

---

M.J. Moína\*  
M. Cándenas\*  
G. Agramunt\*  
R. Venta\*\*  
F.V. Álvarez\*\*

## Reducción de la prevalencia de los defectos de cierre del tubo neural mediante un programa regional de cribado con alfafetoproteína en suero materno

31

\*Servicio de Análisis Clínicos. Laboratorio de Bioquímica. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias.

\*\*Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Oviedo. Asturias.

El trabajo fue realizado en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital San Agustín de Avilés.

El presente trabajo ha sido realizado en parte con apoyo económico de Roche Diagnostics, España.

### Correspondencia:

Dr. Francisco V. Álvarez Menéndez.  
Servicio de Análisis Clínicos. Hospital San Agustín.  
Camino de Heros, 4. 33400 Avilés. Asturias.  
Correo electrónico: alvarez@arrakis.es

Fecha de recepción: 17/1/01

Aceptado para su publicación: 29/6/01

*Reduction in the prevalence of neural tube closure defects through a regional screening programme with alpha-fetoprotein in maternal serum*

M.J. Moína, M. Cándenas, G. Agramunt, R. Venta, F.V. Álvarez.  
*Reducción de la prevalencia de los defectos de cierre del tubo neural mediante un programa regional de cribado con alfafetoproteína en suero materno. Prog Obstet Ginecol 2001;44:375-383.*

## RESUMEN

**Objetivo:** Optimización de un programa regional de cribado con alfafetoproteína sérica materna con objeto de que la prevalencia de los defectos de cierre del tubo neural en el Principado de Asturias sea próxima a cero.

**Sujetos y métodos:** Las participantes han sido gestantes pertenecientes a las diferentes áreas de salud del Principado de Asturias independientemente de su procedencia, sanidad pública o privada. Se estudiaron a 63.163 embarazadas en 11 años. Todas las técnicas bioquímicas se realizaron en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital San Agustín.

**Resultados:** Se ha conseguido optimizar el programa de cribado con alfafetoproteína en suero materno con porcentajes muy bajos de falsos positivos y amniocentesis realizadas, el 1,9 y el 0,5%, respectivamente. Se ha observado que las anencefalias presentan valores de alfafetoproteína en suero materno significativamente más elevados que las espinas bífidas abiertas, y se ha conseguido disminuir la prevalencia de este tipo de malformaciones en el Principado de Asturias de una media de 1,3‰ a prácticamente cero.

**Conclusiones:** La puesta en funcionamiento de un programa de estas características requiere un equipo multidisciplinario para que los resultados obtenidos sean satisfactorios. Después de varios años

- 6 de desarrollo los resultados obtenidos han convencido a los obstetras y médicos generalistas de la utilidad de incorporar dicho programa al protocolo del embarazo. Este programa ha servido, además, para obtener un conocimiento exhaustivo de este tipo de malformaciones en el Principado de Asturias.

## PALABRAS CLAVE

DTN. AFPSM. AFPLA. AchE.

## ABSTRACT

**Objective:** Optimization of a maternal serum alphafetoprotein screening as a regional programme, in order to reduce neural tube defect prevalence in the Principado de Asturias (Spain).

**Patients and methods:** The participants are pregnant women from everywhere in Asturias regardless their origin, public or private assistance. We have studied 63,163 pregnancies between 1987 and 1998. All the biochemical techniques were performed at the Biochemistry Laboratory in San Agustín Hospital.

**Results:** We have optimized the maternal serum alphafetoprotein screening programme with low percentages of false positives as well as performed amniocentesis, 1.9% and 0.5% respectively. We have observed that maternal serum alpha-fetoprotein values are higher in the presence of anencephaly than in a fetus with open spina bifida. The prevalence of these defects was diminished from 1.3‰ to near zero.

**Conclusions:** It is necessary a multidisciplinary team in a screening programme like this, in order to be successful. After several years, the obstetricians and gynecologists are using the maternal serum alphafetoprotein as a routine screening tool in the pregnancy protocol. This screening programme has achieved to diminish the prevalence of open neural tube defects and it has let to know a lot more about these defects in Asturias.

## KEY WORDS

NTD. MSAFP. AFAFP. AchE.

## INTRODUCCIÓN

Los avances recientes en el campo del diagnóstico prenatal han tenido un enorme impacto sobre las familias con riesgo elevado de aparición de trastornos genéticos. El descubrimiento en el año 1972 por Brock y Sutcliffe<sup>1</sup> de la relación de valores elevados de alfafetoproteína en el líquido amniótico (AFPLA) en gestantes que portaban un feto con un defecto de cierre del tubo neural (DTN) es un ejemplo de los avances mencionados anteriormente.

En 1974 Brock et al<sup>2,3</sup> observaron valores elevados de alfafetoproteína en suero materno (AFPSM) en aquellas gestantes que portaban un feto con un DTN. El hallazgo más importante aparecido en las tres últimas décadas en el campo del diagnóstico prenatal fue la utilización de la AFPSM como herramienta de cribado para el diagnóstico de un DTN, dado que el 95% de estas malformaciones aparecen en gestantes sin antecedentes familiares con este tipo de anomalías.

Estas observaciones dieron lugar a la puesta en marcha de programas de cribado que utilizan la AFPSM en el diagnóstico antenatal de los DTN<sup>4</sup>. Inicialmente se implantaron en países como el Reino Unido, donde la incidencia de estas malformaciones era alta, y posteriormente se extendieron a otros países.

Estos programas de cribado con AFPSM, utilizados para el diagnóstico prenatal de los DTN, fueron sometidos a estudios en los que se analizaba la relación coste-efectividad, obteniéndose un balance satisfactorio, incluso en áreas con una baja incidencia de este tipo de malformaciones<sup>8,9</sup>. La vertiente económica que comporta la disminución de la prevalencia de los DTN ha sido, posiblemente, un factor que ha contribuido a la rápida difusión de los programas de cribado con AFPSM para el diagnóstico prenatal de estas malformaciones.

La importancia del programa de cribado con AFPSM para la detección temprana de los DTN se vio incrementada con la aportación complementaria que este programa podía ofrecer al diagnóstico de algún tipo de cromosopatías, por ejemplo las trisomías 18 y 21.

En 1984 Merkatz et al<sup>10</sup> describieron por vez primera la asociación entre valores disminuidos de AFPSM y anomalías cromosómicas, hallazgo que fue confirmado por otros investigadores en Estados

Unidos y Gran Bretaña<sup>11,12</sup>.

La utilización de la AFPSM como ayuda al diagnóstico de síndrome de Down era un beneficio adicional de los programas de cribado para DTN, que además permitía detectar cromosomopatías que no eran diagnosticadas en el segundo trimestre de gestación, con un pequeño incremento del coste.

El propósito del presente trabajo es demostrar la eficacia de un programa optimizado de cribado con AFPSM para reducir la prevalencia de los DTN a cero, con porcentajes de falsos positivos y de amniocentesis realizadas muy aceptables.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El programa regional de cribado con AFPSM para la detección temprana de los DTN funciona en Asturias desde el año 1987 y cubre aproximadamente a una población de 1.000.000 de habitantes. El número de embarazos por año ha disminuido en Asturias un 50% entre los años 1984 y 1994, de forma similar al resto de los países industrializados, habiéndose estabilizado desde entonces en una cifra del orden de 6.500 por año.

La edad de distribución de los participantes en el programa de cribado ha cambiado desde 1987 de la forma siguiente: *a)* el porcentaje de embarazadas menores de 25 años ha disminuido un 18%; *b)* el número de gestantes mayores de 30 años ha aumentado un 20%, y *c)* el porcentaje de participantes entre 25-30 años de edad ha disminuido ligeramente.

Las muestras de sangre fueron obtenidas en el punto de extracción más adecuado para la gestante, y el suero se envió al Laboratorio de Bioquímica del Hospital San Agustín de Avilés para realizar el correspondiente estudio bioquímico. El programa está abierto a todas las embarazadas independientemente de su procedencia, asistencia pública o privada.

La alfafetoproteína es una proteína estable que permite ser enviada por transporte sin unas condiciones especiales, lo que hace más fácil la centralización de un programa de estas características. El líquido amniótico debe ser analizado lo más rápido posible, evitando que permanezca a temperatura ambiente debido a la inestabilidad de la acetilcolinesterasa. Los líquidos amnióticos obtenidos de mujeres ańosas, por tener un mayor riesgo que la población general de gestantes de portar un feto con una trisomía 21, también se analizaron para descar-

tar la presencia de un DTN.

Aunque inicialmente se siguió el protocolo descrito por Furlan y Weitzel<sup>13</sup>, un año más tarde, basándonos en la experiencia obtenida, se cambió el protocolo con objeto de aumentar su sensibilidad<sup>6</sup>.

En 1997 se optimaron las condiciones del programa de cribado con AFPSM para reducir el número de falsos positivos y, por tanto, incrementar la especificidad del programa. Los cambios realizados se basaron fundamentalmente en elevar el punto de corte de 2,0 a 2,5 múltiplos de la mediana (MDM) y en aceptar a embarazadas que participaban con 14 semanas de gestación, cuando inicialmente el rango de participación era entre las 15-18 semanas de gestación. Estos cambios se hicieron de acuerdo con un estudio retrospectivo en el que se comprobó que no disminuía la sensibilidad del programa (datos no expuestos).

La alfafetoproteína, tanto en suero como en líquido amniótico, se analiza por quimioluminiscencia en un Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Suiza), utilizando reactivos de la misma casa comercial.

Dado que las concentraciones de AFPSM y AFP-LA varían con la edad gestacional, los valores de referencia en el programa de cribado se calcularon con más de 500 muestras por semana de gestación.

Las isoenzimas de acetilcolinesterasa se determinan por electroforesis vertical en gel de poliacrilamida, siguiendo el método descrito por Chubb y Smith<sup>14</sup>.

Se recogen los resultados de los partos de todos los hospitales del Principado de Asturias para contrastarlos con los resultados de nuestra base de datos con objeto de conocer de forma fidedigna la sensibilidad y especificidad del programa.

Las ecografías de primer nivel se realizan en los centros donde se controla a la embarazada, mientras que las de segundo y tercer niveles las efectúan ecografistas más expertos en el campo del diagnóstico prenatal.

## RESULTADOS

Desde el comienzo del programa de cribado con AFPSM para el diagnóstico temprano de los DTN, año 1987, la edad de las gestantes en el Principado de Asturias ha cambiado de forma espectacular, produciéndose un aumento y una disminución significativos del número de embarazadas mayores de 30 años y menores de 25 años, respectivamente.

Aunque el porcentaje de participantes en el pro-

**Tabla 1** Programa de cribado con AFPSM 1987-1998. Distribución de gestantes por valor de AFPSM

1987-1998	N	Porcentaje	Porcentaje
Embarazadas participantes	63.163	100	
Embarazadas con AFPSM normal	60.629	96	
Embarazadas con 1. <sup>a</sup> AFPSM elevada	2.534	4	100
Embarazadas con 2. <sup>a</sup> AFPSM elevada	1.124		44,4
Embarazadas con 2. <sup>a</sup> AFPSM normal	807		31,8
Embarazadas sin 2. <sup>a</sup> AFPSM	603		23,8

AFPSM: alfafetoproteína en suero materno.

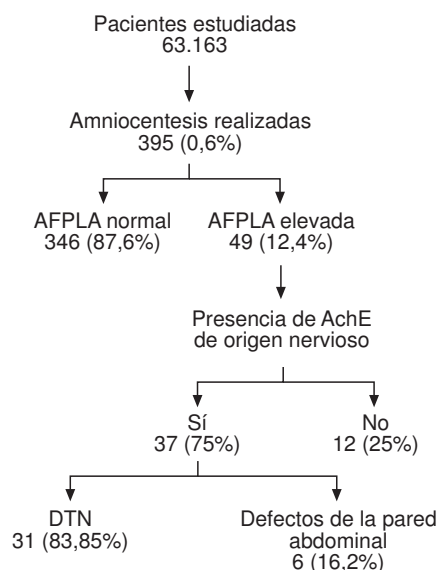
**Tabla 2** Causas que justifican la ausencia de una segunda determinación de AFPSM cuando la gestante presenta un valor inicial elevado de AFPSM

1987-1998	N	Porcentaje
Embarazadas con 1. <sup>a</sup> AFPSM elevada sin 2. <sup>a</sup> determinación	603	100
DTN	31	5,2
Aborto espontáneo	61	10,1
Embarazo múltiple	306	50,8
Error en la edad de gestación	34	5,6
Metrorragias	5	0,8
Abandono del programa	76	12,6
Edad de gestación avanzada	17	2,8
Otros*	73	12,1

\*Incluye: gestantes en que no se realizó amniocentesis por diagnóstico ecográfico de malformación (posterior a la primera determinación de AFPSM) y gestantes en que se llevó a cabo la amniocentesis con una sola determinación de AFPSM elevada, por sospecha ecográfica de malformación, por edad  $\geq 35$  años, o cuya extracción sanguínea fue posterior a la amniocentesis. AFPSM: alfafetoproteína en suero materno; DTN: defecto de cierre del tubo neural.

grama de cribado con AFPSM se mantuvo constante, el desplazamiento de los embarazos hacia una edad más tardía ha originado un incremento continuo del número de amniocentesis hasta alcanzar un 11% en el año 1998. Actualmente, a través de ambas vías, en el 90% de las gestantes asturianas se realiza el diagnóstico temprano de los DTN.

En la tabla 1 se puede observar que de las 63.163



**Figura 1.** Resultados de las amniocentesis indicadas por el programa de cribado con AFPSM (1987-1998). AFPLA: alfafetoproteína en líquido amniótico; AchE: acetilcolinesterasa; DTN: defecto de cierre del tubo neural.

embarazadas que participaron en el programa de cribado con AFPSM durante el período 1987-1998, 60.629 (96%) obtuvieron un resultado normal y, por ello, se consideró que estas gestantes tenían un riesgo muy bajo de portar un feto con un DTN. En el grupo de embarazadas con un valor de AFPSM  $> 2,0$  MDM, un 44% confirmó dicha elevación en una segunda determinación, un 32% presentó un valor de AFPSM  $< 2,0$  MDM, y un 24% no realizó una segunda determinación de AFPSM.

El porcentaje de gestantes que no confirmó, en una segunda determinación, el valor inicial de AFPSM es similar al descrito por Burton<sup>15</sup>. En general estas embarazadas tenían valores de AFPSM próximos al valor de corte y posteriormente, en una segunda determinación, presentaron valores de AFPSM considerados normales.

Las razones por las que en las gestantes con un valor inicial elevado de AFPSM no se llevó a cabo una segunda determinación están descritas en la tabla 2. El porcentaje mayoritario corresponde a gestantes con un embarazo múltiple que justificaba el valor considerado inicialmente elevado de AFPSM. Errores en la edad de gestación, abortos espontáneos y amniocentesis realizadas por otro tipo de in-

**Tabla 3** DTN aparecidos en el Principado de Asturias durante el período 1987-1998

1987-1998	DTN	ILE	RN
Detectados	79 (35 A + 44 EB)	70 (35 A + 35 EB)	9 (0 A + 9 EB)
Cribado con AFPSM	67 (30 A + 37 EB)	59 (30 A + 29 EB)	8 (0 A + 8 EB)
Sin cribado sérico	12 (5 A + 7 EB)	11 (5 A + 6 EB)	1 (0 A + 1 EB)
No detectados	11 (2 A + 9 EB)	3 (0 A + 3 EB)	8 (2 A + 6 EB)
Cribado con AFPSM	10 (2 A + 8 EB)	3 (0 A + 3 EB)	7 (2 A + 5 EB)
Sin cribado sérico	1 (0 A + 1 EB)	0	1 (0 A + 1 EB)
No participaron	27 (9 A + 18 EB)	9 (5 A + 4 EB)	18 (4 A + 14 EB)
Total	117 (46 A + 71 EB)	82 (40 A + 42 EB)	35 (6 A + 29 EB)

A: anencefalia; EB: espina bífida abierta; ILE: interrupción legal del embarazo; DTN: defecto de cierre del tubo neural; RN: recién nacido.

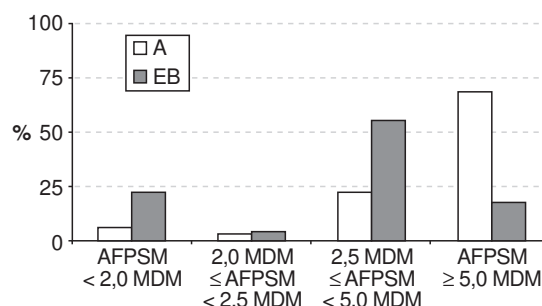
dicaciones, ecográficas o añosidad, son otras causas que justifican que en estas gestantes no se practica-se una segunda determinación de AFPSM.

El número de embarazadas que se sometieron a una amniocentesis indicada por el programa de cribado con AFPSM está reflejado en la figura 1. El 88% de los líquidos amnióticos tuvo un valor de AFPLA < 2,0 MDM, observándose la isoenzima neural de acetilcolinesterasa en el 75% de los líquidos amnióticos con un valor de AFPLA > 2,0 MDM. En el 84% de estos líquidos amnióticos se confirmó la presencia de un DTN, y en el 16% restante fueron fetos con defectos graves de la pared abdominal.

En la figura 2 se muestran los valores de AFPSM de gestantes que portaban un feto con un DTN. Destaca la inversión existente entre el porcentaje de anencefalias y espinas bífidas (EB) que cursaron con un valor de AFPSM comprendido entre 2,5 y 5,0 MDM (21,9% de anencefalias y 55,6% de EB) y el tipo de lesión que aparece cuando los valores de AFPSM son > 5,0 MDM (68,8% de anencefalias y 17,8% de EB).

En la tabla 3 se muestran los DTN aparecidos en Asturias entre los años 1987 y 1998. De los 117 DTN observados en este período, 90 han participado en el programa de diagnóstico temprano, detectándose 79 casos (35 anencefalias y 44 EB), de los cuales 67 DTN (30 anencefalias y 37 EB) fueron diagnosticados a través del programa de cribado con AFPSM. Los 12 DTN restantes fueron diagnosticados en líquidos amnióticos pertenecientes a gestantes mayores de 35 años recibidos directamente de la Unidad de Genética del Hospital Central de Oviedo y que no habían participado previamente en el programa de cribado con AFPSM.

No fueron detectados por el programa de criba-

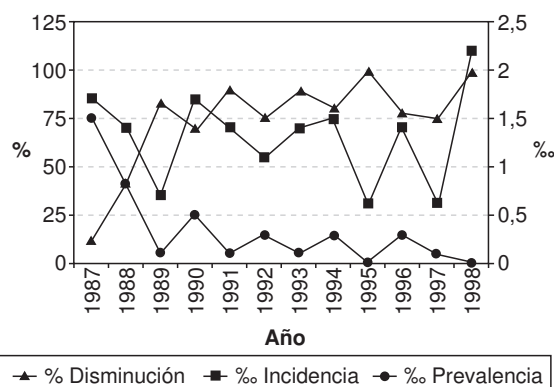


**Figura 2.** Distribución de los defectos del tubo neural (anencefalia y espina bífida abierta) basándose en los valores (MDM) de alfafetoproteína sérica materna. A: anencefalia; EB: espina bífida; MDM: múltiplo de la mediana; AFPSM: alfafetoproteína en suero materno.

do 8 EB y 2 anencefalias, y ha habido otro falso negativo en el diagnóstico directo en líquido amniótico. La mayoría de los falsos negativos ocurrieron al comienzo del programa, cuando todavía no se tenía suficiente experiencia. Entre los casos no detectados, una anencefalia y una EB habían participado con una edad gestacional errónea, lo que explica que no se hubiesen detectado. Una de las EB no diagnosticadas corresponde a un mielomeningocele epitelizado. Esta circunstancia justificaría un valor normal de AFPSM. Una anencefalia y tres EB no tienen justificación aparente, lo que confirma que la sensibilidad del programa no es del 100%. Otras tres EB que cursaron con un valor normal de AFPSM fueron diagnosticadas posteriormente por ecografía. En uno de estos casos se realizó una amniocentesis a la gestante con un valor normal de AFPLA, y no se observó, en el líquido amniótico, la isoenzima neural

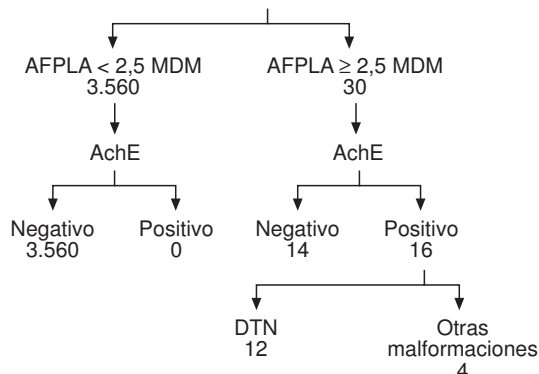


0



**Figura 3.** Incidencia, prevalencia y porcentaje de disminución de los DTN en Asturias (1987-1998).

Líquidos amnióticos analizados en el período 1987-1998  
3.590



**Figura 4.** Resultados obtenidos en líquidos amnióticos de gestantes que no realizaron cribado por AFPSM. AFPSM: alfafetoproteína en suero materno; AFPLA: alfafetoproteína en líquido amniótico; MDM: múltiplos de la mediana; AchE: acetilcolinesterasa.

de acetilcolinesterasa. En líquido amniótico ha habido otro falso negativo que correspondió a una gestante de 21 semanas a la que no se le pudo valorar la AFPLA correctamente por carecer de valores de referencia para esa semana de gestación, y tampoco se observó la isoenzima de origen neural de acetilcolinesterasa.

En la figura 3 se representan la incidencia y prevalencia, así como el porcentaje de disminución de los DTN desde el comienzo del programa de cribado con AFPSM. La incidencia media de este tipo de malformaciones en Asturias ha sido de 1,3‰, con

**Tabla 4** Valores predictivos del programa de diagnóstico prenatal de los DTN mediante cribado con AFPSM

Cribado con AFPSM, 1987-1998	Porcentaje	IC del 95%
Sensibilidad	87,01	78,85-95,17
Especificidad	98,82	98,73-98,90
VPP	8,25	6,30-10,20
VPN	99,98	99,97-99,99
Eficiencia	98,80	98,71-98,88

IC: intervalo de confianza; DTN: defectos de cierre del tubo neural; AFPSM: alfafetoproteína en suero materno; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

un máximo de 2,2‰, en el año 1998 y un mínimo de 0,6‰, en los años 1995 y 1997. La prevalencia ha sido de cero o próxima a cero en los últimos años.

En la figura 4 se indican los DTN diagnosticados en los líquidos amnióticos recibidos, en su mayoría, de gestantes mayores de 35 años y que realizaron una amniocentesis para descartar un síndrome de Down. En este grupo se han diagnosticado 12 DTN, dos defectos de la pared abdominal y en otros dos casos se trataba de fetos polimalformados.

Los valores de sensibilidad, especificidad, así como los valores predictivos positivo y negativo, y la eficiencia del programa de cribado se pueden observar en la tabla 4. Los resultados obtenidos son similares a los descritos por otros grupos que desarrollan programas parecidos a éste en otros países.

En un estudio retrospectivo llevado a cabo entre los años 1995 y 1998 con 43.780 gestantes, se demostró que con el control de una serie de variables, como son el peso de la gestante y la confirmación por ecografía de la edad de gestación en aquellas embarazadas con valores de AFPSM próximos a 2,0 MDM, se podía elevar el punto de corte de la AFPSM de 2,0 a 2,5 MDM sin que se produjese una disminución de la sensibilidad. Este cambio ha permitido que el porcentaje de falsos positivos haya disminuido del 4,0 al 1,9%, y el porcentaje de amniocentesis realizadas haya bajado del 0,8 al 0,5%.

## DISCUSIÓN

Los resultados descritos en el presente trabajo de-

muestran la importancia que ha tenido el programa de cribado con AFPSM en la disminución de la prevalencia de los DTN en Asturias.

El elevado porcentaje de participación de las gestantes en este programa demuestra que se ha conseguido convencer a los obstetras y médicos generalistas que controlan los embarazos de la importancia de este programa y que actualmente forme parte del protocolo de seguimiento del embarazo.

La edad de las gestantes en Asturias ha cambiado significativamente en los últimos años, aumentando un 20% el número de embarazadas mayores de 30 años y disminuyendo el mismo porcentaje la cifra de embarazos en menores de 25 años. Este hecho ha producido un aumento importante del número de amniocentesis en mujeres mayores de 35 años, permaneciendo constante el porcentaje de participación de gestantes en el programa de cribado AFPSM. La participación global —suero más líquido amniótico— ha sido del orden del 90%.

Aunque el porcentaje de gestantes con un valor elevado inicial de AFPSM es similar al descrito por Cuckle et al<sup>16</sup>, dicho porcentaje podría reducirse, ya que en un 24% de ellas no se realizó una segunda determinación de AFPSM una vez sometidas a una ecografía, bien de primero o tercer nivel. Nuestra respuesta es que hay que practicar a todas las embarazadas una ecografía antes de que participen en un programa de estas características, lo que permitiría diagnosticar los embarazos múltiples, además de datar correctamente la edad gestacional. No obstante, el porcentaje de embarazadas en que no se confirma una primera determinación de AFPSM elevada es del mismo orden que el descrito por Burton<sup>15</sup>.

Actualmente se ha conseguido que el 90% de las gestantes asturianas se sometan a una ecografía antes de participar en el programa regional de cribado con AFPSM. Se exige una ecografía a todas las embarazadas que presenten un valor de AFPSM superior a 1,5 MDM para evitar los falsos negativos por error en la edad de gestación, así como a las gestantes diabéticas insulino dependientes porque tienen valores de AFPSM más bajos que la población normal de gestantes, y también a aquellas que están medicadas con fármacos anticonvulsivantes, ya que tienen un riesgo mayor de portar un feto con un DTN.

El porcentaje de amniocentesis realizadas a las embarazadas consideradas de riesgo por un valor elevado de AFPSM ha sido bajo, 0,6%, y la especifi-

3:  
cidad otorgada al programa por la presencia en el líquido amniótico de la isoenzima neural de la acetilcolinesterasa ha sido del 84%, ligeramente inferior a la descrita por otros autores<sup>17-19</sup>. El resto de los casos con presencia de la isoenzima de origen neural de la acetilcolinesterasa en el líquido amniótico correspondió fundamentalmente a defectos de la pared abdominal y en ningún caso el feto fue normal.

Con respecto a los DTN que no han sido detectados en el programa, hay dos anencefalias y 8 EB, además de una EB que cursó como un falso negativo en el líquido amniótico de una gestante añosa en que se había realizado directamente una amniocentesis.

De las dos anencefalias no detectadas en suero materno, una podría explicarse porque la embarazada había participado con una edad gestacional errónea, lo que justificaría el falso negativo. El otro caso de anencefalia no tiene explicación aparente, existiendo un caso análogo en Alemania descrito por Furhman y Weitzel<sup>13</sup>.

Por lo que respecta a los 8 casos de EB no detectados, uno de ellos había participado con una edad gestacional errónea. Un segundo caso no detectado era un mielomeningocele epitelizado, lo que justificaría el valor normal de la AFPLA. Tres casos no tuvieron una explicación aparente y otros tres fueron diagnosticados por ecografía posteriormente.

Recientemente se ha debatido el papel de la ecografía de tercer nivel ante una segunda determinación elevada de AFPSM. La pregunta clave es: ¿una ecografía normal de tercer nivel debería excluir una amniocentesis en una gestante con dos valores elevados de AFPSM? Aunque Drugan et al<sup>20</sup> y Richards et al<sup>21</sup> han diagnosticado por ecografía el 80% de los DTN en gestantes con riesgo por AFPSM elevada; sin embargo, recomiendan la realización de una amniocentesis ante una ecografía normal en este grupo de mujeres. Por el contrario, Thiagarajah et al<sup>22</sup> y Watson et al<sup>23</sup> consideran que los marcadores ecográficos actuales de cráneo permiten una gran fiabilidad en el diagnóstico de EB. En EE.UU. muchos centros comenzaron a ofertar ecografías dirigidas, en vez de amniocentesis, a pacientes con dos valores elevados de AFPSM.

En nuestro programa la sensibilidad de la ecografía en el diagnóstico de los DTN (del 90% para anencefalias y del 40% para EB) no fue tan alta en las gestantes con valores elevados de AFPSM como la descrita en la bibliografía. Este porcentaje de detec-

- 2 ción fue todavía más bajo en el grupo de mujeres que no habían participado en el programa de cribado con AFPSM, obteniéndose una sensibilidad del 55,5% para anencefalias y del 22,2% para EB. Las posibles razones que podrían explicar estos resultados son las siguientes: *a)* la mayoría de las EB no diagnosticadas carecían de protuberancia, lo que hace más difícil su diagnóstico, y *b)* la mayoría de estos casos acontecieron al comienzo del programa, cuando la experiencia de los ecografistas era menor.

El hecho de que Asturias tenga una incidencia de DTN superior a la descrita en el ámbito nacional, y que además la relación EB/anencefalia sea 1,5/1,0, incrementa más la importancia del programa de cribado con AFPSM. La relación EB/anencefalia observada en Asturias difiere de la descrita en otros países de raza caucásica, como son Escocia o Alemania<sup>24-26</sup> e incluso en el resto de España, según se desprende de un estudio epidemiológico realizado entre 1976-1982<sup>27</sup>, donde la relación EB/anencefalia es 1/1. Por el contrario, en la raza oriental la aparición de anencefalia es más frecuente que la EB, al igual que en el norte de Turquía y Chernóbil, donde el índice EB/anencefalia es 1/1,<sup>5,24,28,29</sup>.

Por tanto, en nuestro programa de cribado con AFPSM a la gestante que presenta dos valores elevados de AFPSM, con una ecografía que no justifica dicha elevación, se le recomienda la realización de una amniocentesis.

La experiencia obtenida con el programa de cribado con AFPSM, junto con la adquirida por los ecografistas, ha permitido reducir la prevalencia de este tipo de malformaciones.

Dado que la sensibilidad del programa de MSAFP era ligeramente inferior a la descrita en la bibliografía, se introdujeron algunos cambios en el protocolo del programa con objeto de conseguir unos mejores resultados. Actualmente se ha conseguido reducir el porcentaje de falsos positivos, gestantes con una primera determinación elevada de AFPSM, del 4,0 al 1,9%, y el porcentaje de amniocentesis recomendadas por el programa, del 0,6 al 0,4%, aumentando de esta forma la sensibilidad y especificidad del pro-

grama de cribado con AFPSM.

La aceptación de las participantes con 14 semanas de gestación, rechazadas en los primeros años de desarrollo del programa de cribado con AFPSM, ha permitido reducir también el número de repeticiones en un 21%, con la ventaja añadida de disponer de más tiempo para llevar a cabo todo el proceso de diagnóstico antes de la semana 22 de gestación. Una segunda ventaja de este cambio es que no se ha creado una ansiedad en estas gestantes, a las que se llamaba para que repitiesen de nuevo la extracción de sangre por haber participado antes de las 15 semanas de gestación.

En resumen, el éxito de un programa de estas características pasa por la existencia de un equipo multidisciplinario formado por bioquímicos, obstetras, ecografistas y genetistas para que los resultados que se persiguen sean satisfactorios. El programa de cribado con AFPSM, desarrollado en Asturias desde 1987, ha permitido conocer la incidencia de DTN en esta comunidad autónoma, reducir su prevalencia e incorporarlo como una prueba habitual más al protocolo de seguimiento del embarazo.

## AGRADECIMIENTO

Nuestro agradecimiento particular a Celina García y Elena Fernández por su trabajo en el laboratorio y en el contacto con las gestantes, a las secretarías del Laboratorio de Bioquímica Paloma González, Montserrat Amor y Obaldina Iglesias por su importante colaboración en el programa; a los ecografistas del Servicio de Ginecología de los Hospitales San Agustín, Central y Cabueñes por su ayuda inestimable en la realización de las ecografías y amniocentesis.

Nuestra gratitud a todos los componentes de la Unidad de Genética del Hospital Central de Oviedo, así como a los profesionales implicados en el cuidado de la embarazada, sin cuya colaboración este programa no funcionaría.

Queremos agradecer también la colaboración de



## BIBLIOGRAFÍA

Roche Diagnostics en el desarrollo de este programa.

1. Brock DJH, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 1972; 300: 197-199.
2. Brock DJH, Bolton AE, Monaghan JM. Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alfafetoprotein measurement. *Lancet* 1973; 302: 923-924.
3. Brock DJH, Bolton AE, Scrimgeour JB. Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly through maternal plasma alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* 1974; 303: 767-769.
4. Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, Peto R, Polani PE, Woodford FP. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of U.K. Collaborative study on alfafetoprotein in relation to neural tube defects. *Lancet* 1997; 309: 1323-1332.
5. Burton BK, Sowers SG, Nelson LH. Maternal serum alpha-fetoprotein screening in North Carolina. Experience with more than twelve thousand pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 439-444.
6. Cándenas M, Villa R, Fernández Collar R, Moína MJ, Pintado S, García-Sáez F et al. Maternal serum alpha-fetoprotein screening for neural tube defects. Report of a program with more than 30000 screened pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 266-269.
7. Milunsky A, Alpert E. Results and benefits of a maternal serum alpha-fetoprotein screening program. *JAMA* 1984; 252: 1438-1442.
8. Ghosh A, Tang MHY, Tai D, Nie G, Ma HK. Justification of maternal serum alpha-fetoprotein screening in a population with low incidence of neural tube defects. *Prenat Diagn* 1986; 6: 83-87.
9. Taplin SH, Thompson RS, Conrad DA. Cost-justification analysis of prenatal maternal serum alpha-fetoprotein screening. *Med Care* 1988; 26: 1185-1202.
10. Merkatz KR, Nitowsky HM, Macri JN. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-891.
11. Nicolini U, Hubinont C, Santolaya J. Fetal serum alpha-fetoprotein in fetuses with chromosomal abnormalities. *Lancet* 1988; 11: 316-317.
12. Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet* 1984; 1: 926-929.
13. Furhman W, Weitzel H. Maternal serum alfafetoprotein screening for neural tube defects. Report of a combined study in Germany and short overview on screening in populations with low birth prevalence of neural tube defects. *Hum Genet* 1985; 69: 47-61.
14. Chubb JB, Smith AD. Isoenzymes of soluble and membrane bound acetylcholinesterase in bovine splanchnic nerve and adrenal medulla. *Proc R Soc London Sev* 1975; 191: 245-261.
15. Burton BK. Maternal serum alpha-fetoprotein screening. *Pediatr Ann* 1989; 18: 687-697.
16. Cuckle HS, Wald NJ, Cuckle PM. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects in England and Wales in 1985. *Prenat Diagn* 1989; 9: 393-340.
17. Seller MJ, Cole KJ. Polyacrylamide gel electrophoresis of amniotic fluid cholinesterases: a good prenatal test for neural tube defects. *Br J Obstet Gynecol* 1980; 87: 1103-1108.
18. Smith AD, Wald NJ, Cuckle HS, Stirrat GM, Babrow M, Lagercrantz H. Amniotic fluid acetylcholinesterase as a possible diagnostic test for neural tube defects in early pregnancy. *Lancet* 1979; 313: 685-688.
19. Rasmussen AG. Determination of amniotic fluid acetylcholinesterase. Activity in the antenatal diagnosis of foetal malformations. The first ten years. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 893-911.
20. Drugan A, Zador IE, Syner FN, Sokd RJ, Sacks AJ, Evans MI. A normal ultrasound does not obviate the need for amniocentesis in patients with elevated serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 627-630.
21. Richards DS, Seeds JW, Katz VL, Lingley LH, Albright SG, Cefalo RC. Elevated maternal serum alfafetoprotein with normal ultrasound: is amniocentesis always appropriate? A review of 26069 screened patients. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 203-207.
22. Thiagarajah S, Henke J, Hogge WA, Abbit PL, Breeden N, Fergusson JE. Early diagnosis of spina bifida: the value of cranial ultrasound markers. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 54-57.
23. Watson WJ, Chescheir N, Katz V, Seeds J. The role of ultrasound in evaluation of patients with elevated maternal serum alfafetoprotein. A review. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 123-128.
24. Borman B, Cryer C. Fallacies of international and national comparisons of disease occurrence in the epidemiology of Neural Tube Defects. *Teratology* 1990; 42: 405-412.
25. Caglayan S, Kayhan B, Montesoglu S, Aksit S. Changing incidence of neural tube defects in Aegean Turkey. *Pediatric and Perinatal Epidemiology* 1989; 3: 62-65.
26. Kulkarni ML, Mathew MA, Reddy V. The range of neural tube defects in Southern India. *Arch Dis Child* 1989; 64: 201-204.
27. Martínez-Frías ML, Salvador J, Taramona A, Alonso MD, Prieto L. Estudio epidemiológico descriptivo de las anomalías congénitas del sistema nervioso central en España (1976-1982). *An Esp Pediatr* 1984; 21: 810-821.
28. Koch M, Fuhrmann W. Epidemiology of neural tube defects in Germany. *Hum Genet* 1984; 68: 97-103.
29. Davis CF, Young DG. The changing incidence of neural tube defects in Scotland. *J Pediatric Surgery* 1991; 26: 516-518.