

C. Bach^a
S. Torrent^a
D. Cabrero^b
J. Sabrià^a

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta. Girona. España.
^bLaboratorio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta. Girona. España.

Declaración de conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe ninguna vinculación comercial entre ellos y las firmas comerciales citadas en este estudio excepto en el caso del programa informático SsdwLab en el que 2 de los autores (C. Bach y J. Sabrià) pertenecen a la sociedad que lo produce y distribuye (SBP Software). Asimismo, declaran que el presente estudio no ha recibido ninguna ayuda institucional, beca o subvención.

Correspondencia:

Dr. J. Sabrià Rius.
Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta.
Ctra. de Francia, s/n. 17007 Girona. España.
Correo electrónico: jsabria@arrakis.es

Fecha de recepción: 5/11/03

Aceptado para su publicación: 7/01/04

RESUMEN

Objetivo: Valorar la eficacia del cribado bioquímico-ecográfico de las aneuploidías en el primer trimestre de la gestación así como describir detalladamente la metodología utilizada.

Sujetos y métodos: Estudio prospectivo en 3.492 gestantes, portadoras de un feto único, en las que se realiza el cribado bioquímico mediante la fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana y la proteína plasmática A asociada al embarazo, entre las 8 y las 13 semanas de gestación, y el cribado ecográfico, entre las 11 y las 13 semanas, con la medición de la longitud cefalocaudal y del grosor de la translucencia nucal. Se exponen los procedimientos epidemiológico-matemáticos utilizados para estimar el riesgo de que una gestante sea portadora de un feto afectado de aneuploidía.

Resultados: El cribado bioquímico ecográfico del primer trimestre ha permitido detectar, en esta

Cribado bioquímico-ecográfico de las aneuploidías en el primer trimestre. Metodología y resultados

First-trimester biochemical-ultrasound aneuploidy screening. Methodology and results

serie, el 83% (10 de 12) de las trisomías 21, el 86% (18 de 21) de las trisomías autosómicas y el 82% (23 de 28) de todas las aneuploidías, para una tasa de falsos positivos del 5,4%.

Conclusiones: Este tipo de cribado presenta una alta efectividad pero precisa una metodología adecuada para la obtención de resultados óptimos.

PALABRAS CLAVE

Cribado prenatal. Cribado bioquímico. Cribado ecográfico. Síndrome de Down. Primer trimestre.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of first-trimester biochemical-ultrasound screening for aneuploidy and to describe the methodology used in detail.

6 Subjects and methods: We performed a prospective study of 3492 single pregnancies screened by means of two biochemical markers (free β subunit of human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A) between weeks 8 and 13 of gestation. Ultrasound screening was performed with measurement of nuchal translucency thickness and fetal crown-rump length between weeks 11 and 13. We describe the mathematical and epidemiological methods used to estimate the risk of aneuploidy in individual pregnancies.

Results: In our series, the detection rate of first-trimester biochemical-ultrasound screening was 83% (10 of 12) for trisomy 21, 86% (18 of 21) for autosomal trisomies and 82% (23 of 28) for all aneuploidies, with a false-positive rate of 5.4%.

Conclusions: This type of screening is highly effective but requires appropriate methodology to obtain optimal results.

KEY WORDS

Prenatal screening. Biochemical screening. Ultrasound screening. Down's syndrome. First trimester.

INTRODUCCIÓN

La detección de las alteraciones cromosómicas es la indicación más común para la práctica de las diferentes técnicas invasivas en diagnóstico prenatal, que conllevan un riesgo de pérdida fetal de aproximadamente el 1% de los casos; de ahí el interés en la búsqueda de métodos de cribado prenatal de aneuploidías que permitan detectar a las gestantes con un mayor riesgo de ser portadoras de un feto afectado de una alteración cromosómica y aplicar, en ellas, las técnicas invasivas, disminuyendo así las pérdidas fetales innecesarias.

Se han utilizado diferentes parámetros, o marcadores, para el cribado prenatal de las aneuploidías; es decir, las cromosomopatías de peor pronóstico que se caracterizan por presentar un número impar de cromosomas. La prevalencia de la mayoría de las

aneuploidías aumenta con la edad materna, y este incremento es progresivo y más significativo a partir de los 35 años, según se observa en el metaanálisis publicado por Cuckle et al¹. En la década de los setenta, la edad materna superior a 35 años fue el primer parámetro utilizado en el cribado prenatal de aneuploidías.

En los últimos 20 años, múltiples marcadores bioquímicos y ecográficos, en el primer y segundo trimestre de la gestación, se han propuesto para el cribado prenatal del síndrome de Down y otras aneuploidías. En 1984² tuvo lugar un gran avance en el cribado prenatal, con la observación de que los valores de alfafetoproteína (AFP) en suero materno, utilizados para la detección de los defectos del tubo neural, estaban disminuidos en las madres portadoras de un feto con una aneuploidía, lo que llevó a la búsqueda de otras sustancias o marcadores producidos por el feto o la placenta, y que determinadas en el suero materno fueran útiles para la detección de los fetos aneuploidados, en el segundo o en el primer trimestre de la gestación. Así, la experiencia obtenida en el segundo trimestre con las diferentes fracciones de la gonadotropina coriónica humana (hCG) en presencia de una trisomía 21 permitió observar que ésta también era válida en el primer trimestre, aunque con un poder discriminatorio menor^{3,4}. Otro de los marcadores propuestos, y que ha demostrado una alta eficacia en fases precoces de la gestación, es la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A). Valores anormalmente bajos de la PAPP-A⁵⁻⁷ en el primer trimestre se asocian con un elevado riesgo de síndrome de Down, y se ha observado también que este marcador está alterado en otras aneuploidías, tanto autosómicas como sexuales⁸⁻¹⁰. En la actualidad se considera que la PAPP-A es el marcador más sensible del primer trimestre del embarazo, y que la combinación de la PAPP-A y la fracción beta libre de la hCG (β -hCG libre) es la que produce mejores resultados del cribado bioquímico de ese momento de la gestación.

Por otro lado, la oportunidad que brinda la ecografía, además del estudio morfológico y funcional de la gestación, de poder detectar los fetos con mayor riesgo de ser portadores de una aneuploidía, gracias a la valoración de algunos rasgos fenotípicos más frecuentes en los fetos aneuploidados que en los normales, ha llevado a la descripción de múltiples marcadores ecográficos de cromosomopatía.

Especial interés, por su alta sensibilidad para la detección del síndrome de Down y de otras aneuploidías, lo presenta la traslucencia nucal (TN), que consiste en una acumulación de líquido subcutáneo en la nuca¹¹ del feto al final del primer trimestre. En 1998, Snijders et al¹² publicaron un estudio multicéntrico, realizado en 98.127 gestantes no seleccionadas, en el que se obtuvo una sensibilidad del 72% para la trisomía 21, y del 77% para el total de las aneuploidías, con una tasa de falsos positivos (TFP) del 5 y del 8%, respectivamente; estos resultados no han sido superados hasta la fecha por ningún marcador bioquímico o ecográfico.

Diversos estudios retrospectivos¹³⁻¹⁷, realizados en población de alto riesgo, demostraron la posibilidad de utilizar conjuntamente la edad materna, los marcadores bioquímicos y los marcadores ecográficos, en especial la TN, para identificar, en el primer trimestre, a las gestantes con mayor probabilidad de ser portadoras de un feto con síndrome de Down, con una sensibilidad de entre el 80 y el 90% para una TFP del 5%; estos resultados son mucho mejores que los obtenidos con el cribado bioquímico del segundo trimestre. Resultados similares se están confirmando en los diversos estudios publicados en series prospectivas¹⁸⁻²⁸.

La utilización de múltiples marcadores, en combinación con la edad materna, introduce la necesidad de efectuar cálculos un tanto complejos para estimar la probabilidad o «riesgo» de que la gestante sea portadora de una gestación con aneuploidía. El cálculo de esta probabilidad se apoya en modelos probabilísticos multivariantes y requiere necesariamente el diseño de programas informáticos específicos. Como esta metodología es poco conocida y ha sido escasamente divulgada, se ha considerado conveniente exponer detalladamente (anexo 1) los procedimientos epidemiológico-matemáticos que se utilizan habitualmente para el cribado bioquímico-ecográfico del primer trimestre.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio ha sido evaluar la eficacia del cribado bioquímico-ecográfico de las aneuploidías en el primer trimestre de la gestación en una muestra de pacientes que acudieron a nuestras consultas al inicio del embarazo.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo realizado en 3.885 embarazadas, portadoras de una gestación de feto único, en las que se obtuvo el correspondiente consentimiento informado para la realización del cribado del primer trimestre. En 3.382 casos el embarazo finalizó en nuestro centro y a todos los recién nacidos de los que no se disponía del estudio prenatal del cariotipo se les realizó una exploración pediátrica, para descartar la presencia de signos dismórficos sospechosos de cromosomopatía. Se han excluido 14 fetos que murieron en el transcurso de la gestación y en los que no se realizó el estudio del cariotipo, aunque en ninguno de ellos el estudio anatomopatológico puso de manifiesto la presencia de signos sospechosos de aneuploidía. En 124 casos el parto tuvo lugar fuera de nuestro centro pero, como disponemos del resultado del cariotipo fetal, se han incorporado a esta serie. Así, nuestro estudio incluye un total de 3.492 casos cerrados en los que valoramos el resultado del cribado bioquímico-ecográfico del primer trimestre.

Los marcadores bioquímicos analizados han sido la PAPP-A y la β -hCG libre, que se han determinado entre las 8 y las 13 semanas de gestación (el 83% entre las semanas 9 y 12). La valoración analítica se ha llevado a cabo mediante la técnica de inmunofluorescencia (AutoDELFIA, Wallac).

La edad gestacional se confirmó sistemáticamente mediante una ecografía que incluyó la medición de la longitud cefalocaudal (LCC). Únicamente se han incluido los fetos cuya LCC estaba situada entre 35 y 89 mm en el momento de la medición de la TN. La exploración ultrasónica fue realizada por ecografistas expertos, mediante 2 ecógrafos de alta resolución (Toshiba SSH 140-A y Philips HDI 5000 SonoCT), siguiendo, para la medición del grosor de la TN, la metodología descrita por Nicolaides y practicándose la mayoría de las exploraciones entre las 12 y las 13 semanas de gestación, lo que permitió, además, valorar la morfología fetal. La estimación del riesgo de aneuploidía se realizó mediante el programa informático SsdwLab, versión 4, que permite calcular los riesgos de las trisomías 21 y 18 de forma independiente y simultánea.

Para la estimación del riesgo *a priori* para la edad materna se empleó el método exponencial de Cuckle. El riesgo se expresa en el momento del cri-

Tabla 1	Factores de corrección de los marcadores bioquímicos del primer trimestre utilizados en este estudio	
	<i>PAPP-A</i>	<i>Beta-hCG libre</i>
Raza negra	1,3186	1,0428
Etnia norteafricana	1,1892	1,1607
Diabetes insulinodependiente	0,7239	0,8634
Fumadora	0,8548	0,9644

bado, concretamente en el día de la ecografía, por lo que se llevó a cabo la corrección para la letalidad intrauterina siguiendo el método continuo tanto para la trisomía 21 como para la 18.

Hemos efectuado la corrección para el peso materno mediante el método lineal recíproco de Neveux y hemos calculado los coeficientes para cada marcador bioquímico y para nuestra población habitual ($y = 0,2274 + 46,7554/x$ para la β -hCG libre; $y = -0,2353 + 75,1657/x$ para la PAPP-A).

Para el cálculo de los múltiplos de la mediana (MoM) de los marcadores bioquímicos a partir de la línea de regresión obtenida con las medianas de nuestro propio centro, para cada semana de gestación, se utilizó una función polinómica de tercer grado tanto para la β -hCG libre como para la PAPP-A calculada para nuestras pacientes y técnica analítica. En el caso de la TN se empleó la función publicada por Nicolaides et al²⁹ y obtenida a partir de 95.476 gestaciones únicas no aneuploides. Se trata de una función polinómica de segundo grado logarítmica decimal.

Los MoM de los marcadores bioquímicos se corrigieron para las características propias de cada embarazada, como mínimo en lo relativo a su raza, consumo de tabaco y diabetes insulinodependiente, a partir de los factores de corrección calculados para nuestra población y que se exponen en la tabla 1. Los límites de truncado, superiores e inferiores, utilizados para cada uno de los tres marcadores, en este caso iguales tanto para la trisomía 21 como para la 18, se detallan en la tabla 2.

Para el cálculo de la *likelihood ratio* de la trisomía 21 se han utilizado los parámetros de la distribución poblacional gaussiana y coeficientes de correlación publicados en 1997 por Wald y Hackshaw¹⁴ para la bioquímica y los publicados en 1998 por Nicolaides et al²⁹ para la TN. Para el cál-

Tabla 2	Límites de truncado en los múltiplos de la mediana (MoM) utilizados en este estudio		
<i>Marcador</i>	<i>Límite inferior</i>	<i>Límite superior</i>	
Fracción beta libre de la hCG	0,2	5	
PAPP-A	0,2	5	
Traslucencia nucal	0,5	10	

culo de la *likelihood ratio* de la trisomía 18 se han utilizado los parámetros de la distribución poblacional gaussiana y coeficientes de correlación publicados en 1999 por Tul et al¹⁰. El nivel de corte elegido para la indicación de una técnica invasiva ha sido de 1:270 tanto para el riesgo de trisomía 21 como para el de trisomía 18.

Por lo que se refiere a la sincronía de la determinación analítica y la exploración ecográfica, la mayoría de los cribados se han realizado en 2 pasos en tanto que no se ha tomado ninguna decisión ni se ha comunicado a la paciente el resultado del cribado hasta su finalización completa.

RESULTADOS

La edad media de las 3.492 gestantes estudiadas fue de 30,7 años. El 20% presentaba una edad igual o superior a los 35 años, porcentaje actualmente representativo de la comunidad catalana. En esta muestra se han presentado 28 aneuploidías (12 trisomías 21; 8 trisomías 18; una trisomía 13; 5 monosomías X, y 2 trisomías sexuales). En la tabla 3 se describen las principales características de cada una de estas gestaciones aneuploides, y en la tabla 4 se detallan los porcentajes de cribados positivos para aneuploidía en los distintos tipos de cariotipo.

La distribución de las aneuploidías respecto a la edad materna se expone en la tabla 5. El 53% se presenta en las gestantes con edad igual o superior a 35 años y el 29% en embarazadas entre los 35 y los 38 años, que representan el 12% del total de la muestra estudiada. Los síndromes de Turner se han presentado en el 100% de los casos en gestantes menores de 35 años.

La prevalencia de aneuploidías en el primer trimestre de la gestación es mucho más elevada que la

Tabla 3 Aneuploidías presentes en las pacientes estudiadas mediante el cribado bioquímico-ecográfico del primer trimestre

Caso n. ^o	EM (años)	EG (días)	BLhCG (MoM)	PAPP-A (MoM)	TN (MoM)	LCC (mm)	Riesgo TN	Riesgo T21	Riesgo T18	Cariotipo	Resultado
1	42	92	1,01	7,87	2,04	68	1:2	1:21	1:10.000	T21	ILE
2	36	71	5,34	0,50	2,03	49	1:14	1:1	1:10.000	T21	ILE
3	36	88	4,55	1,40	1,86	60	1:30	1:22	1:10.000	T21	ILE
4	20	82	1,90	0,40	5,07	71	1:1	1:1	1:1	T21	Aborto
5	37	96	0,88	0,33	2,92	59	1:1	1:1	1:1	T21	ILE
6	37	79	1,23	0,30	2,60	59	1:1	1:1	1:3	T21	ILE
7	33	67	1,58	0,28	1,32	69	1:521	1:55	1:10.000	T21	ILE
8	43	69	0,78	0,56	1,64	64	1:12	1:24	1:967	T21	ILE
9	41	77	1,73	0,67	1,11	78	1:158	1:127	1:10.000	T21	ILE
10	35	77	1,18	0,35	2,3	62	1:5	1:2	1:60	T21	ILE
11	37	84	0,87	0,92	0,80	63	1:797	1:3.196	1:10.000	T21	ILE
12	31	73	0,60	0,69	1,25	66	1:885	1:3.843	1:132.206	T21	ILE
13	37	82	0,25	0,23	5,74	48	1:1	1:1	1:1	T18	ILE
14	32	91	0,62	0,07	0,87	57	1:2.248	1:475	1:15	T18	ILE
15	32	92	0,19	0,08	3,94	57	1:1	1:1	1:1	T18	ILE
16	39	80	0,45	0,09	3,26	37	1:1	1:1	1:1	T18	ILE
17	32	89	0,81	0,64	7,56	55	1:1	1:1	1:1	T18	ILE
18	40	56	0,53	0,39	0,67	57	1:230	1:400	1:8.962	T18	ILE
19	43	73	0,51	0,45	1,20	53	1:68	1:160	1:1.061	T18	ILE
20	34	82	1,60	0,92	4,90	47	1:1	1:1	1:1	T18	ILE
21	35	90	0,43	0,20	3,90	53	1:1	1:1	1:1	T13	ILE
22	27	86	0,99	0,22	2,79	54	1:2	1:1	1:1	45,X	ILE
23	33	94	1,45	0,53	6,82	70	1:1	1:1	1:1	45,X	ILE
24	22	85	1,66	0,24	6,02	65	1:1	1:1	1:1	45,X	ILE
25	26	94	0,56	0,67	6,98	68	1:1	1:1	1:1	45,X	ILE
26	26	94	0,67	0,56	6,97	68	1:1	1:5	1:1	45,X	ILE
27	41	64	0,72	0,69	0,90	59	1:192	1:728	1:143.335	47,XXY	ILE
28	29	75	0,42	1,62	0,60	66	1:2.662	1:10.000	1:10.000	47,XYY	RN vivo

EM: edad materna a término; EG: edad gestacional en el momento del cribado; BLhCG: fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; MoM: múltiplos de la mediana; TN: translucencia nucal fetal; LCC: longitud cefalocaudal fetal; T21: trisomía 21; T18: trisomía 18; T13: trisomía 13; ILE: interrupción legal del embarazo.

esperada en el momento del parto debido a la letalidad intrauterina. En la tabla 6 se muestra la prevalencia de trisomía 21, trisomías autosómicas y el total de las aneuploidías presentes en este estudio, al final del primer trimestre, en el total de las gestantes y para los distintos grupos de edad (edad en la fecha probable del parto).

Mediante el cribado bioquímico-ecográfico del primer trimestre de la gestación, y aplicando el método de la estimación del riesgo de aneuploidía (cálculo de riesgo para las trisomías 21 y 18), se detectan 23 de las 28 aneuploidías. En nuestro caso, la determinación simultánea de los riesgos de las trisomías 21 y 18 ha incrementado un 12,5% la capacidad de detección de la trisomía 18 con un leve aumento del

0,1% en la tasa total de falsos positivos. En la tabla 7 se expresa la capacidad de detección para el conjunto de las aneuploidías y específicamente para las trisomías autosómicas en cada grupo de edad (como en el caso anterior, la edad en la fecha probable del parto).

Los resultados obtenidos mediante la aplicación del cribado bioquímico ecográfico del primer trimestre, en la muestra estudiada, han sido: una sensibilidad para la trisomía 21 del 83,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 51,6-97,9) para una TFP del 5,3% (IC del 95%, 4,6-6); una sensibilidad para el conjunto de las trisomías autosómicas del 85,7% (IC del 95%, 63,7-97) para una TFP del 5,4% (IC del 95%, 4,7-6,2), y una sensibilidad para el conjunto de

10

Tabla 4 Distribución de las gestantes de alto riesgo de aneuploidía (riesgo > 1:270) en el cribado bioquímico-ecográfico del primer trimestre en función del resultado del cariotipo			
Resultado	Riesgo ≤ 1:270	Riesgo > 1:270	Total
Normal	3.281	183 (5,3%)	3.464
Trisomía 21	2	10 (83,3%)	12
Trisomía 18	1	7 (87,5%)	8
Trisomía 13	0	1 (100%)	1
45 XO	0	5 (100%)	5
47 XYY/XYY	2	0 (0%)	2

Tabla 6 Prevalencia, en este estudio, de las diferentes aneuploidías en el primer trimestre de la gestación para los diferentes segmentos de edad materna				
Edad	Pacientes, n (%)	T21	T auto.	Total aneuploidías
< 35	2.798 (80,1)	1:933	1:400	1:215
35-38	418 (12)	1:70	1:52	1:52
> 38	276 (7,9)	1:92	1:46	1:39
Total	3.492	1:291	1:166	1:125

T21: trisomía 21; T auto.: trisomías autosómicas.

Tabla 5 Distribución de las aneuploidías para los diferentes segmentos de edad materna						
Edad	T21	T18	T13	45,X	T sex.	Total
< 35	3	4	—	5	1	13
35-38	6	1	1	—	—	8
> 38	3	3	—	—	1	7
Total	12	8	1	5	2	28

T21: trisomía 21; T18: trisomía 18; T13: trisomía 13; T sex.: trisomías sexuales.

Tabla 7 Capacidad de detección de las aneuploidías aplicando el cribado bioquímico-ecográfico para los diferentes segmentos de edad materna				
Edad	Número	T21	T18 y T13	Total aneuploidías
< 35	13	2/3	4/4	10/13
35-38	8	5/6	2/2	7/8
> 38	7	3/3	2/3	5/7
Total	28	10/12	8/9	23/28

Tabla 8 Sensibilidad, tasa de falsos positivos (TFP), likelihood ratio positiva (LR+) y likelihood ratio negativa (LR-) para la trisomía 21 (T21), para las trisomías autosómicas (T auto.) y para todas las aneuploidías (T aneu.) expresadas para cada segmento de edad y para toda la muestra estudiada. Entre paréntesis se expresan los intervalos de confianza (IC) del 95% exactos calculados a partir de la distribución F de Fisher				
	Sensibilidad, %	TFP, %	LR+	LR-
< 35 años (n = 2.798)				
T21	66,7 (9,4-99,2)	3,2 (2,6-3,9)	20,7 (9-47,3)	0,3 (0,1-1,7)
T auto.	85,7 (42,1-99,6)	3,4 (2,7-4)	25,2 (17,5-36,1)	0,1 (0,02-0,9)
T aneu.	77 (46,2-95)	3,3 (2,6-3,9)	23,5 (16,4-33,7)	0,2 (0,1-0,6)
35-38 años (n = 418)				
T21	83,3 (35,9-99,6)	8,2 (5,6-10,9)	10,1 (6,2-16,3)	0,2 (0,03-1,1)
T auto.	87,5 (47,3-99,7)	7,8 (5,2-10,4)	11,2 (7,3-17,1)	0,1 (0,02-0,8)
T aneu.	87,5 (47,3-99,7)	7,8 (5,2-10,4)	11,2 (7,3-17,1)	0,1 (0,02-0,8)
> 38 años (n = 276)				
T21	100 (29,2-100)	22,3 (17,4-27,3)	4,5 (3,6-5,6)	0
T auto.	83,3 (35,9-99,6)	22,6 (17,6-27,6)	3,7 (2,4-5,6)	0,2 (0,04-1,3)
T aneu.	71,4 (29-96,3)	22,7 (17,7-27,8)	3,1 (1,8-5,3)	0,4 (0,1-1,2)
Todas (n = 3.492)				
T21	83,3 (51,6-97,9)	5,3 (4,6-6)	15,7 (11,7-20,9)	0,2 (0,1-0,6)
T auto.	85,7 (63,7-97)	5,4 (4,7-6,2)	15,8 (12,7-19,8)	0,1 (0,1-0,4)
T aneu.	82,1 (63,1-93,9)	5,3 (4,5-6)	15,5 (12,4-19,4)	0,2 (0,1-0,4)

Tabla 9	Letalidad de las aneuploidías en el transcurso de la gestación, según diversos autores^{37,38}	
Aneuploidía	Letalidad	
	Entre 12 y 40 semanas (%)	Entre 16 y 40 semanas (%)
Trisomía 21	43	23
Trisomías 13 y 18	85	73
Monosomía X	75	52
Trisomías sexuales	5	3

las aneuploidías del 82,1% (IC del 95%, 63,1-93,9) para una TFP del 5,3 (IC del 95%, 4,5-6). En la tabla 8 se exponen los resultados obtenidos en esta muestra para los diferentes segmentos de edad.

DISCUSIÓN

El incremento en la capacidad de detección del cribado bioquímico-ecográfico del primer trimestre para la trisomía 21 y para el conjunto de aneuploidías, respecto al cribado bioquímico del segundo trimestre, se objetiva en todos los estudios publicados, ya sean retrospectivos o prospectivos. La principal objeción a la introducción clínica sistemática de este tipo de cribado del primer trimestre de la gestación se plantea desde la vertiente ecográfica. Mientras que el cribado bioquímico es altamente reproducible, la ultrasonografía es extremadamente dependiente de la experiencia del ecografista, del grado de resolución del instrumento y de las condiciones corpóreas de la madre y el feto. El inmunoensayo, la técnica más ampliamente utilizada en el cribado bioquímico, es un procedimiento casi totalmente automatizado, mientras que cada nuevo marcador ecográfico descrito requiere más experiencia, habilidad y tiempo al explorador. En el caso concreto de la medición del grosor de la TN, aunque existen unos procedimientos estandarizados para su determinación y el grupo de Nicolaides propugna la necesidad de una acreditación y reevaluación periódica de los ecografistas que la valoran, como única forma de conseguir garantizar la calidad de su utilización como marcador ecográfico de aneuploidía, la realidad es que estas propuestas, por el momento y en la práctica, han alcanzado una escasa implantación.

Por otra parte, la TN es el marcador único de aneuploidía más efectivo y, por tanto, el que mayor peso tiene en el algoritmo del cálculo del riesgo cuando se utiliza conjuntamente con la edad materna y la bioquímica. Una pequeña variación, o error, de décimas de milímetro en su medida produce una importante alteración en el nivel de riesgo estimado, que puede traspasar el punto de corte para la indicación de una técnica invasiva y modificar la eficacia del método. Éste es, probablemente, el principal motivo de las discrepancias observadas entre diferentes estudios destinados a valorar la medición del grosor de la TN como método de cribado de aneuploidías. En la muestra estudiada, el grosor de la TN fue igual o superior a 3 mm en el 2% de los fetos.

El cribado bioquímico-ecográfico del primer trimestre, tal como se pone de manifiesto en los estudios prospectivos, presenta una capacidad de detección superior al cribado bioquímico del segundo trimestre para una TFP similar pero en un momento más precoz del embarazo. En este caso disponemos del resultado entre las 12 y 13 semanas, mientras que con el cribado bioquímico del segundo trimestre, no se obtiene hasta las 15-18 semanas. Este mismo argumento favorable, ya que la precocidad es valorada muy positivamente por las pacientes y los obstetras, se convierte en inconveniente ya que no permite la detección de los defectos del canal neural y además el rango de semanas de gestación, entre las cuales es útil, es menor que en el cribado bioquímico del segundo trimestre.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los de la mayoría de los publicados en la bibliografía en las series prospectivas, aunque pudiera objetarse que la capacidad de detección para el síndrome de Down, en nuestra muestra, es 10 puntos inferior a la publicada por Spencer et al²⁶ en 2003. Creemos que esta diferencia puede atribuirse al tamaño de la serie. Así, en su publicación del año 2000 Spencer²³, con una muestra de 4.190 gestaciones, obtuvo una sensibilidad del 86% para una TFP del 6,7%, mientras que en la revisión de 2003, con 11.105 embarazos, ésta fue del 92% con una TFP del 5,2%; las características de ambas series fueron similares a la nuestra. También Bindra et al²⁴ obtuvieron una capacidad de detección del 90,2% con una TFP del 5%, pero en este caso la muestra estudiada estaba formada por un 47% de gestantes con edad igual o superior a 35 años.

12

Nuestros resultados son ligeramente superiores a los del estudio multicéntrico de Wapner et al²⁸ de 2003, que a pesar de estar constituido por el 50,1% de embarazadas con una edad igual o superior a los 35 años consigue una detección del 78,7% de la trisomía 21 para un 5% de falsos positivos, y similares a los del gran estudio de no intervención SURUSS³⁰, publicado también en 2003, en que se estimó una detección del 85% de la trisomía 21 para una tasa de falsos positivos del 6,1%, con un 16% de gestantes de edad igual o superior a 35 años.

Según nuestra experiencia, estamos convencidos de que el cribado bioquímico-ecográfico del primer trimestre puede ser aplicable a la población de bajo riesgo siempre que se disponga de un laboratorio que reúna las condiciones óptimas para la determinación de los marcadores bioquímicos, una unidad de ecografía con aparatos de alta resolución y eco-grafistas expertos, así como un programa informático para estimar el riesgo de aneuploidía, con me-

dianas y factores de corrección, calculados para la propia población y periódicamente actualizados.

CONCLUSIÓN

El cribado bioquímico-ecográfico de las aneuploidías del primer trimestre de la gestación presenta una alta efectividad, pero precisa una metodología adecuada para la obtención de resultados óptimos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su reconocimiento al Dr. Carles Barceló Vidal, del Departamento de Informática y Matemática Aplicada de la Universidad de Girona, por su contribución al desarrollo del programa informático de cálculo del riesgo de aneuploidía y a la supervisión de la metodología estadística descrita y utilizada en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alphafetoprotein and fetal chromosome abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1984;148:886-94.
3. 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.
4. Spencer K, Aitken DA, Crossley JA, McCaw G, Berry E, Anderson R, et al. First trimester biochemical screening for trisomy 21: the role of free beta hCG, alpha fetoprotein and pregnancy associated plasma protein A. Ann Clin Biochem 1994;31:447-54.
5. Brambati B, Macintosh MCM, Teisner B. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A in the first trimester in association with abnormal karyotype. Br Obstet Gynaecol 1993;100:324-6.
6. Wald NJ, Stone R, Cuckle HS. Frist trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein A and placental protein 14 in Down syndrome. BMJ 1992;305:28.
7. Macintosh MC, Iles R, Teisner B, Sharma K, Chard T, Grudzinskas JG, et al. Maternal serum human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A, markers for fetal Down syndrome at 8-14 weeks. Prenat Diagn 1994;14:203-8.
8. Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. Maternal serum free beta-hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. Prenat Diagn 2000;20:390-4.
9. Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AW, Nicolaides K. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. Prenat Diagn 2000;20:411-6.
10. Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides K. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. Prenat Diagn 1999;19:1035-42.
11. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. Lancet 1990;336:1133.
12. 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;351:343-6.

13. Zimmermann R, Hucha A, Savoldelli G, Binkert F, Achermann J, Grudzinskas JG. Serum parameters and nuchal translucency in first trimester screening for fetal chromosomal abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:1009-14.
14. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997;17:821-9.
15. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231-7.
16. De Graaf IM, Pajkrt E, Bilardo CM, Leschot NJ, Cuckle HS, Van Lith M. Early pregnancy screening for fetal aneuploidy with serum markers and nuchal translucency. *Prenat Diagn* 1999;19:458-62.
17. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW Jr, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol* 2000;96:207-13.
18. Orlandi F, Damiani G, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN. First-trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:381-6.
19. De Biasio P, Siccardi M, Volpe G, Famularo L, Santi F, Canini S. First-trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free beta-hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy. The combined test. *Prenat Diagn* 1999;19:360-3.
20. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW Jr, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol* 2000;96:207-13.
21. Bach C, Cabrero D, Vila I, Sabrià J. First-trimester fetal chromosomal defects screening in a low risk population by fetal nuchal translucency and maternal serum free β hCG and PAPP-A [abstract 055]. En: Abstracts' book of the 10 International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy. Barcelona: International Society for Prenatal Diagnosis, 2000; p. 297.
22. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Hofinger D, Philipp K. The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2002;22:211-5.
23. Spencer K. Accuracy of Down syndrome risks produced in a first-trimester screening programme incorporating fetal nuchal translucency thickness and maternal serum biochemistry. *Prenat Diagn* 2002;22:244-6.
24. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219-25.
25. Sabrià J, Cabrero D, Bach C. Aneuploidy screening: ultrasound versus biochemistry. *Ultrasound Review Obstet Gynecol* 2002;2:221-8.
26. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG* 2003;110:281-6.
27. Fortuny A, Borrell A. Combining Ultrasound and Biochemistry. Two-step first trimester screening. International Down's Syndrome Screening Group. Abstracts of the Sixth International Congress; 2003; London.
28. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003;349:1405-13.
29. Nicolaides KH, Snijders RJM, Cuckle HS. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat Diagn* 1998;18:519-21.
30. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. 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.
31. Hook EB, Cross PK, Regal RR. The frequency of 47+21, 47+18, and 47+13 at the uppermost extremes of maternal ages: results on 56,094 fetuses studied prenatally and comparisons with data on livebirths. *Hum Genet* 1984;68:211-20.
32. Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994;14:729-38.
33. Hecht CA, Hook EB. Rates of Down syndrome at livebirth by one-year maternal age intervals in studies with apparent closure to complete ascertainment in populations of European origin: a proposed revised rate schedule for use in genetic and prenatal screening. *Am J Med Genet* 1996;24;62:376-85.
34. 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.
35. Hook EB. Maternal age-specific rates of Down syndrome used in serum screening are biased low. *Prenat Diagn* 2000;20:169.
36. Grudzinskas JG, Ward RHT. Screening for Down syndrome in the first trimester. En: Cuckle H, editor. *Epidemiology of Down syndrome*. London: RCOG Press, 1997.
37. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313-21.
38. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999;19:142-5.
39. Snijders RJM, Nicolaides K. Ultrasound markers for fetal chromosomal defects. New York-London: The Parthenon Publishing Group, 1996.
40. Wilson C, Cuckle N. Risk at time of test. *DSNews* 2001;8:41.

14

41. Neveux LM, Palomaki GE, Larivee DA, Knigh GJ, Haddow JE. Refinements in managing maternal weight adjustment for interpreting prenatal screening results. *Prenat Diagn* 1996;16: 1115-9.
42. 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.
43. Spencer K, Ong CY, Liao AW, Nicolaides KH. The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2000;20:491-4.
44. Spencer K. The influence of smoking on maternal serum PAPP-A and free beta hCG levels in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1999;18:1065-6.
45. De Biasio P, Canini S, Crovo A, Prefumo F, Venturini PL. Early vaginal bleeding and first-trimester markers for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2003;23:470-3.
46. Wald NJ, White N, Morris JK, Huttly WJ, Canick JA. Serum markers for Down's syndrome in women who have had in vitro fertilisation: implications for antenatal screening. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1304-6.
47. Larsen SO, Wojdemann KR, Shalmi AC, Sundberg K, Christiansen M, Tabor A. Gender impact on first trimester markers in Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2002;22: 1207-8.
48. Palomaki GE, Haddow JE. Maternal serum alpha-fetoprotein, age, and Down syndrome risk. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156: 460-3.
49. Nogaard-Petersen B, Larsen S, Arends J, Svenstrup B, Tabor A. Maternal serum markers in screening for Down syndrome. *Clin Genet* 1990;37:35-43.
50. Crossley JA, Aitken DA, Connor JM. Prenatal screening for chromosome abnormalities using maternal serum chorionic gonadotrophin, alpha-fetoprotein and age. *Prenat Diagn* 1991;11:83-101.
51. Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. *Ann Clin Biochem* 1990;27:452-8.
52. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 1998;338:955-61.
53. Orlandi F, Damiani G, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN. First-trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10: 381-6.
54. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;342:461-7.

ANEXO 1. METODOLOGÍA. PROCEDIMIENTOS EPIDEMIOLÓGICO-MATEMÁTICOS PARA ESTIMAR EL «RIESGO» DE ANEUPLOIDÍA

Desde un punto de vista epidemiológico, el riesgo que tiene una embarazada de ser portadora de un feto con una aneuploidía no es más que la probabilidad [p] de que el feto de esta gestante presente dicha anomalía. A menudo esta probabilidad p se expresa como el cociente de la forma $1:(1/p)$, lo que indica que 1 de cada $1/p$ embarazadas es portadora de un feto afectado. Para estimar este riesgo es necesario conocer las bases estadísticas y epidemiológicas que lo determinan, así como los diversos factores que inciden en dicha afección.

Relación entre probabilidad y odds. A veces la probabilidad [riesgo] p se sustituye por la *odds* o razón de riesgo (si bien hemos traducido el término anglosajón *odds* como razón de riesgo, nosotros en este artículo utilizamos indistintamente la terminología castellana y la anglosajona), que se define como el cociente entre la probabilidad p de padecer la enfermedad y la probabilidad $1 - p$ de no padecerla. Es decir, $odds = p/(1 - p)$. Si expresamos el valor de

la *odds* en la forma equivalente $1:(1 - p)/p$, ello indica que por cada $(1 - p)/p$ embarazadas que no son portadoras de un feto afectado hay una embarazada que sí lo es. Si se conoce el valor de la *odds* es posible conocer la probabilidad p , puesto que $p = odds/(1 + odds)$. Cuando la probabilidad p es muy pequeña, el valor de *odds* es muy semejante al de p , por lo que algunos autores no distinguen entre riesgo y *odds*, aunque desde un punto de vista matemático no son equivalentes.

Riesgo a priori o riesgo para la edad materna. Es el riesgo que presenta cualquier embarazada, debido a su edad, de dar a luz un feto afectado, en nuestro caso de síndrome de Down (la aneuploidía más frecuente), para la edad que tendrá en la fecha probable del parto. A partir del metaanálisis de Cuckle et al¹ ha podido establecerse el riesgo específico de trisomía 21 para la edad materna para cada año concreto de ésta, entre los 18 y los 50 años. La función obtenida a partir de los datos de este metaanálisis se ha utilizado ampliamente en los programas informáticos destinados al cálculo del riesgo de síndrome de Down y otras aneuploidías: $p = 0,000627 + \text{EXP} \{-16,2395 + [0,286 \times (\text{edad} - 0,5)]\}$.

De las demás aneuploidías no se dispone de estudios suficientemente amplios como para establecer el riesgo específico para cada edad materna en el momento del parto. La observación de los resultados obtenidos del estudio del cariotipo fetal durante la gestación pone en evidencia el incremento de la prevalencia de la trisomía 18 con la edad materna y que este incremento es similar al de la trisomía 21, pero globalmente 10 veces inferior. Así, mientras que el riesgo específico de trisomía 21 para una paciente que tendrá 36 años en el momento del parto es de 1:340, el riesgo específico de trisomía 18 para esta misma gestante en el momento del parto es de 1:3.400.

Existen diversos métodos para la estimación del riesgo *a priori* de trisomía 21, entre ellos, los más conocidos son: el método exponencial de Cuckle et al¹ y el método logístico de Hook³¹⁻³⁵.

La edad materna es un factor de riesgo para las anomalías cromosómicas denominadas dependientes de la edad, que incluye a las trisomías 21, 18 y 13, entre las autosómicas, y el síndrome de Klinefelter y la trisomía X, o triple X, entre las sexuales. Otras aneuploidías relativamente frecuentes como el síndrome de Turner o el cariotipo 47,XYY no guardan relación con la edad materna. En el síndrome de Turner, esto es debido a que, en la mayoría de los casos, se produce por pérdida del cromosoma X paterno.

Antecedente de feto afectado previo. El riesgo *a priori* de trisomía de una paciente que ha presentado un feto afectado en una gestación anterior es mayor que el esperado por su edad y es específico para cada anomalía cromosómica, concretamente para las trisomías 21 y 18. Diferentes autores han estudiado este tema y han llegado a la conclusión de que el riesgo *a priori* para la edad materna para cada una de estas trisomías se incrementa en un 0,34% para Cuckle³⁶ en el momento del parto y en un 0,75% para Nicolaides³⁷ en el momento del cribado.

Esta corrección es únicamente válida en los casos no heredados (la no disyunción y algunos con translocación en el síndrome de Down) ya que el riesgo es mucho más alto en los previamente heredados y depende del tipo de herencia. Este factor de corrección sólo se aplica para la determinación del riesgo *a priori* para el mismo tipo de cromosomopatía; así en las gestantes con un feto previo afectado de tri-

somía 18 el riesgo *a priori* de trisomía 21 no está aumentado.

Letalidad intrauterina. Es la pérdida fetal espontánea que se produce en el transcurso de la gestación y que es diferente para cada aneuploidía. La introducción del estudio del cariotipo fetal ha demostrado que la prevalencia de las aneuploidías es mucho más elevada en el primer trimestre de la gestación que en el segundo y ésta, a su vez, mayor que en el momento del parto y ello es debido a la mortalidad intrauterina espontánea^{38,39} que se produce durante toda la gestación y que es específica de cada aneuploidía.

El riesgo *a priori* nos informa del riesgo para la edad materna en «el momento del parto», y si lo que deseamos conocer es el riesgo en «el momento del cribado», debemos aplicar una corrección para la letalidad intrauterina según el conocimiento previo de ésta para la aneuploidía valorada.

Existen 2 métodos para la estimación de la letalidad intrauterina para cada aneuploidía, o de su recíproco, denominado *supervivencia intrauterina*, ambos basados en estudios realizados en el primer y en el segundo trimestre de la gestación. Estos métodos son: el *discreto* y el *continuo*.

— El método *discreto* estima, como su nombre indica, la letalidad intrauterina en un tiempo concreto de gestación (primer trimestre, segundo trimestre o a término). En este método se establece un factor fijo de corrección para cada trimestre. Así, por ejemplo, para el síndrome de Down y para el segundo trimestre de la gestación la corrección se basará en una letalidad del 23% mientras que será del 43% para el primer trimestre. De este modo, la corrección del riesgo *a priori* se obtendrá multiplicando por 0,77 la parte derecha de la expresión del riesgo en el primer caso, y por 0,57 en el segundo. En la tabla 9 se expone la letalidad intrauterina estimada para las diferentes aneuploidías en el transcurso de la gestación.

— El método *continuo*, descrito por Wilson y Cuckle⁴⁰, asume que la letalidad intrauterina varía continuamente con el tiempo de gestación, con lo que así debería expresarse y cuantificarse cuando se estima el riesgo en «el momento del cribado», y para ello debe utilizarse una ecuación que permita calcular la letalidad intrauterina (en este caso, la supervivencia intrauterina) para el momento concreto de

16 la gestación en la que se estima dicho riesgo. Este método tiene especial interés en el cribado bioquímico del segundo trimestre, ya que la letalidad intrauterina es bastante diferente si el cribado se realiza en la semana 14 o en la 18, y en el primer trimestre cuando la determinación de los marcadores bioquímicos y la valoración ecográfica se realiza simultáneamente (*one step*) y el riesgo se expresa en este momento concreto de la gestación.

De lo anteriormente expuesto se deduce que la prevalencia de una determinada aneuploidía, en cada momento de la gestación, depende de la edad materna, de la existencia del antecedente de un feto previamente afectado de dicha aneuploidía y de la letalidad intrauterina que se produce, para la misma, en el transcurso de la gestación.

Estandarización de los valores de los marcadores bioquímicos y ecográficos. Ambos tipos de marcadores se determinan y expresan mediante valores numéricos que, en general, son variables continuas que varían habitualmente con el tiempo de gestación y, en casos determinados, con factores maternos o del propio embarazo (las denominadas covariables).

La concentración de los marcadores bioquímicos en suero materno, además de modificarse con la edad gestacional, también varía específicamente para cada uno de ellos con el peso materno. Sus valores en suero materno dependen de la cantidad producida en origen pero también del volumen de suero en el que se diluyen y éste, 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 materno³⁶. Cuando los precursores son de origen materno la influencia del peso de la madre es pequeña, como en el caso del estriol no conjugado, mientras que sucede todo lo contrario para la PAPP-A, donde el peso materno es decisivo. Así, una adecuada corrección para el peso materno tendrá que tener en cuenta todos estos factores, deberá aplicarse en primer lugar, y será diferente para cada marcador.

De los diferentes métodos, para la corrección de los marcadores bioquímicos por el peso de la gestante, los más conocidos son: el método lineal anti-logarítmico y el método lineal recíproco descrito por Neveux⁴¹. Este último permite ajustar los coeficientes para la distribución de pesos de las gestantes del

propio centro, ya que éstos pueden variar de forma importante en diferentes regiones y distintos países.

Para independizar las concentraciones de los marcadores bioquímicos, así como los valores de la medición del grosor de la TN, del momento del embarazo en que se efectúa su determinación, y para que su distribución sea gaussiana (es decir, que adopte la forma de la curva de Gauss o de la distribución normal), deben transformarse a múltiplos de la mediana (MoM). El primer paso para la transformación a MoM implica disponer de las medianas de cada marcador, en una muestra suficientemente amplia de gestantes no portadoras de fetos aneuploidos, para cada momento de la gestación en el que habitualmente se determinan, obtenidas 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 periódicamente las actualice. 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. En segundo lugar, con estas medianas, calculadas para cada semana de gestación, y ponderando por el número de determinaciones disponibles en cada semana (la ponderación incrementa la precisión)⁴², se obtiene una línea de regresión que se expresa matemáticamente mediante funciones polinómicas de segundo, tercero o cuarto grado, decimales o logarítmicas, según los marcadores. Finalmente, los MoM de cada marcador se calculan dividiendo el valor individual del marcador por el valor de la mediana poblacional obtenida a partir de la regresión polinómica, para la edad gestacional expresada en días. En todo este proceso la verificación ecográfica de la edad gestacional se considera imprescindible.

Si el cálculo de las medianas, y la conversión a MoM de un marcador determinado, se ha realizado correctamente, la mediana de los MoM para una muestra amplia de gestantes debe ser igual a 1.

Además de la corrección previa por el peso de la embarazada, 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^{43,44} y diabetes insulinodependiente, a partir de los factores de corrección calculados por el propio centro para su

población habitual. Se han publicado 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.⁴⁵⁻⁴⁷) que afectan la concentración sérica de algunos marcadores bioquímicos, pero su influencia sobre ella es mucho menor.

Como, en la práctica, las curvas reales de la distribución de los MoM de los diferentes marcadores no son realmente gaussianas en sus valores extremos, éstos deben ser truncados para que los resultados de los cálculos sean aceptables. Así los MoM que están fuera de los límites de truncado se convierten automáticamente en los valores correspondientes a dichos límites. Los límites de truncado deben definirse para cada marcador, para la población afectada y no afectada y para cada aneuploidía, dependiendo del nivel de ajuste del marcador al modelo gaussiano (distribución normal).

El método de la likelihood (verosimilitud). El hallazgo de marcadores bioquímicos y ecográficos de aneuploidía, cuya capacidad de detección era independiente de la edad materna, permitió vislumbrar la posibilidad de conjuntar ambos métodos para aumentar la eficacia del cribado prenatal. Se trataba simplemente de combinar el riesgo *a priori* para la edad materna (en el momento del parto o del cribado) con la información ofrecida por los marcadores bioquímicos y ecográficos. Se han propuesto diferentes métodos (*likelihood* de Palomaki y Haddow en 1987, función lineal discriminante de Norgaard-Pedersen en 1990, razón de Glasgow en 1991, etc.⁴⁸⁻⁵⁰) para efectuar esta combinación, pero el que ha alcanzado mayor difusión ha sido el de la *likelihood* (verosimilitud) de Palomaki y Haddow y, por ello, será ampliamente descrito.

La *likelihood ratio* (razón de probabilidad o índice de verosimilitud) es una forma de describir el comportamiento de una prueba diagnóstica y contiene la misma información que la sensibilidad-especificidad, por lo que puede utilizarse para estimar la probabilidad de afección a partir del resultado de dicha prueba.

La *likelihood ratio* para un valor concreto de una prueba diagnóstica o de cribado se define como la probabilidad del resultado de la prueba en presencia de afección (enfermedad) dividida por la probabilidad del mismo resultado en individuos sanos.

Cuando una prueba es dicotómica (positiva-negativa) existen 2 tipos de *likelihood ratio*: uno asociado a la positividad de la prueba (*likelihood ratio* positiva o LR+), y otro, a su negatividad (*likelihood ratio* negativa o LR-). En este caso la *likelihood ratio* positiva, es decir cuando el resultado del test es positivo, se corresponde con la fórmula: LR+ = sensibilidad/1 – especificidad; mientras que la LR- = 1 – sensibilidad/especificidad. Éste sería el caso si decidíramos integrar como marcador ecográfico la presencia o ausencia de huesos nasales en la ecografía de finales del primer trimestre para la estimación de riesgo combinado de síndrome de Down junto a la edad materna, la bioquímica y la TN.

Cuando los resultados de una o más pruebas son variables continuas y éstas presentan, para cada una de ellas y para su población, una distribución gaussiana, puede estimarse la *likelihood ratio* de cada una, o de la combinación de todas ellas, mediante el denominado método de la *likelihood* basado en la distribución normal multivariante. Los cálculos basados en la ley normal multivariante están ampliamente descritos, y sus fórmulas detalladas, en el trabajo publicado en 1990 por Reynolds y Penney⁵¹. Para un único marcador se utiliza la ley normal univariante; para 2, la ley normal bivariante, y para más de 2, la función normal multivariante que requiere el manejo de la álgebra de matrices.

La *likelihood ratio* para un determinado marcador bioquímico o ecográfico, cuya distribución de resultados presenta una distribución normal, se calcula partiendo del conocimiento previo de la distribución poblacional gaussiana para un grupo afectado y otro no afectado de la aneuploidía a detectar. Así, para cada prueba o marcador deben conocerse la media y la desviación estándar de la distribución normal de los MoM de la población afectada y no afectada de la aneuploidía estudiada (son los denominados «parámetros» que determinan, para cada marcador, la distribución poblacional gaussiana a considerar y que, en general, precisan de la transformación logarítmica decimal previa de sus valores para conseguir que los datos se ajusten realmente a una distribución gaussiana), así como los coeficientes de correlación entre cada posible par de marcadores (cuando hay más de uno) para eliminar la información redundante proporcionada por cada par de marcadores y utilizar únicamente la información verdaderamente independiente que aporta cada uno. Es preferible

18 utilizar combinaciones de marcadores cuya correlación debe ser muy baja o nula, ya que de lo contrario su asociación aportaría muy poco, o nada, a la capacidad de detección.

Se ha publicado un buen número de conjuntos de parámetros de la distribución poblacional gaussiana para los distintos marcadores y sus combinaciones, y es muy importante para la eficiencia del cribado escoger aquellos que han sido calculados para los mismos marcadores que estamos utilizando, para una metodología analítica o ecográfica similar y una población de estudio semejante. La utilización de parámetros de la distribución poblacional gaussiana inadecuados puede ocasionar resultados del cribado globalmente sesgados, tanto en la sensibilidad como en la especificidad. Como, a diferencia del cribado del segundo trimestre, no disponíamos de parámetros de la distribución poblacional gaussiana propios, es decir, calculados para nuestra población, en este caso hemos utilizado los de la bibliografía internacional con una población parecida a la nuestra y que se detallan en el apartado de «Sujetos y métodos».

Cálculo del riesgo de las trisomías 21 y 18.
Estimación del riesgo de aneuploidía. La ventaja de utilizar las *likelihood ratio* radica en que permiten transformar una probabilidad o riesgo *a priori* (preprueba) para una determinada aneuploidía (como el descrito para la edad materna) en una probabilidad o riesgo *a posteriori* (conociendo una o más *likelihood ratio* de distintas pruebas diagnósticas o de cribado realizadas simultánea o secuencialmente para dicha patología) mediante la simple multiplicación de cada una de las *likelihood ratio* (LR) por *odds* asociada a la probabilidad o riesgo *a priori*. De este modo se cumple que: $odds\ a\ posteriori = odds\ a\ priori \times LR1 \times LR2 \times LR3\dots$

Cuando la prueba es dicotómica (positiva-negativa) debe utilizarse la *likelihood ratio* correspondiente al resultado, positivo o negativo, de dicha prueba.

La probabilidad o riesgo *a posteriori* se obtiene transformando nuevamente la *odds* en probabilidad según la fórmula detallada anteriormente.

La única condición que deben cumplir las diferentes *likelihood ratio*, que actúan como factores multiplicadores, para que los cálculos sean correctos es que las distintas pruebas que las determinan deben ser independientes entre sí, es decir, que no debe existir correlación entre ellas.

El cálculo o estimación del riesgo *a posteriori* específico de síndrome de Down que resulta de combinar la edad materna y los marcadores bioquímicos y/o ecográficos (no dicotómicos) consiste simplemente en multiplicar el riesgo *a priori* para la edad materna transformado previamente en una *odds* por la *likelihood ratio* obtenida mediante la función normal multivariante para fetos afectados y no afectados de trisomía 21 y que combina los diferentes marcadores utilizados e integra los parámetros de la distribución poblacional gaussiana y sus respectivos coeficientes de correlación para una población afectada y otra no afectada de síndrome de Down. Este riesgo estará expresado como riesgo en el momento del parto o en el momento del cribado, dependiendo de cómo se haya estimado el riesgo *a priori* para la edad materna.

El riesgo combinado específico de síndrome de Edwards para la edad materna y los marcadores bioquímicos y/o ecográficos (no dicotómicos) se calculará de idéntica forma que el anterior, sustituyendo el riesgo *a priori* y la *likelihood ratio*, con sus correspondientes parámetros de la distribución poblacional gaussiana y los coeficientes de correlación, por los específicos de la trisomía 18.

Mediante la determinación simultánea de los riesgos específicos de trisomía 21 y 18 en el cribado bioquímico-ecográfico del primer trimestre, además de detectar un alto porcentaje de fetos afectados de ambas trisomías, será posible poner de manifiesto aproximadamente el 90% de las trisomías 13, el 96% de los síndromes de Turner y el 62% de las trisomías sexuales. La adición de la determinación del riesgo específico de síndrome de Edwards al del síndrome de Down supone un incremento en la TFP menor del 0,5% y representa un importante incremento de la eficiencia^{8-10,52,53}.

Al método que consiste en la determinación simultánea e independiente de los riesgos específicos para las trisomías 21 y 18 proponemos denominarlo «método de la estimación del riesgo de aneuploidía» y éste será positivo cuando uno de los 2 anteriores, o ambos, sea positivo, y será negativo siempre que lo sean ambos.

Elección del punto de corte para la indicación de una técnica invasiva. Este punto, a partir del que se indicará una técnica invasiva confirmatoria, depende de la TFP que se esté dispuesto a aceptar. No obstante existen unos márgenes relati-

vamente estrechos para los que la sensibilidad y la especificidad 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, las pérdidas fetales, la morbilidad y ansiedad materna, etc.), tal como puede inferirse a partir de las curvas ROC publicadas para los diferentes métodos de cribado. En general, y para los métodos de cribado de aneuploidías del segundo y primer trimestre del embarazo, suele utilizarse el punto de corte que ocasiona una TFP, total o máxima, del 5% que, como ya se ha mencionado, era la que producía, en los inicios del cribado, una edad materna superior a los 35 años en la población de Inglaterra y Gales.

Como consecuencia de la letalidad intrauterina entre el momento del cribado y el parto (específica de cada cromosomopatía), el punto de corte elegido variará si se expresa el riesgo como «riesgo en el momento del parto» o «riesgo en el momento del cribado», y si este último se produce en el segundo o en el primer trimestre. Así, un riesgo de 1:270, que corresponde al de una paciente de 36 años de ser portadora de un feto con trisomía 21 en el momento del cribado del segundo trimestre, le corresponde un riesgo de 1:340 en el momento del parto y de 1:190 en el primer trimestre.

Modalidades de cribado según la sincronía de la determinación bioquímica y ecográfica. Cuando se utilizan diferentes marcadores para la estimación del riesgo de aneuploidía, y más cuando unos son bioquímicos y otros ecográficos, lo que

implica su determinación por diferentes profesionales ubicados en distintas áreas físicas, la evaluación de los marcadores puede realizarse simultáneamente o de forma independiente en el tiempo. En el primer caso, este tipo de cribado se conoce como OSCAR (*one-step for clinical assessment of risk*), *one step* o de un solo paso, mientras que en el segundo caso recibe la denominación de *two step*, o en 2 pasos. Cuando, además de no realizarse las diferentes determinaciones de los marcadores de forma simultánea, sino que unos se determinan en el primer trimestre y otros en el segundo, como en el denominado por Wald *integrated test*⁵⁴, que incluye, además de la TN, marcadores bioquímicos del primer y segundo trimestre, se denomina cribado secuencial. Finalmente, cabe describir otro tipo de cribado denominado contingente, en el que se determina sistemáticamente el grosor de la TN y únicamente en los casos en que existe un riesgo límite se extrae suero materno para la valoración de la bioquímica y se evalúa el riesgo combinado.

Además, desde el punto de vista de la información que se transmite a la paciente a partir de las pruebas practicadas y de las actuaciones encaminadas a la confirmación de la existencia de una aneuploidía, en los cribados realizados en 2 pasos o secuencialmente deben diferenciarse aquellos en los que no se toma ninguna decisión ni se transmite información hasta que se dispone de todos los marcadores y la correspondiente estimación de riesgo (*non-disclosure* o no revelación) de aquellos en los cuales se toman decisiones a partir de los resultados intermedios (*step-wise* o paso a paso).