

## ORIGINALES

# Validez del cribado bioquímico clásico del segundo trimestre en el diagnóstico prenatal

J. Garriguet<sup>a</sup>, S. Valverde<sup>b</sup>, C. Chica<sup>a</sup> y J. Espejo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Línea de Procesos Materno-Infantil y Ginecológicos. Hospital Alto Guadalquivir. Andújar. Jaén. <sup>b</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Alto Guadalquivir. Andújar. Jaén. España.

## SUMMARY

We have analyzed the validity of second trimester biochemical screening during the 10 months since its establishment. The results obtained showed a high level of false positive rates (14.47% overall, 9.16% under 35 years of age, and 47.61% for 35 years or over), which has led us to look for a new laboratory kit which includes more specific blood markers in order to improve this test.

## INTRODUCCIÓN

Los marcadores bioquímicos clásicos del segundo trimestre se instauraron con fuerza prometedora en el panorama del diagnóstico prenatal en 1983<sup>1</sup> y se generalizaron a partir de 1986. En primer lugar, se demostró la correlación existente entre la disminución en el suero materno de alfafetoproteína (AFP) con el síndrome de Down (SD); posteriormente, se asociaron la elevación de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (beta-HCG) y la presencia de cifras bajas de estriol conjugado con este síndrome. La combinación en un análisis de regresión multivariado de estos 3 marcadores sanguíneos se conoce como triple cribado, que en asociación con la edad materna se ha adoptado ampliamente en el marcaje de sospecha para aneuploidías desde 1988<sup>1-6</sup>. Recientemente en un intento de valorar el riesgo de SD de una forma más eficaz y rápida se han establecido nuevos marcadores útiles en el primer trimestre de embarazo; así, la proteína plasmática asociada con el embarazo (PAPP-A) aparece disminuida en todas las enfermedades cromosómicas fetales. La PAPP-A, en combinación con la beta-

HCG, mejora el triple cribado tradicional en tanto en cuanto puede realizarse a partir de la semana 8 de gestación hasta la 14, mejorando la sensibilidad y la especificidad, además de permitir una detección precoz del SD<sup>7-9</sup>, lo que posibilita la interrupción voluntaria del embarazo en estadios más tempranos, con el consiguiente descenso de morbilidad materna. Últimamente los avances en el campo de los ultrasonidos han acrecentado aún más la detección de riesgo para cromosomopatías, al aplicar la translucencia retronucal junto con marcadores bioquímicos del primer y segundo trimestre<sup>8,10-21</sup>. La constante búsqueda de nuevos marcadores en el diagnóstico prenatal se explica en un intento de reducir el número de procedimientos invasivos para la detección del SD en mujeres de bajo riesgo.

## OBJETIVO

Se pretende evaluar la eficacia del test de cribado bioquímico adoptado en nuestro centro, utilizando la medición de beta-HCG y AFP en combinación con la edad en el segundo trimestre (14 y 15 semanas de gestación) determinando la correlación con SD.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Examinamos los 152 primeros tests en suero materno realizados por nuestro laboratorio en el segundo trimestre (14-15 semanas de gestación), conjugando la beta-HCG y AFP con la edad. Establecimos el riesgo para SD en 1:270 para aconsejar un estudio citogenético, e identificamos edad, peso, etnia, hábito tabáquico, diabetes y embarazo no gemelar para eliminar sesgos.

Evaluamos las siguientes variables: porcentaje total de cribado bioquímico positivo, por diferentes grupos de edad, sensibilidad, especificidad, valores predictivos y eficacia en el diagnóstico de aneuploidías.

Aceptado para su publicación el 21 de octubre de 2003.

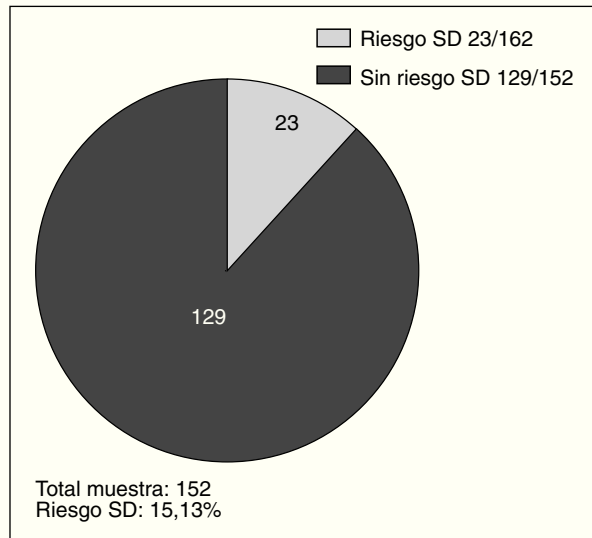


Fig. 1. Número de cribados positivos. SD: síndrome de Down.

## RESULTADOS

Se observó a 23 pacientes con riesgo aumentado para SD en la prueba bioquímica, lo que suponía un 15,3% sobre un total de 152 cribados realizados (fig. 1), aplicando el límite de riesgo en 1:270, con una media  $\pm$  desviación estándar (DE) de 1:155,56  $\pm$  65,74 y un rango de 1:26-1:263 (fig. 2). La distribución por grupos de edad se situó en el 10,86% (25-29 años), el 11,56% (30-34 años) y el 47,61% ( $\geq$  35 años), en menores de 25 años no hubo ningún positivo (fig. 3), y la edad media  $\pm$  DE fue de 30,02  $\pm$  4,3 años (rango, 17-43).

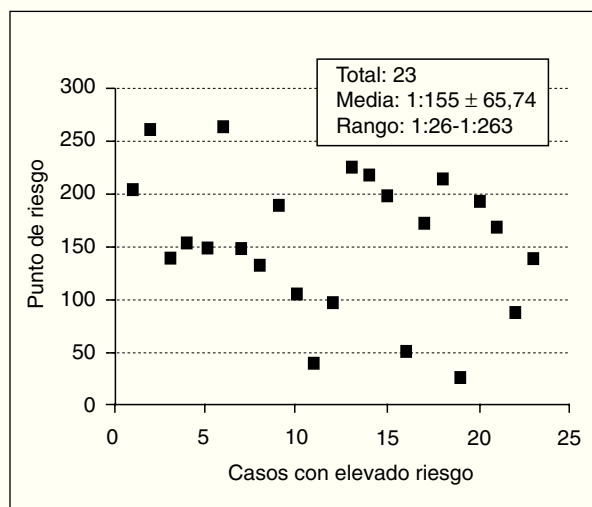


Fig. 2. Límite de riesgo para el síndrome de Down.

TABLA I. Validez del cribado bioquímico en el segundo trimestre

Sensibilidad	100%
Especificidad	85,4%
Valor predictivo positivo	4,3%
Valor predictivo negativo	100%
Eficacia	85,3%

años), en menores de 25 años no hubo ningún positivo (fig. 3), y la edad media  $\pm$  DE fue de 30,02  $\pm$  4,3 años (rango, 17-43).

Para nuestro test bioquímico la sensibilidad fue del 100%, la especificidad del 85,4%, el valor predictivo positivo del 4,3% y el valor predictivo negativo del 100%; la eficacia se situó en el 85,3% (tabla I).

## DISCUSIÓN

Una prueba o test diagnóstico no tiene validez si se desconoce su eficacia, y para ello es imprescindible su medición y exigir exactitud, precisión, fiabilidad, «repetibilidad» y reproducibilidad<sup>22</sup>. En el presente artículo se pretende evaluar la eficacia del cribado bioquímico en el segundo trimestre instaurado en nuestro centro en un período de 10 meses (marzo-diciembre de 2002), contrastando los resultados con los descritos en la bibliografía.

En términos globales, obtuvimos un 15,13% de gestantes con riesgo elevado de SD (23/152), computando la edad, AFP y beta-HCG entre las 14 y 15 semanas ecográficas, y aplicando 1:270 como punto de corte a la hora de indicar procedimientos invasivos, de los cuales sólo un caso se correspondió con SD (riesgo, 1:140), y 34 años de edad, lo que correspondió a un 0,65% (1/152) de verdaderos positivos. En los 22 casos restantes (22/152) no se detectaron alteraciones, con 14,47% de falsos positivos (FP) (fig. 4). Al desglosar en 2 grupos, según la edad (< 35 años y  $\geq$  35 años), encontramos un riesgo elevado en el grupo de mujeres de menos de 35 años en un 9,92% (13/131) con un 9,16% de FP (12/131) y un 0,76% de verdaderos positivos (1/131), mientras que se observa un 47,61% en el grupo de  $\geq$  35 años (10/21) (tabla II). Autores como Law et al<sup>23</sup> presentan un 6,1% de cribados con elevado riesgo de manera global, oscilando entre un 3,4% en menores de 35 años y un 21,7% en mujeres de 35 años o más, con el mismo punto de corte que el nuestro para aconsejar amniocentesis (tabla III). Por otro lado, Fortuny et al aportan un 11% de FP para todas las edades<sup>24</sup> y un límite en 1:270. En otros autores, el corte de riesgo se sitúa en 1:250<sup>25,26</sup>, e incluso en 1:220<sup>27</sup>, y hay quienes lo establecen en

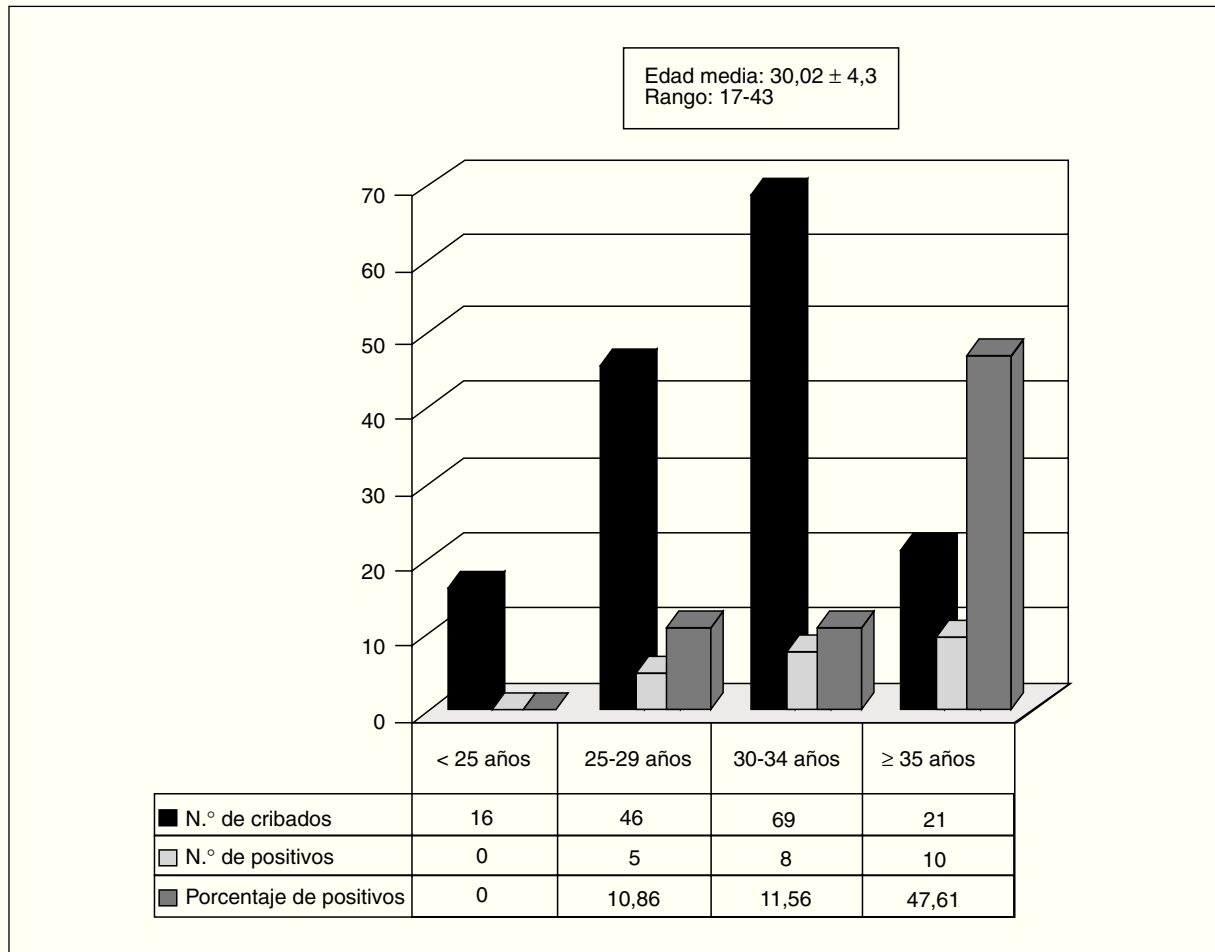


Fig. 3. Distribución por grupos de edad.

TABLA II. Riesgo elevado, verdaderos y falsos positivos del cribado bioquímico al desglosar a las pacientes en 2 grupos de edad (&lt; 35 y ≥ 35 años)

EDAD	RIESGO SD	FALSOS POSITIVOS	VERDADEROS POSITIVOS
< 35 años	13/131 (9,92%)	12/131 (9,16)	1/131 (0,76%)
≥ 35 años	10/21 (47,61%)	10/21 (47,61%)	0/21 (0%)

SD: síndrome de Down.

1:300 o en una cifra superior<sup>28,29</sup>. Las recomendaciones actuales aconsejan limitarlo a 1:250-1:270, expresado como riesgo en el momento del cribado, y así se hace en la mayoría de los centros.

Tuvimos en cuenta una serie de parámetros (edad, peso, etnia, hábito tabáquico, diabetes y embarazo no gemelar) que podrían adulterar los resultados, re-

comendaciones similares a las de distintos autores<sup>1,5,30</sup>.

En 21 casos la edad de las gestantes era ≥ 35 años, y aunque en estas pacientes no está indicado el triple cribado, al proponerse directamente un estudio citogenético, se llevó a cabo a petición de las interesadas por no estar dispuestas a asumir, de entrada, el riesgo de métodos invasivos.

La sensibilidad del 60-70% para los marcadores bioquímicos del segundo trimestre es avalada como óptima por diversos grupos de investigadores<sup>5,24,31,32</sup>. En nuestro caso se alcanzó el 100%; lógicamente esta diferencia se explica por la muestra tan reducida presentada.

La eficacia de nuestra prueba diagnóstica se elevó al 85,3% a expensas del 100% de sensibilidad, debido, como hemos reseñado anteriormente, a una mues-

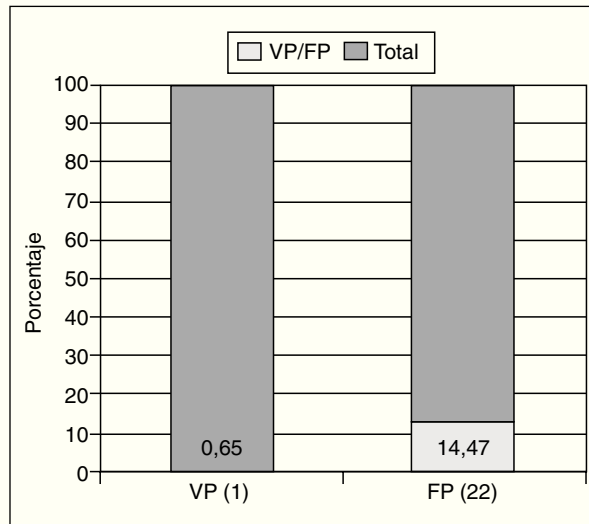


Fig. 4. Verdaderos positivos (VP) y falsos positivos (FP) de los 152 cribados.

TABLA III. Comparación de nuestros resultados con otros autores

EDAD	RIESGO SD		FALSOS POSITIVOS	
	NOSOTROS	LAW ET AL <sup>23</sup>	NOSOTROS	FORTUNY ET AL <sup>24</sup>
< 35 años	9,92%	3,4%		
≥ 35 años	47,61%	21,7%		
Global	15,13%	6,1%	14,47%	11%

SD: síndrome de Down.

tra muy reducida. Diferenciando la eficacia por grupos de edad, obtuvimos un 90,8% en pacientes menores de 35 años frente a un 47,61% en el grupo de 35 o más años, cayendo bruscamente en este grupo por la alta tasa de FP; de aquí la no indicación del cribado bioquímico.

La incorporación de nuevos marcadores en el suero materno como el PAPP, además de poder adelantarlo al primer trimestre, mejora los resultados, con un 5% de falsos positivos<sup>7,33,34</sup>. El uso de los ultrasonidos en el diagnóstico prenatal, mediante la medición de la sonolucencia nuchal también perfecciona los resultados<sup>1,6,10,25,35</sup>.

## CONCLUSIONES

El elevado porcentaje de FP presentado por nuestro centro, utilizando la edad, la AFP y la beta-HCG como marcadores bioquímicos del segundo trimestre, nos debe hacer reflexionar sobre la validez de esta prueba y la necesidad de introducir mecanismos co-

rectores en el laboratorio, como la incorporación de nuevos marcadores en suero materno o ecográficos, con la intención de mejorar esta desviación, disminuyendo el número de pruebas invasivas, la ansiedad de la futura madre y los costes.

El factor de la edad ( $\geq 35$  años) en el diagnóstico prenatal se considera de riesgo para SD y se indican directamente procedimientos invasivos; sin embargo, la futura madre percibe con recelo y desasosiego en no pocas ocasiones la asunción de someterse a este tipo de técnicas no exentas de complicaciones e incluso de pérdida fetal, y son ellas quienes demandan el test sanguíneo en primera instancia para tomar una decisión según el resultado. Por tanto, aunque el cribado bioquímico en mujeres de 35 años o más tiene poca eficacia y no esté indicado, sí podría ser de relevancia en ese segmento de gestantes indecisas y no conformes con que la edad sea la única justificación de la amniocentesis.

## RESUMEN

Analizamos la validez del cribado bioquímico del segundo trimestre instaurado en nuestro hospital en los primeros 10 meses desde su establecimiento. Los resultados obtenidos demuestran un alto índice de falsos positivos (el 14,47% de manera global; el 9,16% en pacientes menores de 35 años, y el 47,61% en pacientes de 35 años o más), lo que hace replantearse la adquisición de un nuevo programa de laboratorio donde se incluyan marcadores sanguíneos más específicos con la finalidad de mejorar esta prueba.

## BIBLIOGRAFÍA

- Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 1997;4:181-246.
- Norgaard-Pederson B, Larsen SO, Arends J, Svenstrup B, Tabor A. Serum markers in screening for Down's syndrome. *Clin Genet* 1990;37:35-43.
- Spencer K, Coombes EJ, Mallard AS, Ward AM. Free beta human chorionadotropin in Down's syndrome screening: a multicentre study of its role compared with other biochemical markers. *Ann Clin Biochem* 1992;29:506-18.
- Lemay C, Roussel-Mizon N, Thepot F, Desmet G. Maternal serum screening for fetal Down's syndrome a retrospective study. *Clin Chim Acta* 1995;238:151-62.
- Chard T, Macintosh MC. Screening for Down's syndrome. *J Perinat Med* 1995;23:421-36.
- Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 1998;5:166.
- Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K. Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:407-12.

8. Berry E, Aitken DA, Crossley JA, Macri JN, Connor JN. Screening for Down's syndrome: changes in marker levels and detection rates between first and second trimesters. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:811-7.
9. Casals E, Aibar C, Martínez JM, Borrell A, Soler A, Ojuel J, et al. First trimester biochemical markers for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1999;19:8-11.
10. Pandya PP, Santiago C, Snijders RJ, Nicolaides KH. First trimester fetal nuchal translucency. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7:95-102.
11. Thilaganathan B, Slack A, Wathen NC. Effect of first trimester nuchal translucency on second trimester maternal serum biochemical screening for Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:261-4.
12. Christiansen M, Larsen SO, Norgaard-Pedersen B. Serum screening of pregnant women reveals Down's syndrome. Analysis of biochemical. *Lakartidningen* 1997;94:4898-902.
13. Yagel S, Anteby EY, Holoner-Celnikier D, Ariel I, Chaap T, Ben Neriah Z. The role of midtrimester targeted fetal organ screening combined with the triple test and maternal age in the diagnosis of trisomy 21: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:40-4.
14. Chitty LS. Antenatal screening for aneuploidy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:91-6.
15. Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal aneuploidy. *Clin Perinatol* 2000;27:761-89.
16. Michailidis GD, Spencer K, Economides DL. The use of nuchal translucency measurement and second trimester biochemical markers in screening for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:1047-52.
17. Souter VL, Nyberg DA, El-Bastawissi A, Zebelman A, Luthardt F, Luth DA. Correlation of ultrasound findings and biochemical markers in the second trimester of pregnancy in fetuses with trisomy 21. *Prenat Diagn* 2002;22:175-82.
18. Rozenberg P, Malagrida L, Cuckle H, Durand-Zaleski I, Nisand I, Audibert F, et al. Down's syndrome screening with nuchal translucency at 12(+0)-14(+0) weeks and maternal serum at 14(+1)-17(+0) weeks: a prospective study. *Human Reprod* 2002;17:1093-8.
19. Von Kaisenberg CS, Gasiorek-Wiens A, Bielicki M, Bahlmann F, Meyberg H, Kossakiewicz A, et al. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency and maternal serum, biochemistry at 11-14 weeks: a German multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:89-94.
20. Spencer K, Cuckle HS. Screening for chromosomal anomalies in the first trimester: does repeat maternal serum screening improve detection rates? *Prenat Diagn* 2002;22:903-6.
21. Benn PA, Kaminsky LM, Ying J, Borgida AF, Egan JF. Combined second trimester biochemical and ultrasound screening for Down's syndrome. *Obstet Gynecol* 2002;100:1168-76.
22. Last JM. Diccionario de epidemiología moderna. Barcelona: Salvat, 1989.
23. Law L, Lau T, Fung T, Rogers MS, Hjelm M. Maternal serum screening for Down's syndrome in a teaching hospital in Hong Kong. *Chin Med J* 1999;112:754-7.
24. Fortuny A, Casals E. Triple screening en sangre materna. Bases, indicaciones y resultados. *Progr Diagn Prenatol* 1994;6:442-9.
25. Benattar C, Audibert F, Taieb J, Ville Y, Roberto A, Lindenbaum A, et al. Efficiency of ultrasound and biochemical markers for Down's syndrome risk screening. *Fetal Diagn Ther* 1999;14:112-7.
26. Spencer K. Second trimester prenatal screening for Down's syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. *Prenat Diagn* 2000;20:652-6.
27. Crossley JA, Aitken DA, Berry E, Connor JM. Impact of a regional screening programme using maternal serum alpha fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotrophin (hCG) on the birth incidence of Down's syndrome in the west of Scotland. *J Med Screen* 1994;1:180-3.
28. Lemay C, Rousel-Mizon N, Thepot F, Desmet G. Maternal serum screening for fetal Down's syndrome, a retrospective study. *Clin Chim Acta* 1995;238:151-62.
29. Canini S, Prefumo F, Famularo L, Venturini PL, Palazzese V, De Biasio P. Comparison of first trimester, second trimester and integrated Down's syndrome screening results in unaffected pregnancies. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:600-3.
30. Perona M, Mancini G, Dall'Amico D, Guaraldo V, Carbonara A. Influence of smoking habits on Down's syndrome risk evaluation at mid trimester through biochemical screening. *Int J Clin Lab Res* 1998;28:179-82.
31. Torok O, Veress L, Szabo M, Zsupan I, Buczko Z, Bolodár A, et al. Biochemical and ultrasonic screening of chromosomal aneuploidies in the second trimester of pregnancy. *Orv Hetil* 1997;138:123-7.
32. Evans MI, O'Brien JE, Johnson A. Screening for aneuploidy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11:115-8.
33. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:281-6.
34. Liu JT, Hao N, Sol NH, Wang FY, Xu YH, Gai MI, et al. Screening by maternal serum markers for Down's syndrome. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2003;25:156-9.
35. Comas C, Torrents M, Muñoz A, Antolin E, Figueras F, Echevarria M. Measurement of nuchal translucency as a single strategy in trisomy 21 screening: should we use any other marker? *Obstet Gynecol* 2002;100:648-54.