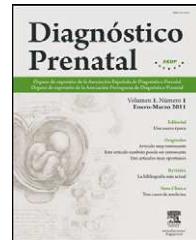


# Diagnóstico Prenatal

[www.elsevier.es/diagnprenat](http://www.elsevier.es/diagnprenat)



## Revisión

# Control de calidad en el cribado prenatal de aneuploidías

Carmina Comas <sup>a,\*</sup>, Mónica Echevarría <sup>a</sup>, María Ángeles Rodríguez <sup>a</sup>, Ignacio Rodríguez <sup>b</sup> y Joan Sabrià <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Sección de Medicina Fetal, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España

<sup>b</sup> Estadística, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España

<sup>c</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 19 de octubre de 2011

Aceptado el 25 de octubre de 2011

On-line el 3 de diciembre de 2011

### Palabras clave:

Diagnóstico prenatal

Cribado de aneuploidías

Síndrome de Down

Control de calidad

CUMulative SUM

## R E S U M E N

Un aspecto esencial e imprescindible de los programas de cribado prenatal es el control de calidad. En este sentido, contrariamente a lo que ocurre en el ámbito del laboratorio clínico, donde las pruebas analíticas están sometidas a estrictos controles de calidad para determinar y confirmar su fiabilidad, en el campo de la medicina fetal y más concretamente en el ámbito de la ecografía prenatal, el concepto de evaluación de la calidad y la certificación solo recientemente ha sido objeto de interés.

En todo programa de cribado prenatal, aunque la tasa de detección del síndrome de Down (SD) sigue siendo una prioridad y un indicador de su efectividad, este parámetro no puede ser utilizado como un marcador fiable de la calidad del mismo, fundamentalmente debido a la baja prevalencia de dicha condición. Los esfuerzos en el control de calidad del cribado prenatal de aneuploidías deben incluir indicadores más fiables, realistas y de aplicación individualizada.

Este artículo pretende revisar y clarificar los conceptos fundamentales en el ámbito del control de calidad en el cribado prenatal de aneuploidías y propone estrategias para mejorar su fiabilidad.

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

## Quality control in prenatal screening for aneuploidy

## A B S T R A C T

Quality control is an essential aspect of prenatal screening programs. In this respect, contrary to what happens in the field of the clinical laboratory, where the analytical tests are submitted to strict quality controls to determine and to confirm their reliability in the field of the foetal medicine, and more specifically in the area of prenatal ultrasound, the concept of quality assessment and certification has only recently been a subject of interest.

In any prenatal screening program, although the detection rate of Down's syndrome (SD) remains being a priority and an indicator of its efficiency, this parameter cannot be used as a reliable marker of its quality, mainly due to the low prevalence of this condition. Efforts

### Keywords:

Prenatal diagnosis

Aneuploidy screening

Down syndrome

Quality control

CUMulative SUM

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carcom@dexeus.com](mailto:carcom@dexeus.com) (C. Comas).

in the quality control of prenatal screening for aneuploidy should include more reliable, realistic and individualised applications.

This article aims to review and clarify the key concepts in the field of quality control in prenatal screening for aneuploidy and proposes strategies to improve reliability.

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

## Introducción

Un aspecto esencial e imprescindible de los programas de cribado prenatal es el control de calidad. En este sentido, contrariamente a lo que ocurre en el ámbito del laboratorio clínico, donde las pruebas analíticas están sometidas a estrictos controles de calidad para determinar y confirmar su fiabilidad<sup>1-3</sup>, en el campo de la medicina fetal y más concretamente en el ámbito de la ecografía prenatal, el concepto de evaluación de la calidad y la certificación solo recientemente ha sido objeto de interés<sup>1,4-8</sup>.

Los esfuerzos en el control de calidad del cribado prenatal de aneuploidías deben incluir indicadores más fiables y realistas que la tasa de detección. En este artículo se revisa el control de calidad en el ámbito del cribado prenatal de aneuploidías, se proporciona información relevante con relación al cálculo de riesgo, se proponen estrategias y recomendaciones para mejorar la fiabilidad del cribado y por último se presentan datos sobre la experiencia propia.

## Control de calidad en el cribado prenatal de aneuploidías

La importancia de la ecografía de 11-14 semanas viene dada por las repercusiones clínicas que su resultado conlleva. La evaluación de los marcadores ecográficos durante este periodo gestacional permite individualizar el riesgo de cromosomopatía, malformaciones estructurales, patología sindrómica y resultado perinatal adverso, con las implicaciones de cara al seguimiento y manejo de cada caso (indicación de técnica invasiva de diagnóstico prenatal, seguimientos ecográficos y fluxométrico estricto, monitorización de la longitud cervical, etc.). El cribado combinado temprano es el método actual de cribado más efectivo en la detección del síndrome de Down (SD). Incluye la determinación de parámetros bioquímicos (la fracción beta libre de la hormona coriónica - $\beta$ hCG- y la proteína plasmática A del embarazo –PAPP-A–), que se basan en técnicas de laboratorio automatizadas y estandarizadas, y la medición ecográfica de marcadores como la translucencia nucal (TN), medición manual, operador-dependiente y con controles de calidad recientemente establecidos, ambas en un período gestacional óptimo.

El abordaje del control de calidad del cribado prenatal de aneuploidías puede realizarse desde diversos enfoques complementarios. Podemos establecer un control de las mediciones interno (análisis de una o más muestras control, de valores conocidos, utilizadas al mismo tiempo y en paralelo con las muestras de los pacientes, evaluando la precisión del sistema analítico) o externo (distribución por medio de una entidad independiente de un material de control a un conjunto

de entidades participantes), en base a una evaluación cualitativa (evalúa criterios cualitativos) o cuantitativa (considera criterios cuantitativos), y todo ello de forma voluntaria (como ocurre en nuestro medio) o obligatoria (aceptada en diferentes países).

Por otro lado, podemos establecer un control epidemiológico de la calidad del cribado con indicadores poblacionales (como la distribución de las edades maternas), indicadores de resultados (como la distribución de las medianas) o de ambos (como la tasa de detección). Solo este control epidemiológico asegura un control de calidad óptimo, que además permite la automatización de sus indicadores de forma simple. Estos indicadores podrán compararse entre laboratorios, centros o con los datos esperados según modelos matemáticos. Para efectuar dicho control es necesario el mantenimiento de una base de datos central que permita generar una serie de informes estandarizados sobre el desarrollo del programa, tanto a nivel global como individualizado. El objetivo final del cribado es obtener una óptima tasa de detección (TD) y tasa de falsos positivos (TFP), sin alejarse de los estándares. Sin embargo, ninguno de ellos constituye un óptimo control de calidad del programa de cribado, dada la baja prevalencia de la condición que estamos intentando detectar junto con la necesidad de un seguimiento perinatal completo de toda la población cribada. De ahí la importancia de monitorizar otros indicadores de calidad, más fiables, realistas y de aplicación individualizada. Los más relevantes son: índice de resultados positivos (IRP, similar a la TFP pero no requiere el seguimiento de los casos), valores de media y desviación estándar (DE) (si es una distribución paramétrica, distribuyéndose normalmente), medianas (si es una distribución no paramétrica como los múltiplos de la mediana [MoM]), valores delta (valor medido menos el esperado), valores Z (valor medido menos esperado y dividido por la DE), y la desviación estándar del log10 MoM (evalúa el grado de dispersión de las mediciones). El control de calidad es óptimo cuando se mantienen medianas de MoM alrededor de 1.0, con desviaciones inferiores al 10%, y DE log10 MoM entre los percentiles 10 y 90 de la distribución de la DE en diferentes poblaciones. En caso de no cumplirse, se recomiendan medidas correctoras o utilizar curvas propias de cada centro y/o operador.

## Información relevante en el cálculo de riesgo

El cálculo del índice de riesgo de aneuploidías (trisomías 21, 18 y 13) requiere de una información necesaria para la correcta interpretación de los resultados. Algunos datos son imprescindibles (edad materna, edad gestacional, etc.), mientras otros son recomendables al mejorar la fiabilidad de la estimación del cálculo (peso materno, etnia, hábito tabáquico, etc.). Esta información se refleja en los siguientes datos:

- **Background risk:** corresponde al riesgo basal de la gestante, condicionado por su edad, la edad gestacional en la que se interpreta el riesgo y la historia familiar.
  - Edad materna. La mayoría de las aneuploidías presentan una prevalencia, en el momento del parto, directamente proporcional a la edad materna en este momento. A partir del metaanálisis de Cuckle<sup>9</sup> pudo establecerse el riesgo específico de trisomía 21 para la edad materna para cada año concreto de esta, entre los 18 y los 50 años. La ecuación obtenida a partir de los datos de este metaanálisis se utiliza en la mayoría de los programas informáticos destinados al cálculo del riesgo de SD y otras aneuploidías. La ecuación que representa la información del metaanálisis de Cuckle, Wald y Thomson es la siguiente: probabilidad =  $0,000627 + \text{EXP} \{-16,2395 + [0,286 \times (\text{edad} - 0,5)]\}$  y el Riesgo = 1 entre (1 - probabilidad) / probabilidad. A partir de esta ecuación, con el conocimiento de la edad de la gestante, se determina el denominado «riesgo a priori para la edad materna en el momento del parto».
  - Edad gestacional. Actualmente es preferible utilizar la datación ecográfica para el cálculo de la edad gestacional, siendo la medición de la longitud cráneo-nalga (crown-rump-length [CRL]) el parámetro biométrico de elección. Aunque no hay consenso sobre la ecuación a utilizar para la conversión de CRL a edad gestacional, la mayoría de programas emplea las fórmulas de Robinson y Fleming 1975<sup>10</sup> o su actualización inglesa BMUS.
  - Historia familiar de SD. Después de una gestación con SD, el riesgo de recurrencia, específica del cromosoma, es 0,6% mayor que el riesgo de base (background risk). En realidad, el riesgo de recurrencia es mayor solo en un 5% de las parejas (a causa de mosaicismo germinal o defecto genético que interfiere con el proceso normal de disyunción).
- Parámetros ecográficos: los parámetros ecográficos son la medición del CRL y el grosor de la translucencia nucal (TN). Se han descrito y publicado numerosas curvas de normalidad para ambos parámetros en función de la edad gestacional, aunque las curvas de referencia más habituales son las publicadas por Robinson y Fleming para la datación de la edad gestacional a partir del CRL<sup>10</sup> y las curvas de TN del grupo de Nicolaides<sup>11-14</sup>.
- Marcadores bioquímicos: en el primer trimestre se analiza la concentración sérica materna de PAPP-A y  $\beta$ -hCG en MoM, lo que implica disponer de las medianas de cada marcador, calculadas a partir de una muestra suficientemente amplia de gestantes no portadoras de fetos aneuploides para cada momento de la gestación en el que habitualmente se determinan. Es recomendable que las muestras se obtengan por el propio centro para evitar diferencias metodológicas o poblacionales. Es muy importante que cada laboratorio calcule sus propias medianas, para cada semana de gestación, para cada marcador y para la población que habitualmente atiende, y que estas sean periódicamente actualizadas. Las medianas deben calcularse a partir de un mínimo de 100 muestras, para cada semana de gestación, en el intervalo semanal habitual en cada tipo de cribado. Con estos valores de medianas, y ponderando por el número de determinaciones disponibles en cada semana, se obtiene una curva de regresión que se expresa matemáticamente mediante funciones polinómicas de segundo, tercero o cuarto grado, con o sin transformaciones logarítmicas, exponenciales, etc. según el comportamiento de cada marcador. Finalmente, los valores de los MoM de cada marcador se calculan dividiendo el valor individual del marcador por el valor de la mediana estimada a partir de la función polinómica de regresión (ecuación) para la edad gestacional (expresada en días para los marcadores bioquímicos) y según la longitud del feto (CRL, expresado en milímetros).
- Peso materno: los niveles de los parámetros analíticos en suero materno dependen de la cantidad producida en origen pero también del volumen de suero en el cual se diluyen y este, a su vez, es proporcional al peso materno. Al mismo tiempo la cantidad producida en origen, el feto o la placenta, también depende de si sus precursores son de origen fetal o materno. Cuando los precursores son de origen materno la influencia del peso de la madre es pequeña, como en el caso del estriol (uE3), mientras que sucede todo lo contrario para la PAPP-A, donde el peso materno es decisivo. Así, una adecuada corrección para el peso materno debe tener en cuenta todos estos factores, deberá aplicarse en primer lugar, y será diferente para cada marcador. La corrección por peso mejora discretamente los resultados del cribado para las trisomías 21 y 18. Se recomienda utilizar las fórmulas de corrección por peso proporcionadas por las casas comerciales hasta disponer de las fórmulas propias.
- Número de fetos: en gestaciones únicas, el cribado del primer trimestre usando la medición de la TN junto con la fracción libre de la  $\beta$ hCG y PAPP-A ha mostrado que para una TFP del 5% se identifica un 90% de los casos de SD. En la gestación gemelar, la TN y la bioquímica también se pueden combinar para conseguir una tasa de detección de un 80%<sup>15</sup>, a una misma especificidad, aunque en gestaciones gemelares debe modificarse el valor de los MoM de los parámetros bioquímicos por un factor de corrección propio de cada marcador. Además, en un estudio publicado por Spencer et al.<sup>16</sup> se confirmó por primera vez que la PAPP-A muestra una distribución más baja en gemelos monocoriales que en biconariales, por lo que el riesgo individual específico para cada paciente mejorará si introducimos un factor de corrección según corionicidad.
- Covariables: además de la corrección previa para el peso de la gestante, los MoM de los marcadores bioquímicos deben ser corregidos para las características propias de cada gestante, como mínimo, en lo relativo a raza, consumo de tabaco y diabetes insulinodependiente, a partir de los factores de corrección calculados por el propio centro para su población habitual. Existen publicados factores de corrección para otras covariables (metrorragias en el transcurso de la gestación, paridad de la gestante, la consecución del embarazo mediante técnicas de reproducción asistida, el sexo del feto, etc.) que afectan la concentración sérica de algunos marcadores bioquímicos, pero su influencia sobre ella es mucho menor.
- Método de concepción: recientemente se ha descrito una asociación entre la concentración de los marcadores bioquímicos de SD y el método de concepción. Aunque todavía no hay un consenso general, se ha descrito una mayor TFP en las gestaciones obtenidas por técnicas de reproducción asistida (incluyendo la estimulación de la ovulación), debidos a

- una menor concentración de PAPP-A y mayor concentración de  $\beta$ hCG, por lo que se recomienda incluir este dato en el cálculo del índice de riesgo<sup>17</sup>.
- Letalidad intrauterina: en general, el riesgo *a priori* para la edad materna se expresa como el que presenta la paciente «a término», es decir en el momento del parto. Pero este riesgo puede expresarse en el momento del cribado, ya sea en el primer o segundo trimestre de la gestación. Para ello debe tenerse en cuenta la «letalidad intrauterina», es decir la mortalidad intrauterina espontánea que se produce durante toda la gestación, que es específica de cada aneuploidía y que ha sido calculada mediante la observación de la diferencia entre las aneuploidías observadas y las esperadas en base a la distribución de edades de las progenitoras o mediante el seguimiento de gestaciones con una aneuploidía diagnosticada y que han declinado la interrupción del embarazo. Así, la corrección según la letalidad intrauterina debe aplicarse cuando se desea expresar el riesgo para una determinada aneuploidía en el momento del cribado.
  - Elección del nivel de corte: la elección dicotómica de un punto de corte en el índice de riesgo nos permite diferenciar los cribados en dos grupos: los de riesgo positivo (o alto riesgo) y los de riesgo negativo (o bajo riesgo). El nivel de corte, es decir, el riesgo a partir del cual se ofrecerá y recomendará la práctica de una técnica invasiva confirmatoria de diagnóstico, es una decisión arbitraria que depende de criterios personales y de su coste económico. Así, en los sistemas con financiación pública de los recursos materiales que se puedan invertir para el diagnóstico prenatal de las aneuploidías, es frecuente asumir un dintel de corte entre 1/250 y 1/270. En el caso de la medicina privada, será su personal percepción del riesgo la que establezca el nivel del mismo que está dispuesto a aceptar y, a partir del cual, se practicará la prueba confirmatoria. No obstante, existen unos márgenes relativamente estrechos para los que la sensibilidad y la TFP son óptimas y, a partir de los cuales, para obtener pequeños aumentos en la capacidad de detección son necesarios importantes incrementos en la TFP (con la consecuente elevación de los costes, procedimientos invasivos innecesarios, pérdidas fetales, morbilidad y ansiedad materna, etc.).

### ¿Cómo mejorar la fiabilidad del cribado prenatal de aneuploidías? Recomendaciones generales

- Con relación a la exploración ecográfica y a los parámetros ecográficos biométricos, se recomienda emplear ecógrafos de alta resolución, una adecuada formación de los ecografistas, efectuar controles cualitativos y controles epidemiológicos periódicos.
  - Desde una perspectiva histórica, el programa de certificación y acreditación de la medición de la TN liderado por la Fetal Medicine Foundation (Reino Unido) representa el proceso de control de calidad pionero y de mayor experiencia en ese campo<sup>11-13,18</sup>. Recientemente, en el ámbito geográfico americano, la Sociedad de Medicina Materno-Fetal ha creado un programa similar (Nuchal Translucency Quality Review [NTQR])<sup>19</sup>. A pesar de sus

objetivos comunes, estos dos programas difieren en su enfoque del control de calidad. La FMF ha tenido una evaluación continua y su proceso de recertificación tiene una experiencia de casi una década, mientras que el NTQR, en virtud de su historia más corta, aún está desarrollando su programa de seguimiento continuo y evaluación.

- Con relación al control de calidad cualitativo (valoración cualitativa de las imágenes, cualificación de las imágenes mediante scores, etc.), sus métodos requieren tiempo y su aplicación a gran escala suele ser excesivamente costosa<sup>4,20,21</sup>. Por ello, en la práctica clínica, la mayoría de trabajos realizados en control de calidad en cribado prenatal se fundamentan en análisis cuantitativos<sup>4-7,21-23</sup>.
- Con relación al control epidemiológico, los indicadores más empleados son la tasa de detección, el índice de resultados positivos, la mediana de los MoM, los valores delta y z-scores. Las ventajas de la evaluación epidemiológica cuantitativa son su relativa simplicidad y su potencial para la automatización. En este sentido, recientemente se ha desarrollado y adaptado un método de análisis, procedente de la industria, denominado CUSUM (cumulative sum), que presenta gráficamente, de forma sencilla e intuitiva, los resultados de procedimientos consecutivos, evaluando de forma acumulada la exactitud del procedimiento. Este método, mediante la suma acumulada de las desviaciones entre las mediciones y los valores de referencia, permite evaluar de forma prospectiva la competencia del operador durante un cierto período de tiempo, considerando los errores sistemáticos y aleatorios, de forma acumulativa e individual<sup>24-27</sup>.
- Con relación a los parámetros bioquímicos, debemos considerar diferentes aspectos<sup>23</sup>:
  - Tipo de muestra y método de obtención de la misma.
  - Método de transporte de la muestra (identificación correcta de la muestra, tipo de caja de transporte, rangos de temperatura, reportar el tiempo de transporte). Se recomienda el análisis de las muestras pocos minutos después de la extracción, en caso contrario refrigerar a 4 °C hasta el análisis.
  - Procesamiento y almacenamiento de muestras: la estabilidad de las determinaciones analíticas dependerá fundamentalmente del tipo de muestra (las muestras de suero son más estables que la sangre completa) y las condiciones de temperatura de almacenaje (debido a su termolabilidad, las altas temperaturas disocian la fracción  $\beta$  libre de la hCG total).
  - Metodología: es fundamental el tipo de analizador utilizado (máxima fiabilidad con los analizadores específicamente diseñados para este fin [Kryptor, Delphya y Roche]), los reactivos empleados, los protocolos de mantenimiento y calibración específicos de cada casa comercial, los controles internos de calidad y los valores de normalidad de los parámetros analizados.
  - Resultados: los valores obtenidos deben convertirse en MoM, que posteriormente deberán ser ajustados por diversos factores de corrección. Es preferible utilizar medianas propias evitando la extrapolación de valores en

**Tabla 1 – Múltiplos de la mediana de los valores de translucencia nucal, expresados en percentiles, según los diferentes criterios (operador, periodo, valores de CRL, la certificación de la FMF y perfil profesional)**

	MoM-TN	
	Mediana	n
<b>Explorador</b>		
A	1,00	2.364
B	0,99	585
C	1,13	294
D	1,02	905
E	1,00	79
F	0,83	168
G	0,92	51
H	0,92	1.232
I	0,87	114
J	1,03	2.517
K	0,92	2.715
L	1,04	167
M	1,00	1.571
N	0,95	225
Otros < 50 US	0,84	100
<b>Periodo*</b>		
2003-2006	0,97	5.560
2007-2009	0,99	6.623
<b>CRL (mm)*</b>		
≤ 60	0,96	7.620
>60	1,00	5.467
<b>Acreditación FMF*</b>		
Certificado	1,00	1.719
No certificado	0,97	11.368
<b>Perfil profesional</b>		
Dedicado	0,98	11.889
No dedicado	0,97	1.198
<b>TOTAL</b>	0,98	13.087

FMF: Fetal Medicine Foundation; MoM-TN: múltiplos de la mediana de los valores de translucencia nucal; n: número de casos; US: exploración ecográfica (n.º).

\* p<0,05.

rangos gestacionales extremos, con actualización periódica de las medianas.

- Con relación a los resultados generales del cribado, debemos considerar los siguientes conceptos:
  - Validez analítica: se define por la habilidad para una medición fiable de un analito específico de uso clínico. Cada laboratorio es responsable de documentar su validación interna, de acuerdo con criterios estandarizados y es muy recomendable suscribir un control externo en agencias internacionales como la UK NEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service).
  - Validez clínica: se define por la capacidad de un test para identificar correctamente el objeto clínico de su interés. Se define en términos de sensibilidad (o tasa de detección: proporción de SD con resultado positivo), especificidad (1-TFP, proporción de sanos con un resultado negativo), valor predictivo positivo (VPP) (proporción de tests positivos que identifican correctamente los casos) y valor predictivo negativo (VPN, proporción

de resultados negativos que identifica correctamente los sanos). Estos indicadores varían según el cut-off definido (dintel de corte del índice de riesgo) y la distribución de edades de la población cribada.

- Utilidad clínica: se define en función de los beneficios y riesgos asociados al test (habitualmente solicitados por los gestores de salud). Indicadores utilizados: resultados del test en pruebas piloto publicadas, monitorización de los controles de calidad del laboratorio, descripción de posibles efectos adversos médicos o psicosociales del programa implementado, descripción de seguimiento e intervenciones realizadas en los casos positivos, costes sanitarios, etc.
- Aspectos ético-legales: confidencialidad de los resultados, aspectos legales de patentes, licencias, procesos de acreditación y auditoría, propiedad de las muestras almacenadas, etc.
- Se han demostrado diferencias significativas en la estimación del índice de riesgo según el software utilizado. Trabajos recientes analizan el rendimiento comparativo de los diferentes programas informáticos existentes en el mercado, describiendo diferencias clínicamente relevantes, que tienden a disminuir conforme avanza la edad materna. En este sentido, diferentes programas o algoritmos, o incluso diferentes implementaciones de un mismo algoritmo pueden llevar a calcular diferentes riesgos individuales, que pueden resultar en decisiones individuales diferentes, incluso aunque las cifras globales de tasas de detección y tasas de falsos positivos sean similares<sup>28</sup>. Por ello, se recomienda la utilización de programas cuyo software esté certificado por instituciones validadas.
- Con relación al informe de cálculo de riesgo, se recomienda incluir en la documentación entregada la información siguiente: información clara para un profesional no genetista, datos de filiación, fecha de nacimiento (debemos utilizar la fecha de nacimiento de la donante en caso de gestación obtenida por donación de ovocitos), nombre del centro referente, nombre del ecografista/centro donde se efectúa la exploración ecográfica, tipo de muestra utilizada para el análisis, fecha de la extracción, número de identificación del laboratorio, datos demográficos y asociados al embarazo necesarios para su interpretación (CRL, edad materna, peso materno y/o índice de masa corporal), valor de la TN y unidades (milímetros o MoM), datos identificativos del ecografista, valores de los parámetros analíticos (en ambos, unidades y MoM), especificar los factores de corrección utilizados y mostrar su interpretación clínica (es preciso reflejar el valor del índice de riesgo final obtenido, no solo si pertenece a la población definida como alto o bajo riesgo).
- Finalmente, es fundamental, como en todo programa de cribado, que las pacientes sean informadas de los beneficios y limitaciones del cribado antes de su realización (consentimiento informado).

## Experiencia propia

El presente estudio analiza el rendimiento de medición de la TN en nuestra Unidad de Medicina Fetal, a lo largo de 6 años, con la participación de 20 ecografistas con diferentes niveles

**Tabla 2 – Porcentaje de casos con translucencia nucal superior al percentil 95 e inferior al percentil 5, según los diferentes criterios (operador, n.º de exploraciones, periodo, valores de CRL, la certificación de la FMF y perfil profesional)**

n	%	TN		n	Total
		≥ 95º percentil	≤ 5º percentil		
<b>Explorador</b>					
A	186	6,7 <sup>a</sup>	52	1,9 <sup>a</sup>	2.776
B	17	2,5 <sup>a</sup>	9	1,3 <sup>a</sup>	669
C	20	5,7	0	0,0 <sup>a</sup>	352
D	62	6,3 <sup>a</sup>	38	3,9	987
E	3	2,1	1	0,7 <sup>a</sup>	141
F	5	2,5	41	20,6 <sup>a</sup>	199
G	40	2,8 <sup>a</sup>	92	6,5 <sup>a</sup>	1.407
H	8	5,1	38	24,4 <sup>a</sup>	156
I	200	6,7 <sup>a</sup>	43	1,4 <sup>a</sup>	2.968
J	107	3,6 <sup>a</sup>	190	6,4 <sup>a</sup>	2.969
K	15	7,0	8	3,8	213
L	79	4,6	76	4,4	1.712
M	1	1,8	9	16,4 <sup>a</sup>	55
N	1	0,4 <sup>a</sup>	8	3,3	243
Otros < 50 US	5	3,8	19	14,5 <sup>a</sup>	131
<b>N.º de ecografías</b>					
Primeras 100	63	4,2	117	7,9 <sup>b</sup>	1.486
> 100	686	5,1	507	3,8 <sup>b</sup>	13.492
<b>Periodo</b>					
2003-2006	430	6,5 <sup>b</sup>	328	5,0 <sup>b</sup>	6.615
2007-2009	281	3,9 <sup>b</sup>	172	2,4 <sup>b</sup>	7.225
<b>CRL (mm)</b>					
≤ 60	466	5,6 <sup>b</sup>	381	4,6 <sup>b</sup>	8.287
> 60	283	4,2 <sup>b</sup>	243	3,6 <sup>b</sup>	6.691
<b>Acreditación FMF</b>					
Certificado	61	3,2 <sup>b</sup>	42	2,2 <sup>b</sup>	1.878
No certificado	688	5,3 <sup>b</sup>	582	4,4 <sup>b</sup>	13.100
<b>Perfil profesional</b>					
Dedicado	691	5,1 <sup>b</sup>	500	3,7 <sup>b</sup>	13.488
No dedicado	58	3,9 <sup>b</sup>	124	8,3 <sup>b</sup>	1.490
<b>TOTAL</b>	<b>749</b>	<b>5,0</b>	<b>624</b>	<b>4,2</b>	<b>14.978</b>

FMF: Fetal Medicine Foundation; US: exploración ecográfica (n.º).

<sup>a</sup> p < 0,05 (comparación entre ecografistas y la distribución binomial esperada).

<sup>b</sup> p < 0,05 (comparación entre criterios).

de experiencia en diagnóstico prenatal, de forma individual y para todo el grupo en general. Este análisis es un ejemplo de cómo implementar un control de calidad de nuestra actividad diaria, en el marco de un programa de cribado de SD, empleando diferentes indicadores de calidad.

#### Material y métodos

Hemos analizado todas las ecografías realizadas en el contexto del cribado combinado temprano desde octubre de 2003 hasta noviembre de 2009. Hemos incluido las ecografías de aquellas gestantes en las que se había completado el cribado combinado, con una medida de CRL entre 45 y 85 mm. El estudio ecográfico ha sido realizado por 20 expertos en ecografía, vía transvaginal, abdominal o combinando ambas vías según las características de la exploración, a fin de conseguir un estudio morfológico fetal óptimo y una valoración fiable de los mar-

cadores ecográficos de aneuploidía. Hemos incluido de forma sistemática y estricta la medición de la TN según los criterios de la Fetal Medicine Foundation<sup>11,13</sup>. Los parámetros bioquímicos PAPP-A y free  $\beta$ hCG han sido determinados mediante el analizador Kryptor (Brahms Diagnostica), en una estrategia en un tiempo (extracción sanguínea y medición de la TN en una sola visita) o en dos tiempos (extracción sanguínea entre 2 y 4 semanas previas a la medición de la TN). Los cálculos se han realizado mediante el software para el cribado de aneuploidías SsdwLab (versión 6.1), integrando los valores de la edad materna, los marcadores bioquímicos y la TN. El estudio citogenético se recomienda cuando el índice de riesgo combinado es superior a 1/270.

Para cada operador individual y en el conjunto de operadores, el rendimiento de las mediciones de la TN se analizó en base a los siguientes indicadores de calidad: 1) Porcentaje de casos inferiores y superiores al percentil 5 y 95

respectivamente (el valor ideal esperado debe situarse en el 5%). 2) Mediana de los MoM de los parámetros analizados (por definición, la mediana de los MoM tendría que situarse en 1, aunque se acepta un margen óptimo de 0,9 a 1,1). 3) Desviación estándar del logaritmo 10 (log10) de los MoM (el valor ideal se sitúa entre 0,08 a 0,13). 4) Resultado de la aplicación del cribado (sensibilidad y tasa de falsos positivos). 5) Método CUSUM. Este método monitoriza las desviaciones de la medición (con relación al valor esperado), por lo que en el transcurso de las consecutivas medidas se va compensando tendiendo a 0 si la media de las mediciones se corresponde con los valores de referencia. Previamente al análisis deben establecerse unos límites a partir de los cuales se considera que el error en la medición está fuera de los márgenes aceptables. De esta forma, monitoriza continuamente la media del error en las mediciones y detecta precozmente sus desviaciones. Para este estudio, el CUSUM se ha calculado a partir de los valores delta de la TN y los valores de K y H se fijaron en 0,25 y 9,2, respectivamente, en concordancia con los valores citados en la literatura<sup>25</sup>. Los resultados de estos indicadores se analizan según diferentes criterios: experiencia del operador (número de exploraciones efectuadas), periodo cronológico (2003-2006 frente a 2007-2009), el perfil profesional (con dedicación exclusiva a la medicina fetal o con perfil obstétrico general), valores de CRL ( $\leq 60$  mm o  $> 60$  mm) y la certificación de la FMF. El estudio estadístico se ha realizado mediante las pruebas de U-Mann-Whitney (mediana MoM), análisis de varianza (media logarítmica) y al azar de efectos ANOVA (DE del logaritmo de valores de MoM de TN) y prueba de Chi cuadrado de Pearson (comparación del porcentaje de casos menores y mayores al percentil 5 y 95).

## Resultados

Se incluye un total de 14.978 mediciones de TN. La edad materna media fue de 33 años (rango 17-45, DE 3,8) y la edad gestacional media de 11 semanas (rango 10-13,6). Se han identificado 54 casos de SD. Siete de los 20 operadores (35%) tenían un perfil profesional dedicado a la medicina fetal, y dos de ellos (10%) estaban certificados por la FMF en el momento del estudio. Seis operadores realizaron menos de 50 mediciones y se consideraron de forma conjunta para el análisis estadístico.

El control epidemiológico, individual y global, incluye los siguientes parámetros y resultados:

1. La media de medianas de TN fue de 0,98 (tabla 1). El nivel de experiencia, valores de CRL  $> 60$  mm y la certificación de la FMF son los factores que tuvieron un impacto estadísticamente significativo en la mejora de estos indicadores. Durante el periodo de estudio, la media de la TN aumentó significativamente, pasando de 0,97 a 0,99 ( $p < 0,05$ ).
2. El porcentaje de casos por encima y por debajo de percentil 95 y 5 fue 5,0 y el 4,2%, respectivamente (tabla 2). Los valores de CRL por debajo de 60 mm y el perfil profesional con dedicación exclusiva a la medicina fetal tuvieron un impacto estadísticamente significativo en la mejora de este indicador.
3. La media y DE del logaritmo 10 de los MoM de la TN fue 0,00 y 0,13, respectivamente (tabla 3). Los valores de CRL

**Tabla 3 – Media y desviación estándar del logaritmo 10 de los múltiplos de la mediana del valor de translucencia nucal, según los diferentes criterios (operador, periodo, valores de CRL, la certificación de la FMF y perfil profesional)**

	log TN		
	Media	DE	n
<b>Explorador</b>			
A	0,01	0,12	2.364
B	0,00	0,10	585
C	0,05	0,10	294
D	0,01	0,13	905
E	0,00	0,09	79
F	-0,09	0,15	168
G	-0,04	0,11	51
H	-0,03	0,13	1.232
I	-0,07	0,18	114
J	0,02	0,12	2.517
K	-0,03	0,13	2.715
L	0,03	0,13	167
M	0,00	0,12	1.571
N	-0,02	0,08	225
Otros < 50 US	-0,07	0,16	100
<b>Periodo</b>			
2003-2006	0,00	0,14	5.560
2007-2009	0,00	0,11	6.623
<b>CRL (mm)<sup>a</sup></b>			
$\leq 60$	-0,01	0,13	7.620
$> 60$	0,00	0,11	5.467
<b>Acreditación FMF<sup>b</sup></b>			
Certificado	0,00	0,11	1.719
No certificado	-0,01	0,13	11.368
<b>Perfil profesional<sup>a</sup></b>			
Dedicado	0,00	0,13	11.889
No dedicado	-0,01	0,14	1.198
<b>TOTAL</b>	<b>0,00</b>	<b>0,13</b>	<b>13.087</b>

DE: desviación estándar; FMF: Fetal Medicine Foundation; Log TN: logaritmo 10 de los múltiplos de la mediana de los valores de translucencia nucal; n: número de casos; US: exploración ecográfica (n.º).

<sup>a</sup>  $p < 0,05$ .

<sup>b</sup>  $p < 0,01$ .

superiores a 60 mm y el perfil profesional con dedicación exclusiva a la medicina fetal tuvieron un impacto estadísticamente significativo en la mejora de estos indicadores.

4. La tasa de detección de SD fue del 90,7% para una TFP de 6,7%, considerando la estrategia estándar (edad materna, valor de TN y los parámetros bioquímicos citados).
5. Las figuras 1 y 2 muestran los resultados de las mediciones consecutivas de la TN según el método CUSUM, individualizado para cada operador, durante los últimos tres meses, de acuerdo a la certificación de la FMF (con exclusión de las mediciones superiores a 3 mm).

## Discusión

Conseguir mediciones de los marcadores ecográficos consistentes, precisas y reproducibles es difícil, fundamentalmente por la estricta metodología necesaria para su obtención.

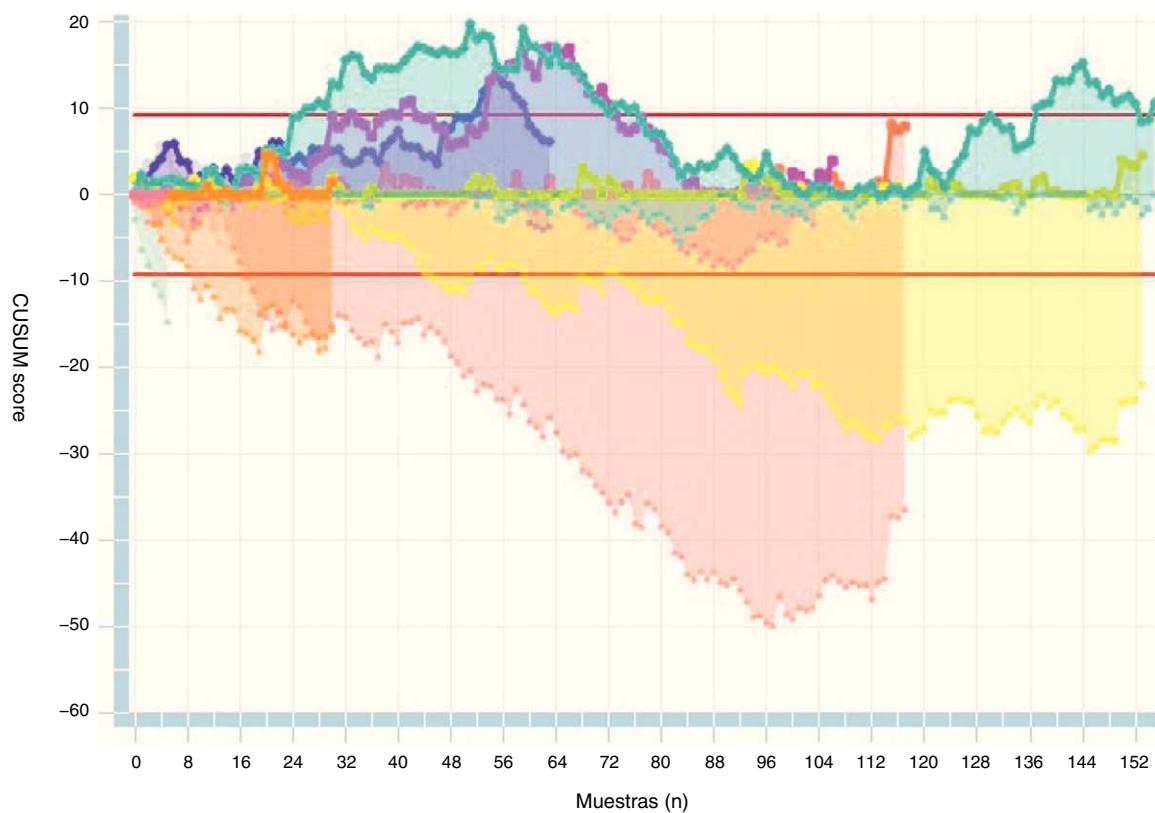


Figura 1 – Gráfico CUSUM de las mediciones consecutivas de la TN, en un periodo de 3 meses, correspondiente a los ecografistas no certificados por la FMF.

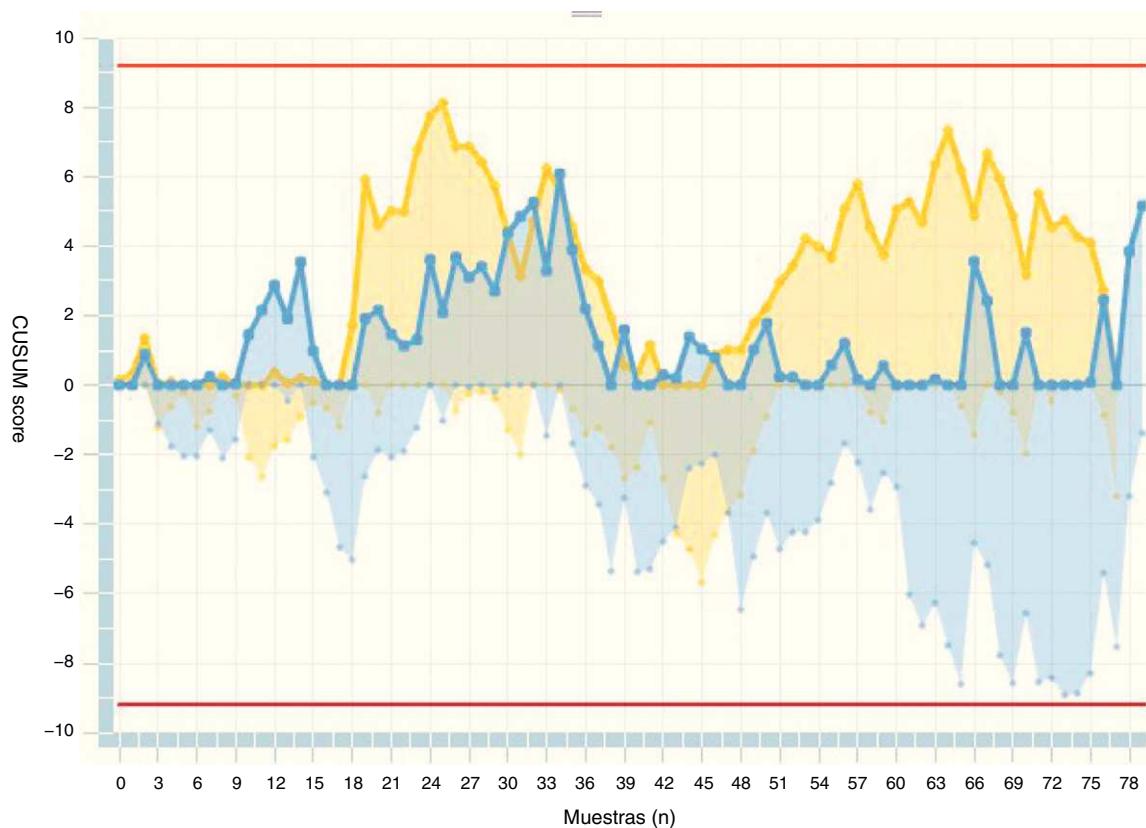


Figura 2 – Gráfico CUSUM de las mediciones consecutivas de la TN, en un periodo de 3 meses, correspondiente a los ecografistas certificados por la FMF.

Asegurar la fiabilidad en la medición de la TN es especialmente importante por ser el marcador más relevante dentro del cribado combinado temprano de aneuploidías. Actualmente los controles de calidad en diagnóstico prenatal deben encaminarse, no solo a valorar los resultados globales de la actividad realizada, sino los resultados individualizados de cada operador.

En nuestra serie, los controles de calidad que hemos aplicado en la medición de la TN muestran una estimación fiable y correcta de la misma, en concordancia con los resultados de sensibilidad y especificidad conseguidos. Asimismo, los datos de nuestro centro son representativos y acordes a la distribución esperada de la TN en comparación con las curvas de referencias publicadas. Sin embargo, en concordancia con la información publicada previamente, la vigilancia epidemiológica de las mediciones de TN muestra que existen diferencias según el indicador de calidad elegido<sup>6,7,21</sup>. Un análisis detallado de los resultados demuestra que parámetros operador-dependientes (experiencia, perfil profesional y certificación de la FMF) y parámetros fetales (valor de CRL) tienen un impacto significativo en los estándares de calidad. En centros o áreas donde participan diferentes ecografistas, o bien en unidades docentes como la nuestra, el método CUSUM nos permite monitorizar independientemente y de forma prospectiva cada operador y detectar precozmente las desviaciones en la medición por fuera de los rangos aceptados. Como se muestra en este estudio, el test CUSUM puede ser utilizado como un procedimiento de control de calidad para la monitorización continua del rendimiento de los ecografistas en la medición de la TN.

## Conflictos de intereses

Los autores no presentan ningún conflicto de interés, y son los únicos responsables del contenido de este trabajo.

## Agradecimientos

Agradecemos la participación de todo el equipo de ecografistas y enfermeras de la Sección de Medicina Fetal.

Este trabajo ha sido realizado bajo los auspicios de la Càtedra d'Investigació en Obstetricia i Ginecología de la Universitat Autònoma de Barcelona.

## BIBLIOGRAFÍA

- Evans MI, Pergament E. Impact of quality of nuchal translucency measurements on detection rates of trisomies 13 and 18. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27:68-71.
- Evans MI, Belsky RL, Greb AE, Dvorin E, Drugan A. Wide variation in maternal serum alpha-fetoprotein reports in one metropolitan area: concerns for the quality of prenatal testing. *Obstet Gynecol.* 1988;72:342-5.
- Knight GJ, Palomaki GE. Epidemiologic monitoring of prenatal screening for neural tube defects and Down syndrome. *Clin Lab Med.* 2003;23:531-51.
- Wøjdemann KR, Christiansen M, Sundberg K, Larsen SO, Shalmi A, Tabor A. Quality assessment in prospective nuchal translucency screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:641-4.
- Snijders RJ, Thom EA, Zachary JM, Platt LD, Greene N, Jackson LG, et al. First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:353-9.
- Palomaki GE, Neveux LM, Donnenfeld A, Lee JE, McDowell G, Canick JA, et al. Quality assessment of routine nuchal translucency measurements: a North American laboratory perspective. *Genet Med.* 2008;10:131-8.
- Koster MP, Wortelboer EJ, Engels MA, Stoutenbeek PH, Elvers LH, Visser GH, et al. Quality of nuchal translucency measurements in The Netherlands: a quantitative analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:136-41.
- Salomon LJ, Ville Y. The science and art of quality in obstetric ultrasound. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21:153-60.
- Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94:387-92.
- Robinson HP, Fleming JEE. A critical evaluation of sonar 'crown-rump length' measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975;82:702-10.
- Nicolaides KH, Snijders RJ, Cuckle HS. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat Diagn.* 1998;18:519-23.
- Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet.* 1998;352:343-6.
- Nicolaides KH. The 11-13+6 weeks scan. London: Fetal Medicine Foundation; 2004.
- Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defect. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:376-83.
- Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free  $\beta$ -HCG and PAPP-A combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn.* 2000;20:91-5.
- Spencer K, Kagan KO, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers. *Prenat Diagn.* 2008;28:49-52.
- Maymon R, Jauniaux E. Down's syndrome screening in pregnancies after assisted reproductive techniques: an update. *Reprod Biomed.* 2002;4:285-93.
- Cuckle HS. Monitoring Quality Control of Nuchal Translucency. *Clin Lab Med.* 2010;30:593-604.
- D'Alton ME. Nuchal Translucency Quality Monitoring. *Obstet Gynecol.* 2010;116:806-7.
- Herman A, Maymon R, Dreazen E, Caspi E, Bukovsky I, Weinraub Z. Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:398-403.
- D'Alton ME, Cleary-Goldman J, Lambert-Messerlian G, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Maintaining quality assurance for sonographic nuchal translucency measurements: lessons from the FASTER Trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:142-6.
- Salomon LJ, Porcher R, Stirnemann JJ, Bernard JP, Ville Y. Likelihood ratio-based quality control for nuchal translucency measurements at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:576-81.
- Palomaki GE, Lee JE, Canick JA, McDowell GA, Donnenfeld AE, ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Technical

- standards and guidelines: prenatal screening for Down syndrome that includes first-trimester biochemistry and/or ultrasound measurements. *Genet Med.* 2009;11:669–81.
24. Sabrià J, Barceló-Vidal C, Arigita M, Jimenez JM, Puerto B, Borrell A. The CUSUM test applied in prospective nuchal translucency quality review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:582–7.
25. Biau DJ, Porcher R, Salomon LJ. CUSUM: a tool for ongoing assessment of performance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:252–5.
26. Weerasinghe S, Mirghani H, Revel A, Abu-Zidan FM. Cumulative sum (CUSUM) analysis in the assessment of trainee competence in fetal biometry measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:199–203.
27. Sibanda T, Sibanda N. The CUSUM chart method as a tool for continuous monitoring of clinical outcomes using routinely collected data. *BMC Medical Research Methodology.* 2007;7:46.
28. Alfirevic Z, Wright D. Calculating patient-specific risk for Down syndrome: does software matter? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:133–4.