pediatría,
Fac. Medicina, Universidad de Zaragoza.

Línea de investigación: Diagnóstico prenatal de cromosomopatías.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Definición de screening, diagnóstico prenatal y cribado de cromosopatías.

2.2 Antecedentes e Historia.

2.2.1 Cronología

2.2.2 Consejo de Europa

2.3 Diagnóstico dirigido ¿A qué gestantes va dirigido el diagnóstico prenatal de cromosopatías?

2.4 Marcadores para cromosopatías y momentos de implantación

2.4.1 Marcadores bioquímicos

2.4.2 Marcadores ecográficos

2.4.3 Combinación de marcadores bioquímicos y ecográficos

2.5 Metodología para el cribado de aneuploidías

3. OBJETIVOS

3.1 Optimización del cribado combinado del primer trimestre

3.2 Reevaluación del riesgo intermedio

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño de estudio

4.2 Asesoramiento genético

5. RESULTADOS

5.1 Tablas de riesgo

5.2 Resultados del estudio

6. CONCLUSIONES

6.1 Conclusiones generales del cribado combinado del primer trimestre (CCPT)

6.2 Conclusiones generales del estudio

7. BIBLIOGRAFÍA

8. ANEXOS

El Screening Prenatal nos permite aplicar pruebas de cribado para identificar a las gestantes que tienen mayor riesgo de tener un feto con cromosopatías. De entre estas, la trisomía 21 (síndrome de Down) es la más frecuente en recién nacidos.

El objetivo principal de nuestro trabajo ha sido presentar un proyecto de optimización del cribado combinado del primer trimestre (CCPT) para la trisomía 21 y reevaluar a aquellas pacientes con un riesgo intermedio para esta cromosopatía, aplicando el test integrado.

Se incluyen en el proyecto 212 embarazadas a las que habiéndose aplicado el CCPT, el riesgo era \geq a 1/1000. Las pacientes con riesgo $<$ a 1/1000 se consideran como de bajo riesgo. Las pacientes con riesgo \geq a 1/100 se consideran como de alto riesgo. A las pacientes con riesgo comprendido entre 1/101 y 1/1000 se les introduce el término de riesgo intermedio. A estas pacientes, y a las de alto riesgo, se les reevalúa con el test integrado.

En esta serie se registraron 7 casos de trisomía 21, de los cuales 6 fueron detectados por el CCPT y 1 no (tasa de detección del 85,7%). La incorporación del test integrado detectó el caso falso negativo. El 22,3% de los CCPT positivos, con riesgos igual o superior a 1/300, pasaron a riesgos inferiores a 1/300 tras el test integrado.

Este procedimiento ha permitido diagnosticar el 100% de los casos de T21. Aunque sea impensable en series largas, la posibilidad de incorporarlo adaptado a nuestras particularidades, resulta atractiva.

2.1 Screening, diagnóstico prenatal y cribado de cromosomopatías.

Entendemos por **screening o cribado** de población para detección de anomalías o enfermedades, la aplicación sistemática de métodos que permitan seleccionar entre todos los individuos aparentemente sanos, aquéllos con más riesgo de padecerlas.

El **diagnóstico prenatal** engloba a todas aquellas actividades diagnósticas que buscan conocer la existencia de un defecto congénito, que, según la definición dada por la OMS, incluye a toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular, presente al nacer, aunque pueda manifestarse más tarde, externa o interna, familiar o esporádica, heredada o no, única o múltiple.

Í **Cribado Prenatal de Cromosomopatías** es el término que se usa para describir las pruebas de cribado llevadas a cabo para identificar, entre la población general de gestantes aparentemente sanas, aquellas que tienen mayor riesgo de que el feto porte una cromosomopatía, que podría ser reconocida mediante una prueba diagnóstica.

La prevalencia global de anomalías cromosómicas en nacidos es el 0,6, 4-5% de concepciones¹, que en la mayoría son letales en las primeras semanas de gestación. Las cifras globales en España muestran un descenso en la prevalencia de Síndrome de Down en nacidos vivos del 1,49/1.000 en el año 1976 al 1,09/1.000 en el 1988, que es de suponer se deba al impacto de la introducción del diagnóstico prenatal y la interrupción voluntaria de embarazo (IVE). Aproximadamente el 54% de las anomalías cromosómicas se presentaron en gestantes mayores de 35 años. Del total de gestantes con diagnóstico de cromosomopatías, el 56% optaron por IVE¹.

Una aneuploidía es una cromosomopatía caracterizada por un número impar de cromosomas, ya sea por falta de uno (monosomía) o exceso (trisomía).

as, es decir aquellas que no afectan a los cromosomas sexuales, presentan una patología embrionaria muy común, especialmente las de los cromosomas 21,18 y 13, y suponen una causa frecuente de aborto espontáneo del primer y segundo trimestre así como de muerte en el periodo perinatal².

La trisomía 21 o Síndrome de Down (SD) ha sido el objetivo prioritario en el diagnóstico de anomalías cromosómicas fetales, ya que es la aneuploidía más frecuente en nacidos, causa común de retraso mental severo y supervivencia postnatal más prolongada¹.

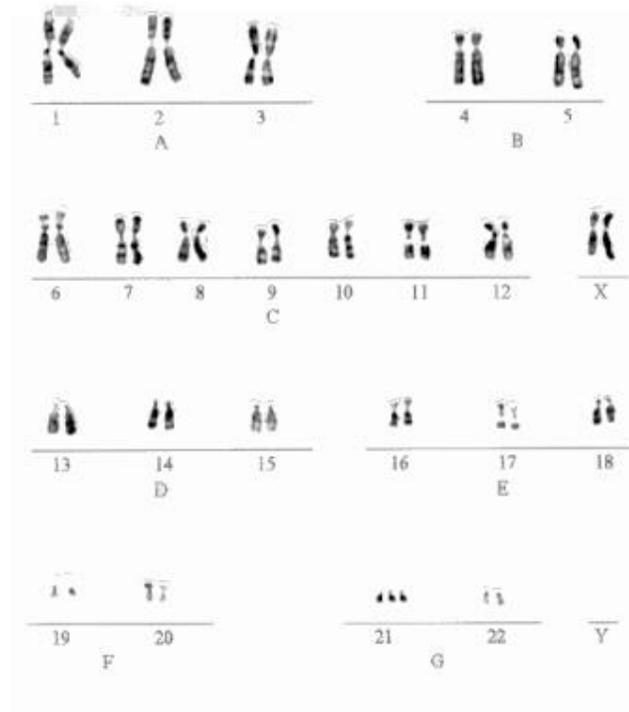


Figura 1: Este cariotipo es un ejemplo del Síndrome de Down, la anomalía numérica más frecuente en recién nacidos. Se caracteriza por un cromosoma 21 extra 47,XX,+21 (en este caso, femenino).

es siempre la más deseable para evitar la aparición de... pero en el caso de la trisomía 21 es poco eficaz ya que únicamente se ha demostrado útil que la madre tenga los hijos antes de los 30 años, el diagnóstico genético pre-implantacional en las embarazadas de alto riesgo, y tal vez la administración de dosis altas de ácido fólico y vitamina B12 en el periodo peri-concepcional, que se está en estudio actualmente.

Cuando no puede recurrirse a la prevención primaria debe plantearse la prevención secundaria que consiste en la detección, lo más precoz posible, de los casos afectos mediante métodos diagnósticos pero, también en el caso de las trisomías, para ponerlas en evidencia se requiere del estudio del cariotipo fetal y, en el momento actual, todas las técnicas útiles para su determinación conllevan un procedimiento invasivo (amniocentesis, biopsia corial, funiculocentesis, etc.) que, aparte de su alto coste, ocasiona un porcentaje no despreciable de pérdidas fetales no deseadas que impide una generalización del procedimiento a todas las embarazadas ².

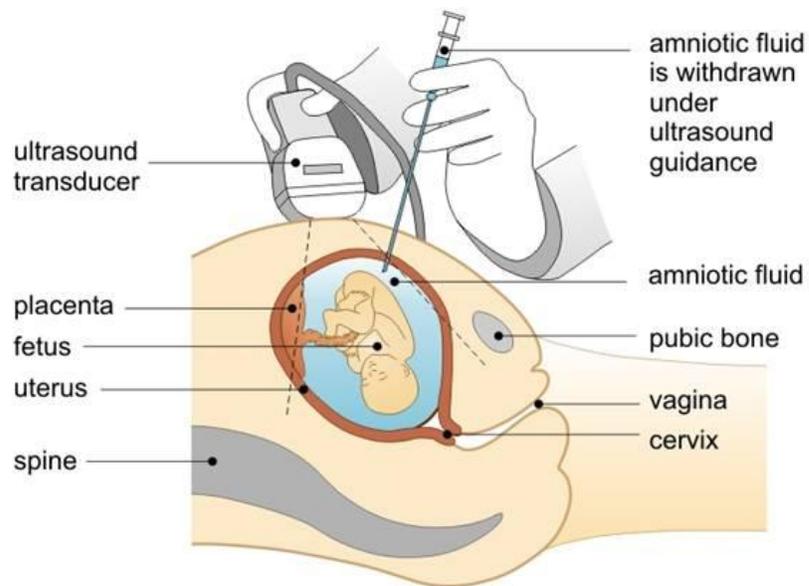


Figura 2: Amniocentesis, prueba invasiva de diagnóstico prenatal en la que se extrae una pequeña cantidad de líquido amniótico que rodea al feto. Se efectúa entre la semana 15 y la 18, y debe ser realizada por un experto, y con la ayuda de un ecógrafo para determinar la posición de la placenta y el feto.

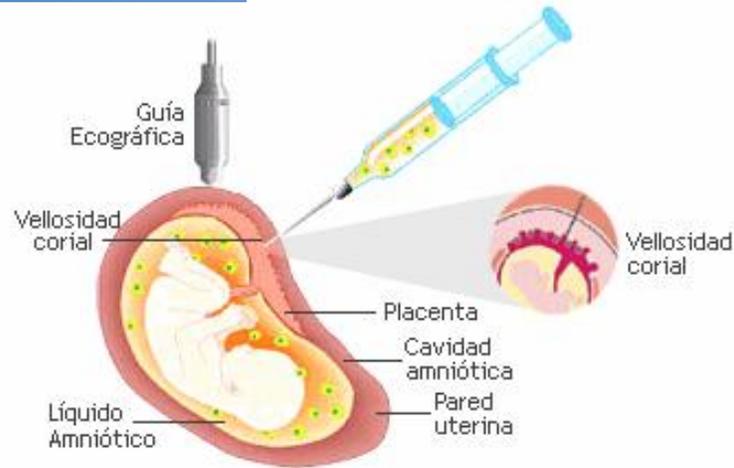


Figura 3: La biopsia corial es un procedimiento diagnóstico invasivo que consiste en la obtención de vellosidades coriales de la placenta. Se realiza entre las semanas 10 y 14 de embarazo. Se punciona con un trócar hasta llegar a la placenta bajo control ecográfico continuo. A través del trócar se introduce una pinza fina hasta el corion, de donde se extrae la muestra.

Debido a todo lo anteriormente referido, y como alternativa para llevar a cabo la prevención secundaria, se plantea la utilización de los métodos de cribado (screening) prenatal de las aneuploidías que permitan seleccionar a las gestantes con una mayor probabilidad de ser portadoras de un feto afecto de una alteración cromosómica y aplicar, solo en ellas, las técnicas invasivas confirmatorias.

Así, un método de cribado no puede presentar nunca una detección del 100%, con un porcentaje de casos falsamente positivos del 0%, ya que sería un método diagnóstico perfecto y no de cribado pero sí que tiene como objetivo acercarse lo más posible a estas cifras y para ello ponemos en común los resultados de nuestro trabajo.

En los años 70 se introdujo progresivamente la aplicación de amniocentesis en el segundo trimestre como prueba diagnóstica de aneuploidías, particularmente para el SD, en gestantes con riesgo relacionado a la edad materna. Paralelamente la determinación de alfa-fetoproteína (AFP) en suero materno marcó el inicio en la utilización de "marcadores" bioquímicos en el cribado de aneuploidía fetal en el segundo trimestre de gestación.^{1,5,6,7}.

La realización de una técnica invasiva (amniocentesis) y el subsiguiente cariotipo a toda mujer mayor de 35 años se considera una práctica no coste . efectiva (sensibilidad inferior al 30%, elevado número de técnicas invasivas, riesgo de complicaciones) ³ .

Por esta razón desde los años 90 han aparecido distintas estrategias para cribar a todas las embarazadas y seleccionar la población tributaria de un diagnóstico citogenético.

En dichas estrategias se utilizan una serie de marcadores serológicos (fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana, proteína plasmática A asociada al embarazo, inhibina A, estriol no conjugado, alfafetoproteína) solos o asociados a marcadores ecográficos (translucencia nucal, hueso nasal, ductus venoso) . Como comentario añadiremos que la inhibina A no se utiliza en nuestro medio al no estar comercializada en España.

1933: Se describe la asociación entre edad materna y el riesgo de anomalías cromosómicas (trisomías).

1968: Selección de las gestantes con mayor riesgo de cromosomopatías en función de la edad materna. Si es >35 años se les aconseja someterse a pruebas diagnósticas.

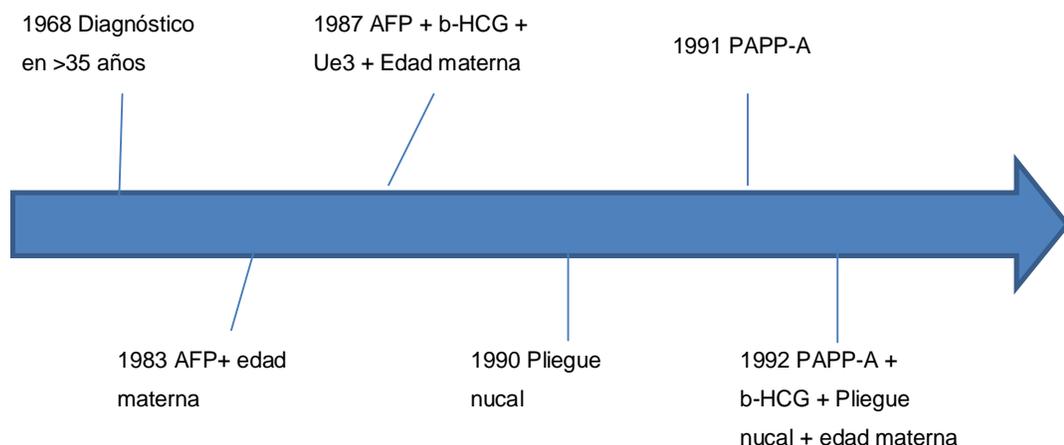
1983: Programa de cribado: Alfa feto-proteína (AFP) en suero materno y la edad materna para calcular el riesgo de Síndrome de Down.

1987: Asocian AFP, Gonadotropina coriónica humana (BHCG) y Estriol no conjugado (uE3) junto con la edad materna.

1985-1990: Se introduce el cribado ecográfico de cromosomopatías mediante la medida de pliegue nucal, que se observa entre las semanas 10-13 de gestación.

1991: Demostración de que niveles bajos de Proteína Plasmática asociada Embarazo (PAPP-A) determinados antes de las 14 semanas de EG, se asocian a Sind. Down.

1992: Utilización conjunta de PAPP-A, BHCG libre, SN y edad materna, como cribado de Sind. Down en primer trimestre de la gestación.



No.R (90) 13 Ministros a los Estados Miembros sobre ~~%~~Screening+Genético Prenatal, Diagnóstico Genético Prenatal y Asesoramiento Genético. (21 de Junio de 1990)

Respeto por la vida y la dignidad humanas, considerando que el uso de estos procedimientos debe ser regido por principios éticos, médicos, legales y sociales a fin de prevenir cualquier abuso. El Diagnóstico y el ~~%~~Screening+Genéticos deben estar siempre acompañados por un asesoramiento genético, que en ningún caso debe tener un Carácter directivo.

Los procedimientos de Laboratorio deberán realizarse en instituciones calificadas mediante libre Consentimiento Informado de la persona en cuestión y toda información de carácter personal, deberá mantenerse en secreto.



Imagen: El Consejo de Europa (en francés: Conseil de l'Europe y en inglés: Council of Europe) es una organización internacional de ámbito regional destinada a promover, mediante la cooperación de los estados de Europa, la configuración de un espacio político y jurídico común en el continente, sustentado sobre los valores de la democracia, los derechos humanos y el Estado de Derecho.

do ¿A qué gestantes va dirigido el diagnóstico atías?

Las gestantes con bajo riesgo de ser portadoras de un feto afecto de cromosomopatía, detectable mediante el método de cribado son el objetivo prioritario, ya que la edad materna las sitúa en el sector de bajo riesgo. Ello no excluye que aquellas embarazadas de alto riesgo que por razones personales deseen disponer de más información para decidir la práctica de una técnica invasiva, puedan acogerse al cribado.

Factores de riesgo para presentar un feto afecto de cromosomopatía:

- > 35 años.
- Antecedentes de embarazo previo con anomalía cromosómica.
- Antecedentes de SD en la familia, nacidos de embarazos entre los 21 y los 35 años.
- Progenitor portador de anomalía cromosómica.
- Abortos de repetición, nacidos muertos o malformaciones congénitas o esterilidad sin causas establecidas^{1,8}.

La selección para recomendar las técnicas invasivas de diagnóstico se puede realizar por tres fuentes de información:

- Datos clínicos y epidemiológicos.
- Cribado bioquímico en suero materno.
- Datos obtenidos de la exploración ecográfica.

Los criterios epidemiológicos basados en la edad, antecedentes reproductivos y familiares han mostrado eficacia muy escasa. La edad como criterio aislado genera un número considerable de falsos negativos (FN), todos los SD generados en <35 años, que son aproximadamente el 60%^{1,27}.

Debe establecerse un límite de riesgo arbitrario a partir de los resultados de cribado (edad materna, marcadores bioquímicos y ecográficos) para ofrecer una prueba diagnóstica, ya que las variables de cribado son cuantitativas continuas.

ción de estas estrategias de cribado ha tenido sobre e ha experimentado básicamente en las gestantes mayores de 34 años, dada la escasa o nula implementación clínica de los criterios de cribado en el grupo de mujeres menores de 35 años. Por todo esto las gestantes de "bajo riesgo" serían el objetivo prioritario del cribado^{1,9}.

2.4 Marcadores de cromosomopatías y técnicas de screening

Un marcador es un indicador relativamente específico, aunque no diagnóstico, de una determinada anomalía, que permite individualizar el riesgo. Los marcadores que utilizamos en el diagnóstico de las cromosomopatías son:

- Epidemiológicos (edad materna, antecedentes)
- Bioquímicos de primer y segundo trimestre.
- Ecográficos de primer y segundo trimestre.

Para que su distribución sea gaussiana (es decir, que adopte la forma de la curva de Gauss o de la distribución normal), deben transformarse a múltiplos de la mediana (MoM) Para ello, es necesario disponer de las medianas de cada marcador, en una muestra suficientemente amplia de gestantes no portadoras de fetos aneuploides, para cada momento de la gestación en el que habitualmente se determinan.

Cada laboratorio debe calcular sus propias medianas, para cada semana de gestación, para cada marcador y para la población que habitualmente atiende (para evitar diferencias metodológicas o poblacionales). Se lleva a cabo en el laboratorio la actualización periódica de las medianas. Los valores se obtienen en gestaciones con feto único. Los MoM de cada marcador se calculan dividiendo el valor individual del marcador por el valor de la mediana poblacional para la edad gestacional expresada en días. La verificación ecográfica de la edad gestacional se considera imprescindible. Se utilizan modelos estadísticos para el cálculo de riesgo^{4,10}.

nicos:

tal, placentario o feto-placentario. Sus concentraciones en suero materno se modifican sustancialmente en presencia de determinadas anomalías cromosómicas o de algunos defectos estructurales fetales (defectos abiertos del tubo neural o de la pared abdominal) Es imprescindible un estricto control de las determinaciones bioquímicas, junto con una rigurosa monitorización de los resultados del programa, efectuándose la corrección de la medianas si se observan desviaciones.

BHCG-Libre (Gonadotropina coriónica humana): Se trata de un proteína sintetizada en el trofoblasto (la fracción Beta se sintetiza en el sincitiotrofoblasto) que mantiene el cuerpo lúteo durante las primeras semanas de embarazo. En el primer trimestre de gestación se produce un aumento de la mediana de MoM en trisomía 21; una disminución de la mediana de MoM en trisomía 18; y una disminución de la mediana de MoM en trisomía 13. Presenta una sensibilidad del 60% en Sind. Down, y una tasa de falsos positivos del 6,7%

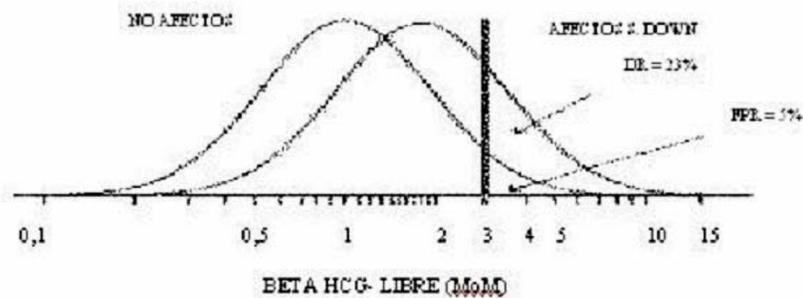


Figura 4: Distribución Gaussiana de los valores obtenidos en la medición de la BHCG libre en embarazos con fetos afectados y no afectados de Sind. Down durante las semanas 10 a 14 de gestación. (DR: Ratio de Detección; FPR: Ratio de Falsos Positivos)

matémica asociada al embarazo): Es una Glicoproteína de origen placentario que se detecta en sangre materna a los 28 días de la concepción. La PAPP-A disminuye en el aborto espontáneo, embarazo ectópico y aneuploidías. Se produce una disminución significativa entre la semana 6 y 13 en todas las cromosomopatías. La PAPP-A no varía en el 2º trimestre, está asociada a la edad materna, y su sensibilidad es del 40-50% para la detección de cromosomopatías, con una tasa de Falsos Positivos del 5%.

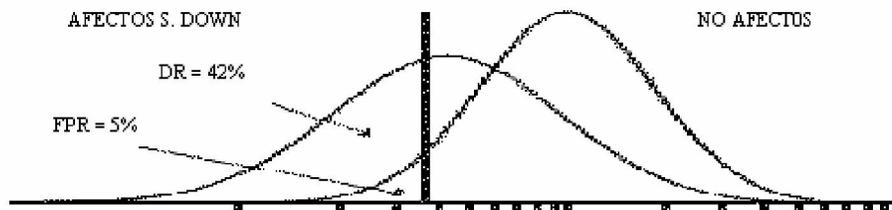


Figura 5: Distribución Gaussiana de los valores obtenidos en la medición de la PAPP-A en embarazos con fetos afectados y no afectados de Sínd. Down durante las semanas 10 a 14 de gestación. (DR: Ratio de Detección; FPR: Ratio de Falsos Positivos)

AFP: (Alfa-fetoproteína) Disminuye en presencia de Trisomía 21. Útil en el 2º trimestre.

Estriol no conjugado: Disminuye en Trisomía 21. Útil en el 2º trimestre.

Inhibia A: (origen placentario Citotrofoblasto): Aumenta en presencia de Trisomía 21 en el 2º trimestre (semanas 14-16).

Todos estos marcadores bioquímicos presentan una serie de factores de corrección tales como: el peso, raza, consumo de tabaco, diabetes insulino dependiente, metrorragias, paridad de la gestante, técnicas de reproducción asistida y sexo fetal.

El denominado triple *screening* surge de la observación, en 1984, de la relación entre la presencia de SD y descenso de niveles séricos maternos AFP. Posteriormente se añade el incremento hCG y el descenso del estriol no conjugado uE3. Combinando el triple *screening* con la edad materna obtenemos un índice de detección para SD del 60-69%, con un 5% de falsos positivos (FP), en gestantes menores de 35 años, y para un punto de corte 1:250^{1,11}.

Si prescindimos del uE3 obtenemos índices de detección similares con descenso de FP; no existiendo consenso actual para asociar estriol no conjugado o inhibina A. El periodo óptimo de realización está comprendido entre la 15ª y 16ª semana de gestación, pudiéndose hacer hasta la semana 20 sin pérdida de eficacia, aunque debemos considerar el tiempo de amniocentesis o biopsia corial y el límite legal de IVE^{1,7,11}.

1º Trimestre

Existe acuerdo en la utilización de hCG (preferentemente la fracción libre, f-hCG) y la proteína específica de la placenta presente en plasma materno (PAPP-A), esta última con mayor capacidad discriminadora cuanto menor edad gestacional. El descenso en PAPP-A combinado con el aumento de f-hCG presenta una sensibilidad del 65% para un porcentaje de FP del 5%^{1,11}. Debe medirse antes de la semana 12¹.

2.4.2 Marcadores ecográficos

La exploración ecográfica del feto ha puesto de manifiesto numerosos marcadores morfológicos y funcionales que se asocian a la presencia de determinadas trisomías y entre los primeros debemos citar la ausencia de huesos nasales, el fémur o húmero cortos, la dilatación de la pelvis renal, el foco ecogénico cardíaco, el intestino hiperrefringente, el grosor del pliegue nuchal en el segundo trimestre, etc., y entre los segundos el Doppler del ductus venoso¹² y la regurgitación tricuspídea¹³.

La translucencia nucal es definida como el cúmulo fisiológico y transitorio de líquido en la región de la nuca fetal. Se asocia a malformaciones estructurales (alteraciones cardíacas y alteraciones esqueléticas) y a complicaciones perinatales (aumenta el riesgo de muerte fetal intrauterina y el riesgo de mortalidad perinatal).

No hay correlación entre la edad materna y los valores de Sonolucencia nucal (SN) y tampoco entre ésta y otros marcadores bioquímicos y ecográficos. La SN en el primer trimestre no debe utilizarse como test único de cribado, pese a su alta sensibilidad, puesto que tiene un alto porcentaje de falsos positivos.

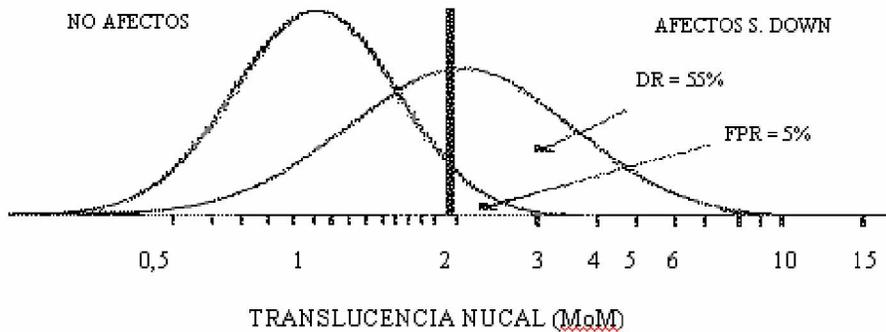


Figura 6: Distribución Gaussiana de los valores obtenidos en la medición del grosor de la Translucencia nucal en embarazos con fetos afectados y no afectados de Sind. Down durante las semanas 10 a 14 de gestación. (DR: Ratio de detección; FPR: Ratio de Falsos Positivos)



Figura 7: Medición del pliegue nuca, definido como cúmulo fisiológico y transitorio de líquido en la región de la nuca fetal

2.4.3 Combinación de marcadores bioquímicos y ecográficos

Cribado del segundo trimestre (semana 15-18) + marcadores ecográficos.

Explicado anteriormente en el apartado de marcadores bioquímicos, consiste en añadirle los marcadores ecográficos, por su relevante importancia en la historia del cribado neonatal diremos que es el más antiguo y mejor estudiado de los métodos de cribado y se dirige especialmente a la detección de las trisomías 21 y 18. En 1987 Cuckle, Wald y Thompson^{3,21} realizan un estudio con la utilización combinada de la edad materna y la AFP para el cribado de la trisomía 21, y estiman una capacidad de detección del 36% con una TFP del 5.4%, resultados superiores a los que se conseguían con la utilización de la edad materna superior a 35 años como único factor de riesgo. Posteriormente diferentes autores sugirieron asociarle la hCG²⁵, con o sin el uE3 (los denominados triple y doble test) y más recientemente se ha propuesto incorporar, como cuarto marcador, a la inhibina A (cuádruple test).

la edad materna y la AFP junto a la hCG total se , una sensibilidad de aproximadamente el 60%, que aumenta alrededor del 4% si se substituye, la segunda, por su fracción beta libre¹⁴ y añadiendo el uE3 se llega a alcanzar el 67%. La adición de la inhibina A conseguiría, según algunos autores, llegar a una capacidad de detección máxima de alrededor del 72%.

Cribado del primer trimestre (semana 10-13) + Marcadores ecográficos.

La combinación, en el primer trimestre, del riesgo *a priori* para la edad materna, la PAPP-A , la fracción beta libre de la hCG y la TN, en relación con la longitud céfalo-caudal del embrión, logra una detección, confirmada por múltiples estudios prospectivos¹⁵, tanto de la trisomía 21 como del conjunto de las aneuploidías, de entre el 75 y el 90% para una TFP del 5%.

La PAPP-A es el marcador bioquímico más específico y se ha observado que su combinación con la fracción beta libre de la hCG mantiene la capacidad de detección desde las 8 a las 13 semanas de gestación a pesar de la progresiva disminución de la misma para la primera, a medida que progresa la gestación, que se compensa por el incremento gradual que se produce para la segunda¹⁶.

Así, en el momento actual, el cribado bioquímico-ecográfico del primer trimestre es el método, ampliamente contrastado, que presenta la mayor capacidad de detección sobre la más amplia gama de aneuploidías y una mejor aceptabilidad, por su precocidad.

Tanto en el cribado del primer trimestre, como en el del segundo, debe destacarse la importancia de utilizar medianas propias, parámetros poblacionales adecuados a la población cribada, específicos para las gestaciones gemelares, y especialmente medias logarítmicas decimales de los múltiplos de la mediana para los casos afectos de trisomía 21 diferenciadas para cada semana de gestación¹⁷.

serie de factores de corrección por el antecedente de como mínimo, para el peso materno, raza y consumo de tabaco así como disponer, de una exploración ultrasónica de alta calidad que permita fijar con gran exactitud el tiempo de gestación y la valoración de los marcadores ecográficos, y de un software que admita el manejo de todas estas posibilidades. De esta forma se consiguen los mejores resultados, en el cribado de las aneuploidías, tanto a nivel poblacional como en la estimación de los riesgos específicos de cada paciente individual.

Test integrado

El test integrado consiste en la combinación de marcadores de 1º y 2º trimestre. Ha sido ya propuesto por algunos autores y es, con el que hemos trabajado en nuestra muestra:

1º trimestre: PAPP-A más traslucencia nugal.

2º trimestre: AFP, hCG, inhibina A y uE3.

Obtiene una sensibilidad del 94 ó 85%, dependiendo del índice de FP, un 5 y un 0,9% respectivamente, con lo que la necesidad de amniocentesis o BC se reduce considerablemente.

Múltiples estudios señalarían que el test integrado hace el *screening* y el diagnóstico prenatal mucho más seguros y efectivos que los métodos actualmente disponibles ^{11,22,23}.

Estimación de riesgo

La estimación del riesgo, *a priori*, para la edad de la paciente, se obtiene del meta-análisis de Cuckle, que expresa dicho riesgo en el momento del parto. La dificultad principal está en ajustar el tiempo exacto de gestación por ecografía y además la concentración de los distintos marcadores en suero materno varía con el tiempo de gestación, por lo que el valor del marcador debe ser transformado a múltiplos de la mediana (MoM) corregido según peso, raza, tabaquismo, DMID, número de fetos.

La estimación del riesgo puede efectuarse por diferentes métodos. El más utilizado es el *like-hood* o de probabilidad. La razón de probabilidad para un determinado marcador bioquímico o ecográfico se calcula según la distribución poblacional gaussiana para un grupo afecto y otro no afecto de la trisomía a detectar. Finalmente la estimación de riesgo se obtiene multiplicando la probabilidad *a priori* para la edad de la paciente de ser portadora de dicha trisomía por la razón de probabilidad obtenida a partir de los marcadores, previamente transformados en MoM, y se expresa como un índice de probabilidad de 1 entre el resultado de dicho producto. Todo el proceso de cálculo se efectúa mediante un programa informático específico diseñado para este fin^{19,20}.

Para la toma de decisiones se utilizan comúnmente las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) en las que gráficamente se confrontan sensibilidad y especificidad para cada punto de corte arbitrariamente establecido.

Combinando los marcadores, podemos establecer con mayor precisión el riesgo de aneuploidía fetal y evitaremos la práctica innecesaria de buen número de procedimientos invasivos (amniocentesis o biopsia corial) para el diagnóstico inequívoco¹.

3.1 Presentar un proyecto de optimización del cribado combinado del primer trimestre (CCPT) para la trisomía 21 o síndrome de Down.

- Describir el proceso de implementación del programa de cribado combinado del primer trimestre en nuestra área sanitaria.
- Presentar los resultados obtenidos en el mismo.
- Reflexionar sobre distintos aspectos de nuestra experiencia que consideramos de interés.

El cribado combinado de primer trimestre es el que mayor consenso tiene en la actualidad entre las sociedades científicas como método de screening prenatal de cromosopatías, y el que aplicamos en nuestro centro desde el 2007.

3.2 Reevaluar a aquellas pacientes con un riesgo alto e intermedio (>1/1000) para la trisomía 21, aplicando un test integrado contingente.

Analizar las variaciones de riesgo y la tasa de detección de cromosopatías en las pacientes con cribado combinado de primer trimestre de alto riesgo y riesgo intermedio aplicando, en estas mismas pacientes, el test integrado.

4.1. Diseño de estudio.

Desde el 1 de enero de 2011 hasta el 15 de febrero de 2012 se han incluido en el proyecto 212 embarazadas en las que habiéndose realizado el cribado combinado del primer trimestre (CCPT), el riesgo para la trisomía 21 era \approx a 1/1000.

El nivel de corte, es decir, el "riesgo" a partir del cual se ofrecerá un procedimiento invasivo de diagnóstico, es una decisión arbitraria y depende fundamentalmente de los recursos materiales que se puedan invertir en el programa en concreto.

En el momento actual existe amplio consenso en España para utilizar en el cribado combinado del primer trimestre en el Síndrome de Down (SD) un nivel que oscile entre 1/300 y 1/250, expresado en el momento del cribaje, que corresponde al riesgo de una mujer de 35 años de ser portadora de un feto afecto de SD.

En nuestro servicio de diagnóstico prenatal trabajamos con un punto de corte de 1/300, considerando a las pacientes con riesgo superior como candidatas a una técnica invasiva.

A las pacientes con un riesgo superior o igual a 1/100 se les considera como de alto riesgo de ser portadoras de un feto afecto de SD. A las pacientes con un riesgo menor a 1/1000 se les considera como de bajo riesgo.

El término de riesgo intermedio es introducido posteriormente en la literatura médica y engloba a las pacientes con riesgo comprendido entre 1/101 y 1/1000.

ión se ha realizado en paralelo con la actividad
adoptada ha sido la siguiente:

1. Cuando el riesgo del CCPT era $\bar{\text{a}}$ 1/300 se informaba a la pareja, ofreciendo la posibilidad de técnica invasiva (biopsia corial o amniocentesis, según la edad gestacional, riesgo, particularidades del caso y deseo de la paciente).
 - a) Cuando el riesgo del CCPT era $\bar{\text{a}}$ 1/100, se le insistía en el alto riesgo del cribado, instando, si así era su deseo, la práctica de la técnica invasiva.
 - b) En cualquiera de los casos se programaba la extracción del segundo trimestre en la semana 14 de gestación.
 - c) Cuando todos los resultados estaban disponibles, en todos los casos se informaba de ellos en una consulta de diagnóstico prenatal con reevaluación de marcadores ecográficos de cromosomopatías.
 - d) Aún cuando el riesgo final con el test integrado era de bajo riesgo ($<$ de 1/300) se seguía ofertando la técnica invasiva según protocolo, en función del resultado del CCPT.

2. Cuando el riesgo estaba comprendido entre 1/301 y 1/1000, simplemente se le programaba la extracción, para el test integrado, del segundo trimestre en la semana 14.
 - a) Cuando el riesgo final era $\bar{\text{a}}$ 1/300, se les llamaba, se les informaba y se les ofrecía técnica invasiva tras reevaluación de los marcadores ecográficos de cromosomopatías (amniocentesis).

o final estaba comprendido entre 1/301 y 1/1000, se a informarles y se hacía una reevaluación ecográfica con los marcadores de segundo trimestre. Cuando no estaban presentes, no se indicaba técnica invasiva. Cuando el sonograma genético indicaba riesgo superior a 1/300, se indicaba amniocentesis.

c) Cuando el riesgo final era inferior a 1/1000, no se llamaba a la paciente, considerándola finalmente como de bajo riesgo.

3. Las cifras finales del test integrado fueron tenidas en cuenta en la ecografía de la semana 20 para reevaluar el riesgo en función de la presencia de marcadores o de malformaciones estructurales fetales.

4.2. Asesoramiento genético.

En todo momento del estudio de diagnóstico y screening de cromosopatías las pacientes y familiares han estado acompañados de un asesoramiento genético, por parte de la unidad de diagnóstico prenatal que en ningún caso ha sido de carácter directivo.

Todas las decisiones se han tomado de manera libre y voluntaria, asesoradas siempre por los profesionales del servicio, pero con la elección última de la paciente respetando los principios éticos. De esta manera, no siempre se han realizado todas las técnicas invasivas recomendadas, también se recogen en los resultados las denegaciones de las pacientes que han preferido no realizarlas.

Los procedimientos de Laboratorio se han llevado a cabo tanto en el propio Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (CCPT, Test integrado contingente), siendo realizadas en el servicio de genética del Hospital Universitario Miguel Servet las técnicas de cariotipo y FISH (Hibridación in situ fluorescente), mediante libre Consentimiento Informado de la persona en cuestión.

5.1. Tablas de riesgo.

Un 10% de todos los CCPT indicaron un riesgo de 1/1000 o superior para la trisomía 21. Se incluyeron 212 pacientes por este motivo sobre una serie de 2418, lo que supone un 8,8%.

Riesgo en CCPT	Población	% del total de población	% del total de pacientes con riesgo \geq 1/1000
\geq 1/50	24	1,0	11,8
1/51 a 1/100	18	0,7	8,5
1/101 a 1/250	20	0,8	9,4
1/251 a 1/300	4	0,2	1,9
1/301 a 1/1000	146	6,0	68,9
Total en estudio	212	8,8	
\geq 1/100	42	1,7	19,8
\geq 1/300	67	2,8	31,6
1/301 a 1/1000	146	6,0	68,9
< 1/1000	2206	91,2	

Tabla 1. De las 2418 gestantes a las que se les aplicó el CCPT como método de screening prenatal de cromosopatías, 212 obtuvieron un riesgo igual o superior a 1/1000. En esta tabla se especifica el número de pacientes correspondientes a cada franja de riesgo y su porcentaje sobre el total de la población expuesta al CCPT y sobre las gestantes con riesgo mayor a 1/1000.

Riesgo en CCPT	Población	Casos con Trisomía 21	Detectados por el CCPT	Detectado por el Test Integrado
~ 1/50	25	5	5	5
1/51 a 1/100	18	1	1	1
1/101 a 1/250	20	0	0	0
1/251 a 1/300	4	0	0	0
1/301 a 1/1000	146	1	0	1
Total en estudio	212	7	6 (85,7%)	7 (100%)
~ 1/100	42	6	6	6
~ 1/300	67	6	6	6
1/301 a 1/1000	146	1	0	1
< 1/1000	2206	0	0	0

Tabla2. Número de casos de trisomía 21 totales en cada franja de riesgo, número de casos de T21 detectados por el CCPT y número de casos de T21 detectados por el test integrado.

Riesgo en CCPT	Población	= riesgo con el test integrado	riesgo con el test integrado	riesgo con el test integrado	Riesgo 1/301 a 1/1000	Riesgo < 1/1000	Riesgo ~ 1/300
~ 1/50	25	4	8	13	2	1	22
1/51 a 1/100	18	2	6	8	3	1	14
1/101 a 1/250	20	1	11	8	5	0	15
1/251 a 1/300	4	0	1	3	3	0	1
1/301 a 1/1000	146	6	56	84	74	47	25
Total en estudio	212	13	82	116	87	49	77
~ 1/100	42	6	14	21	5	2	36
~ 1/300	67	1	12	11	8	0	16
1/301 a 1/1000	146	6	56	84	74	47	25
< 1/1000	2206						

Tabla 3. Reevaluación del riesgo de las gestantes de tener un feto con trisomía 21 tras aplicar el test integrado en aquellas con riesgo igual o superior a 1/1000 con el CCPT. Cambios en los grupos de pacientes de alto riesgo a riesgo intermedio y bajo riesgo.

De las 92 embarazadas a las que finalmente se ofreció la técnica invasiva por un riesgo igual o superior a 1/300, sea en el cribado combinado del primer trimestre (67 casos), sea en el test integrado con CCPT normal (25 casos), 22 denegaron el procedimiento, lo que supone el 23,9%. 15 de los 67 casos (22,3%) de los CCPT positivos, con riesgos igual o superior a 1/300, pasaron a riesgos inferiores a 1/300 tras el test integrado, pero a ellas se les ofreció igualmente la técnica invasiva, dado que este estudio es actualmente un proyecto de investigación.

Con los datos actualmente disponibles (serán definitivos cuando todos los fetos en estudio hayan nacido y se descarten cromosomopatías), podemos obtener los siguientes resultados:

En este periodo hemos registrado 7 casos de trisomía 21 (1 caso cada 345), lo que supone una prevalencia similar a la observada en el Eurocat.

6 de ellos fueron detectados por el CCPT y 1 de ellos no, lo que supone una tasa de detección del 85,7%. Los 6 casos mostraron un riesgo en el CCPT superior a 1/100, 5 de ellos superior a 1/50. El test integrado confirmó riesgos similares en todos los casos.

La incorporación del test integrado detectó el caso que fue falso negativo. En esta serie, el test integrado contingente lleva la tasa de detección para trisomía 21 hasta el 100% de los casos. Este caso presentó en el CCPT un riesgo de 1/550, pasando a 1/40 en el test integrado.

6.1. Conclusiones generales del cribado combinado del primer trimestre (CCPT).

El CCPT ha supuesto una gran aportación al diagnóstico prenatal, ya que ha permitido utilizar un procedimiento con un 3% de falsos positivos, frente a más del 10% que tiene el cribado de segundo trimestre. Por otra parte ha permitido elevar la edad de ofrecimiento directo de técnica invasiva a las mujeres de más de 40 años en el parto (3-4% de la población) frente a las de más de 35 años (28% de la población).

En teoría es capaz de detectar hasta el 85-90% de las trisomías 21 con sólo el 3% de falsos positivos. Sin embargo tiene algunas limitaciones que, entre otros factores dependen de los datos proporcionados por la exploración ecográfica. De igual manera que el laboratorio requiere frecuentes controles internos y externos de calidad, los ecografistas deben tener controles de calidad, especialmente para la medida de la translucencia nucal (TN). Por otra parte, aunque en la mayor parte de las ocasiones es posible obtener la longitud cráneo caudal (CRL) y la TN con relativa facilidad, un pequeño porcentaje requiere exploraciones muy prolongadas e incluso repetición de la exploración.

6.2. Conclusiones del estudio

La reducida serie de casos de T21 que hemos observado este año no nos permite obtener conclusiones definitivas e incontrovertibles, pero la realidad es que el caso no detectado con el CCPT y los 2 casos de falsos negativos del año 2010 obedecen al mismo aspecto. En los 3 casos se midió una TN por debajo de la mediana, lo que determinó que un cribado bioquímico aislado del primer trimestre claramente positivo se convirtieran en el CCPT en casos con riesgo inferior a 1/300.

gente que hemos planteado afecta básicamente al que los riesgos más elevados de forma casi sistematica son candidatos a las técnicas invasivas. El riesgo $\sim 1/300$ se eleva desde el 2,73% hasta el 3,18, con un ascenso de 0,45%.

En la práctica clínica, en nuestra serie, la aportación en el cribado de los marcadores de 2º nivel (hueso nasal, ductus y tricúspide) ha sido prácticamente inexistente. Probablemente la realización de estos marcadores de forma contingente, como se ha demostrado en otros estudios, obtenga resultados más favorables.

Una tasa de detección del 100%, es decir la ausencia completa de falsos negativos, es impensable en series largas, como lo constatan múltiples publicaciones. Sin embargo, a nivel local, la posibilidad de incorporar un procedimiento asumible en cuanto a costos (que serán evaluados en informe posterior), adaptado a nuestras particularidades, es muy atractivo. Este procedimiento ha (hubiera) permitido diagnosticar el 100% de los casos de T21 desde su implantación en 2007, lo que afecta ya a más de 40 casos.

Sabemos que aún contando con este procedimiento, algún caso de falso negativo, se nos producirá, pero nos anima a seguir trabajando en esta línea.

A pesar de ser un procedimiento actualmente en investigación, su aplicación e incorporación a la práctica clínica ha sido bien acogida, tanto por parte de los profesionales (obstetras encargados de la consulta prenatal) como por parte de las embarazadas y sus parejas, que perciben nuestro esfuerzo para una detección más eficaz.

1. Fortuni Estivill A, Borrell Vilaseca A, Cortés León M, Gallo Vallejo M, González de Agüero Laborda R, González González A, et al. Screening de cromosopatías fetales. En: Documentos de Consenso S.E.G.O 2000; 139-77.
2. Cuckle HS. Primary prevention of Down syndrome. *Int J Med Sci* 2005;2:93-9.
3. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:387-92.
4. 23. Bricker L, Crowley P, Neilson J, O'Dowd T. Antenatal care of low risk pregnancies: ultrasound. *Clinical Evidence* 2000; 4: 781-92 (BMJ publishing group).
5. Arribas Mir L, Bailón Muñoz E, Galvez Ibañez M, Marzo Castillejo M, Melguizo Jiménez M, Navarro Martín JA, et al. Programas Básicos de Salud. Programa de la Mujer. Volumen 1. Manejo de los problemas de salud en el embarazo. Madrid: Doyma, 2000.
6. Cate S. Maternal serum triple analyte screening in pregnancy. *Am Fam Phys* 2000; 62 (4): 738-40.
7. Taipale P, Hilesmaa V, Salonen R, Ylöstalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997; 337: 1654-8.
8. Programa atención a la mujer. Atención Primaria Insalud. Area 9. Madrid 1999.
9. Vintzileos AM, Ananth CV, Fisher AJ, Smulian JC, Day-Salvatore D, Beazoglou T, et al. An economic evaluation of second trimester genetic

prenatal detection of down syndrome. Am J Obstet
14-9.

10. Bach, C; Torrent, S; Cabrero, D; Sabrià, J Cribado bioquímico-ecográfico de las aneuploidías en el primer trimestre. Metodología y resultados.
11. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. N Engl J Med 1999; 341: 461-7.
12. Borrell A, Gonce A, Martinez JM, Borobio V, Fortuny A, Coll O et al First-trimester screening for Down syndrome with ductus venosus Doppler studies in addition to nuchal translucency and serum markers. Prenat Diagn 2005;25:901-5.
13. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. Ultrasoun Obstet Gynecol 2005;25:221-6.
14. Sabriá J, Cabero D, Bach C. Aneuploidy screening: ultrasound versus biochemistry. Ultrasound Review Obstet Gynecol 2002;2:221-228.
15. Borrell A, Casals E, Fortuny A, Farre MT, Gonce A, Sanchez A et al. Firsttrimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study. Prenat Diagn 2004;24:541-5.
16. Bach C, Torrent S, Cabrero D, Sabriá J. Cribado bioquímico-ecografico de las aneuploidías en el primer trimestre. Metodología y resultados. Prog Obs. Gin 2004;47:5-19.
17. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, Nix ABJ, Dunstan FDJ, Williams K. The effect of temporal variation in biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimesters of pregnancy on the estimationof individual patient-specific risks and

ckshaw AK. Integrated screening for Down's
tests performed during the first and second trimesters.

N Engl J Med 1999; 341: 461-7

19. Ades AE, Sculpher MJ, Gibb DM, Gupta R, Ratcliffe J. Cost effectiveness analysis of antenatal HIV screening in United Kingdom. *BMJ* 1999; 319 (7219): 1230-4.
20. Torgerson DJ. The impact of maternal age on the cost effectiveness of Down's syndrome screening. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103 (6): 581-3.
21. Kuppermann M, Goldberg JD, Nease RF, Washington AE. Who should be offered prenatal diagnosis? The 35-year old question. *Am J Public Health.* 1999; 89 (2): 160-3.
22. Roberts T, Mugford M, Piercy J. Choosing options for ultrasound screening in pregnancy and comparison cost effectiveness: A decision analysis approach. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106 (4): 397-8.
23. Cusick W, Vintzileos AM. Fetal Down syndrome screening: a cost effectiveness analysis of alternative screening programs. *J Matern Fetal Med* 1999; 8 (6): 243-8.
24. Vintzileos AM, Anauth CV, Smulian JC, Beazoglou T, Knuppel RA. Routine second-trimester ultrasonography in United States: A cost-benefit analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (3): 655-60.
25. Hayashi M, Kozu H, Takei H. Maternal urinary free b-subunit of human chorionic gonadotrophin: creatinine ratios and fetal chromosomal abnormalities in the second trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 577-80.
26. Suárez Rodríguez MA, Ordoñez Bayón MJ. Diagnóstico prenatal. En: Brines Solanes J, Crespo Hernández M, Cruz Hernández M, Delgado Rubio A, Garagorri Otero JM, Hernández Rodríguez M, et al. *Manual del Residente de Pediatría y sus Áreas Específicas. Guía formativa. Volumen I.* Madrid: Asociación Española de Pediatría, 1997; 109-12.

A, Padilla Vinuesa MC, López-Jurado R.

Diagnostico prenatal de las malformaciones congénitas. Una orientación para el Médico de Familia. En: Gallo Vallejo FJ, et al. Manual del Residente de Medicina de Familia y Comunitaria. 2ª ed. Barcelona: semFYC, 1997; 973-81.

28. Nicolaides KH, Chervenak FA, McCullough LB, Avgidou K, Papageorgiou A. Evidence-based obstetric ethics and informed decision-making by pregnant women about invasive diagnosis after first-trimester assessment of risk for trisomy 21. *Obstet Gynecol.* 2005 Aug; 193 (2):322-6.
29. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Obstet Gynecol.* 2005 Mar; 25 (3):221-6.
30. R. J. M. Snijders, K. Sundberg, W. Holzgreve, G. Henry and K. H. Nicolaides. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Obstet Gynecol.* 1999 Mar; 13 (3); 167-70.