

Juan de León^a
Antoni Borrell^b
Joaquín Santolaya^c

^aDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España.

^bDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínic. Barcelona, España.

^cDepartment of Obstetrics and Gynecology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos.

Correspondencia:

Dr. J. Santolaya.
Center for Fetal Medicine and Prenatal Genetics, Department of Obstetrics and Gynecology, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St, Boston MA 02115, USA.
Correo electrónico: jsantolaya@partners.org

Fecha de recepción: 16/5/2008.

Aceptado para su publicación: 16/7/2008.

¿Existen diferencias en las concentraciones de los marcadores séricos prenatales del síndrome de Down entre mujeres de identidad étnica caucásica no hispana e hispana no africana?

Are there any differences in concentrations of prenatal serum markers of Down syndrome between non-Hispanic Caucasian women and non-African Hispanic women?

Se han publicado estudios epidemiológicos de diferentes autores que sugieren que el origen étnico de la madre podría estar relacionado con variaciones en la concentración sérica de algunos marcadores prenatales del síndrome de Down, lo que podría llevar a distintas estimaciones de riesgo¹⁻⁷. Sin embargo, no hemos encontrado ningún estudio que se haya diseñado para demostrar específicamente este posible efecto. Es más, en ninguno de los estudios publicados se ha controlado el efecto de factores como la prematuridad, el crecimiento intrauterino restringido, la hipertensión inducida del embarazo, la diabetes gestacional o la muerte fetal, que están asociados con alteraciones de estos marcadores séricos⁸. Además, dado que los métodos y *kits* de análisis de estos marcadores varían entre laboratorios,

los datos publicados no pueden ser correctamente interpretados en su conjunto. Por todas estas razones y para tratar de demostrar si existen diferencias biológicas entre las concentraciones de los marcadores séricos del síndrome de Down entre mujeres de distintos grupos étnicos, hemos realizado un estudio en el que se revisaron las historias clínicas de 213 pacientes embarazadas que habían dado su consentimiento para donar sangre para estudios bioquímicos durante su embarazo. La edad gestacional, cuando donaron la sangre y en el momento del parto, se determinó según los datos ecográficos documentados en sus historias clínicas.

En la figura 1, se resumen el diseño del estudio y la clasificación posparto de las pacientes que participaron en él. Se puede apreciar que el 62% de las

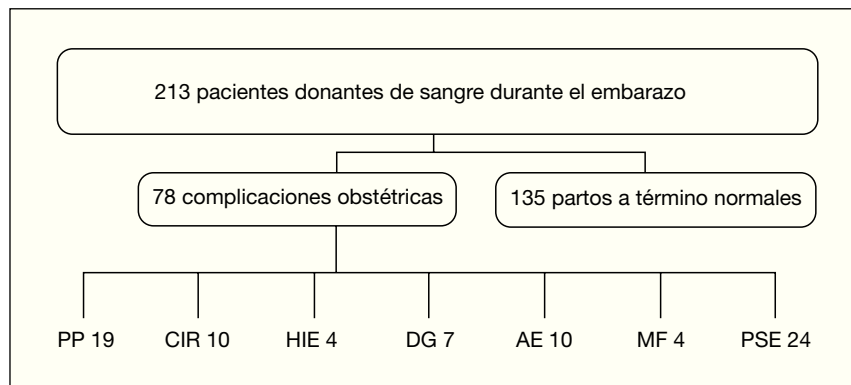


Figura 1. Estudio controlado en el que se revisaron las historias clínicas de las 213 gestantes que habían consentido donar sangre para estudios bioquímicos durante el embarazo. AE: aborto espontáneo; DG: diabetes gestacional; CIR: crecimiento intrauterino restringido; HIE: hipertensión inducida del embarazo; MF: muerte fetal; PP: parto prematuro (< 37 semanas completas); PSE: pérdida de seguimiento del embarazo.

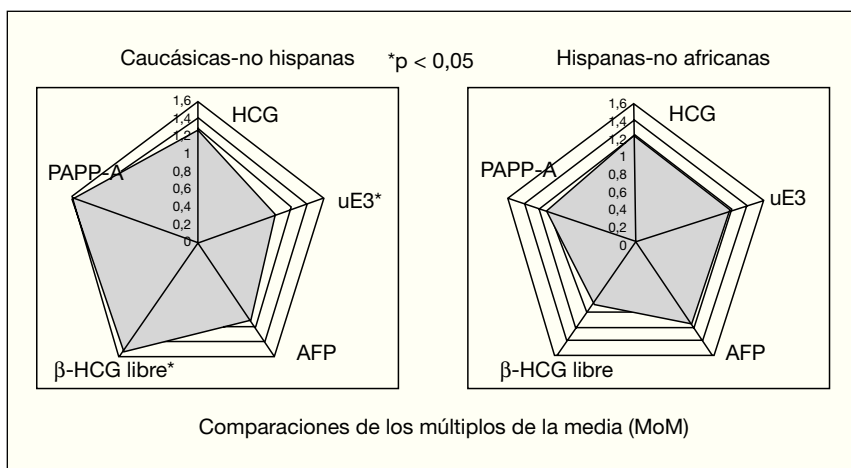


Figura 2. Gráfica tipo radar de la opción Chart Wizard de Excel® que demuestra, mediante una figura geométrica, el efecto de la identidad étnica materna en la concentración en suero de los 5 marcadores estudiados: proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A): 1,57 frente a 1,11; gonadotropina coriónica beta (β-hCG) libre: 1,54 frente a 0,88; uE3: 0,37 frente a 1,16; AFP: 1,11 frente a 1,13 y hCG: 1,27 frente a 1,23. (Se encontraron diferencias significativas [$p < 0,05$] para la β-hCG libre del primer trimestre y el uE3 del segundo trimestre de gestación).

pacientes eran de etnia caucásica no hispana, el 24% eran hispanas no africanas, el 4% eran afroamericanas y el 5% restante pertenecía a otros grupos étnicos. Para este estudio hemos seleccionado y analizado las muestras de suero de las 135 pacientes cuya gestación llegó a término y sin complicaciones. Estas mujeres tuvieron recién nacidos con un peso adecuado y sin anomalías congénitas o genéticas detectables al nacer. De las 135 pacientes, 79 eran caucásicas no hispanas (grupo 1) y 39 eran hispanas no africanas (grupo 2). No se encontraron diferencias estadísticas entre los dos grupos de mujeres respecto a la edad materna, la edad gestacional en el momento del parto, el peso de los recién nacidos o los valores de la prueba de Apgar a los 5 minutos. Durante el primer trimestre del embarazo, 59 de las mujeres del grupo 1 donaron sangre, con una edad

gestacional media de 12,1 semanas (DT = 2) y 27 mujeres del grupo 2 donaron sangre con una edad gestacional media de 11,6 semanas (DT = 2,1). Durante el segundo trimestre del embarazo, 78 pacientes del grupo 1 donaron sangre con una edad gestacional media de 16,9 semanas (ST = 1,3) y 39 mujeres del grupo 2 lo hicieron con una edad gestacional media de 16,4 semanas (SD = 1,3); no se encontraron diferencias significativas entre los momentos de la donación de sangre.

Tras la obtención de las muestras de sangre, el suero fue congelado a -70°C hasta su posterior estudio. Las concentraciones de gonadotropina coriónica beta (β-hCG) libre y de proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) se determinaron durante el primer trimestre mediante la prueba de ELISA. En el segundo trimestre, las concentraciones de

AFP y hCG se determinaron mediante ELISA y la de uE3 mediante radioinmunoanálisis con un segundo anticuerpo. (Todos los reactivos fueron adquiridos de Diagnostic Systems Laboratories, Inc, Webster, Texas, USA). Todos los estudios se hicieron por duplicado y los datos clínicos y bioquímicos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 12.0. Los datos bioquímicos se estratificaron por edades gestacionales y se normalizaron mediante su transformación en múltiplos de la media (MoM) para la semana gestacional en que fueron obtenidas las muestras. Las MoM fueron introducidas en Excel® en serie con los datos de las pacientes de ambos grupos separadas en columnas. Las posibles diferencias entre los grupos ($p < 0,05$) se estudiaron mediante la prueba de ANOVA.

La figura 2 muestra la concentración media de los 5 marcadores analizados en el suero materno; se

aprecia que las mujeres del grupo 1 tienen valores más altos de β -hCG libre durante el primer trimestre del embarazo y valores de uE3 más bajos durante el segundo trimestre del embarazo, mientras que la concentración de PAPP-A es estadísticamente similar en ambos grupos. En contraposición a los trabajos previos ya mencionados^{9,10}, nuestros resultados también sugieren que, durante el segundo trimestre del embarazo, las concentraciones séricas de AFP y hCG son similares en mujeres caucásicas no hispanas e hispanas no africanas.

En resumen, este estudio controlado confirma que existen diferencias biológicas en las concentraciones en suero materno de algunos de los marcadores séricos del síndrome de Down, dependiendo del origen étnico de la madre. Serían necesarios y recomendables más estudios para aclarar la posible importancia clínica de estas observaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baumgarten A. Racial difference and biological significance of maternal serum alpha-fetoprotein. *Lancet*. 1986;2:573.
2. Gilbert L, Nicholl J, Alex S, Smethurst I, Mander A, Andrews A, et al. Ethnic differences in the outcome of serum screening for Down's syndrome. *BMJ*. 1996;312:94-5.
3. Hsu JJ, Chiang CH, Hsieh CC, Hsieh TT. Elevated second-trimester maternal serum inhibin A levels in Asian pregnancies with fetal down syndrome and other chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther*. 2003;18:105-10.
4. O'Brien JE, Dvorin E, Drugan A, Johnson MP, Yaron Y, Evans MI. Race-ethnicity-specific variation in multiple-marker biochemical screening: alpha-fetoprotein, hCG, and estriol. *Obstet Gynecol*. 1997;89:355-8.
5. Simpson JL, Elias S, Morgan CD, Shulman L, Umstot E, Andersen RN. Second trimester maternal serum human chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol levels in blacks and whites. *Lancet*. 1990;335:1459-60.
6. 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.
7. Watt HC, Wald NJ, Smith D, Kennard A, Densem J. Effect of allowing for ethnic group in prenatal screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn*. 1996;16:691-8.
8. Gilbert L, Nicholl J, Mander A. Assay used in serum screening for Down's syndrome may depend on ethnic make up of population. *BMJ*. 1996;313:297.
9. Benn PA, Clive JM, Collins R. Medians for second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol; differences between races or ethnic groups. *Clin Chem*. 1997;43:333-7.
10. Byrne JL, Waller DK, Rose E, Elias S. Effect of Hispanic ethnicity on interpretation of maternal serum screening. *Fetal Diagn Ther*. 1997;12:102-6.