

Domingo Jesús Ramos Corpas

Cribado prenatal del síndrome de Down: eficacia en España del nuevo cribado secuencial en el primer trimestre

327

Ginecoobstetra. Utrera. Sevilla. España.

Correspondencia:

Dr. D.J. Ramos Corpas.
Menéndez Pelayo, 8. 41710 Utrera. Sevilla. España.
Correo electrónico: ramoscor@arrakis.es

Fecha de recepción: 28/7/2008.
Aceptado para su publicación: 2/1/2009.

Prenatal screening of Down syndrome: the efficiency of the first-trimester sequential test in Spain

RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia en España de la prueba First Trimester Sequential (FTS), consistente en añadir la determinación de la inhibina A de manera secuencial en la semana 13, a las gestantes previamente cribadas con la prueba combinada.

Material y métodos: Mediante un modelo multivariable gaussiano, elaborado con los parámetros poblacionales del estudio SURUSS y la distribución de edad materna de las gestantes españolas de 2006, se estimaron las tasas de detección (TD) y de falsos positivos (TFP) usando diferentes puntos de corte.

Resultados: El FTS puede permitir obtener una TD del síndrome de Down del 85,2% para una TFP del 1,0%, cuando se usa un punto de corte del índice de riesgo de 1 en 75, hasta una TD del 93,1% para una TFP del 3,6% cuando se usa un punto de corte de 1 en 350.

Conclusiones: El FTS puede alcanzar altas cotas de eficacia en España, manteniendo la obtención temprana del resultado final.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Down. Cribado prenatal. Inhibina A. Primer trimestre. Modelo estadístico.

ABSTRACT

Objective: To determine the efficiency of the First-Trimester Sequential (FTS) test in Spain, which consists of adding the determination of inhibin-A in sequential mode at week 13 to pregnant women undergoing the combined test.

Material and methods: We used a multivariate Gaussian model based on the parameters of the SURUSS trial and the distribution of maternal age of pregnant women in Spain in 2006 to estimate the detection rate (DR) and false positive rate (FPR) that would be obtained with several risk cut-offs.

Results: The FTS test may allow a DR of 85.2% for an FPR of 1.0%, when using a risk cut-off of 1 in 75, and a DR of 93.1% for an FPR of 3.6% when using a risk cut-off of 1 in 350.

328 **Conclusions:** The FTS test can achieve very high levels of efficiency in Spain, while maintaining the benefits of obtaining the final outcome early.

KEY WORDS

Down syndrome. Prenatal screening. Inhibin A. First trimester. Statistical modeling.

INTRODUCCIÓN

El cribado secuencial en el primer trimestre (First Trimester Sequential [FTS] test) es un método de cribado prenatal de síndrome de Down (SD) descrito recientemente¹, que consiste en añadir la determinación de un marcador bioquímico adicional (inhibina A) de manera secuencial en la semana 13, a las gestantes sometidas a una primera fase del cribado mediante el la prueba combinada² (basado en la evaluación de la translucencia nucal [TN], proteína A plasmática asociada a la gestación (PAPP-A) y subunidad beta libre de la gonadotropina coriónica humana (fβ-HCG)). La segunda fase del cribado puede realizarse bien a todas las gestantes (formato «cerrado», en inglés *nondisclosure*), bien sólo a aquellas que en la primera fase obtengan un índice de riesgo inferior a 1 en 50 (formato «paso a paso», en inglés *stepwise*), o bien sólo a aquellas que en la primera fase obtengan un índice de riesgo intermedio, entre 1 en 50 y 1 en 2.000 (formato contingente, en inglés *contingent*). Estas 3 formas de realizar el test FTS han mostrado una eficacia similar, alcanzando una tasa de detección (TD) del 90% (para una tasa de falsos positivos [TFP] del 5%) y una TFP del 2% (para una TD del 85%)¹. Entre estos 3 formatos, el contingente tiene la ventaja de requerir que sean pocas las gestantes que necesitarán la realización de la segunda fase (un 23%), ya que permite obtener un resultado final tras la primera fase del cribado en el 78% de las gestantes¹.

El diseño del test FTS¹ se efectuó a partir de la distribución de edad materna de las gestantes de Inglaterra y Gales, entre los años 2001 y 2005. De los parámetros poblacionales publicados en el estudio multicéntrico SURUSS (Serum, Urine and Ultrasound Screening Study³), y de la proporción de gestantes que comenzaron el cribado en cada sema-

na gestacional en ese estudio (12% en la décima semana, 29% en la undécima semana, 37% en la duodécima semana y 22% en la décimo tercera semana). No obstante, la eficacia de las pruebas de cribado de cromosopatías es muy dependiente de la distribución de la edad materna de la población que se vaya a cribar⁴ y también, cuando se usan marcadores que tienen diferente poder discriminatorio en cada semana de edad gestacional, como ocurre con los marcadores del primer trimestre, de la proporción de gestantes que inician el cribado en cada semana⁵. Estas circunstancias hacen recomendable estimar, antes de que un método de cribado se use, la eficacia que puede alcanzarse con su aplicación en una población concreta⁴. El objetivo del presente estudio es realizar una estimación de la eficacia que puede obtenerse con el test FTS en la población de gestantes españolas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudia la eficacia del test FTS en su formato contingente mediante un modelo matemático estándar previamente descrito⁶, basado en la integración numérica sobre la distribución gaussiana de los marcadores de SD. El análisis se realizó usando la distribución de edad de las madres de los nacidos en España en el año 2006⁷. Los índices de riesgo se estimaron a partir del riesgo pretest asociado a la edad materna⁸, expresado como *odds ratio* y multiplicado por 1/0,77 para ajustarlo a la edad gestacional a mediados del segundo trimestre (16-17 semanas). El riesgo pretest así calculado se multiplicó por el riesgo dependiente del perfil de los marcadores, expresados como múltiplos de la mediana (MoM) y transformados de forma logarítmica. La contribución de los marcadores se obtuvo mediante el cálculo multivariable⁹ de las razones de probabilidad (RP), a partir de la distribución gaussiana de los marcadores en muestras de poblaciones de gestantes portadoras de fetos afectados y no afectados, cuyos parámetros estadísticos se publicaron en el estudio SURUSS³, y revisados en publicaciones posteriores^{10,11}. El rango de MoM sobre los cuales se estimó el riesgo fueron los publicados en el SURUSS³ (0,2-3,0 para PAPP-A; 0,3-5,0 para fβ-HCG; 0,5-2,5 para TN y 0,3-5 para inhibina A). Para el cálculo de las RP, los MoM que se situaron fuera de esos rangos fueron truncados y

Tabla 1. Estimación de la eficacia del test FTS calculada para diferentes puntos de corte y en función del momento en que se inicie el cribado, usando la distribución de edad materna de los nacidos en España en 2006

Punto de corte de la segunda fase del cribado (1 en)	Semana 10		Semana 11		Semana 12		Semana 13	
	TD (%)	TFP (%)	TD (%)	TFP (%)	TD (%)	TFP (%)	TD (%)	TFP (%)
75	86,7	1,0	83,7	1,0	80,1	1,2	76,5	1,3
100	88,2	1,3	85,6	1,4	82,3	1,5	79,2	1,8
125	89,3	1,5	86,9	1,7	83,9	1,9	81,1	2,2
150	90,5	1,8	88,0	2,0	85,2	2,2	82,6	2,6
175	90,9	2,0	88,8	2,2	86,2	2,5	83,8	3,0
200	91,5	2,2	89,5	2,5	87,1	2,9	84,8	3,4
225	91,9	2,5	90,1	2,8	87,8	3,2	85,7	3,8
250	92,4	2,7	90,6	3,0	88,4	3,5	86,5	4,1
275	92,7	2,9	91,1	3,3	89,0	3,8	87,1	4,5
300	93,1	3,1	91,5	3,5	89,5	4,0	87,7	4,8
325	93,3	3,3	91,8	3,7	89,9	4,3	88,3	5,2
350	93,6	3,5	92,2	3,9	90,3	4,6	88,7	5,5

TD: tasa de detección; TFP: tasa de falsos positivos.

su valor se consideró igual al límite extremo del rango. En síntesis, se reprodujo el sistema de cálculo que empleó el SURUSS³, en su versión revisada^{10,11}, a excepción de que en este estudio sólo se ha considerado adecuada la medición de la TN a partir de la semana 11. Para determinar la eficacia global del modelo de cribado, se contrapesó la eficacia estimada para cada semana de edad gestacional con la proporción de gestantes que inician el cribado en cada semana gestacional en España. Esas proporciones se obtuvieron analizando los registros de 11.229 gestantes consecutivas reclutadas por los hospitales españoles participantes en el estudio multicéntrico Fetaltest¹² durante los años 2004-2007. La eficacia del cribado en las gestantes que se incorporan en la semana 10 se calculó en el supuesto de que la determinación de los marcadores bioquímicos se realizara en esa semana y la medición de la TN se retrasase hasta la semana 11.

La prevalencia de SD al nacimiento se estimó asumiendo la ausencia de diagnóstico prenatal y la interrupción voluntaria de la gestación, aplicando un algoritmo de riesgo de SD en función de la edad materna⁸ a la distribución de edad materna de las gestantes españolas en el año 2006⁷.

La estimación de la eficacia del test FTS se realizó a partir de las TD y la TFP para diferentes puntos de corte aplicados a la segunda fase del cribado. Para la comparación se presentan la eficacia del test FTS res-

pecto de la prueba combinada. El modelo matemático se realizó mediante un programa informático programado expresamente por el autor para este cometido.

RESULTADOS

De los 482.957 nacidos en España en 2006, la edad materna media fue de 30,8 años y hubo 118.487 nacidos de madres de 35 años o más en el momento del parto (24,5%). Con la distribución de la edad materna en España en 2006, cabe esperar una prevalencia de SD al nacimiento de 3,16 por cada 1.000 nacidos. La proporción de gestantes que iniciaron el cribado en la muestra de gestantes españolas fue del 78,7%, el 13,8%, el 5,4% y el 2,1% en las semanas 10, 11, 12 y 13, respectivamente.

En la tabla 1 se presentan las tasas de eficacia del test FTS para las gestantes españolas en 2006, para distintos puntos de corte y en función de la edad gestacional en que se realice el cribado. En ella se observa que las TD disminuyen y las TFP aumentan conforme el cribado se inicia más tardíamente. Así, por ejemplo, para un punto de corte de 1 en 200, la TD puede variar desde el 91,5% cuando el cribado se inicia en la semana 10 hasta el 84,8%, cuando se inicia en la semana 13. De modo inverso, la TFP se incrementa desde el 2,2% hasta el 3,4% en la misma circunstancia.

Tabla 2. Estimación de la eficacia del test FTS para España (sobre la base de la distribución de edad materna en España en 2006 y de la proporción de gestantes que inician el cribado en cada semana de gestación en una muestra de gestantes españolas), en función del uso de diferentes puntos de corte aplicados a la segunda fase del cribado

<i>Punto de corte de la segunda fase del cribado (1 en)</i>	<i>Tasa de detección (%)</i>	<i>Tasa de falsos positivos (%)</i>
75	85,2	1,0
100	87,3	1,3
125	88,5	1,6
150	89,7	1,9
175	90,2	2,1
200	90,8	2,3
225	91,3	2,6
250	91,8	2,8
275	92,2	3,0
300	92,6	3,2
325	92,8	3,4
350	93,1	3,6

Tabla 3. Comparación de la eficacia estimada del test FTS y la prueba combinada para España (sobre la base de la distribución de la edad materna en España en 2006 y de la proporción de gestantes que inician el cribado en cada semana de gestación, en una muestra de gestantes españolas)

<i>Edad gestacional en que se determina cada marcador (semanas)</i>				<i>Índices de eficacia (%)</i>				
<i>TN</i>	<i>PAPP-A</i>	<i>β-HCG</i>	<i>Inhibina A</i> (secuencial contingente)	<i>TD₁</i>	<i>TD₃</i>	<i>TD₅</i>	<i>TFP₈₅</i>	<i>TFP₉₀</i>
11	10	10	–	74,9	84,1	88,0	3,4	6,8
11	10	10	13	86,7	92,9	95,1	0,8	1,7
11	11	11	–	73,2	82,4	86,4	4,2	8,2
11	11	11	13	83,7	90,6	93,4	1,3	2,7
12	12	12	–	69,0	79,1	83,4	5,9	11,0
12	12	12	13	78,9	87,5	90,8	2,2	4,4
13	13	13	–	65,0	75,8	81,0	7,6	13,2
13	13	13	13	73,7	83,8	88,0	3,4	6,5
Global prueba combinada				74,1	83,4	87,0	3,7	7,3
Global test FTS				85,6	92,1	94,5	1,0	2,1

β-HCG: subunidad beta libre de la gonadotropina coriónica humana; PAPP-A: proteína A plasmática asociada a la gestación; TD₁: tasa de detección para una tasa de falsos positivos del 1%; TD₃: tasa de detección para una tasa de falsos positivos del 3%; TD₅: tasa de detección para una tasa de falsos positivos del 5%; TFP₈₅: tasa de falsos positivos para una tasa de detección del 85%; TFP₉₀: tasa de falsos positivos para una tasa de detección del 90%; TN: translucencia nucal.

En la tabla 2 se presentan los índices de eficacia global del cribado mediante el test FTS para diversos puntos de corte, teniendo en cuenta la proporción de gestantes que inician el cribado en cada semana de edad gestacional en España. En el rango de puntos de corte analizados, el test FTS puede permitir obtener una TD del 85,2% para una TFP del 1,0%, cuando se usa un punto de corte de 1 en 75, hasta una TD del 93,1% para una TFP del 3,6% cuando se usa un punto de corte de 1 en 350. Tomando el ejemplo anterior, usando un punto de corte de 1 en 200 en la segunda

fase del cribado, el test FTS puede permitir obtener una TD del 90,8% con sólo una TFP del 2,3%.

En la tabla 3 se compara la eficacia del test FTS respecto de la prueba combinada para las gestantes españolas, tanto globalmente como en función de la edad gestacional en que se inicie el cribado, y teniendo en cuenta la proporción de gestantes españolas que lo inician en cada semana. En ella puede observarse la magnitud del incremento de eficacia que el test FTS representa respecto a la prueba combinada, que puede suponer hasta 7 o más puntos

porcentuales en la TD, o una reducción de 2 o más puntos porcentuales en la TFP.

DISCUSIÓN

El FTS es una nueva prueba de cribado prenatal de SD que permite una alta TD con una baja TFP, que se ha descrito recientemente¹, a partir de un análisis de su eficacia en las gestantes de Inglaterra y Gales. En el presente estudio se realiza una estimación de la eficacia del test FTS en España, en función de la distribución de la edad materna de las gestantes que parieron en España en 2006 y de una estimación de la proporción de gestantes españolas que inician el cribado en cada semana de gestación. La principal conclusión que se obtiene del análisis efectuado es que en España la eficacia del test FTS es superior a la estimada para la población de gestantes de Inglaterra y Gales, ya que puede obtenerse una TD del 90% para una TFP del 2,1%, en tanto que en el estudio sobre las gestantes inglesas la TD del 90% exigió una TFP del 4,4%¹. Esta diferencia se debe a las dos circunstancias que se han modificado respecto al estudio sobre las gestantes del Reino Unido. Por un lado, en España la edad materna media en 2006 fue superior que la de las gestantes de Inglaterra y Gales en 2001-2005, factor que condiciona una mayor prevalencia de SD en el momento del parto (3.16/1.000 en España y 2,06/1.000 en Inglaterra y Gales) y, por tanto, un incremento de la eficacia del cribado⁴. Por otro lado, también se produce en España una captación mucho más temprana de las gestantes, con más de un 75% de gestantes que inician el cribado antes de la semana 11 frente a sólo un 12% en el estudio SURUSS, circunstancia que permite un mejor aprovechamiento del mayor poder discriminatorio de los marcadores (PAPP-A y TN) en edades gestacionales más tempranas⁵. Una dificultad del presente estudio fue la imposibilidad de disponer de datos completos de toda la población sobre la estimación de la proporción de gestantes que inician el control de gestación en cada semana. Por ello, el estudio se basó en el análisis de una muestra de gestantes que participaron en el estudio Fetaltest¹². Aunque tales datos pudieran no ser completamente representativos, algunas Comunidades Autónomas ofrecen estimaciones de captación temprana de las mujeres para el control de la gestación que avalan los datos empleados en este

estudio. Así, la Comunidad Autónoma de Andalucía, en su memoria anual de 2006 sobre la actividad del Sistema Andaluz de Salud¹³, señala que en ese año el 80,7% de las mujeres que acudieron a las consultas de seguimiento de embarazo lo hicieron antes de la duodécima semana de gestación.

Los resultados de la eficacia del test FTS se presentan en este estudio en función de un amplio rango de puntos de corte, ya que esta información es necesaria para adoptar una decisión adecuada sobre el punto de corte más acorde con los recursos disponibles. El test FTS es una modificación interesante de la prueba combinada en el primer trimestre, uno de las pruebas más ampliamente usadas en España en la actualidad, al que se añade de forma secuencial la determinación de la inhibina A en el momento en que ésta alcanza su mayor poder discriminatorio, en la semana 13. Esta modificación permite incrementar de manera considerable la eficacia de la prueba combinada, como se observa en la tabla 3, y permite efectuar el rescate de las gestantes que presenten un índice de riesgo intermedio. Además, al efectuarse este rescate en la semana 13, no se pierden las ventajas relacionadas con la precocidad que caracterizan la prueba combinada.

Aunque en el primer trimestre se han descrito otros modelos de cribado secuencial, que usan como marcadores de rescate algunos hallazgos ecográficos¹⁴ (presencia/ausencia de hueso nasal, estudio Doppler del flujo sanguíneo fetal en el ductus venosus, regurgitación tricuspídea, etc.), estos marcadores son muy exigentes en cuanto a necesidades de recursos humanos (requieren ecografistas altamente especializados) y materiales (requieren ecógrafos de alta definición, equipados con Doppler, etc.), que los hacen poco apropiados para su inclusión en una prueba de cribado poblacional¹⁵, en tanto que la determinación de la inhibina A puede realizarse actualmente mediante una técnica de ELISA automatizada¹⁶.

La inhibina A viene siendo usada en el test integrado (TI), en el que se efectúa la determinación de TN y PAPP-A en el primer trimestre y la determinación de 4 marcadores bioquímicos (estriol no conjugado, alfafetoproteína, fβ-HCG e inhibina A) entre las semanas 14 y 20¹. A pesar del uso de 6 marcadores, el TI sólo consigue ser marginalmente más eficaz que el test FTS¹. Sin embargo, el test FTS tiene

332 las ventajas adicionales del menor coste (por usar menos marcadores bioquímicos) y permitir que el cribado finalice en todas las gestantes antes de la semana 14, con lo que se reduce sustancialmente el período de ansiedad de las gestantes que esperan el resultado y se consigue, cuando esté indicado el estudio del cariotipo fetal, un diagnóstico definitivo más temprano.

El FTS es un nuevo test de cribado prenatal de SD que se caracteriza por su alta eficacia, simplicidad y precocidad. En este estudio se pone de manifiesto, además, que las características de distribución de edad materna y la precocidad de la captación de las gestantes en España son circunstancias ideales para alcanzar las mayores cotas de eficacia en el cribado de cromosomopatías con el test FTS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramos-Corpas DJ, Santiago JC. Combined test + inhibin A at week 13 in contingent sequential testing: an interesting alternative for first trimester antenatal screening for Down Syndrome. *Prenat Diagn.* 2008;28:833-8.
2. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1997;17:821-9.
3. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Macdonald AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess.* 2003;7:1-77.
4. Cuckle H, Aitken D, Goodburn S, Senior B, Spencer K, Standing S; UK National Down's Syndrome Screening Programme, Laboratory Advisory Group. Age-standardisation when target setting and auditing performance of Down syndrome screening programmes. *Prenat Diagn.* 2004;24:851-6.
5. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, Nix AB, Dunstan FD, Williams K. The effect of temporal variation in biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimesters of pregnancy on the estimation of individual patient-specific risks and detection rates for Down's syndrome. *Ann Clin Biochem.* 2003;40:219-31.
6. Royston P, Thompson SG. Model-based screening by risk with application to Down's syndrome. *Stats Med* 1992;11:257-68.
7. Instituto Nacional de Estadística. Estadísticas del Movimiento Natural de la Población. Nacimientos. Año 2006. Nacimientos por edad de la madre, estado civil de la madre y sexo del nacido. Disponible en: <http://www.ine.es>
8. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen.* 2002;9:2-6.
9. 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.
10. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Br J Obstet Gynaecol.* 2004;111:521-31.
11. Wald N, Rodeck C, Hackshaw A, Rudnicka A. Correlations between nuchal translucency and serum markers in SURUSS. *Prenat Diagn.* 2004;24:835-6.
12. Santiago Blázquez JC, Ramos Corpas DJ, Gallo Vallejo M. Desarrollo y evaluación de un sistema logístico para la implantación clínica del cribado combinado (ecográfico y bioquímico) de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación. Proyecto Fetaltest. *Progr Diag Trat Prenat.* 2005;17:46-48.
13. Servicio Andaluz de Salud. Memoria 2006. SAS, 2007. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/286/html/Memoria.html>
14. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:221-6.
15. Ramos-Corpas D, Santiago JC, Montoya F. Ultrasonographic evaluation of fetal nasal bone in a low-risk population at 11-13 + 6 gestational weeks. *Prenat Diagn.* 2006;26:112-7.
16. Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, Canick JA. Inhibin A measurement using an automated assay platform. *Prenat Diagn.* 2008;28:399-403.