



NOTA TÉCNICA

Cribado combinado del primer trimestre para trisomía 21. Nuestra experiencia en los dos primeros años

Poly Márquez Ronchel*, Fátima Barrero Alor, José Luis Robles Rodríguez, María Veguilla Del Moral e Youssef Omari

Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

Recibido el 8 de abril de 2010; aceptado el 8 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Down;
Cribado bioquímico;
Cribado ecográfico;
Primer trimestre

KEYWORDS

First trimester;
Ultrasound screening;
Down's syndrome;
Biochemical
screening

Resumen

Introducción: En los últimos años se han propuesto una serie de marcadores bioquímicos y ecográficos en el primer y segundo trimestre de gestación para el cribado prenatal de la trisomía 21 y otras aneuploidías. El objetivo de este trabajo ha sido evaluar la eficacia del cribado bioquímico-ecográfico de la trisomía 21 en el primer trimestre de la gestación.

Material y métodos: Se estudiaron un total de 6.497 pacientes entre febrero de 2007 y octubre de 2009. Se determinaron los parámetros bioquímicos hCG libre y PAPP-A mediante quimioluminiscencia (IMMULITE 2000, de Siemens). La exploración ultrasónica fue realizada por ecografistas expertos, mediante ecógrafo de alta resolución (Voluson 730 Pro V de General Electric), siguiendo la metodología descrita por Nicolaides. La estimación del riesgo se realizó mediante el programa informático PRISCA 4.0.15.9.

Resultados: La aplicación de cribado combinado ha dado como resultado un aumento de la sensibilidad para la trisomía 21 del 75%, con una tasa de falsos positivos del 2, 24%; la especificidad fue del 97,6%; VPP 2,0% y VPN 99,9%.

Conclusiones: Se obtiene un incremento en la capacidad de detección del cribado bioquímico-ecográfico del primer trimestre para la trisomía 21, respecto al cribado bioquímico del primer y segundo trimestre. Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a la mayoría de los publicados en la bibliografía. Por tanto, la aplicación del cribado combinado da como resultado una alta efectividad.

© 2010 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Screening combined risk first trimester for trisomy 21. Our experience in the first two years

Abstract

Background: In the last few years, many biochemical and ultrasound markers have been investigated as a prenatal screening of trisomy 21 and other aneuploidies during first and second quarter of pregnancy. The primary aim of this investigation was to evaluate the usefulness of

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: poly.marquez@andaluciajunta.es (P. Márquez Ronchel).

combined biochemical and ultrasound screening of trisomy 21 during first quarter of pregnancy.

Material and methods: A total of 6,497 pregnant women were studied from February 2007 to October 2009. Maternal serum levels of free human chorionic gonadotrophin (hCG) and pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) were measured by a chemiluminescence immunoassay (IMMULITE 2000, Siemens). All women underwent a high-resolution ultrasound (Voluson 730 Pro V of general Electric) by an expert ecographist following Nicolaides' method. Risks estimation was performed using PRICA 4.0.15.9 software.

Results: Combined screening attained a sensitivity of 75.0% for detecting foetal trisomy 21, with a false positive rate of 2.24%, and a specificity of 97.8%, with a predictive positive value of 2.0% and a predictive negative value of 99.9%.

Conclusions: Combined biochemical and ultrasound screening enhance the accuracy of detection of trisomy 21 during first quarter of pregnancy in comparison with biochemical screening during first and second quarter. Our results were consistent with most publications. In conclusion, using combined screening improves effectiveness.

© 2010 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

A partir del metaanálisis publicado por Cuckle et al¹, se puso en evidencia que la prevalencia de la mayoría de las cromosopatías aumenta con la edad materna, siendo este incremento progresivo y más significativo a partir de los 35 años.

En los últimos años se han propuesto una serie de marcadores bioquímicos y ecográficos en el primer y segundo trimestre de la gestación para el cribado prenatal del síndrome de Down y otras aneuploidías².

La determinación de la fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana (BHCG-libre) y de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPPA) durante el primer trimestre de gestación, ha demostrado ser una herramienta eficaz en la detección de alteraciones cromosómicas fetales, básicamente el síndrome de Down³⁻⁶. Con objeto de incrementar tanto la tasa de detección como para adelantar el momento de la toma de decisión de medidas invasivas, se incorporaron datos ecográficos de translucencia nuchal (TN)⁷⁻¹⁰. Ya que la TN del primer trimestre es independiente de los marcadores séricos, la combinación de estos dos tipos de marcadores aumenta su eficacia para el diagnóstico del síndrome de Down^{11,12}, alcanzando una sensibilidad del 82%, con un 5% de tasa de falsos positivos¹³.

La sensibilidad del cribado combinado del primer trimestre es comparable a aquella del cuádruple cribado del segundo trimestre (alfafetoproteína, estradiol no conjugado, beta-hCG libre, y dímeros de inhibina-A). Sin embargo, el cribado de primer trimestre presenta la ventaja de ofrecer la posibilidad de un diagnóstico más precoz.

La interpretación o riesgo ajustado del cribado combinado para el síndrome de Down se basa en la edad materna esperada en el momento del parto, edad gestacional del feto teniendo en cuenta la longitud craneo-caudal, medición de la TN, y los niveles de PAPP-A y beta hCG libre en el suero materno. Este cribado se debe realizar entre las 10,5 y 13,5 semanas de gestación. Se recomienda consejo genético previo a la pruebas para informar a la paciente de sus opciones; el consejo debe incluir la discusión sobre la precisión de las pruebas, beneficios y limitaciones.

Objetivo

El objetivo de este trabajo es determinar la sensibilidad y la tasa de falsos positivos para diagnóstico prenatal de trisomía 21 mediante el cribado combinado en una muestra de pacientes que acudieron a la consulta externas de ginecología para estudio de riesgo de aneuploidías.

Material y métodos

En febrero del 2007 se instaura en nuestro hospital el cribado combinado (cribado bioquímico del primer trimestre más translucencia nuchal) mediante determinación en un solo paso, evaluación simultánea de los marcadores bioquímicos y ecográficos y estudio de amniocentesis para aquellos casos en los que se obtiene riesgo prenatal.

Se estudiaron un total de 6.497 pacientes durante el período comprendido entre febrero de 2007 y octubre de 2009. Se determinaron los parámetros bioquímicos β hCG libre y PAPP-A mediante la técnica de quimioluminiscencia (IMMULITE 2000, de Siemens).

La edad gestacional se confirmó sistemáticamente mediante ecografía entre las semanas 10,5 y 13,5 de gestación que incluyó la medición de la longitud craneo-caudal (LCC). La exploración ultrasónica fue realizada por 6 ecografistas expertos, mediante ecógrafo de alta resolución (Voluson 730 Pro V de General Elect.) siguiendo para la medición de la TN, la metodología descrita por Nicolaides⁸. La estimación del riesgo de aneuploidía se realizó mediante el programa informático PRISCA 4.0.15.9. Se evaluaron simultáneamente los marcadores bioquímicos y ecográficos.

Para la estimación del riesgo *a priori* para la edad materna se empleó el método exponencial de Cuckle¹.

El cálculo de los múltiplos de la mediana (MoM) de los marcadores bioquímicos se obtuvo a partir de la línea de regresión obtenida con las medianas de nuestro propio centro, para cada semana de gestación. Los MoM de los marcadores bioquímicos se corrigieron para las características propias de cada embarazada (raza, consumo de tabaco, peso, diabetes insulino dependiente).

Tabla 1 Resultados del cribado de trisomía 21 del primer trimestre en el área del Hospital Juan Ramón Jiménez

Valoración del cribado combinado en el primer trimestre		
Número de cribados realizados y resultado del cribado	Sanos	Enfermos
Resultados negativos	Verdaderos (-)	Falsos (-)
6.346 (r)	6.345 (a)	1 (b)
Resultados positivos	Falsos (+)	Verdaderos (+)
151 (s)	146 (c)	3 (d)
Total: 6.497	6.491 (t)	4 (u)
$S = d/d + b = 0,75$ (75%)		$E = a/a + c = 0,977$ (97,7%)
$VPP = d/c + d = 0,020$ (2%)		$VPN = a/b + a = 0,999$ (99,9%)
Coeficie. de FP = $c/t = 0,0224$ (2,24%)		Coeficie. de FN = $b/u = 0,25$ (25%)
$RV (+) = S/1 - E = 32,6$		$RV (-) = 1 - S/E = 0,24$

E: especificidad; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; RV: razón de verosimilitud; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Para el cálculo de la *likelihood ratio* se utilizaron los parámetros de la distribución poblacional gaussiana y coeficientes de correlación publicados por Wald y Hackshaw (1997)¹⁴ y Spencer (1999)⁴.

El nivel de corte para la indicación de una técnica invasiva es de 1:270 para el riesgo de trisomía 21, y de 1:100 para la trisomía 18.

Resultados

La edad media de las gestantes fue de 31,18 años y desviación estándar 7,77; el 27% tenía una edad igual o superior a los 35 años. La edad gestacional media según datos ecográficos fue de 12,24 semanas y desviación estándar 1,36. Entre las 6.497 gestantes estudiadas se presentaron 12 aneuploidías (4 trisomía 21; 2 trisomía 18; 1 trisomía 13; 1 trisomía sexual y otras alteraciones 4).

La aplicación de cribado combinado ha dado como resultado una sensibilidad para la trisomía 21 del 75%, con una tasa de falsos positivos del 2,24%; la especificidad ha sido del 97,7% y valores predictivos positivo y negativo del 2% y 99,9% respectivamente (tabla 1).

Discusión

Dada la alta tasa de falsos positivos que obteníamos con el cribado bioquímico en nuestra área, para disminuir el riesgo y los falsos positivos de la técnica se diseñó una nueva estrategia de cribado, como así lo recomienda la mayoría de los autores y el propio proceso asistencial integrado del embarazo, parto y puerperio del Servicio Andaluz de Salud. Esta estrategia, además de tener en cuenta la edad, utiliza el cribado bioquímico del primer trimestre junto a los datos de translucencia nuchal, con ello se disminuye el coste al disminuir el número de amniocentesis a realizar, al aumentar la eficacia de la técnica.

El cribado combinado de aneuploidías en el primer trimestre presenta una sensibilidad del 75% con una tasa de falsos positivos del 2,24%. Esto hace que pueda aplicarse a todas las gestantes independientemente de la edad, lo cual disminuye el número de pruebas invasivas que hay que realizar en gestantes mayores de 35 años y, por tanto,

el de pérdidas reproductivas como consecuencia de la amniocentesis¹⁵⁻¹⁸.

Un inconveniente del cribado del primer trimestre es que no sirve para detectar defectos del tubo neural; por ello, a las pacientes que acceden al cribado del primer trimestre se les debe realizar un análisis de alfafetoproteína entre las 16-18 semanas de gestación y/o ecografía de nivel II a las 18-20 semanas de gestación.

Si bien los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los de la mayoría de los publicados en la bibliografía¹⁹⁻²¹, hay que tener en cuenta el escaso número de casos patológicos en nuestra serie pudiera ser debido a que algunas trisomías 21 de nuestra población no se les hubiera solicitado el estudio de cribado de aneuploidías.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

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 Obstetric Gynaecology*. 1987;94:387-92.
2. Breathnach FM, Malon FM, Lambert-Messerlian G, Cuckle HS, Porter TF, Nyberg DA, et al. First and second trimester evaluation of risk (FASTER) research consortium. First- and second-trimester screening: detection of aneuploidies other than Down syndrome. *Obstet Gynecol*. 2007;110:651-7.
3. Santiago Blázquez JC, Gallo Vallejo M, Ramos Corpas DJ. Marcadores bioquímicos para el cribado de cromosomopatías en el primer trimestre. *Prog Diag Trat Prenat*. 2005;17:19-24.
4. 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 betahuman chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein- A. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13:231-7.
5. Spencer K. Aneuploidy screening in the first trimester. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145:18-32.
6. Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides K. Screening for trisomy 18 y fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn*. 1999;19:1035-42.

7. Sepulveda W, Wong AE, Dezerega V. First-trimester ultrasonographic screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency and nasal bone. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1040–5.
8. 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. *Lancet.* 1998;351:343–6.
9. Zimmermann R, Hucha A, Savoldelli G, Binkert F, Achermann J, Grudzinkas JG. Serum parameters and nuchal translucency in first trimester screening for fetal chromosomal abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:1009–14.
10. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen Jr JW, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol.* 2000;96:207–13.
11. Malone FD, Wald N, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. First-and second-trimester evaluation of risk (FAS-TER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:S56.
12. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:45–67.
13. Malone FD, D'Alton ME. First-trimester sonographic screening for Down syndrome. *Obstetric Gynecol.* 2003;102:1066–79.
14. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1997;17:821–9.
15. Bach C, Torrent S, Cabrero D, Sabria J. Cribado bioquímico-ecográfico de las aneuploidias en el primer trimestre. Metodología y resultados. *Prog Obstet Ginecol.* 2004;47:5–19.
16. Snijders RJM, Tom EA, Zachary JM, Platt LD, Greene N, Jackson LG, et al., el Bun Study Group. First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:353–9.
17. Nicolaides KH. First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Semin Perinatol.* 2005;29:190–4.
18. Logghe H, Cuckle H, Sehmi I. Centre-specific ultrasound nuchal translucency medians needed for Down syndrome screening. *Prenat Diagn.* 2003;23:389–92.
19. 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 onestop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG.* 2003;110:281–6.
20. 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.
21. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. Onestop 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.