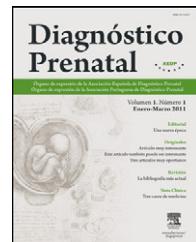


Diagnóstico Prenatal

www.elsevier.es/diagnprenat



Original

Cribado de cromosomopatías fetales en España. Cambios hospitalarios en el periodo 2006-2011[☆]

Sebastián Manzanares Galán*, Alicia Pineda Llorens, M. Dolores Durán Pérez,
M. Setefilla López Criado y José Luis Gallo Vallejo

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de diciembre de 2011

Aceptado el 21 de enero de 2012

On-line el 29 de febrero de 2012

Palabras clave:

Cribado prenatal

Cribado del primer trimestre

Cromosomopatías

Síndrome de Down

Diagnóstico prenatal

RESUMEN

Introducción: Hasta 2006, en España no existe una política uniforme para el cribado y diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas. La SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) recomienda descartar la edad materna avanzada como única indicación para realizar prueba invasiva y propone el test combinado del primer trimestre.

Objetivo: Conocer el grado de implantación de las recomendaciones SEGO y los cambios en la práctica hospitalaria del cribado en España.

Material y métodos: Encuesta a hospitales a la que respondieron 54 centros en 2007, que atendieron a 149.320 gestantes y 53 centros en 2011, que atendieron a 147.195 embarazadas. Los resultados se compararon mediante el test de McNemar.

Resultados: En total, 26 centros hacían pruebas invasivas por edad materna avanzada en 2007 y 11 en 2011 ($p=0,01$); 31 tenían disponible BVC en 2007 y 33 en 2011 ($p=0,005$); 42 tenían implantado el cribado del primer trimestre en 2007 y 50 en 2011 ($p=ns$); en 30 el único marcador era TN en 2007 y 36 en 2011 ($p=ns$); 26 desconocían el tipo de analizador empleado en 2007 y 17 en 2011 ($p<0,01$); y en 34 el laboratorio calculaba el índice de riesgo en 2007 y en 36 en 2011 ($p=ns$).

Conclusiones: El cribado combinado del primer trimestre está ampliamente extendido en los hospitales españoles, y la tendencia es a no considerar la edad materna como indicación para prueba invasiva, disponer de BVC, realizar prueba combinada, solo con TN como marcador ecográfico, desconocer el analizador utilizado y que el laboratorio calcule el índice de riesgo.

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

* Resultados presentados en el XXV Simposium sobre Actualización en Ecografía Obstétrico-Ginecológica. Madrid, 17 y 18 de marzo de 2011.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: smanzanares@seg.es (S. Manzanares Galán).

Screening of chromosomal abnormalities in Spain. Hospital changes in the period 2006–2011

ABSTRACT

Keywords:

Prenatal screening
First trimester screening
Chromosomal abnormalities
Down's syndrome
Prenatal diagnosis

Introduction: There was no uniform policy for prenatal screening and diagnosis of chromosomal abnormalities in Spain until 2006. The Spanish Society of Obstetrics and Gynaecology (SEGO) recommends rejecting advanced maternal age as the only indication for invasive procedure, and proposes the first trimester combined test.

Objective: To determine the level of implementation of the SEGO recommendations and the changes in hospital screening practice in Spain.

Methods: A total of 54 Hospitals, that had attended to 149,320 pregnant women, and 53 hospitals with 147,195 pregnancies, responded to an e-mail survey, in the year 2007 and 2011, respectively. The McNemar test was used to compare the results.

Results: A total 26 hospital centres performed invasive procedures for advanced maternal age only in 2007, and 11 in 2011 ($P = .01$); 31 had chorionic villus sampling (CVS) available in 2007, and 33 in 2011 ($P = .005$); in 42 implemented first trimester combined screening in 2007, and 50 in 2011 ($p = ns$); in 30 hospitals the only ultrasound marker was Nuchal translucency in 2007, and in 36 in 2011 ($p = ns$); 26 did not know the type of analyser used for determining biochemical markers in 2007, and 17 in 2011 ($P < .01$); and 34 the laboratory performed risk calculation in 2007 and 36 in 2011 ($p = ns$).

Conclusion: First trimester combined screening test is widely available across Spanish hospitals, and most centres, do not consider advanced maternal age as the only indication for the invasive procedure, have CVS available, perform combined first trimester test only with nuchal translucency as an ultrasound marker, do not know the analyser used for measure biochemical markers, and that the laboratory provide risk calculations.

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

Introducción

Durante los años 70, el cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes dependía exclusivamente de la edad de la madre y algunos otros datos de la historia. El incremento de la edad en el momento del parto, el alto número de pruebas invasivas necesarias y el riesgo de perder el embarazo asociado a las mismas, hizo desarrollar un método de cribado o screening que disminuyera los procedimientos en estas mujeres mayores y fuera también aplicable a mujeres más jóvenes, donde se concentran el 70% de los síndromes de Down (SD)¹. En los años 80 se desarrollaron métodos bioquímicos aplicados inicialmente en el segundo trimestre, que asociados a la edad materna, mejoraron las tasas de detección², y en los años 90 se incorporaron los marcadores ecográficos para obtener tasas de detección cercanas al 90%³.

En España, no ha habido una política única para el cribado y diagnóstico prenatal de las anomalías cromosómicas para todo el territorio, y clásicamente ha existido una gran diversidad respecto a lo que se aplica en las distintas comunidades autónomas (CC. AA.) y, dentro de estas, en las distintas áreas sanitarias. En 2005 la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) decidió iniciar un proceso de reflexión sobre los distintos métodos para establecer una recomendación común en base al método más eficiente⁴.

La SEGO recomendó descartar la indicación de pruebas invasivas basadas únicamente en la edad materna, debido a su baja efectividad y alto coste tanto económico como en posibles pérdidas fetales, y propuso la realización del

screening combinado del primer trimestre (test combinado) y su implantación en todo el territorio nacional para todas las gestantes que acudieran al obstetra antes de la semana 14.^a (nivel de evidencia IIb, grado de recomendación B)^{5,6}.

Este test combinado está integrado por la edad materna, la medida de la translucencia nucal (TN) y los marcadores bioquímicos β -hCG libre y proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) entre las semanas 11.^a y 13 + 6 días⁷⁻¹⁰. Sus principales ventajas son su buena sensibilidad (90% ajustado a una tasa de falsos positivos del 5%)¹¹, y su carácter precoz, lo que permite anticipar las actitudes diagnósticas y decisiones con menos morbilidad para la madre^{4,12}. Otros marcadores ecográficos como la presencia del hueso nasal (HN), regurgitación tricuspidiana (RT) o flujo reverso en la onda A del ductus venoso (DV) han demostrado aumentar la sensibilidad hasta un 95%, con una tasa de falsos positivos del 3%^{9,13-16}.

Para el cálculo del riesgo, una vez se disponga de los datos maternos, los marcadores ecográficos y bioquímicos, es necesario un sistema informático que lo calcule a partir del riesgo inherente a la edad materna modificado por el determinado por marcadores bioquímicos y ecográficos¹⁷⁻¹⁹. Actualmente existen diversos programas informáticos, algunos de ellos facilitados por las empresas que comercializan los analizadores de los marcadores bioquímicos y otros que incluyen un sistema de verificación de la formación de los obstetras y un control de calidad de los resultados obtenidos²⁰.

A la vista de la información proporcionada por el cribado, puede ofrecerse a los padres la realización de un procedimiento invasivo, amniocentesis o biopsia corial (BVC)^{21,22},

Eucuesta sobre el estado del cribado de cromosomopatías en España

1. En su centro, ¿es la edad un criterio de prueba invasiva?

Sí No

2. ¿Qué tipo de prueba invasiva realizan?

Ninguna Se derivan a otro centro Amniocentesis Amniocentesis y biopsia corial

3. ¿Qué tipo de cribado realizan?

1.^{er} trimestre combinado (Eco + bioquímica) 2.^o trimestre (bioquímico) Solo ecográfico

4. En el 1.^{er} trimestre, ¿qué marcadores usan?

Translucencia nucal Ductus venoso
 Regurgitación tricuspidea Hueso nasal

5. ¿Conoce el tipo de analizador usado para la bioquímica?

Lo desconozco Delphia Xpress
 Inmulfite Kryptor

6. ¿Qué software utiliza para el cálculo de riesgo?

Lo calcula el laboratorio Fetaltest FMF
 SSDLAB Prisca

7. Número de partos/año (aproximadamente)

Figura 1 – Encuesta.

para la determinación del cariotipo fetal, asumiendo una tasa de pérdida fetal de alrededor del 1%^{23,24}.

El objetivo de este estudio es conocer el grado de implantación de las recomendaciones SEGO sobre el cribado de cromosomopatías en el embarazo, analizando los cambios en la práctica hospitalaria del cribado de aneuploidías durante el período 2007–2011.

Material y métodos

A través de correo electrónico se envió una encuesta a todos los centros sanitarios del Catálogo Nacional de Hospitales del Ministerio de Sanidad²⁵, con actividad obstétrica, tanto públicos como privados, en los que se pudo averiguar una dirección del centro o de alguno de los responsables del área obstétrica.

La encuesta (fig. 1) constaba de 6 preguntas referentes a la forma de realizar el cribado, y una última referente al número de partos que atendió el centro el año anterior, lo que se consideró indicativo del número de embarazos atendidos.

La encuesta se envió en dos ocasiones, la primera en el año 2007 a la que respondieron 54 hospitales (tabla 1). La relación de centros participantes y el número de partos atendidos por cada uno de ellos, y la distribución por comunidades autónomas se recogen en la tabla 1. Esta primera encuesta incluye datos correspondientes a 149.320 partos (31% de los nacimientos en España en 2006 [481.295])²⁶.

En 2011, se repitió la encuesta a los mismos centros que habían contestado en 2007. En esta ocasión contestaron 53 centros (uno menos que en 2007) y se incluyeron los datos de 147.195 (30,4% de los nacimientos en España en 2010)²³.

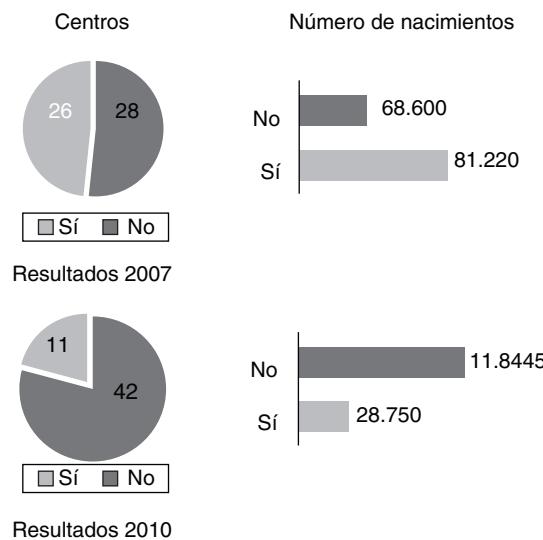


Figura 2 – Edad como indicación de prueba invasiva.

Se realizó un estudio comparativo del resultado obtenido en 2011 con respecto al de 2007 de las seis preguntas incluidas en la encuesta, mediante el test de McNemar para muestras relacionadas, considerando significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Pregunta 1. En su centro, ¿es la edad un criterio de prueba invasiva?

En 2007, el 48% de los centros (26/54) que respondieron, que atendían al 54% de las gestantes, consideraban la edad materna como indicación por sí sola para realizar procedimiento invasivo.

En 2011, ya solo el 20% de los centros (11/53), que atendían al 19,5% de las embarazadas, declararon realizar pruebas por edad materna ($p = 0,01$, fig. 2).

Pregunta 2. ¿Qué tipo de prueba invasiva realizan?

En 2007, el 38% de los centros (21/54) tenían disponible la BVC como procedimiento invasivo para determinar, cuando era necesario, el cariotipo fetal. En el 57% (31/54) solo estaba disponible la amniocentesis. Sin embargo el número de gestantes atendidas en centros donde se ofrecía BVC era superior al grupo atendido en centros donde solo se ofrecía la realización de amniocentesis (51,1% vs. 46,7%). El 3,7% de los centros (2/54) no ofrecían ninguna.

En 2011, el 62% de los centros (33/53) que atiende al 80% de las embarazadas tiene ya disponible BVC ($p = 0,005$, fig. 3).

Pregunta 3. ¿Qué tipo de cribado realizan?

En 2007, el 77% de los centros (42/54) tenían ya implantado el test combinado de primer trimestre como método de cribado, y el 81% de las gestantes incluidas en la encuesta tenían acceso a esta forma de cribado. Ocho centros realizaban

Tabla 1 – Hospitales participantes en la encuesta

Comunidad	Provincia	Localidad	Hospitales	Partos/año
Andalucía	Almería	Huercal-Overa	20	52.220
	Almería	Almería	Hospital La Inmaculada	
	Cádiz	Sanlúcar de Barrameda	Hospital Torrecárdenas	
	Cádiz	La Línea	Hospital Virgen del Camino	
	Cádiz	Algeciras	Hospital de La Línea	
	Cádiz	Puerto Real	Hospital Punta Europa	
	Cádiz	Cádiz	Hospital de Puerto Real	
	Córdoba	Córdoba	Hospital Puerta del Mar	
	Granada	Baza	Hospital Reina Sofía	
	Granada	Granada	Hospital de Baza	
	Granada	Granada	Hospital San Cecilio	
	Huelva	Riotinto	Hospital Virgen de las Nieves	
	Huelva	Huelva	Hospital de Riotinto	
	Jaén	Andújar	Hospital Juan Ramón Jiménez	
	Jaén	Jaén	Hospital Alto Guadalquivir	
	Málaga	Vélez-Málaga	Hospital de Jaén	
	Málaga	Marbella	Hospital de La Axarquía	
	Málaga	Málaga	Hospital de Marbella	
	Sevilla	Sevilla	Hospital Carlos Haya	
	Sevilla	Sevilla	Hospital de Valme	
			Hospital Virgen Macarena	
Asturias	Oviedo	Gijón	2	4.500
	Oviedo	Oviedo	Hospital de Cabueñas	
Baleares	Mallorca	Palma de Mallorca	2	3.700
	Menorca	Manacor	Hospital Central de Asturias	
Canarias	Gran Canaria	Las Palmas	2	11.200
	Tenerife	Tenerife	Hospital de Las Palmas	
Cantabria	Santander	Santander	1	4.000
Castilla La Mancha	Ciudad Real	Valdepeñas	Hospital Universitario de Canarias	
	Ciudad Real	Manzanares	Hospital Marqués de Valdecilla	
	Ciudad Real	Ciudad Real	Hospital General de Ciudad Real	
	Cuenca	Cuenca	Hospital Virgen de la Luz	
Cataluña	Barcelona	Martorell	6	13.000
	Barcelona	Vic	Hospital San Juan de Dios	
	Barcelona	Barcelona	Hospital de Vic	
	Barcelona	Barcelona	Hospital Clinic	
	Gerona	Palamós	Hospital Vall d'Hebrón	
	Lérida	Lérida	Hospital de Palamós	
Extremadura	Badajoz	Mérida	1	1.700
Galicia	La Coruña	Santiago de Compostela	2	
	Orense	Orense	Hospital Universitario de Santiago	4.200
Madrid	Madrid	El Escorial	5	
	Madrid	Madrid	Complejo Hospitalario de Orense	
	Madrid	Madrid	Hospital del Escorial	20.100
	Madrid	Madrid	Fundación Jiménez Díaz	
	Madrid	Madrid	Hospital San Carlos	
	Madrid	Madrid	Hospital Doce de Octubre	
	Madrid	Madrid	Hospital La Paz	
Melilla	Melilla	Melilla	1	1.900
Murcia	Murcia	Murcia	2	
	Murcia	Lorca	Hospital La Arrixaca	9.700
Navarra	Pamplona	Pamplona	1	
País Vasco	Vizcaya	Bilbao	1	360
Valencia	Alicante	Alicante	Hospital Universitaria de Navarra	
	Castellón	Vinarós	Hospital de Cruces	6.500
	Valencia	Valencia	Hospital General de Alicante	
	Valencia	Valencia	Hospital de Vinarós	
Total			4	
			54	149.820

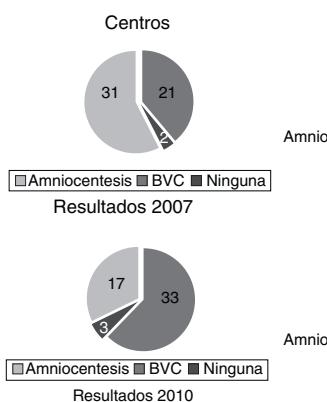


Figura 3 – Prueba invasiva.

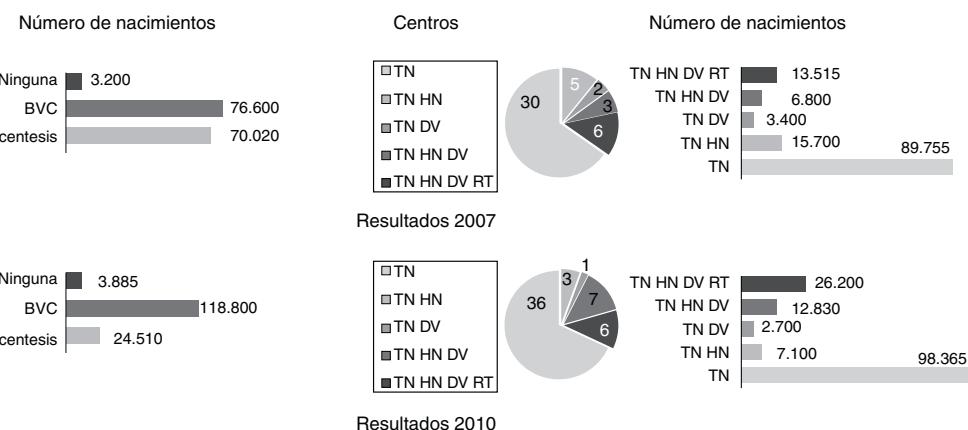


Figura 5 – Marcadores ecográficos.

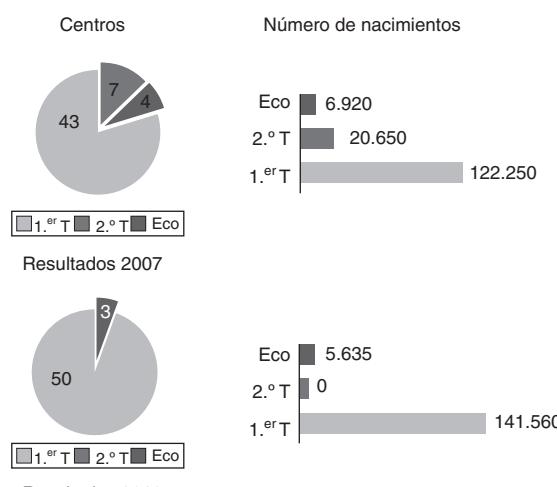
exclusivamente cribado bioquímico de 2.^º trimestre, y 4 centros cribado solo con marcadores ecográficos.

En 2011, ya el 94% de los centros (50/53) declaraba realizar cribado combinado del 1.^{er} trimestre. Esta forma de cribado estaba al alcance del 96% de las gestantes. Las diferencias no alcanzan la significación estadística (fig. 4).

Pregunta 4. En el primer trimestre, ¿qué marcadores usan?

En 2007, todos los centros encuestados que tenían implantado el cribado del primer trimestre (46) usaban TN como marcador ecográfico. Otro/s marcador/es se usaban en el 34,7% de centros y en el 30,5% de las gestantes atendidas. Cuando se añadía otro marcador, la combinación más frecuente era añadir HN a la TN.

En 2011, ni el número de centros que usaba otros marcadores ni el número de gestantes atendidas varió significativamente (fig. 5), aunque cuando se usaban marcadores adicionales la combinación más frecuente era TN, HN y DV.



1.^{er} T = primer trimenstre, 2.^º T = segundo trimenstre, Eco = solo ecográfico

Figura 4 – Tipo de cribado.

Pregunta 5. ¿Conoce el tipo de analizador usado para la bioquímica?

De los 42 centros que realizaban cribado del primer trimestre en 2007, el 61% de ellos desconocía el tipo de analizador que usaban para determinar los marcadores bioquímicos, y dentro de los que lo conocían, Immulite® (Siemens) era el analizador más usado (26%).

En 2011, sobre los 50 centros que realizan cribado combinado, el porcentaje de centros que desconoce el analizador utilizado desciende al 34%, y sigue siendo Immulite® el analizador más usado (36%), aunque el 20% ha cambiado a Delfia® (Perkin Elmer) y otro 20% a Kryptor® (Brahms) ($p < 0,01$, fig. 6).

Pregunta 6. ¿Qué software utiliza para el cálculo del riesgo?

De los 42 centros que realizaban cribado combinado en 2007, en la mayoría de casos (80%) es el laboratorio el que realizaba el cálculo del índice de riesgo. Este porcentaje en 2011 fue similar (72%). En 2007 el 2.^º lugar de los software utilizados por centro lo ocupaba Fetaltest (9,5%), aunque el software de la Fetal Medicine Foundation (FMF) era usado en el doble de gestantes, mientras que en 2011 el de la FMF ocupa el segundo puesto con el 14% de los centros y el 15% de las gestantes. Estas diferencias no son estadísticamente significativas (fig. 7).

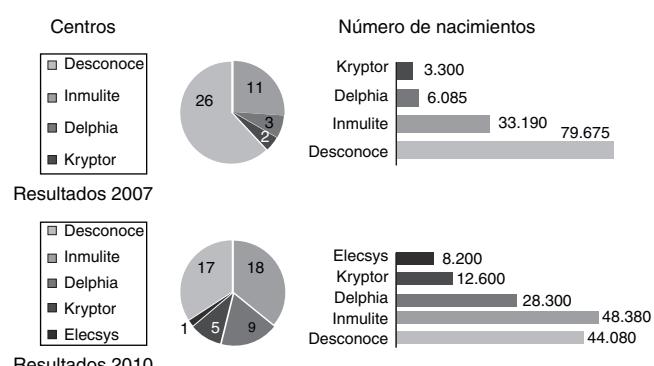


Figura 6 – Analizador bioquímico.

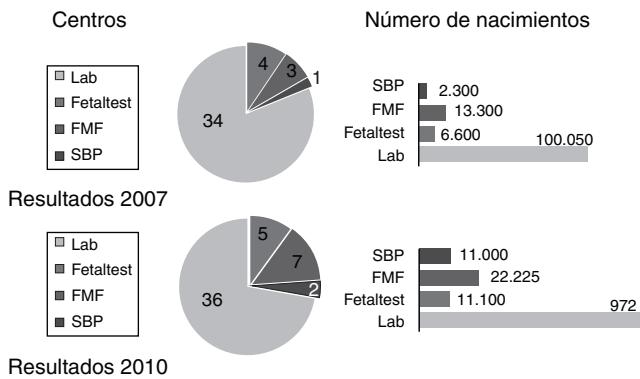


Figura 7 – Software de cálculo de riesgo.

Discusión

La implantación del cribado combinado del primer trimestre en España se ha visto dificultada por la necesidad de una infraestructura compleja, tanto en entrenamiento de los profesionales como en la adquisición de ecógrafos de alta resolución, analizadores de marcadores bioquímicos específicos y sistemas computarizados de cálculo del riesgo, amén de un sistema de control de calidad de los mismos.

La información sobre el estado actual del cribado y diagnóstico prenatal de cromosomopatías fetales en España es limitada y la disponible indica que existe variabilidad entre los protocolos aplicados (tipo de cribado que se ofrece, trimestre de gestación en el que se realiza, marcadores utilizados, puntos de corte, edad materna, etc.)²⁷. Este estudio aporta información sobre la situación en un número amplio de centros hospitalarios de 15 CC. AA. que atienden a más del 30% de las embarazadas de toda España.

Históricamente la *edad materna avanzada*, junto a otros elementos de la historia familiar y clínica de la gestante, fueron casi exclusivamente los criterios utilizados para el cribado prenatal de cromosomopatías fetales. El paso del tiempo y los avances tecnológicos han modificado el panorama del cribado prenatal en España, y en los 4 años de evolución de este estudio se ha constatado una tendencia clara a abandonar la edad como criterio único para realizar prueba invasiva, de forma que en 2011 el 80% de los centros considera otros elementos además de la edad materna, aunque para los autores este porcentaje sigue siendo alto.

Los primeros intentos de incorporar otros marcadores a la edad materna se basaron en la incorporación de los marcadores bioquímicos del segundo trimestre que se generalizaron en España en los años 90. En nuestros datos, en 2007 el 13% de los centros encuestados y de las gestantes por ellos atendidas aún seguían usando este método de cribado. Sin embargo en 2011 este método desaparece de la muestra estudiada, y se relega exclusivamente a las gestaciones de captación tardía.

El sistema *combinado del primer trimestre* se ha mostrado eficaz, seguro, coste-eficiente, y como el modelo más apropiado para su adaptación a la práctica clínica^{5,24,28}. En este estudio se ha constatado una amplia implantación del cribado combinado del primer trimestre (95% aproximadamente en 2011) y se confirma una tendencia a su generalización y

homogeneidad creciente en los grandes centros de todo el Estado. La realización de marcadores ecográficos como único método de cribado por un 5 a 7% de centros la interpretamos como testimonial por falta de acceso a métodos bioquímicos o no oferta por motivos religiosos. Las alternativas secuenciales que integran pruebas en el primer y segundo trimestres, aunque se les atribuye menor coste global y buen balance detección/falsos positivos²⁴, no han tenido representación en los centros incluidos en la encuesta y por tanto puede concluirse que su implantación es muy reducida al menos en los grandes centros.

En los últimos años, se han propuesto y desarrollado diferentes *marcadores ecográficos adicionales* con el objetivo de mejorar las tasas de detección y disminuir los falsos positivos. Todos los centros que realizan cribado del primer trimestre usan TN, y el 35% de los centros aproximadamente usan otros marcadores ecográficos adicionales. Esta proporción se mantiene en los 4 años de intervalo de la encuesta, aunque puede observarse un ligero movimiento desde la combinación TN y HN hacia la que incorpora además DV. Así un 40% de los centros que realizaba la primera en 2007 ahora ha incorporado también DV.

El tipo de *analizador* utilizado en la determinación de los marcadores bioquímicos también ha sido un tema debatido²⁹, aunque en este estudio, la mayoría de los centros encuestados desconocía el tipo de analizador que utilizaba. La FMF solo recomienda el uso para la determinación de marcadores bioquímicos de analizadores específicamente indicados y probados para el cribado de cromosomopatías³⁰, y en concreto Delphia® (Perkin Elmer), Kryptor® (Brahms)³¹ y recientemente Elecsys® (Roche), y no recomienda el uso de analizadores automatizados no específicos como Immulite® (Siemens), que son más económicos ya que son usados para múltiples determinaciones en los laboratorios de hospital, pero a los que se ha atribuido una excesiva variabilidad^{27,32}.

Una vez obtenidos los datos, el cálculo del riesgo requiere un *programa informático* que integre los datos de edad materna, marcadores ecográficos y bioquímicos para calcular un índice de riesgo garantizando altas tasas de detección y bajas de falsos positivos³³. Según este estudio, la mayoría de los centros recibe los índices de riesgo calculados por los laboratorios que determinan los marcadores bioquímicos.

Entre los sistemas usados por los obstetras, Fetaltest³⁴ y FMF^{35,36}, existe una tendencia en el intervalo de la encuesta hacia el uso de este último. Las principales diferencias radican en que Fetaltest usa algoritmos de cálculo basados en múltiples de la mediana (MOMs) de los diferentes marcadores³⁷, mientras que FMF usa algoritmos basados en diferencias relativas con la mediana esperada (Delta)³⁸, o más recientemente en un modelo mixto de dos distribuciones una de ellas independiente del CRL^{39,40}. Se ha criticado al sistema Fetaltest que permite usar medianas propias a partir de 100 casos introducidos por un usuario, sin que exista control de calidad de las mediciones realizadas, mientras que al sistema FMF se le argumenta que usa algoritmos de cálculo basados en estudios poblacionales ajenos a nuestra población, ya que en España no se dispone de datos propios⁴¹⁻⁴⁴.

Finalmente, el proceso de cribado culmina con la emisión de una información sobre el riesgo de cromosomopatía, que puede llevar a los padres a la realización de un procedimiento

invasivo para la determinación del cariotipo fetal si el índice de riesgo obtenido supera un determinado punto de corte o si los padres así lo deciden. La prueba a realizar puede ser amniocentesis¹⁸, técnica que tiene el inconveniente de que los resultados están disponibles sobre la semana 16.^a. Existe en todo el mundo una tendencia a desplazar el procedimiento invasivo al primer trimestre y realizar BVC⁴⁵, procedimiento técnicamente más exigente⁴⁶, y que permite tener los resultados en el primer trimestre, disminuyendo la incertidumbre de los padres y permitiéndoles tomar decisiones de forma más temprana.

En este estudio se puede observar una tendencia a disponer de BVC cada vez en un mayor número de centros, de forma que en 2011 llega ya al 62% de los centros que atienden al 80% de las gestantes del estudio. Los datos de 2007 donde los centros que ofrecen BVC son minoría pero con la mayoría de las gestantes se debe probablemente a que se trata de centros grandes con alto número de nacimientos. En este sentido, hay autores que sugieren que, dado el descenso en el número de procedimientos invasivos que las políticas de cribado están produciendo, y el número de procedimientos necesarios en la curva de aprendizaje (incremento de las tasas de pérdidas fetales en aquellos centros con menos de 136 BVC/año)⁴⁷, quizás esta técnica debería realizarse solo en centros especializados⁴⁸.

Como conclusión, la situación en España que intenta describir este estudio revela que la edad materna está dejando de ser una indicación para realizar prueba invasiva, que la BVC está ganando terreno como procedimiento invasivo de elección, que el cribado combinado del primer trimestre tiene una amplísima implantación en el territorio nacional, que dicho cribado se realiza con TN como marcador ecográfico en la mayoría de los casos, que la mayoría de los centros desconoce el analizador que usa para determinar sus marcadores bioquímicos, siendo Immulite® el más utilizado, y que en la mayoría de los centros es el laboratorio el que proporciona el cálculo de los índices de riesgo.

La principal limitación del estudio es que constituye una aproximación a la situación del cribado poblacional en España mediante la descripción de la forma de trabajar en una muestra de hospitales que, aunque abarcan un número elevado de gestantes, no siempre son representativos del amplísimo número de consultorios privados que también atienden un elevado número de gestantes.

Sería también interesante conocer qué CC. AA. han emitido directrices de política sanitaria sobre el cribado gestacional de anomalías cromosómicas. Sin embargo el carácter asimétrico y variable en el tiempo de este tipo de recomendaciones y el grado variable de implantación de las mismas en los diferentes centros hace imposible su análisis y la valoración de su influencia en el estado actual de la práctica clínica.

También es preciso tener en cuenta el sesgo de selección que representa el hecho de que solo contestaran centros que atienden al 30% del total de la población gestante, sin que puedan valorarse tasas de cobertura de asistencia prenatal, y teniendo en cuenta la posibilidad de que los centros que contestaron sean aquellos que tengan una política más actualizada de diagnóstico prenatal.

Como perspectivas de futuro, a la vista de este estudio, de las recomendaciones SEGO³, y del Ministerio de Sanidad²⁴, podríamos citar la necesidad de que todas las CC.

AA. desarrollen programas actualizados de cribado de las cromosomopatías fetales más frecuentes, en especial SD, con garantías de calidad y equidad en el acceso.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer la colaboración de todos los obstetras que respondieron a la encuesta.

BIBLIOGRAFÍA

- Cuckle H, Wald N, Thompson S. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94:387-402.
- Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ.* 1988;297:883-7.
- Caughey AB, Kuppermann M, Norton ME, Washington AE. Nuchal translucency and first trimester biochemical markers for Down syndrome screening: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1239-45.
- Fortuny A, Gómez ML, Ortega MD, Montalvo J, Valero J, Troyano J, et al. Propuesta de screening combinado de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación para todo el territorio nacional. Recomendaciones para la organización de un Servicio de Obstetricia y Ginecología. Documento SEGO 2005 [consultado 18 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.aebm.org/documentos/screening%20gestante.pdf>.
- Protocolo SEGO 2010. Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de las anomalías cromosómicas. Protocolo SEGO. 2010. Disponible en <http://www.prosego.com/index.php?option=content&task=view&id=563&Itemid=141>.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antenatal Care: Routine care for the healthy pregnant woman [consultado 18 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG062NICEguideline.pdf>.
- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ.* 1992;304:867-9.
- Macri JN, Spencer K, Aitken D, Garver K, Buchanan PD, Muller F, et al. First-trimester free beta (hCG) screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 1993;13:557-62.
- Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1997;17:821-9.
- Nicolaides KH. First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Semin Perinatol.* 2005;29:190-4.
- Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31:7-15.
- Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, Chervenak FA. Prenatal informed consent for sonogram: the time for first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med.* 2001;20:1147-52.
- Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:380-4.
- Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. *Heart.* 2003;89:1071-3.
- Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:109-14.

16. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:45–67.
17. 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;94:387–402.
18. Cuckle H, Benn P, Wright D. Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model predicted performance using meta-analysis parameters. *Semin Perinatol.* 2005;29:252–7.
19. Ramos-Corpas D, Santiago JC. Single large study or metaanalysis parameters: choosing the most appropriate tool for Down syndrome screening in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2006;26:1124–30.
20. Holding S. Current state of screening for Down's syndrome. *Ann Clin Biochem.* 2002;39:1–11.
21. Jacobson CB, Barter RH. Intrauterine diagnosis and management of genetic defects. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;99:796–805.
22. Evaluation of chorionic villus sampling safety: WHO/PAHO consultation on CVS. *Prenat Diagn.* 1999;19:97–99.
23. Tabor A, Madsen M, Obel EB, Philip J, Bang J, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet.* 1986;1:1287–93.
24. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling. *Obstet Gynecol.* 2007;110:687–94.
25. Ministerio de Sanidad y Consumo. Catálogo nacional de Hospitales 2005 [consultado 18 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.mspes.es/ciudadanos/prestaciones/centros-ServiciosSNS/hospitales/docs/catalogoNacionalHospitales-2005.pdf>.
26. Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población e Indicadores Demográficos Básicos Año 2010. Datos avanzados [consultado 18 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np666.pdf>.
27. Ministerio de Sanidad y Consumo. Descripción del estado de situación del cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes –principalmente síndrome de Down– en el Estado español y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual [consultado 18 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/AATRM200603.pdf>.
28. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM, SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum. Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess.* 2003;7:1–77.
29. Spencer K. First trimester maternal serum screening for Down's syndrome: an evaluation of the DPC Immulite 2000 free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A assays. *Ann Clin Biochem.* 2005;42:30–40.
30. Fetal Medicine Foundation. FMF Certification of Biochemical Laboratories [consultado 18 Feb 2012]. Disponible en: http://www.fetalmedicine.com/fmf/FMF%20Certification%20of%20Biochemical%20Laboratories_new.pdf.
31. Wøjdemann KR, Larsen SO, Rode L, Shalmi A, Sundberg K, Christiansen M, Tabor A. First trimester Down syndrome screening: distribution of markers and comparison of assays for quantification of pregnancy-associated plasma protein-A. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66:101–11.
32. Tislarić-Medenjak D, Zec I, Simundić A.M., Sabolović-Rudman S, Kos M, Megla ZB. The impact of temporal variability of biochemical markers PAPP-A and free beta-hCG on the specificity of the first-trimester Down syndrome screening: a Croatian retrospective study. *BMC Res Notes.* 2010;3:194.
33. Lüthgens K. Comparison of the new PRC software with the established algorithm of the FMF UK for the detection of trisomy 21 and 18/13. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24:376–84.
34. Santiago Blázquez JC, Ramos Corpas DJ, Gallo Vallejo M. Desarrollo y evaluación de un sistema logístico para la implantación clínica del cribado combinado (ecográfico y bioquímico) de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación. Proyecto Fetaltest. *Prog Diag Trat Prenat.* 2005;17:46–8.
35. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet.* 1998;352:343–6.
36. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:618–24.
37. Fetaltest. Bases científicas y Método de cálculo del riesgo empleado en FetalTest v 2.1 [consultado 18 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.fetaltest.com/cgi-bin/ftestURL.cgi?direccion=ftestbasescientificas>.
38. Spencer K, Bindra R, Nix AB, Heath V, Nicolaides KH. Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:142–8.
39. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:376–83.
40. Sahota DS, Leung TY, Chen M, Chan LW, Fung TY, Lau TK. Comparison of likelihood ratios of first-trimester nuchal translucency measurements: multiples of median, delta or mixture. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36:15–9.
41. Bray I, Wright DE, Davies C, Hook EB. Joint estimation of Down syndrome risk and ascertainment rates: a meta-analysis of nine published data sets. *Prenat Diagn.* 1998;18:9–20.
42. Ramos-Corpas DJ, Santiago JC, Gallo M, Bajo JM. Cribado combinado del síndrome de Down: validación del riesgo estimado por Fetaltest. *Prog Obstet Ginecol.* 2009;52:133–7.
43. Sørensen S, Momsen G, Sundberg K, Friis-Hansen L, Jørgensen FS. First-trimester risk calculation for trisomy 13, 18, and 21: comparison of the screening efficiency between 2 locally developed programs and commercial software. *Clin Chem.* 2011;57:1023–31.
44. Palomaki GE, Lee JE, Canick JA, McDowell GA, Donnenfeld AE. Technical standards and guidelines: prenatal screening for Down syndrome that includes first-trimester biochemistry and/or ultrasound measurements. *Genet Med.* 2009;11:669–81.
45. Ekelund CK, Jørgensen FS, Petersen OB, Sundberg K, Tabor A. Danish Fetal Medicine Research Group: Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark; a population based cohort study. *BMJ.* 2008;337:a2547.
46. Wijnberger LDE, Van der Schouw YT, Christiaens GCML. Learning in medicine: chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.* 2000;20:241–6.
47. Silver RK, Russell TL, Kambich MP, Leeth EA, MacGregor SN, Sholl JS. Midtrimester amniocentesis: influence of operator caseload on sampling efficiency. *J Reprod Med.* 1998;43:191–5.
48. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27:1–7.