

Elena Cortés Cros^a
Mónica Álvarez Sánchez^a
Leonor Valle Morales^a
Ramón Giné Benaiges^b
Anselmo García Fernández^c
José Ángel García Hernández^a

^aServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria. España.

^bDepartamento de Genética. Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria. España.

^cDepartamento de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria. España.

Correspondencia:

Dra. E. Cortés Cros.
 Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias.
 Avda. Marítima del Sur, s/n. 35016 Las Palmas de Gran Canaria. España.
 Correo electrónico: ecortescros@yahoo.com

Fecha de recepción: 3/7/2008.

Aceptado para su publicación: 6/4/2009.

RESUMEN

Objetivo: Valorar la evolución de la tasa de detección prenatal de trisomía 21 tras la introducción de un programa de cribado de primer trimestre.

Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, con los resultados de 12.530 cribados de primer trimestre realizados en gestantes de población general. El punto de corte para la prueba invasiva fue 1/300.

Resultados: Durante el estudio se diagnosticaron 72 casos de trisomía 21: 75% prenatales y 25% posnatales. El 72,2% de los recién nacidos con trisomía 21 no tenían cribado de primer trimestre y el 27,8% fueron falsos negativos del cribado. El 4,06% de los cribados fueron positivos, por lo que se optó por la realización de una prueba invasiva en el 74,4% de esas pacientes. Los resultados de los 12.530 cribados fueron: tasa de detección 73,9%; tasa de falsos negativos 0,04%; valor predictivo positivo 3,3%; valor predictivo negativo 99,9%, y tasa de falsos positivos 3,9%. La tasa de pruebas

Impacto de la implementación del test combinado para el cribado de trisomía 21 en Gran Canaria. Experiencia de los tres primeros años

Impact of the first three years of the introduction of the combined test for trisomy 21 screening in Gran Canaria

invasivas en el período de estudio fue del 13,9%, con una tasa de pérdidas gestacionales del 0,7%. La introducción del cribado de primer trimestre ha supuesto elevar la tasa de detección del 45 al 75%.

Conclusiones: El cribado de aneuploidías en el primer trimestre es un método válido para establecer el riesgo de trisomía 21 en las gestantes de nuestro medio, lo que mejora la tasa de detección prenatal obtenida sólo con la edad materna y permite, además, la detección temprana de aneuploidías y malformaciones fetales.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Down. Trisomía 21. Cribado de primer trimestre. Edad materna.

ABSTRACT

Objective: To review the results of combined screening for trisomy 21 and the changes in our evolution in detection rates.

372 Material and methods: Descriptive and retrospective study with results of the 12530 first-trimester aneuploidy screening in pregnant females from the general population. The cut-off for invasive test recommendations was 1/300.

Results: During the study 72 cases of trisomy 21 were diagnosed: 75% prenatal and 25% postnatal. A total of 72.2% of the new-borns with trisomy 21 were not screened in the first trimester and 27.8% were false negatives in the screening. There were 4.06% positives in the screening. A total of 74.4% of patients who screened positively opted for a karyotype study. The results of the 12530 screenings were: detection rate 73.9%, false negative 0.04%, positive predictive value 3.3% and negative 99.9%, and 3.9% of false positives. Invasive tests rate was approximately 13.9%, with a gestational loss rate of 0.7%. The introduction of the first-trimester screening has resulted in an increase in detection rates from 45% to 75%.

Conclusions: First trimester screening is a valid method to establish risk of trisomy 21 in pregnant women in our population; it improves on the prenatal detection rate of trisomy 21 obtained solely considering maternal age. It also enables aneuploidy and foetal malformations to be detected early and decreases the number of invasive tests.

KEY WORDS

Down's Syndrome. Trisomy 21 screening. First trimester screening. Maternal age.

INTRODUCCIÓN

Es un hecho fuera de toda duda que el cribado poblacional de aneuploidías de primer trimestre, basado en la edad materna, la translucencia nucal y los valores sanguíneos maternos de proteína plasmática asociada al embarazo A (PAPP-A) y fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG), utilizado actualmente por todos los grupos de trabajo en medicina fetal en todo el mundo¹⁻¹⁵, ha marcado un antes y un después en el diagnóstico prenatal de aneuploidías, fundamentalmente de la trisomía 21.

Durante mucho tiempo, la edad materna superior a 35 años fue el único criterio utilizado en la mayoría de los países como indicación de estudio de cariotipo en población general, dejando fuera de toda posibilidad diagnóstica a una gran cantidad de pacientes^{16,17}.

Hasta el año 2004, en el Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias (HUMIC), la edad materna era también el único criterio de cribado poblacional de aneuploidías. El creciente número de publicaciones que aportan evidencias a favor del test combinado^{1-13,16,17} nos llevó a realizar un estudio poblacional que permitiera conocer la incidencia de trisomía 21 en nuestra población, nuestra tasa de detección de esa aneuploidía utilizando la edad materna y valorar la necesidad de introducir un programa de cribado combinado en nuestro medio.

Nuestras conclusiones entonces fueron las esperadas de antemano^{5,16}: que la edad materna es insuficiente como criterio de cribado poblacional y que era preciso instaurar un programa poblacional de cribado combinado de aneuploidías, accesible a toda la población.

El objetivo del presente estudio es conocer nuestros resultados en el cribado del primer trimestre, la evolución de la tasa de detección de la trisomía 21 tras su introducción y la repercusión de este programa en el cambio de tipo de prueba invasiva utilizada para diagnóstico prenatal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, con datos relativos al cribado de aneuploidías en gestantes procedentes de la población general no seleccionada, en el período comprendido entre el 13 de septiembre de 2004 y el 31 de diciembre de 2007.

El programa de cribado poblacional se puso en marcha en septiembre de 2004 y se ha ido implantando progresivamente en nuestro medio. Nuestro hospital es un centro de tercer nivel, financiado con fondos públicos, en el que se asisten anualmente cerca de 8.000 partos. Aproximadamente, el 90% de la población de nuestra isla demanda nuestra asistencia obstétrica, por lo que la instauración del programa fue, necesariamente, por etapas, hasta ofertarse en la actualidad al 100% de las gestantes entre las 11 y 14 semanas.

El equipo de trabajo estuvo compuesto por personal del servicio de ginecología y obstetricia, genética y análisis clínicos.

El cribado poblacional de primer trimestre se realizó en los centros de atención especializada (CAE), en la primera visita de la paciente con su tocólogo, entre la semana 11 y 13+6.

Para el cálculo de riesgo de trisomía 21 se realizó la medición de la longitud craneocaudal (CRL) y la translucencia nucal, según los criterios de la Fetal Medicine Foundation. En la misma visita se extrajo una muestra sanguínea para determinación de PAPP-A y β -hCG, que fue procesada en el servicio de análisis clínicos del hospital.

Los resultados se analizaron con el programa PRISCA 4.0.15.9 (Typolog software, Siemens).

El punto de corte utilizado para indicar la realización de pruebas invasivas fue de 1/300. Las pacientes con riesgo igual o superior a 1/300 se consideraron candidatas a la realización de estudio de cariotipo; la prueba de elección fue la biopsia de vellosidades coriales (BVC), si bien los cariotipos se obtuvieron de muestras procedentes tanto de biopsia corial como de amniocentesis (en los casos diagnosticados de forma prenatal) y de sangre periférica neonatal (en recién nacidos con fenotipo sugerente de síndrome de Down). En todos los casos, el estudio cromosómico fue de alta resolución (550-850 bandas) y se realizó en la unidad de genética del HUMIC.

Los resultados de cribado con riesgo inferior a 1/300 fueron entregados a las pacientes para que pudieran aportarlos el día de la realización del cribado morfológico de la semana 20-22, realizado en la unidad de diagnóstico prenatal del hospital.

Tras la realización de la ecografía morfológica de segundo trimestre, y en caso de hallazgos malformativos o de marcadores de cromosomopatías, se procedió a calcular un nuevo riesgo de cromosomopatías multiplicando su riesgo basal por los cocientes de probabilidad conocidos en cada caso, y se informó a las pacientes del riesgo de cromosomopatías definitivo. Cuando el riesgo final fue nuevamente superior a 1/300, se les ofertó amniocentesis en ese momento.

Se analizaron las siguientes variables: cobertura poblacional del cribado según los años del estudio, tasa de cribados positivos, tasa de cribados negativos, tasa de pruebas invasivas en pacientes con cri-

bados positivos, indicación de las pruebas invasivas y su evolución con los años, tasa de pruebas invasivas y evolución del tipo de éstas, tasa de abortos tras técnicas invasivas, cariotipos con trisomía 21 con diagnóstico prenatal y con diagnóstico posnatal.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, se realizaron un total de 12.530 cribados de primer trimestre, con una cobertura poblacional progresiva. Así, mientras en 2004 se realizó cribado al 4% de la población gestante, en 2005 la cifra subió al 22% y alcanzó el 72% en 2006. En 2007 ofrecimos cribado al 100% de las pacientes que realizaron su primer control obstétrico antes de la 14 semana; éste se realizó en el 80% de la población gestante.

Considerando como punto de corte para indicación de prueba invasiva un riesgo igual o superior a 1/300, el total de cribados positivos obtenidos en el período de estudio fue de 509 (4,06%). El 74,4% (379/509) de las pacientes con cribado positivo optaron por la realización de estudio de cariotipo, mientras que el 25,6% (130/509) rehusaron realizarlo tras ser informadas.

Entre el 13 de septiembre de 2004 y el 31 de diciembre de 2007 se obtuvieron un total de 72 diagnósticos de trisomía 21: 54 prenatales (75%) y 18 posnatales (25%).

Considerando en primer lugar los casos de trisomía 21 diagnosticados prenatalmente, en la tabla 1 se recogen las indicaciones que llevaron a la realización de la prueba invasiva, globalmente y por años del estudio. Bajo el epígrafe «marcadores ecográficos» se recogen aquellos del segundo trimestre entendidos como hallazgos ecográficos que representan una variación anatómica de la normalidad, que en la mayoría de los casos se encuentra en fetos afectados de alguna cromosomopatía, pero que también puede encontrarse en fetos normales, por lo que no nos dan un diagnóstico exacto de cromosomopatía y deben ser interpretados en el contexto de cada paciente. Las «malformaciones fetales» incluyen las diagnosticadas tanto en el primer como en el segundo trimestre del embarazo. Globalmente, el 33,3% de los casos se diagnosticaron tras un cribado patológico y el 35,1% tras un test invasivo por edad

Tabla 1. Evolución en las indicaciones de prueba invasiva en los casos de trisomía 21 (T 21) con diagnóstico (DX) prenatal y de la tasa de detección en los años del estudio en el Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias

Indicación	2004 (septiembre-diciembre)	2005	2006	2007	Total
Edad materna	2 (100%)	9 (56,2%)	5 (35,7%)	3 (13,6%)	19 (35,1%)
Cribado positivo ^a	0	1 (6,2%)	2 (14,2%)	15 (68,1%)	18 (33,3%)
Marcadores ecográficos ^b	0	1 (6,2%)	3 (21,4%)	1 (4,5%)	5 (9,2%)
Malformaciones ^c	0	4 (25%)	4 (28,5%)	0	8 (14,8%)
Ansiedad materna	0	1 (6,2%)	0	3 (13,6%)	4 (7,4%)
T 21 con DX prenatal	2	16	14	22	54
T 21 con DX posnatal	0	7	5	6	18
Tasa de detección	No valorable	64%	73%	78%	75%

^aCribado positivo (riesgo > 1/300), en el que quedan englobados los casos de translucencia nucal incrementada.

^bMarcadores ecográficos de segundo trimestre.

^cMalformaciones de primer y segundo trimestre.

Tabla 2. Resultados del cribado de primer trimestre, en el Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias, entre el 13 de septiembre de 2004 y el 31 de diciembre de 2007

	Trisomía 21	Cariotipos normales	Total
Cribado positivo	17	492	509
Cribado negativo	6	12.015	12.021
Total	23	12.507	12.530

materna superior a 35 años. Sin embargo, es muy ilustrativo observar cómo ha variado la indicación que llevó al estudio de cariotipo a lo largo de los años del estudio: la edad materna pasó del 56,2% en 2005 al 13,6% en 2007, mientras que los cribados patológicos pasaron del 6,2% en 2005 al 68,1% en 2007.

Al analizar los 18 casos de recién nacidos con diagnóstico posnatal de trisomía 21, el 72,2% de los mismos (13/18) no había sido objeto de cribado de

primer trimestre y el 27,8% (5/18) procedía de falsos negativos del cribado.

Finalmente, si se toman exclusivamente los casos de pacientes a quienes se les realizó cribado de primer trimestre (12.530), se obtienen los resultados reflejados en la tabla 2, que permiten calcular una tasa de detección del 73,9% (17/23), una tasa de falsos negativos del 0,04% (6/12.530), un valor predictivo positivo del 3,3% (17/509) y un valor predictivo negativo del 99,9% (12.015/12.021), para una tasa de falsos positivos del 3,9% (492/12.530). En nuestro medio no se realizan estudios de cariotipo a los abortos.

Como consecuencia del cambio en el tipo de cribado poblacional que realizamos, encontramos también un cambio en el tipo de prueba invasiva que efectuamos a nuestras pacientes, con un progresivo aumento de las biopsias de vellosidades coriales en detrimento de las amniocentesis.

Excluyendo los datos relativos al último trimestre del año 2004, en que la cobertura poblacional del cribado fue sólo del 4%, el número total de pruebas

Tabla 3. Evolución de la indicación de estudio de cariotipo por edad materna avanzada y por cribado patológico en el Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias

Años	2005	2006	2007	Total
Edad materna ≥ 35 años	901 (67,84%)	667 (64,4%)	227 (25%)	1.795 (54,8%)
Cribado patológico	75 (5,6%)	125 (12,07%)	181 (19,9%)	381 (11,6%)
Total pruebas invasivas	1.328	1.035	908	3.271

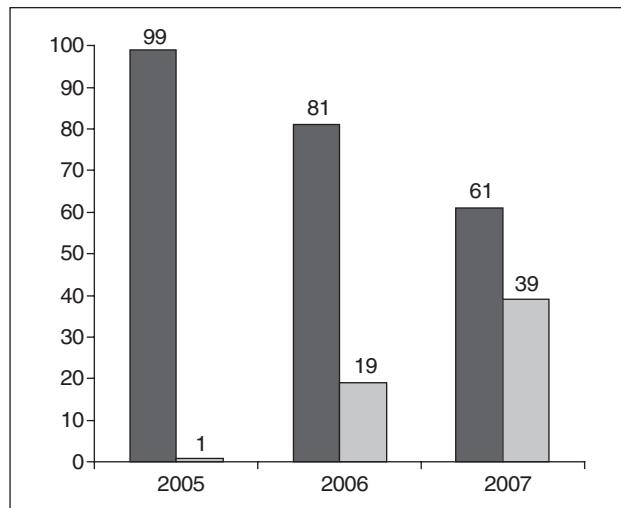


Figura 1. Evolución de los tipos de pruebas invasivas en el Hospital Universitario Materno Infantil de Canaria (%) (en negro se presentan los datos referidos a amniocentesis y en gris los referidos a biopsia de vellosidades coriales).

invasivas realizadas entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2007 fue de 3.271, con una tasa de abortos de 0,7% (23/3.271). Considerando que hubo 23.625 recién nacidos en nuestro centro durante el período de estudio, se puede estimar que la tasa de pruebas invasivas fue de aproximadamente 13,8% (3.271/23.648 [recién nacidos y abortos tras tests invasivos]).

La tabla 3 refleja la evolución en la indicación de las pruebas invasivas, con un progresivo aumento del porcentaje asociado a cribado patológico (del 5,6 al 19,9%) y un descenso del porcentaje asociado a la edad materna (del 67,8 al 25%), así como un descenso en el número total de pruebas invasivas en los últimos 3 años, tras la introducción del cribado poblacional.

Por último, en la figura 1 se muestra el aumento del número de biopsias coriales en los años del estudio secundario a la generalización del estudio del primer trimestre.

DISCUSIÓN

Como ya se comentaba en la introducción, hasta el año 2004 en nuestro centro la edad materna era el único criterio de cribado poblacional de aneu-

ploidías. Con el objetivo de conocer la incidencia de trisomía 21 en nuestra población, nuestra tasa de detección de esa aneuploidía, utilizando la edad materna, y de valorar la necesidad de introducir un programa de cribado combinado en nuestro medio, decidimos entonces realizar nuestro primer estudio poblacional.

Encontramos en ese estudio²⁰ que la incidencia global de trisomía 21 en nuestra población es del 2,09/1.000 recién nacidos vivos. Estratificando por edad materna, en pacientes con 35 o más años la incidencia es del 8,18% y en menores de 35 años del 0,72%. Dadas las características demográficas de nuestra población, en la que el 84,7% de las gestantes tenían menos de 35 años, encontramos que casi un tercio (32,74%) de los casos de trisomía 21 se diagnosticaban en pacientes menores de 35 años y en el período posnatal. Nuestra tasa de detección de trisomía 21 en el período prenatal utilizando como criterio de estudio de cariotipo la edad materna era del 45,66%, algo superior a la referida por el grupo de Nicolaides³ (30% de tasa de detección para un 5% de falsos positivos). La tasa de pruebas invasivas era del 11,6%; en su mayoría eran amniocentesis realizadas entre las 15 y las 22 semanas.

Como era de esperar, y de acuerdo con la literatura científica¹⁻⁷, la introducción del cribado de aneuploidías de primer trimestre en nuestro medio ha supuesto una notable mejora en la tasa de detección de trisomía 21, que pasó del 45,66¹⁸ al 73,9% (con edad materna, translucencia nucal, PAPP-A y β -hCG), y al 75% si se incluyen además las malformaciones y los marcadores ecográficos de primer y segundo trimestres.

Aún estamos lejos de alcanzar la tasa de detección teórica del método publicada por el grupo de Nicolaides²⁻⁷ (un 90% para el 5% de falsos positivos), si bien se puede considerar que, habiendo iniciado el estudio de primer trimestre hace sólo 3 años, aún estamos dentro de período de la curva de aprendizaje. Probablemente por la misma razón, tenemos un bajo valor predictivo positivo.

Los resultados obtenidos nos han permitido, no obstante, demostrar que aquello que los grupos con más experiencia y recursos publican^{1-9,12,19} es aplicable en la asistencia diaria de centros más periféricos, con más presión asistencial, y con una mentalidad muy arraigada a favor del uso de la edad materna como criterio de estudio cromosómico, tanto en la

376 población como en la mayoría de los obstetras clásicos. La progresiva implantación del programa de cribado y la mayor información sobre el contenido y resultados del mismo están consiguiendo un cambio de mentalidad a todos los niveles.

Una consecuencia derivada de la coexistencia de criterios de estudio cromosómico ha sido el leve aumento de la tasa de pruebas invasivas (del 11,6% que utiliza sólo la edad materna al 13,8% que añade el cribado de primer trimestre). Es de esperar que con la implantación del cribado en el 100% de la población entre las semanas 11 y 14, la tasa de pruebas invasivas vuelva a descender significativamente.

Otra consecuencia de la introducción del cribado de primer trimestre ha sido el progresivo incremento de la cantidad de BVC, que favorece el diagnóstico temprano de las posibles anomalías cromosómicas, anticipándose 4 semanas o más al diagnóstico que ofrece la amniocentesis.

Finalmente, el hecho de ofrecer un estudio morfológico de primer trimestre ha incrementado también el diagnóstico precoz de malformaciones fetales en el conjunto de la población, ya que con anterioridad al inicio del programa de cribado, las pacientes que no se sometían a una prueba invasiva

tenían su primera exploración morfológica entre las semanas 18-20.

El propósito de nuestro grupo es profundizar en el estudio fetal del primer trimestre, universalizar la oferta de éste a todas las gestantes con mejores tasas de detección y mayor valor predictivo positivo, y consolidar la asociación riesgo elevado en primer trimestre con BVC.

CONCLUSIONES

El cribado de aneuploidías en el primer trimestre (basado en edad materna, translucencia nucal, PAPP-A y β -hCG) es un método válido para establecer el riesgo de trisomía 21 en las gestantes de nuestro medio, mejorando la tasa de detección prenatal de la trisomía 21 obtenida sólo con la edad materna y permitiendo, además, la detección temprana de aneuploidías y malformaciones fetales.

Es necesaria la universalización del cribado a toda la población gestante, ya que permitirá una disminución en la tasa de pruebas invasivas y, por tanto, evitará las pérdidas gestacionales derivadas de éstas.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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.
3. 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 beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13:231-7.
4. 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.
5. Nicolaides K. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:313-21.
6. Nicolaides K, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcón O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25:221-6.
7. Cicero S, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Nicolaides KH. Maternal serum biochemistry at 11-13(+6) weeks in relation to the presence or absence of the fetal nasal bone on ultrasonography in chromosomally abnormal fetuses: an updated analysis of integrated ultrasound and biochemical screening. *Prenat Diagn*. 2005;25:977-83.
8. Lim K, Pugash D, Dansereau J, Wilson D. Nuchal index: a gestational age independent ultrasound marker for the detection of Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2002;22:1233-7.
9. Benn P, Wright D, Cuckle H. Practical strategies in contingent sequential screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2005;25:645-52.
10. Von Kaisenberg CS, Gasiorek-Wiens A, Bielicki M, Bahlmann F, Meyberg H, Kossakiewicz A, et al; German Speaking Down Syndrome Screening Group. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency and maternal serum biochemistry at 11-14 weeks: a German multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;12:89-94.

11. Tsai MS, Huang YY, Hwa KY, Cheng CC, Lee FK. Combined measurement of fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-hCG, and pregnancy-associated plasma protein A for first-trimester Down's syndrome screening. *J Formos Med Assoc.* 2001;100:319-25.
12. Spencer K. Age related detection and false positive rates when screening for Down's syndrome in the first trimester using fetal nuchal translucency and maternal serum free betahCG and PAPP-A. *BJOG.* 2001;108:1043-6.
13. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG.* 2002;109:667-76.
14. Ardawi MS, Nasrat HA, Rouzi AA, Qari MH, Al-Qahtani MH, Abuzenadah AM. Maternal serum free-beta-chorionic gonadotrophin, pregnancy-associated plasma protein-A and fetal nuchal translucency thickness at 10-13(+6) weeks in relation to co-variables in pregnant Saudi women. *Prenat Diagn.* 2007;27:303-11.
15. Chodirker BN, Cadrin C, Davies G, Summers A, Wilson R, Winsor E, Young D. Genetic Indications for Prenatal Diagnos- sis. Canadian Guidelines for Prenatal Diagnosis. *J Soc Obstet Gynaecol Can.* 2001;23:525-31.
16. Grobman WA, Dooley SL, Welshman EE, Pergament E, Calhoun EA. Preference assesment of prenatal diagnosis for Down syndrome: is 35 years a rational cutoff? *Prenat Diagn.* 2002;22:1195-200.
17. Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. I: Técnicas invasivas. Protocolos asistenciales en obstetricia de la SEGO. Número 5, actualización 2003.
18. Caughey A, Kuppermann M, Norton M, Washington E. Nuchal translucency and first trimester biochemical markers for Down syndrome screening: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1239-45.
19. Cusick W, Buchanan P, Hallahan TW, Krantz D, Larsen J, Macci J. Combined first-trimester versus second -trimester serum screening for Down syndrome: a cost analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:745-51.
20. Cortés E, Giné R, Medina M, Zubiría A, García JA. Estudio de incidencia de trisomía 21 en Gran Canaria. *Prog Obstet Ginecol.* 2004;47:168-76.