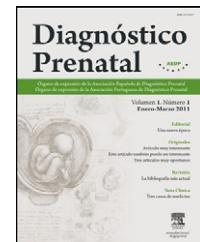


Diagnóstico Prenatal

www.elsevier.es/diagnprenat



Original

Utilidad de la inhibina A en el cribado de síndrome de Down en el segundo trimestre

José Miguel Escudero Fernández*, Elena Casals y Roser Casamitjana,
Grup de Treball de Cribatge Prenatal d'Aneuploidies (GTCPA) [△] Catalunya, España

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de septiembre de 2011

Aceptado el 13 de octubre de 2011

On-line el 22 de noviembre de 2011

Palabras clave:

Inhibina A

Cribado de segundo trimestre

Síndrome de Down

R E S U M E N

Objetivo: Comprobar la eficacia de la incorporación de la inhibina A en el cribado de segundo trimestre del síndrome de Down en términos de tasa de detección y porcentaje de cribados positivos.

Métodos: Estudio retrospectivo de 3.380 embarazadas, que se sometieron al cribado de segundo trimestre, clasificadas en 2 grupos en función de la incorporación de la inhibina A (1.921 mujeres) o no (1.459 mujeres)

Resultados: La tasa de detección con un punto de corte de 1:250 fue del 90% en el grupo de inhibina A y 84,6% sin inhibina A, pero con un porcentaje de cribados positivos significativamente menor en el primero (11 vs. 15,9%; $p < 0,001$). Este concepto también se refleja al comparar el likelihood ratio positivo entre ambos grupos (8,47 vs. 5,54; $p < 0,001$)

Conclusión: Es aconsejable la incorporación de la inhibina A en el cribado de segundo trimestre, ya que se observa un menor porcentaje de casos positivos, con la consiguiente reducción en el número de amniocentesis a realizar.

© 2011 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

Inhibin A in second trimester screening of Down's syndrome

A B S T R A C T

Keywords:

Inhibin A

Second trimester screening

Down's syndrome

Objective: To evaluate the efficacy of inhibin A in second trimester screening of Down's syndrome in terms of detection rate and percentage of positive results.

Methods: A retrospective study of 3380 pregnant women who underwent second trimester screening, classified into 2 groups, one which included inhibin A (1921 pregnant women) and one that did not (1459 pregnant women)

Results: The detection rate (cut-off: 1:250) was 90% in the group with inhibin A and 84.6% in the other group, but the percentage of positive results was significantly lower in the first group (11% vs. 15.9%, $P < .001$). The results were similar if we compared the positive likelihood ratio between groups (8.47 vs. 5.54, $P < .001$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmescude@clinic.ub.es (J.M. Escudero Fernández).

△ En el Anexo 1 se incluye los componentes del grupo.

Conclusion: Inhibin A is a useful marker in second trimester screening due to the low percentage of positive cases observed, thereby reducing the number of amniocentesis.

© 2011 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Existe un patrón específico en las concentraciones de diversos analitos en el suero de las mujeres embarazadas de un feto afecto de síndrome de Down¹⁻⁴. En el segundo trimestre del embarazo, la combinación de la edad materna con la concentración expresada en múltiples de la mediana (MoMs) de alfa-fetoproteína (AFP), estriol no conjugado (E3), y gonadotrofina coriónica humana (hCG) detecta las embarazadas con mayor riesgo de tener un feto con síndrome de Down¹⁻⁴. La validez de este triple test se ha probado en múltiples estudios, obteniendo sensibilidades de alrededor del 70-80% y tasas de falsos positivos de alrededor del 10%^{1,3-7}.

La incorporación de la inhibina A (InhA) en el cribado de segundo trimestre la propusieron por primera vez Van Lith et al.⁸. Estudios posteriores parecen mostrar que su incorporación mejora la tasa de detección y reduce los falsos positivos^{3,4,7-19}.

El objetivo de este artículo es mostrar nuestra experiencia en el cribado de segundo trimestre de 3.366 mujeres, comparando los resultados entre aquellas a las que se les incluyó la InhA (1.923) y aquellas a las que no (1.459).

Métodos

Se ha llevado a cabo un análisis retrospectivo de todas las mujeres embarazadas, visitadas en la región de Barcelona durante el año 2010, a las que se les realizó un cribado de síndrome de Down de segundo trimestre por presentarse entre 14 y 20 semanas de gestación en el momento del cribado. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la media de edad (29,4 vs. 29,3 años), peso (66,4 vs. 65,1 kg), etnia (caucásicas: 59,7% vs. 61,2%) ni porcentaje de fumadoras (9,4% vs. 8,8%) entre los grupos con InhA o sin ella, respectivamente.

AFP, E3 y hCG en suero se determinaron mediante el inmunoensayo Delfia Xpress 6000 (Perkin Elmer, Walham, MA,

Tabla 1 – Distribución de la inhibina A en función de la semana gestacional

Semana gestacional	Media InhA	Mediana InhA
14+3	265,5	236,5
15+3	247,0	213,3
16+3	224,3	198,9
17+3	302,7	207,0
18+3	248,9	206,0
Superior a 19	271,9	248,5

InhA: inhibina A.

EE.UU.) y la InhA mediante el inmunoensayo Inhibina A ELISA (Beckman Coulter, Brea, CA, EE.UU) en el analizador automático BEST 2000 (Biokit, Barcelona, España). En la tabla 1 se puede observar la distribución de la InhA en función de la semana gestacional.

Los resultados se ajustaron mediante el programa informático LifeCycle.ADP vs. 3.1 (Perkin Elmer, Walham, MA, EE.UU.) según la edad, el peso y la raza materna con el fin de obtener un riesgo de síndrome de Down. A las mujeres con un riesgo igual o mayor de 1:250 se les propuso la realización de un estudio citogenético del líquido amniótico obtenido por amniocentesis.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa informático SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU.). Se usó el estadístico t-Student para la comparación de medias y el chi-cuadrado con la corrección de Fisher para la comparación de porcentajes. Un valor de p<0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

De las 3.380 mujeres a las que se les realizó el cribado de segundo trimestre, a 1.923 se les hizo el cuádruple test incluyendo la InhA, mientras que a 1.459 se les estimó el riesgo de síndrome de Down incluyendo la AFP, E3 y hCG. La distribución

Tabla 2 – Distribución por edades de la tasa de positivos en función del uso de inhibina A en el cribado de segundo trimestre

Edad (años)	InhA + AFP + E3 + hCG			AFP + E3 + hCG		
	N (%)	Positivos	Tasa positivos	N (%)	Positivos	Tasa positivos
<20	128 (6,6)	5	3,90	102 (6,9)	5	4,90
20,1-25	366 (19,0)	16	4,37	291 (20,1)	14	4,81
25,1-30	530 (27,6)	31	5,85	434 (29,8)	28	6,45
30,1-35	524 (27,3)	51	9,73	381 (26,2)	64	16,80
35,1-40	320 (16,6)	79	24,68	198 (13,5)	80	40,40
>40	55 (2,9)	30	55,55	53 (3,5)	41	77,36
Total	1.923	212	11,00	1.459	232	15,90

AFP: alfa-fetoproteína; E3: estriol no conjugado; hCG: gonadotrofina coriónica humana; InhA: inhibina A.

Tabla 3 – Resumen de los resultados del cribado de segundo trimestre según se use o no la inhibina A

	Con InhA		Sin InhA		p
	Síndrome de Down	No Síndrome de Down	Síndrome de Down ^a	No Síndrome de Down	
N	10	1913	13	1446	
Tasa positivos	11,0%	15,9%	<0,001		
Media MoMs AFP	0,67	0,97	0,67	1,01	NS
Media MoMs hCG	2,45	1,01	2,66	1,02	NS
Media MoMs E3	0,92	1,01	0,81	0,93	NS
Media MoMs InhA	2,33	1,09			
Media riesgo	1:86	1:4339	1:92	1:3589	NS
Sensibilidad	90%		84,6%		
Especificidad		89,4%		84,7%	
LR+	8,47	5,54	<0,001		
VPP	4,2% (1/24)		4,7% (1/21)		NS
VPN		100%		100%	NS

AFP: alfa-fetoproteína; E3: estriol no conjugado; hCG: gonadotrofina coriónica humana; InhA: inhibina A; LR+: likelihood ratio + ($S/(1+E)$); NS: no significativo; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

^a A 6 de los 13 casos se les estimó el riesgo con InhA, y fue posible calcular el riesgo sin ella.

Tabla 4 – Tasa de detección y tasa de positivos según el punto de corte

	Con InhA		Sin InhA	
	Tasa detección	Tasa positivos	Tasa detección	Tasa positivos
1:50	40%*	2,5%	25,4%*	3,5%
1:100	70%	5,5%	76,9%	6,8%
1:150	80%	7,6%*	76,9%	9,6%*
1:200	80%	9,0%*	84,6%	12,8%*
1:250	90%	11,0%**	84,6%	15,9%**

InhA: inhibina A.
* p<0,05.
** p<0,001.

por razas fue equitativa entre los diferentes grupos con los siguientes porcentajes: 62,2% caucásica; 16,3% magrebí; 9,7% afro-caribeña; 5,9% oriental y 5,9% otras. En la tabla 2 podemos observar la distribución por edades de la tasa de positivos entre los grupos según los marcadores serológicos usados en la estimación del riesgo de síndrome de Down.

En la tabla 3 se puede observar cómo, con un punto de corte de 1:250, la tasa de detección al incluir la InhA es ligeramente superior. La principal diferencia se encuentra en la tasa de positivos, significativamente menor ($p <0,001$) al incluir InhA. Todo ello conlleva un significativamente mayor likelihood ratio+ en el grupo con InhA, lo que refleja la mejor sensibilidad y especificidad que implica su inclusión.

En la tabla 4 se observa que la tasa de detección es similar hasta puntos de corte de 1:100, pero significativamente superior ($p<0,05$) si usamos un punto de corte de 1:50. La tasa de positivos es inferior en el grupo con InhA independientemente del punto de corte, siendo estadísticamente significativa hasta llegar al punto de corte de 1:150.

Conclusiones

Realizar comparaciones de sensibilidad entre los grupos en estudios de cribado prenatal es problemático debido al

reducido número de casos de síndrome de Down encontrados por la baja prevalencia de esta enfermedad en la población. En nuestra revisión hemos observado cómo la sensibilidad es superior al incluir la InhA. Estudios previos muestran sensibilidades similares o incluso superiores al incluir la InhA, en función del tamaño de la población estudiada^{3,4,7-9,12,14,16,17,19}.

En el punto en el que se demuestra la importancia de la inclusión de la InhA en el cribado de segundo trimestre es en la tasa de positivos, significativamente menor si incluimos la InhA. Esto concluye en un uso más efectivo de la amniocentesis que se ofrece a las mujeres de riesgo, con la reducción en el coste económico global del programa de cribado^{3,4,7,8,10,11,14-20}.

A tenor de los resultados observados en esta revisión, principalmente los relativos a la reducción de la tasa de positivos, se puede concluir que la InhA se debería usar en el cribado de segundo trimestre del síndrome de Down.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1.

Participantes del Grup de Treball de Cribatge Prenatal d'Aneuploidies (GTCPA)

- E. Casals e I. Mercadé (Hospital Clínic-Barcelona)
- C. Aulesa y J. Ramis (Hospital Vall d'Hebrón-Barcelona)
- M. Alsina (CATLAB-Hospital Universitari Mútua de Terrassa-Barcelona)
- M. Sabaté (Hospital de Santa Tecla-Tarragona)
- A. Esquerda (Hospital Arnau de Vilanova-Lleida)
- C. Peña (CLI-Barcelona)
- N. Serrat (Hospital Joan XXIII-Tarragona)
- D. Cabrero (Hospital Universitari Josep Trueta-Girona)
- M. Llovet (Hospital Verge de la Cinta-Tortosa)
- M. Jané (Direcció General de Salut Pública de la Generalitat de Catalunya)

BIBLIOGRAFÍA

1. Ball RH, Caughey AB, Malone FD, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, et al. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2007;110:10-7.
2. Benn PA. Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. general principles and second trimester testing. *Clin Chim Acta.* 2002;323:1-16.
3. Benn PA, Fang M, Egan JF, Horne D, Collins R. Incorporation of inhibin-A in second-trimester screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2003;101:451-4.
4. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Semin Perinatol.* 2005;29:225-35.
5. Canick JA, MacRae AR. Second trimester serum markers. *Semin Perinatol.* 2005;29:203-8.
6. Cuckle H. Biochemical screening for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;92:97-101.
7. Wallace EM, Swanston IA, McNeilly AS, Ashby JP, Blundell G, Calder AA, et al. Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimeric inhibin A. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44:17-21.
8. Van Lith JM, Pratt JJ, Beekhuis JR, Mantingh A. Second-trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1992;12:801-6.
9. Watt HC, Wald NJ, Huttly WJ. The pattern of maternal serum inhibin-A concentrations in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 1998;18:846-8.
10. Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishna S, Knight PG. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. *Prenat Diagn.* 1996;16:143-53.
11. Wald NJ, Huttly WJ, Bestwick JP. Inhibin-A concentrations between 14 and 22 weeks of gestation. *Prenat Diagn.* 2008;28:360-1.
12. Spencer K, Wallace EM, Ritoe S. Second-trimester dimeric inhibin-A in Down's syndrome screening. *Prenat Diagn.* 1996;16:1101-10.
13. Shaw SW, Lin SY, Lin CH, Su YN, Cheng PJ, Lee CN, et al. Second-trimester maternal serum quadruple test for Down syndrome screening: a Taiwanese population-based study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2010;49:30-4.
14. Renier MA, Vereecken A, Van Herck E, Straetmans D, Ramaekers P, Buytaert P. Second trimester maternal dimeric inhibin-A in the multiple-marker screening test for Down's syndrome. *Hum Reprod.* 1998;13:744-8.
15. Lambert-Messerlian GM, Canick JA. Clinical application of inhibin a measurement: prenatal serum screening for Down syndrome. *Semin Reprod Med.* 2004;22:235-42.
16. Lam YH, Tang MH. Second-trimester maternal serum inhibin-A screening for fetal Down syndrome in Asian women. *Prenat Diagn.* 1999;19:463-7.
17. Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN. Incorporation of inhibin-A in second-trimester screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2003;102:413-4.
18. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005;106:260-7.
19. Cuckle HS, Holding S, Jones R, Groome NP, Wallace EM. Combining inhibin A with existing second-trimester markers in maternal serum screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1996;16:1095-100.
20. Harrison G, Goldie D. Second-trimester Down's syndrome serum screening: double, triple or quadruple marker testing? *Ann Clin Biochem.* 2006;43:67-72.