

Errores metabólicos y diagnóstico prenatal

0319. EFICACIA DIAGNÓSTICA DEL CRIBADO PRENATAL DEL PRIMER TRIMESTRE REALIZADO EN EL HOSPITAL INFANTA SOFÍA

S. García-Valdecasas Gayo, A. Sánchez Bernardo, E. Márquez Lietor, L. de Miguel Santos y A.M. Ballesta

Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid. España.

Introducción: Se han desarrollado diferentes estrategias para seleccionar el grupo de gestantes con mayor riesgo de portar un feto con alguna alteración cromosómica. Gracias a la introducción de la medida de la translucencia nucal (TN) y de los nuevos marcadores bioquímicos (PAPP-A y beta-HCG), alrededor del año 2000 aparecieron las primeras publicaciones del cribado combinado del primer trimestre, que mejoraban la tasa de detección y reducían el número de falsos positivos respecto al cribado del 2º trimestre.

Objetivos: Estudiar el impacto de la introducción del cribado combinado en el primer trimestre de gestación en nuestro hospital.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de la población gestante que acudió al Hospital Infanta Sofía desde julio del 2009 a septiembre del 2010, realizándose en este período 3.013 cribados. La media de edad de dicha población fue de 33 años y el 38% eran mayores de 35 años. Se ha estudiado el impacto de la utilización del cribado del 1º trimestre mediante el estudio de la eficacia diagnóstica, a través de la sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidad positivo y cociente de probabilidad negativo, así como el porcentaje de falsos positivos y de falsos negativos. El punto de corte a partir del cual se considera el cribado como positivo fue de 1/270.

Resultados: De los 3.013 cribados realizados, resultaron patológicos 107 (3,5%), de los cuales 17 fueron verdaderos positivos y se obtuvo 1 falso negativo. Se perdieron 10 pacientes por traslado a otro hospital (9%). En cuanto a los resultados obtenidos, destaca una elevada eficacia diagnóstica, a través de una elevada sensibilidad y especificidad, así como un elevado cociente de probabilidad positivo y un bajo cociente de probabilidad negativo. También cabe destacar una baja tasa, tanto de falsos positivos como de falsos negativos.

Estudio estadístico

Sensibilidad	94%
Especificidad	97%
Cociente de probabilidad positivo	31
Cociente de probabilidad negativo	0,06
Tasa falsos positivos	2,7%
Tasa falsos negativos	5%

Conclusiones: La introducción en el laboratorio del cribado combinado del primer trimestre ha permitido aumentar la tasa de detección de alteraciones cromosómicas (> 90%) y disminuir la tasa de falsos positivos (2-3%), lo que permite disminuir los procedimientos invasivos reduciendo, por lo tanto, el coste y las complicaciones derivadas de dichas técnicas invasivas.

0320. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL CRIBADO PRENATAL COMBINADO EN EL ÁREA HOSPITALARIA DE HUELVA

P. Márquez Ronchel, F. Barrero Alor y J.L. Fernández de Liger Serrano

Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

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 en el primer trimestre de la gestación.

Material y métodos: Se estudiaron un total de 2101 pacientes de enero a diciembre de 2010. Se determinaron los parámetros bioquímicos hCG libre y PAPP-A mediante quimioluminiscencia (IMMULITE 2000, 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: De las 2.101 gestantes estudiadas, 31 mostraron un riesgo elevado, de los cuales 5 fueron verdaderos positivos (VP) y 26 falsos positivos (FP). 2.069 fueron verdaderos negativos (VN) y 1 falso negativo (FN). La aplicación de cribado combinado ha dado como resultado sensibilidad del 83,30%, con una tasa de falsos positivos del 1,24%; la especificidad fue del 98,75%; la tasa de falsos negativos fue de 16,66%; el VPP 16,12% y VPN 99,95%.

Conclusiones: Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a la mayoría de los publicados en la bibliografía. Por tanto, la aplicación del cribado combinado es una herramienta eficaz que permite seleccionar a las gestantes con un riesgo elevado > 1/270 de portar un feto con cromosomopatía con una sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo elevados. Su realización permite una reducción del número de pruebas invasivas (amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales) y con ello de pérdidas fetales.

0321. RESULTADOS DE CAMPAÑA DE SUPLEMENTACIÓN DE YODO EN GESTANTES DE LA SIERRA DE HUELVA-ANDÉVALO

T. Arrobas Velilla^a, C. González Rodríguez^a, R. Domínguez^b, A. Barco Sánchez^a, R. Albusac Aguilar^c, M.A. Castaño^c y F. Fabiani Romero^a

^aHospital Virgen Macarena. Sevilla. España. ^bHospital Virgen del Rocío. Sevilla. España. ^cHospital Río Tinto. Huelva. España.

Introducción: El yodo es un oligoelemento esencial para debido a que a que la ingesta de yodo en los alimentos es limitada y depende de su origen y procesamiento. Las necesidades de yodo varían a lo largo de la vida, siendo especialmente importante durante la infancia, donde las principales consecuencias de la deficiencia de yodo se observan en el desarrollo mental en los recién nacidos. Por otra parte, durante el embarazo y la lactancia estos requerimientos aumentan hasta 250 mg/día. Según la Organización Mundial de la Salud, la determinación de TSH en el cribado del recién nacido se puede utilizar para evaluar la deficiencia nutricional de yodo.

Objetivos: Evaluar el estado nutricional de yodo en el distrito sanitario Huelva-Andévalo y la intensificación de los requerimientos de yodo hasta 250 mg/día en gestantes con alimentos ricos en yodo o suplementos de yodo.

Pacientes y métodos: Este estudio se llevó a cabo conjuntamente por la Unidad de Hipotiroidismo Congénito de la UGC de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla), la unidad de Ginecología y la Unidad de Análisis Clínicos del hospital de Río Tinto (Huelva) durante 5 años. En un estudio previo realizado por nuestro grupo en las provincias de Sevilla, Huelva y Córdoba entre los años 2006-2007 (24 meses) se identificó un área de deficiencia de yodo en la provincia de Huelva, en el Distrito Sanitario Sierra de Huelva-Andévalo a través de la determinación de TSH neonatal. La TSH neonatal se determinó por fluorimetría a tiempo discriminado en el analizador AutoDELFIA (Perkin Elmer, MA, EEUU) con muestras de sangre seca en papel filtro. Durante el año 2008 a marzo de 2009 (13 meses) se realiza un trabajo con el fin de intensificar los requerimientos de yodo en este ámbito.

Estudio previo

	TSH ≥ 10 mU/L	TSH ≥ 20 mU/L	TSH < 10 mU/L	Total
Año 2006				
N	244	43	224	491
%	49,69%	19,19%	31,12%	100%
Año 2007				
N	255	35	307	597
%	42,71%	5,86%	48,57%	100%

Período de intensificación de la campaña

	TSH ≥ 10 mU/L	TSH ≥ 20 mU/L	TSH < 10 mU/L	Total
Año 2008				
N	76	8	810	894
%	8,5%	0,89%	90,60%	100%
Enero-marzo 2009				
N	6	1	90	97
%	6,18%	1,03%	92,78%	100%

Después de la campaña de suplementación de yodo.

	TSH ≥ 10 mU/L	TSH ≥ 20 mU/L	TSH < 10 mU/L	Total
Abril-diciembre 2009				
N	20	3	421	444
%	4,5%	0,67%	94,83%	100%
Enero-octubre 2010				
N	23	1	448	472
%	4,87%	0,21%	94,92%	100%

Después de 18 meses, hacemos una valoración y evaluación de los valores de TSH neonatal.

Resultados: Se muestran en las tablas en página anterior.

Conclusiones: Los valores de TSH ≥ 10 mU/L y TSH ≥ 20 mU/L realmente presentan un decremento tras la campaña de intensificación de las necesidades de yodo al 40% y 20% respectivamente, y aumentó el porcentaje de niños con TSH < 10 mU/L más del 50%. Nuestra intervención en este ámbito muestra resultados muy alentadores e importantes para la salud de estos niños.

0322. EVALUACIÓN DE UN PROGRAMA DE CRIBADO PRENATAL DE PRIMER TRIMESTRE PARA DETECCIÓN DE ANEUPLOIDÍAS

S. Medina Jounnys, M.L. Martínez-Triguero, A. Alba Redondo, F. Sánchez-Fragoso, I. Ejarque Doménech y B. Laiz Marro

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

Introducción: El diagnóstico prenatal de aneuploidías y defectos del tubo neural está contemplado en la Comunidad Valenciana dentro de los programas de salud materno-infantil. Alrededor del 3% de los nacidos vivos presentan alguna anomalía y dentro de ellos la trisomía 21 representa la alteración hereditaria más frecuente, habiendo aumentado su prevalencia en la actualidad a causa del incremento en la edad de las gestantes. En la actualidad se recomienda la realización de un cribado que combine técnicas ecográficas y bioquímicas añadidas a la edad gestacional y realizadas en primer trimestre ya que presenta la ventaja de un diagnóstico más precoz. En nuestro hospital se utiliza el cribado combinado del primer trimestre utilizando como marcador ecográfico la translucencia nuchal y como marcadores bioquímicos la beta HCG libre y la PAPP-A. El modelo estadístico que utilizamos para el cálculo del riesgo es el PRISCA V 4.0.15.9, con un control de calidad externo UK NEQAS. Trabajamos con nuestras propias medianas para cada semana de gestación y para cada marcador y con MoM corregidos según los distintos parámetros. El cut-off seleccionado es 1/270.

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio es determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos para el diagnóstico prenatal de la trisomía 21 mediante el cribado combinado del primer trimestre en una muestra de gestantes que acudieron desde enero a diciembre de 2009.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo con 4.392 pacientes gestantes durante 2009, que fueron sometidas a las pruebas combinadas del primer trimestre, bioquímicas (BHCG libre y PAPP-A realizadas por quimioluminiscencia (IMMULITE® 2000 Siemens AG) y ecográficas (translucencia nuchal) realizadas por ecografistas nivel ecográfico SEGO N III. Los datos clínicos fueron recogidos por medio de historia clínica y encuesta telefónica.

Resultados: La edad de la población > 35 años fue de un 26% con una mediana de 31 años. La sensibilidad fue de 0,88% con una especificidad de 97,3% y con 0,4% de V.P. La mediana de edad fue 31,01 años, 26% mayores de 35 años. Del total de gestantes para diagnóstico prenatal, 4.392, 136 fueron positivas (3%), a las cuales se les aconsejó procedimiento invasivo. 31 de ellas rehusaron hacerse más estudios, y del resto de pacientes, en 17 (16%) se practicó biopsia corial y en 88 (84%) se practicó amniocentesis. Encontramos 2,7% de falsos positivos (sanos con respecto al total) y 0,4% verdaderos positivos. La sensibilidad fue del 88% y la especificidad del 97,3%. El VPP fue del 11%. Se diagnosticaron 11 trisomía 21, 4 trisomía 18 y 1 trisomía 13.

Conclusiones: 1. El test combinado de primer trimestre permite seleccionar a las gestantes con riesgo mayor de 1/270 e identificar al feto portador de cromosomopatía con una sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo elevados. 2. En el estudio retrospectivo realizado en nuestro hospital hemos concluido que los falsos positivos fueron de 2,7%, mejorando los valores recomendados por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia del 5%.

0323. VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE ANTIOXIDANTES ENZIMÁTICOS EN PACIENTES FENILKETONÚRICOS BAJO TRATAMIENTO DIETÉTICO

C. Carral Sutil^a, J. Bobillo Lobato^a, J.D. Santotoribio Camacho^b, C. Delgado Pecellín^a, L.M. Jiménez Jiménez^a y J.M. Guerrero Montávez^a

^aHospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^bCentrolab. Sevilla. España.

Introducción: La fenilketonuria (PKU) es un error congénito del metabolismo en el cual existe un aumento persistente de la concentración plasmática de fenilalanina (Phe). El tratamiento consiste en una dieta restrictiva en Phe. Se han relacionado diversas alteraciones del sistema antioxidante con errores congénitos del metabolismo, especialmente en enfermedades crónicas con tratamientos dietéticos de por vida. Dado que muchas de las sustancias antioxidantes provienen de la dieta, los pacientes PKU podrían ser un grupo susceptible de padecer diferentes deficiencias dietéticas de antioxidantes.

Objetivos: Comparar los niveles de la actividad de los antioxidantes enzimáticos de la vía del glutatión: glutatión peroxidasa (GPx) y glutatión reductasa (GRx) de los PKU en relación al grupo control sano.

Material y métodos: Se estudiaron 42 PKU que cumplían los criterios de inclusión, y se compararon con el grupo control sano formado por 30 individuos. Los niveles de Phe se han medido mediante técnica fluorimétrica. La actividad de la GPx y GRx se midió en el lisado eritrocitario mediante espectrometría enzimática. Para el análisis estadístico se empleó el programa estadístico SPSS v.16.0. Se empleó el test no paramétrico U de Mann Whitney para comparar la actividad de la GPx y GRx de los PKU en relación al grupo control.

Resultados: Al cuantificar la actividad enzimática de las enzimas implicadas en la vía del glutatión encontramos que el valor medio de la actividad de la GPx está disminuida en el grupo PKU (media \pm desviación estándar: $49,02 \pm 20,57$ U/gHb) respecto al grupo control (media \pm desviación estándar: $57,98 \pm 17,88$ U/gHb) mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,01$). El valor medio de la actividad de la GRx está más elevada en el grupo PKU (media \pm desviación estándar: $6.650,17 \pm 1.765,77$ mU/gHb) en relación al grupo control (media \pm desviación estándar: $5.866 \pm 1.622,58$ mU/gHb) mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,006$).

Conclusiones: La actividad de la GPx se correlaciona bien con los niveles de selenio plasmáticos (cofactor de la enzima GPx). El selenio normalmente es consumido formando parte de las proteínas, por lo que los niños con dietas con bajo nivel de estas tienen un alto riesgo de desarrollar un déficit de este. Nuestros pacientes toman fórmulas suplementadas en selenio por lo que habría que plantearse si la suplementación podría no ser efectiva. La actividad aumentada de la GRx puede explicarse por un aumento de su actividad para evitar el efecto tóxico producido por un aumento de los niveles de GSSG (glutatión oxidado) en los pacientes PKU.

0324. RELACIÓN ENTRE EL CONTROL METABÓLICO DE FENILKETONÚRICOS Y ACTIVIDAD DE LA GLUTATIÓN PEROXIDASA Y CATALASA

C. Carral Sutil^a, J.D. Santotoribio Camacho^b, J. Bobillo Lobato^a, C. Delgado Pecellín^a, L.M. Jiménez Jiménez^a y J.M. Guerrero Montávez^a

^aHospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^bCentrolab. Sevilla. España.

Introducción: La fenilketonuria (PKU) es el más frecuente error congénito del metabolismo de aminoácidos. Los pacientes PKU no tratados presentan retardo mental severo aunque su fisiopatología

no está totalmente establecida. En los últimos años se han observado varias alteraciones que indican que el estrés oxidativo está implicado en la fisiopatología de la enfermedad. Las defensas antioxidantes enzimáticas y no enzimáticas están disminuidas en el plasma y eritrocitos de los PKU, lo cual puede ser debido a un incremento en la producción de radicales libres o secundariamente a la privación de micronutrientes los cuales son esenciales para estas defensas antioxidantes.

Objetivo: Determinar y comparar los niveles de actividad de enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT), en función del control metabólico (Phe media \leq 6 mg/dL o Phe media $>$ 6 mg/dL) de los pacientes PKU.

Material y métodos: Se estudiaron 42 PKU andaluces. El grupo de PKU con buen control metabólico (Phe media \leq 6 mg/dL) estaba formado por 11 pacientes, el grupo de PKU con mal control metabólico (Phe media $>$ 6 mg/dL) estaba formado por 26 pacientes. Los niveles de Phe se han medido mediante técnica fluorimétrica. La actividad de la GPx se realizó en el lisado eritrocitario mediante espectrometría enzimática, la actividad de la CAT se midió espectrofotométricamente. Para el análisis estadístico se empleó el programa estadístico SPSS v.16.0. Se empleó el test no paramétrico U de Mann Whitney para comparar la actividad de la GPx y CAT en función de los niveles de Phe media.

Resultados: El valor medio de la actividad de la enzima antioxidante GPx, es mayor en pacientes con Phe $>$ 6 mg/dL sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,693$). El valor medio de la actividad de la CAT se encuentra elevada significativamente ($p = 0,03$) en los pacientes con buen control metabólico (Phe \leq 6 mg/dL).

Conclusiones: Hemos encontrado valores medios significativamente más altos de CAT en pacientes PKU con buen control metabólico (Phe \leq 6 mg/dL). Estos datos nos llevan a considerar que la normalización de la actividad de la CAT en pacientes PKU necesita de un buen control metabólico ya que incrementos de la Phe pueden reducir la actividad de la CAT, causando un aumento del daño oxidativo.

0325. RELACIÓN ENTRE EL ÁCIDO HOMOVANÍLICO EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

M. Molero, M. Serrano, A. Ormazábal, B. Pérez, À. García-Cazorla, M. Pineda, J. Campistol y R. Artuch

Hospital Sant Joan de Deu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

Introducción: El ácido homovanílico (HVA) es el principal catabolito de la dopamina. Valores disminuidos de HVA en líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden relacionarse con deficiencias primarias de la dopamina, pero también con alteraciones secundarias de esta vía. Hemos analizado los neurotransmisores, así como otros marcadores, en LCR de pacientes neuropediátricos. Nuestro objetivo fue estudiar la asociación entre los valores del HVA en LCR y otros aminas biógenas con distintas enfermedades neurológicas.

Material y métodos: Se seleccionaron un total de 1.386 muestras de LCR, donde la mayoría no tenían un diagnóstico neurológico confirmado en el día de punción. Todas las muestras se analizaron al laboratorio del Hospital Sant Joan de Déu (HSJD), donde la mayoría procedían de este, pero también de otros hospitales del área mediterránea más próxima. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes del HSJD para determinar el diagnóstico etiológico, las alteraciones en el electroencefalograma, presencia de epilepsia, microcefalia o macrocefalia y alteraciones en la neuroimagen. La determinación del HVA se analizó por HPLC con detección electroquímica.

Resultados: Respeto a todas las muestras (1.386) se detectaron un total de 18 deficiencias primarias de la dopamina. Los valores

de HVA fueron bajos en el 16% de las muestras y altos en el 5%, respecto a los valores de referencia por edad. La incidencia de HVA bajo fue estadísticamente significativa en los pacientes más jóvenes de 1 mes de edad. Se observó una correlación negativa entre los valores de HVA y edad, y positiva con el HVA y el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y pterinas. Respeto a las muestras del HSJD (695/1.386) el análisis de HVA fue parecido a la muestra entera. Los 695 pacientes fueron divididos en los que tenían diagnóstico etiológico confirmado (253/695) y los que no (442/695). En los 253 pacientes, los valores de HVA estuvieron frecuentemente más bajos en los procesos infecciosos y encefalopatías hipóxico-isquémicas (EHI). Los valores altos del HVA fueron más relevantes en las enfermedades mitocondriales y EHI. De los 442 pacientes, la distribución del HVA fue parecida a la muestra entera. Se encontró un mayor riesgo de valores bajos de HVA en las alteraciones en la sustancia blanca, en calcificaciones y alteraciones en la migración, donde la mayoría de pacientes presentaban la ratio HVA/5-HIAA normal.

Conclusiones: En este estudio hemos detectado hasta 18 deficiencias primarias de la dopamina, sugiriendo una buena selección de los pacientes para el estudio del LCR. No obstante, los valores del HVA en estos pacientes no siempre son más bajos que los pacientes con alteraciones secundarias, dificultando el diagnóstico bioquímico. Algunas alteraciones secundarias presentan niveles de HVA alterados, entre ellas la hipoplasia pontocerebelosa, las encefalopatías hipóxico-isquémicas, enfermedades mitocondriales e infecciones en el sistema nervioso central. Las alteraciones en la sustancia blanca como único signo guía, puede predecir una alteración en la vía dopaminérgica.

0326. ESTUDIO DEL CRIBADO PRENATAL DEL 1^{ER} TRIMESTRE SEGÚN LOS FALSOS POSITIVOS

A.M. Peña Casas, M.J. Medina Corpas, A. Martínez Cañamero, M.I. Aceituno Azanstre, R. Sánchez Agesta, B. Sánchez Muñoz y M. Gassó Campos

Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén. España.

Introducción: El screening prenatal va dirigido a toda población asintomática, sin manifestación de posible afectación fetal. Aunque los criterios de la edad como punto de corte utilizados habitualmente oscilan entre los 35 y 38 años. Edad que choca con las necesidades de la población ya que la mujer tiende a tener su primer hijo con edades comprendidas entre los 30 y 40 años.

Objetivos: Evaluar el porcentaje de cribados prenatales del 1^{er} trimestre que resultaron ser falsos positivos. Agrupar esas mujeres, con resultados falsos positivos, por edades, y correlacionar la edad con la translucencia nuchal, riesgo de trisomía 21 (T21) y riesgo de trisomía 18 (T18).

Material y métodos: Es un estudio transversal en el que se evalúan datos disociados de los cribados prenatales realizados en nuestro Hospital en el periodo desde noviembre del 2010 a noviembre del 2011. Se consideró como criterio de riesgo para ofrecer amniocentesis, una estimación del riesgo combinado para la trisomía 21 \leq 1/270 y para la trisomía 18 \leq 1/100. El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS 15.0 (test de Kruskal-Wallis y test- χ^2).

Resultados: Se realizó el screening prenatal a 2.075 mujeres. En 46 casos se informó de un alto riesgo de presentar feto con aneuploidias. El 78% de los casos se sometieron a amniocentesis y el 22% rechazó la técnica. En todos los casos (46/46) se trató de resultados falsos positivos (2,2%). Hubo dos abortos de causas desconocidas. Se categorizó a las mujeres a las que se había dado un resultado falso positivo por edades (\leq 25 años, 25-30 años, 30-35 años, \geq 35 años) y se analizó la correlación, entre los diferentes grupos y los valores de translucencia nuchal, el riesgo de T21 y el riesgo de T18. Se comprobó que no existe dependencia significativa entre la edad, la trisomía 21 y la translucencia nuchal. Pero si exis-

ten diferencias significativas entre los diferentes grupos respecto al riesgo de trisomía 18 (Kruskal Wallis, $p < 0,005$). Para analizar la relación encontrada entre el riesgo de T18 y la edad, se agruparon a las mujeres en dos grupos en función a la mediana del riesgo de la T18; Grupo 1 ($<$ a la mediana 1/11.369), y Grupo 2 ($>$ a la mediana 1/11.369). Los resultados mostraron que en el grupo de mujeres de mayor edad, el porcentaje de pacientes a los que se informaba de riesgo de T18 era mayor. Esa tendencia es especialmente relevante en el grupo de mujeres con edad > 35 años, en las que el 69,6% presentaba valores inferiores a la mediana y por lo tanto mayor riesgo de tener un feto con T18.

Conclusiones: A pesar de las ventajas informativas del screening prenatal del 1^{er} trimestre, existe un alto porcentaje de resultados falsos positivos (2,2%). No existe una dependencia significativa entre la edad, el riesgo de T21 y la translucencia nuchal, sin embargo las mujeres de mayor edad tienen más probabilidad de ser informadas de un alto riesgo de T18.

0327. HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO DIAGNOSTICADO A PARTIR DE UNA MUESTRA DE MALA CALIDAD

G. Pérez Moya, R. Domínguez Gutiérrez de Ceballos, S. Sancha Llamas, V. Acosta García, J. Bobillo Lobato y J.M. Guerrero Montávez

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Introducción: El hipotiroidismo se caracteriza por una hipofunción de la glándula tiroides y por tanto de una producción insuficiente de hormonas tiroideas. Si esto ocurre durante los periodos fetal y neonatal, se pueden originar graves secuelas neurológicas, sensoriales y de desarrollo, con un daño cerebral permanente. De hecho el hipotiroidismo congénito es la causa más frecuente y tratable de retraso mental. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo normal del sistema nervioso central. La dificultad en el diagnóstico clínico y la importancia de efectuar un tratamiento correcto y precoz antes del primer trimestre de vida para lograr un coeficiente intelectual adecuado, ha llevado a desarrollar los programas de detección precoz de hipotiroidismo congénito. Canadá, fue la primera en realizar el Programa de Detección Precoz de Hipotiroidismo. La medición de tirotrópina (TSH) fue adoptada en Europa como parámetro de elección en el cribado neonatal de hipotiroidismo congénito. En España se instaura el año 1979. La muestra empleada en los programas de cribado neonatal es sangre capilar obtenida por punción del talón del recién nacido. Los métodos basados en muestras de sangre seca requieren una obtención, manipulación y transporte adecuados. El documento LA4-A5 del Clinical and Laboratory Standards Institute describen de manera exhaustiva la técnica de toma de muestra.

Objetivos: Presentamos un caso de hipotiroidismo congénito diagnosticado precozmente a partir de una muestra de sangre seca considerada de mala calidad.

Material y métodos: En nuestro laboratorio utilizamos el sistema automático de inmunoensayo AutoDELPHIA para la determinación cuantitativa de la hormona estimuladora del tiroides (TSH). Las muestras de sangre deben tomarse mediante una punción en el talón y colocarse directamente en el papel de filtro. Se debe colocar una gota grande de sangre y, en un solo paso, dejar que se absorba una cantidad de sangre suficiente como para llenar completamente el círculo preimpreso en el papel de filtro. La sangre tiene que penetrar e impregnar el papel de filtro por ambos lados. No se deben colocar varias gotas sucesivas en el círculo porque ocasionaría la formación de capas. El no cumplimiento de estas condiciones puede llevar a una alteración en los resultados de TSH. Así, cuando se reciben muestras de mala calidad, se debe solicitar una nueva muestra para evitar errores.

En nuestro laboratorio procesamos todas las muestras recibidas, incluidas las de mala calidad.

Gracias a esto, detectamos un caso de hipotiroidismo congénito, en un neonato que se encontraba en estado muy grave, pudiéndose iniciar el tratamiento sustitutivo con levotiroxina de manera precoz. Los valores de TSH medidos fueron de 107 $\mu\text{U/l}$ (normal: < 10) y de T4 libre 0,00. Los valores de TSH en suero eran de 870 $\mu\text{U/ml}$ (0,4-4). El no procesamiento de la muestra hubiera supuesto una demora del diagnóstico que podrían incluso haber ocasionado la muerte del niño por coma hipotiroideo.

Conclusiones: El procesamiento de las muestras de mala calidad debía considerarse en todos los laboratorios donde se lleven a cabo programas de cribado neonatal, debiendo confirmar el resultado en todos los casos.

0328. EVALUACIÓN DEL PROGRAMA DE CRIBADO DE PRIMER TRIMESTRE EN LA COMUNIDAD ARAGONESA

J.P. Bocos Terraz, D. Lerma Puertas, J.L. Bancalero Flores, E. Bocos Terraz, D. Boj Carceller y S. Izquierdo Álvarez

Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España.

Introducción: El diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas (síndrome de Down, Patau, Tr 18 y otras) solo se puede realizar con un cariotipo de células fetales obtenidas mediante procedimientos invasivos. Dichos procedimientos conllevan la invasión del medio fetal con riesgo de pérdida fetal secundaria a la técnica. Actualmente por cambios socio-demográficos, y económico-educativos la tasa de natalidad y el porcentaje de maternidad después de los 34 años ha aumentado, con el consecuente aumento de cromosopatías asociadas a una mayor edad en la gestante, lo que hace necesario la aplicación de un programa de Cribado prenatal basado en procedimientos no invasivos. Para mayor efectividad de estos programas se hace asimismo necesario evaluarlos, cuando se aplican en un contexto poblacional determinado.

Objetivos: Evaluar la aplicación de un programa de cribado prenatal de 1^{er} trimestre y conocer las características de población donde se está aplicando. Conocer el porcentaje y la identidad de trisomías detectadas.

Material y métodos: Se estudiaron un total de 1495 gestantes durante el periodo comprendido entre Septiembre de 2010 hasta Marzo de 2011. Se determinaron los parámetros bioquímicos BHCG-libre y PAPPa mediante la técnica de quimioluminiscencia (Immuli-te 2000, Siemens). La edad gestacional se confirmó ecográficamente. La estimación del riesgo de aneuploidías se realizó mediante el programa informático "Prenatal Risk Calculation Assessment". El cálculo de los múltiplos de la mediana (MoM) de los dos marcadores bioquímicos se obtuvo a partir de la línea de regresión obtenida con las medianas de nuestro laboratorio, para cada semana de gestación y se establecieron los intervalos: (8 a 9 semanas), (10 a 11 semanas) y (12 a 13) y 2 casos de 14 y 15 semanas que se excluyeron). Los MoM se corrigieron para las características propias de cada gestante (raza, consumo de tabaco, peso, diabetes insulino-dependiente).

Resultados: La edad media de las gestantes de edades entre 16 a 45 años fue de $32,0 \pm 5,0$ años; el 35,45% era > 35 años. Los resultados de cribados con riesgo positivo (53) significaron un 3,545% aproximadamente. 335 (22,41%) gestantes eran fumadoras, 49 (3,28%) eran gestaciones por FIV, el 91,81% eran de raza caucásica, 1,73% (asiática) y 6,46% (africana). La patología encontrada fue: 1 varón con sd. de Patau, 1 varón con sd. de Edwards, 2, varón y mujer con sd. de Down y 1 mosaicismo (mujer con cromosoma 20 extra). El resto de cribados positivos correspondieron a neonatos normales. En los neonatos con riesgo positivo pero sin anomalías cromosómicas encontramos la siguiente patología materna: diabetes gestacionales, hipo e hipertiroidismos, y malformación de Arnold Chiari tipo I.

Conclusiones: La patología encontrada nos hace ver la importancia de la implantación de este cribado, además de evitar prue-

bas invasivas con riesgo fetal. Hubo peticiones de cribado para el primer trimestre en gestantes con edad gestacional superior a la 13 semana, por lo que pensamos que nunca se debe abandonar el cribado gestacional para el segundo trimestre, incluyendo que los defectos de tubo neural se detectan con la determinación de AFP en dicho trimestre.

0329. REPERCUSIÓN DE LA DIETA Y EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SOBRE LOS NIVELES DE SELENIO EN NIÑOS AFECTOS DE FENILCETONURIA

S. de Miguel García, M.R. Gracia Matilla, S. Perea Tenza, S. Jordana Vilanova, Y. González Irazábal y M.L. Calvo Ruata

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Introducción: La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad metabólica hereditaria causada una alteración de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) o de su cofactor, la tetrahidrobiopterina (BH4). El déficit enzimático impide la conversión de fenilalanina (Phe) en tirosina produciendo un aumento de los niveles de Phe hasta alcanzar niveles tóxicos para el SNC. Aunque el tratamiento dietético precoz es efectivo y necesario, la dieta, presenta una serie de limitaciones. Las dietas restringidas pueden ocasionar una disminución de Selenio (Se), importante nutriente esencial que juega un papel indispensable como defensa antioxidante de las células y estimulante del sistema inmunológico. La aproximación terapéutica más efectiva se basa en el empleo de tetrahidrobiopterina, que actúa potenciando la actividad de la enzima defectuosa, reduciendo los niveles de Phe en sangre y aumentando la tolerancia a esta en la dieta. En muchos pacientes tratados será posible una liberalización parcial o total de la dieta y por lo tanto un mejor control clínico y nutricional.

Objetivos: Comparar la influencia del tratamiento dietético y farmacológico sobre los niveles del Selenio en pacientes fenilcetonúricos.

Material y métodos: Diseño de un estudio transversal retrospectivo. El Selenio fue medido en muestras de plasma de 47 pacientes PKU en seguimiento por parte de la unidad de metabolismo del Hospital Universitario Miguel Servet. Determinación de selenio mediante espectrometría de absorción atómica con atomización electrotrémica (ETAAS) en tubo de grafito ZENIT600 (Analytikjena) con plataforma de L'vov y corrección de fondo por efecto Zeeman con software WIN AAS.

Resultados: Las concentraciones de Se en plasma fueron $88,64 \pm 13,01$ (DE) $\mu\text{g/L}$ para el grupo control, mientras que fueron de $61,80 \pm 13,59$ (DE) $\mu\text{g/L}$ para el grupo de pacientes PKU y $80,18 \pm 15,42$ (DE) $\mu\text{g/L}$ para el grupo de pacientes PKU tratados con BH4. Los niños afectados de PKU presentan valores más bajos de Se, en promedio $26,84 \mu\text{g/L}$ más bajos que la población general (IC95% 20,3 a 33,4). En tratados el promedio es de $8,45 \mu\text{g/L}$ más bajos que la población general (IC95% 1,48 a 15,43). El tratamiento con BH4 ha permitido al 43,75% de nuestros pacientes liberalizarse de la dura dieta, tratándose únicamente farmacológicamente. Tras someter a los pacientes al tratamiento, el Se aumentó pasando de $64,67 \pm 13,78$ (DE) $\mu\text{g/L}$ en no tratados a $77,05 \pm 15,47$ (DE) $\mu\text{g/L}$. El cambio medio es de $12,38 \mu\text{g/L}$ (IC95% 10,21 a 14,54). Los niños sometidos a una dieta restrictiva como complemento al tratamiento farmacológico presentan valores más bajos de Se, en promedio $18,17 \mu\text{g/L}$ más bajos que los niveles en niños liberalizados de la dieta (IC95% 7,27 a 29,08).

Conclusiones: Pese a la disminución general de Se en todos los pacientes PKU respecto a la población general, en los pacientes sometidos al tratamiento las concentraciones de Se aumentan situándose en cifras más aceptables gracias a la posibilidad de liberalización de la dieta que este proporciona. A pesar de esto es aconsejable una mejor suplementación como prevención de posibles patologías. Sería aconsejable una monitorización de selenio

para mayor control del estado nutricional y metabólico y evitar posibles desórdenes fisiopatológicos.

0330. RENDIMIENTO DEL PROGRAMA DE CRIBADO PRENATAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANT JOAN

M. Gutiérrez, M. López-Garrigós, J. Lugo y M. Salinas

Hospital Universitario San Juan de Alicante. España.

Introducción: De todos es conocida la gran mejora que ha supuesto, en los Programas de Cribado Prenatal de Síndrome de Down, la introducción del combinado de primer trimestre. La utilización de datos ecográficos, como la translucencia nuchal, y la menor influencia de la edad de la gestante en el cálculo del riesgo han dado lugar a una notable disminución del número de falsos positivos.

Objetivos: Analizar los resultados del Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down del Hospital Universitario de Sant Joan (HUSJ) desde el año 2007 hasta 2010.

Material y métodos: Estudio retrospectivo del número de cribados prenatales realizados en nuestro Hospital. Las variables que se recogen son: número de cribados realizados (tanto de primer como de segundo trimestre); número de cribados positivos que se han informado, y de estos últimos aquellos que se han confirmado mediante el cariotipo. De esta forma, se calcula el porcentaje de positivos informados así como el valor predictivo positivo (VPP) del cribado, es decir el número de positivos que se confirman por cariotipo respecto al número de positivos que se informaron.

Resultados: La edad media de las gestantes fue 30,8 años y la desviación estándar 5,5, el 19,5% tenía una edad superior a los 35 años. El punto de corte de riesgo positivo se considera 1/270. En la tabla 1 se puede observar como la actividad del Programa de Cribado Prenatal ha aumentado a lo largo del periodo y como el porcentaje de positivos que se informa ha ido disminuyendo a medida que predomina el cribado combinado de primer trimestre desde 6,23% en el año 2007 al 2,94% en el año 2010. En la tabla 2, podemos observar el rendimiento del Programa. Con respecto al VPP, hemos pasado de confirmar un caso de cada 37 resultados informados como positivos en el año 2007 a confirmar un caso de cada 12,6 resultados positivos informados. En todo el periodo del estudio, no se ha informado de ningún resultado falso negativo.

Conclusiones: La introducción del cribado combinado de primer trimestre ha reducido aproximadamente a la mitad el número de amniocentesis realizadas por esta indicación. En la actualidad, en nuestro hospital, de cada 12 resultados positivos uno de ellos se confirma. El rendimiento del programa de cribado ha mejorado a lo largo del periodo de estudio, disminuyendo mucho el número de falsos positivos.

0331. NUEVOS CASOS DE ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL X DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET MEDIANTE CROMATOGRAFÍA DE GASES DE ÁCIDOS GRASOS DE CADENA MUY LARGA

S. Jordana Vilanova, G. Hernández de Abajo, C. Iñigo Lanuza, C. Velázquez Belsué, M.L. Calvo Ruata y Á. García de Jalón Comet

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Introducción: La adrenoleucodistrofia ligada al X (ADL-X) es una enfermedad genética de graves consecuencias y de diagnóstico in-

Tabla 1. Actividad del Programa de Cribado Prenatal en el periodo del estudio

	Año 2007		Año 2008		Año 2009		Año 2010	
	1T	2T	1T	2T	1T	2T	1T	2T
Actividad	-	1.525	1.010	810	1.978	265	2.189	152
Actividad total	1.525	1.820	2.243	2.341				
Resultados positivos informados (%)	6,23	3,79	3,6	2,94				

1T: Cribado prenatal combinado de primer trimestre. 2T: Cribado prenatal de segundo trimestre.

Tabla 2. Rendimiento del Programa de Cribado Prenatal en el HUSJ

	Año 2007	Año 2008	Año 2009	Año 2010
Resultados positivos informados	74	42	47	38
Resultados positivos confirmados por cariotipo	2	1	4	3
Valor predictivo positivo	1/37	1/42	1/12	1/12,6

cierto. Desde el año 1998 en el servicio de Bioquímica del Hospital Universitario Miguel Servet se realiza el análisis de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) por cromatografía de gases, con resultados positivos contrastados con centros de referencia. A partir del año 2007 se ha protocolizado el estudio analizándose todos aquellos casos que presentan alteraciones neurológicas sugestivas de enfermedad peroxisomal.

Objetivos: Demostrar que a pesar de ser una técnica que lleva implantada más de 15 años, la determinación de AGCML mediante cromatografía de gases sigue siendo un método fiable en el diagnóstico de ADL-X.

Material y métodos: Se ha realizado la determinación de AGCML mediante cromatografía de gases a más de 500 niños remitidos por la unidad de neuropediatría del Hospital Infantil Miguel Servet con objeto de descartar enfermedades peroxisomales entre otras enfermedades metabólicas de carácter genético. A partir de una muestra de 3 ml de sangre heparinizada, se extraen los lípidos del plasma por el método de Folch modificado, se metila con ácido sulfúrico/metanol y se obtienen los esteres metílicos de todas las fracciones lipídicas, que se inyecta en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 6890. Con esta técnica se identifican 24 ácidos grasos de 12 a 26 átomos de carbono, por el tiempo de retención y comparación con sus correspondientes estándares. Se obtiene el cálculo porcentual y los índices C24:0/C22:0 y C26:0/C22:0.

Resultados: Entre los más de 500 niños analizados se encontraron cuatro con una ratio C24:0/C22:0 superior a 1,6 por tanto positiva para enfermedad peroxisomal en los que además se demostró insuficiencia suprarrenal. El resto no superó la ratio 1,2. En el primer caso el paciente tenía una ratio C24:0/C22:0 = 1,69 y unos valores de cortisol basal de 0,9 µg/dL y de ACTH de 12,5 pg/mL, el paciente falleció mientras que su hermano con una ratio C24:0/C22:0 = 0,91 resultó no afecto. En el segundo caso el paciente presentaba una ratio C24:0/C22:0 de 1,84 y unos valores de cortisol basal de 5,3 µg/dL y de ACTH de 1.968 pg/mL, a este paciente se le han realizado dos trasplantes de médula ósea en Minnesota. El tercer y cuarto caso resultaron ser hermanos, el mayor presentaba sintomatología neurológica y presentó una ratio 24:0/22:0 = 1,77 y unos valores de cortisol basal de 3,13 µg/dL y de ACTH de 967 pg/mL, el pequeño pese a no tener sintomatología neurológica presentaba una ratio C24:0/C22:0 = 1,84 y cortisol basal de 10,8 µg/dL y de ACTH de 528 pg/m, se le realizó un trasplante que terminó rechazando y está a la espera de un nuevo trasplante. Los cuatro casos fueron remitidos para su estudio al Instituto de Bioquímica Clínica de Barcelona que confirmó el diagnóstico de ALD-X.

Conclusiones: La cromatografía de gases de AGCML es un método fiable y nos permite disponer en nuestro hospital los resultados en un periodo inferior a 15 días.

0332. CRIBADO DE ANEUPLOIDÍAS EN EL PRIMER TRIMESTRE. REVISIÓN DE LA ACTIVIDAD 2008-2010

A. Poyatos Andújar, J. Mora Vallengano, S. Bueno Ortiz, D. Macía Trives, R. Sánchez Navarro y T. de Haro Muñoz

Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Introducción: El cribado mediante marcadores bioquímicos y ecográfico en el primer trimestre de gestación se ha demostrado como un método eficaz para la detección de anomalías congénitas. Incluye la realización de una prueba invasiva en aquellos casos en los que el riesgo está incrementado. La confirmación diagnóstica se realiza por cariotipo de vellosidad corial o de líquido amniótico según el periodo de gestación. En nuestro centro, tenemos implantado desde junio de 2008 la realización de un test rápido por medio de QF-PCR para la detección de marcadores cromosómicos de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y.

Objetivos: Revisión de la eficacia del programa de cribado prenatal del primer trimestre mediante detección molecular de marcadores cromosómicos por QF-PCR como método de detección de aneuploidías en nuestro medio en el periodo junio de 2008 a diciembre de 2010.

Material y métodos: Evaluación de todos los resultados de cribado prenatal bioquímico y ecográfico de primer trimestre y de QF-PCR realizados en el periodo de estudio y revisión de historias clínicas para confirmar el diagnóstico molecular con el resultado de la gestación. Las pruebas bioquímicas PAPP-A y beta HCG libre se realizaron con un equipo Immulite 2000 (Siemens) siguiendo protocolos del fabricante. La estimación de riesgo se ha efectuado con el programa Astraia de la Fetal Medicine Foundation. Los valores de múltiplos de la mediana de las pruebas bioquímicas (MoMs) se obtuvieron con el programa PRISCA v 4.0 (Siemens). Las determinaciones de QF-PCR se realizaron desde junio de 2008 a agosto de 2010 con el kit Chromoquant (Cibergene AB, Suecia) y de septiembre de 2010 a diciembre 2010 con el Devyser Compact QF-PCR (Devyser AB, Suecia). Los productos de PCR se analizaron con un equipo ABI 310 (Applied Biosystem) mediante electroforesis capilar y detección de fluorescencia. Los cálculos de áreas de los picos identificados se analizaron con el programa Excel (Microsoft) para establecer los ratios de los marcadores identificados.

Año	Cribados Trim 1	Pruebas invasivas (%)
2008*	1.927	7,4%
2009	3.248	5,8%
2010	3.355	5,5%

* Desde junio de 2008

Estudios de aneuploidías por QF-PCR

Año	Estudios QF-PCR	Resultado normal	Resultado no concluyente	Resultado patológico	% patológicos
2008*	142	83,10%	11	12	8,45%
2009	190	82,11%	11	21	11,05%
2010	184	76,63%	14	29	15,76%
Total	516	418	36	62	
*Desde junio de 2008	81,01%	6,98%	12,02%		

Casos detectados dentro del período

Año	Trisomía 21		Trisomía 18		Trisomía 13		Total
2008*	9	75,0%	2	16,7%	1	8,3%	12
2009	14	66,7%	4	19,0%	3	14,3%	21
2010	19	65,5%	5	17,2%	5	17,2%	29
Total 42	67,7%	11	17,7%	9	14,5%	62	

*Desde junio de 2008.

Resultados: De un total de 516 estudios de QF-PCR para detección de aneuploidías (13,18,21,X,Y) realizados en el período de estudio se informaron como normales 418 (81%), 62 (12,02%) como patológicos y 36 (6,98%) como no concluyentes.

Conclusiones: El rendimiento diagnóstico del método QF-PCR en nuestro medio ha sido muy próximo al 93% ya que se han confirmado con los hallazgos clínicos todos los resultados patológicos detectados a nivel molecular. Consideramos que el método QF-PCR es un método muy útil para la detección de aneuploidías aportando rapidez y fiabilidad en los resultados considerados como informativos.

0333. CRIBADO PRENATAL DE CROMOSOMOPATÍAS DEL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN EN NUESTRA ÁREA. EVALUACIÓN Y RESULTADOS DESDE SU IMPLANTACIÓN

M.D.R. Jiménez Machado, M.J. Viciano Cabrerizo, P. Pinel Julián, M.C. Moncada del Águila, H. Cabrera Valido y R. Jiménez Torres

Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería. España.

Introducción: El cribado prenatal combinado permite identificar a aquellas gestantes con mayor riesgo de portar cromosomopatías fetales, fundamentalmente trisomía 21 (síndrome de Down) y 18 (síndrome de Edwards) reduciendo el número de amniocentesis realizadas, y por tanto, disminuyendo el riesgo de pérdidas fetales. La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), recomienda su implantación para todas las gestantes del territorio nacional.

Objetivos: Evaluación de los resultados del programa de cribado en el periodo comprendido entre enero 2007 y agosto 2010.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los cribados prenatales en un solo paso realizados entre enero 2007 y agosto 2010. Los valores de PAPP-A y Beta-hCG libre, medidos en suero materno entre las semanas 10+0 y 13+6, se obtuvieron mediante el analizador Delfia Express de Perkin Elmer y los datos ecográficos (TN, edad gestacional) fueron proporcionados por el servicio de Obstetricia según el protocolo establecido. El valor del riesgo estadístico del síndrome de Down y Edwards se calculó mediante el programa informático Life Cycle. Los falsos negativos

se controlan mediante el reconocimiento y posterior seguimiento de los recién nacidos por parte de la U.G.C. de Pediatría de nuestro área y la realización de cariotipos a aquellos niños sospechosos de sufrir alguna alteración cromosómica.

Resultados: Durante el periodo de estudio se han realizado 3.949 cribados. Se han detectado 14 casos de cromosomopatías: 1 síndrome de Patau, 1 síndrome de Turner, 1 síndrome de Edwards, 7 síndromes de Down, 2 inversiones (9)(p11,q13), 1 inversión (2)(p11,2q13) y 1 traslocación (2;19)(q13;p12). La tasa de falsos positivos fue de 3,7%, no hubo falsos negativos, sensibilidad del 100%, especificidad del 96%, valor predictivo positivo 8,6%, y valor predictivo negativo 100%.

Conclusiones: Los estudios de sensibilidad y especificidad realizados nos indican que el cribado prenatal del 1^{er} trimestre es un cribado de alta fiabilidad para la detección de cromosomopatías fetales.

0334. UTILIDAD DEL CRIBADO NEONATAL PARA EL HIPOTIROIDISMO Y PATOLOGÍA TIROIDEA PRESENTADA EN NEONATOS DE LA COMUNIDAD ARAGONESA

J.P. Bocos Terraz, M.I. Benedicto Lorenzo, E. Bocos Terraz, M. García Pérez, M. Moreno Vernis y A. Aznar Sauca

Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España.

Introducción: La deficiencia de yodo es la causa más frecuente de lesión cerebral y puede originar bocio, abortos, mortinatalidad, hipotiroidismo neonatal y de otros tipos, y sobre todo lesiones cerebrales fetales de diversos grados y cretinismo. El hipotiroidismo congénito es un problema importante de salud por ser la primera causa de discapacidad psíquica prevenible. Epidemiológicamente se admite un caso para cada 3.000/4.000 neonatos. Gracias a un diagnóstico precoz y a un adecuado tratamiento y seguimiento, los neonatos que padecen esta deficiencia pueden lograr un desarrollo prácticamente normal. Aunque en los últimos años se ha logrado una eficaz prevención, el cambio en la población debido a la emigración ha puesto de nuevo la necesidad de actualizar todos los protocolos de prevención que en muchos casos se tienen que extender a niños no neonatos en los que se sospecha un posible hipotiroidismo.

Objetivos: Evaluar los resultados del programa de cribado neonatal para hipotiroidismo aplicado en la Comunidad Aragonesa que nos permita un Tratamiento Médico precoz de la Patología encontrada y su seguimiento posterior.

Material y métodos: Se estudian 54.927 niños nacidos desde el 1 de enero de 2006 hasta el 9 de junio de 2011, de los que se excluyeron 1.038 (1,89%) por no corresponder a la edad de extracción de 0-4 días. Neonatos masculinos 28.222 (52,37%) y neonatos femeninos 25.667 (47,63%). Para la determinación de nTSH se utilizó el método Autodelfia automatic immunoassay system de Perkin Elmer (fluoroimmunoensayo en fase sólida técnica sándwich directa con dos anticuerpos monoclonales).

Resultados: Se encontraron 27 pacientes con patología tiroidea - Hipotiroidismos- de edades de 2 a 15 días, 14 masculinos y 13 femeninos, de diverso origen aunque pertenecientes a la Comunidad aragonesa (a destacar, asiáticos 1 latinos 5, de Países del Este 3, árabes 3). Los valores encontrados fueron de 15,3 a 204 $\mu\text{U/ml}$ con una media de 75,80 $\mu\text{U/ml}$ mediana de 32,60 $\mu\text{U/ml}$ y DE de 85,23 $\mu\text{U/ml}$. 2 hipotiroidismos fueron por agenesia tiroidea, 1 por ectopia tiroidea sublingual y 1 presentó bocio dishomogéneo. Los datos estadísticos se deben a la dispersión de los valores encontrados.

Conclusiones: El cribado neonatal para hipotiroidismos comprende también poblaciones lindantes con la comunidad aragonesa. Pese a los esfuerzos para erradicar el hipotiroidismo neonatal, y aun siendo escaso el porcentaje presentado durante más de 5 años, se deben dedicar todos los medios posibles para obtener un diagnóstico precoz que permita a todo niño afectado seguir su futuro desarrollo psicofísico normal, haciendo especial insistencia en la comunicación detallada de su significado preventivo a los nuevos grupos étnicos inmigrantes.

0335. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS PARA EVALUAR LA DISFUNCIÓN DEL PLEXO COROIDEO EN UNA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL COMO EL SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE

M. Tondo^a, M. Molero^a, I. Málaga^b, M. Serrano^a, J. Montoya^c, M.T. García-Silva^d, A. García-Cazorla^a, M. Pineda^a y R. Artuch^a

^aHospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. Barcelona.

España. ^bHospital Central de Asturias. Oviedo. España.

^cUniversidad de Zaragoza. España. ^dHospital 12 de Octubre.

Madrid. España.

Introducción: El síndrome de Kearns-Sayre (KSS) es un desorden mitocondrial neurodegenerativo y multisistémico que se presenta antes de los 20 años de edad. Como principales hallazgos bioquímicos presenta elevadas concentraciones de proteína y valores bajos de 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) en líquido cefalorraquídeo (LCR). Este hecho refleja una alteración del transporte a nivel del plexo coroideo (parte vascular del encéfalo que tiene como función producir LCR así como actuar de barrera del sistema nervioso central). Aparte, estos defectos de transporte pueden provocar que otros compuestos biológicos estén también alterados.

Objetivos: Evaluar diferentes parámetros bioquímicos capaces de detectar la disfunción del plexo coroideo en los pacientes KSS.

Material y métodos: Estudiamos LCR de 7 pacientes genéticamente diagnosticados de KSS seleccionados de entre más de 1850 muestras de LCR. Los parámetros medidos en LCR fueron proteínas totales, 5-MTHF, ácido homovanílico (HVA) y concentraciones de Selenio (Se).

Resultados: En todos los líquidos estudiados se observaron valores altos de Se (media = 5,2 $\mu\text{g/L}$; valores de referencia = 0,73-2,13) HVA (670 nmol/L; 124-362) y de proteína total (160 mg/dL; 15-40) y disminuidos de 5-MTHF (4 nmol/L; 42-81). Este patrón se detectó únicamente en los 7 pacientes KSS del total de 1850 muestras de LCR que se analizaron en nuestro laboratorio durante los últimos 6 años.

Conclusiones: Nuestros hallazgos sugieren que la aplicación de este análisis bioquímico puede permitir la temprana identificación de nuevos casos de pacientes KSS no diagnosticados. Estos metabolitos alterados parecen ser muy específicos de KSS y pueden representar un buen modelo bioquímico para evaluar la disfunción del plexo coroideo. El Se acumulado en LCR puede tener consecuencias graves como por ejemplo efectos tóxicos o un aumento del recambio de dopamina. Este último hallazgo se reflejaría en LCR con un aumento de la concentración de HVA (marcador de recambio de dopamina). La asociación entre el Se y el HVA así como sus posibles implicaciones clínicas merecen más investigaciones.

0336. EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA DIAGNÓSTICA DE LA DISTANCIA DE MAHALANOBIS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS PARÁMETROS QUE INTEGRAN EL CRIBAJE PRENATAL DEL 1º TRIMESTRE

A. Caballero Garralda y C. Aulesa Sánchez

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Introducción: La mayoría de embarazos afectados con trisomía 21 pueden ser detectados mediante el cribaje prenatal de primer trimestre, que consiste en la medida de la translucencia nuchal (TN) y la concentración de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) y proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A). Las curvas ROC, que se utilizan para evaluar la eficiencia diagnóstica de estas pruebas, requieren de programas estadísticos. K. Spencer, director del screening bioquímico en la *Fetal Medicine Foundation* (FMF), propone el parámetro estadístico Distancia de Mahalanobis, medida de distancia cuya utilidad radica en que es una forma de determinar la similitud entre dos variables aleatorias multidimensionales, para crear una escala que cuantifica la eficiencia.

Objetivos: Evaluar la eficiencia diagnóstica de la Distancia de Mahalanobis para la validación de los parámetros que integran el cribaje prenatal del 1º trimestre (β -hCG, PAPP-A y TN), comparándolo con las curvas ROC.

Material y métodos: Se utilizaron los resultados del cribaje de primer trimestre de 2440 mujeres realizados en el Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) durante el año 2010. La TN fue medida por ecografistas-ginecólogos validados por la FMF utilizando un ecógrafo Siemens Antares y la concentración de β -hCG y PAPP-A mediante el autoanalizador DelphiaXpress (Perkin Elmer). La distancia de Mahalanobis se calculó mediante la fórmula: $[(\text{media} [\text{no afectados}] - \text{media} [\text{afectos}]) / \text{desviación estándar} [\text{no afecto}]]^2$. Las curvas ROC se calcularon con el programa estadístico MedCal.

Resultados: La distancia de Mahalanobis calculada para las concentraciones de β -hCG y PAPP-A y la TN del HUVH fue de 1,82 y 0,43 y 12,41, respectivamente. El área bajo la curva (AUC) y el IC95% de las curvas ROC fue 0,721 (0,540 a 0,902) para la β -hCG, 0,699 (0,501 a 0,897) para la PAPP-A y 0,775 (0,635 a 0,915) para la TN.

Discusión: Los resultados para el HUVH sobre la Distancia de Mahalanobis muestran que la eficiencia diagnóstica para la translucencia nuchal (distancia = 12,41) es muy superior a la de los marcadores bioquímicos: β -hCG (distancia = 1,82) y PAPP-A (distancia = 0,40) que presentan una menor eficiencia diagnóstica. Estas conclusiones concuerdan con los resultados de las curvas ROC que muestran que la mayor eficiencia diagnóstica corresponde a la TN (AUC = 0,775), seguida de la β -hCG (AUC = 0,721) y PAPP-A (AUC = 0,699).

Conclusiones: La Distancia de Mahalanobis, fácil de calcular, puede ser una buena aproximación primaria para valorar la eficiencia diagnóstica de una prueba ya que sus resultados se correlacionan con las curvas ROC y no requiere disponer de complejos programas estadísticos.

0337. INFLUENCIA DEL PESO MATERNO EN LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DEL CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE

L. Albelo Manuel, C. Martínez Riaza, G.M. Varo Sánchez, M.L. González Moral, C. Andrés Fernández y L. Navarro Casado

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. España.

Introducción: El cribado combinado del primer trimestre se realiza entre las semanas 10-13⁶ de gestación e introduce en el cálculo el riesgo proporcional aportado por la edad, el marcador ecográfico translucencia nuchal, y los marcadores bioquímicos fracción de la β -coriogonadotropina humana libre (β hCGL) y la proteína A asociada al embarazo (PAPP-A). Hay diversos factores como la edad gestacional, peso materno, raza, diabetes insulino dependiente, tabaquismo, fecundación in vitro o número de fetos que afectan a la concentración sérica de los marcadores serológicos, por ello en el cálculo del riesgo se utilizan factores de corrección para ajustarlos.

Objetivos: Estudiar la influencia del peso materno diferenciando la semana gestacional en los parámetros β hCGL y PAPP-A del cribado gestacional en mujeres del área sanitaria de Albacete.

Material y métodos: Se estudiaron las gestantes durante el periodo comprendido entre enero 2007 a abril 2010, a las que se les determinó β hCGL y PAPP-A por inmunoquimioluminiscencia en el autoanalizador Immulite 2000 de Siemens®. Se excluyeron de los resultados las mujeres que presentaban diabetes, fecundación in vitro, dos fetos y tabaquismo. Los resultados bioquímicos y maternos fueron analizados en el programa PRISCA versión 4.0.15.9 de Siemens®. El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS 15.0.

Resultados: La edad media de las mujeres estudiadas ($n = 3.951$) fue de 31,3 (DE: 5,1), con un rango de 15-46 años. Los resultados de los marcadores séricos respecto a edad gestacional y peso materno se recogieron en la tabla.

Conclusiones: Se objetiva que a mayor peso materno obtenemos resultados menores de los marcadores séricos del cribado combinado debido a su dilución en la sangre materna. Como contempla la bibliografía consultada, es conveniente que cada laboratorio pueda calcular el factor que debe aplicar a cada marcador analizando los resultados de los marcadores para cada semana de gestación, agrupados en intervalos de 10 Kg.

0338. ANÁLISIS DE LOS ERRORES Y PÉRDIDAS DEL CRIBADO PRENATAL DE ANEUPLOIDÍAS EN UN MÉTODO SECUENCIAL

E. Flores Pardo, R.M. Arrese Caballo, M.M. Morales Garcés, M.J. Martínez Llopis, M.T. Pérez de Tiedra, S. Crespo Puig y J.B. Ortolá Devesa

Hospital de Denia. Alicante. España.

Introducción: En nuestro centro hemos implantado la exploración combinada en dos pasos del cribado combinado del primer

trimestre (Marcadores bioquímicos en semana 9 y translucencia nuchal en semana 12). Es conocido que este método tiene mayor rendimiento diagnóstico que cuando se realizan ambas exploraciones en la misma semana de gestación (semana 12) o después de la exploración ecográfica (semana 12-13). Pero tiene los inconvenientes de exigir una mayor capacidad organizativa entre distintos profesionales (matronas, analista y ginecólogo) y de asumir que se producen una serie de pérdidas de gestantes (abortos, errores en el cálculo de la edad gestacional, renuncias a las pruebas, etc.) desde que se realiza la exploración bioquímica hasta la ecografía. El objetivo es de este trabajo analizar los principales errores y pérdidas que dificultaban o hacían imposible la realización de la exploración combinada del primer trimestre en dos pasos en nuestro centro.

Material y métodos: Se diseñó una base de datos (Microsoft Access) para introducir los registros de todas las gestantes a las que se les solicita el cribado bioquímico. Todas las incidencias detectadas y sus posibles resultados eran registrados. Se realizó un análisis descriptivo de los datos analizados durante el periodo del último año.

Resultados: Se estudiaron 1.305 casos de los 1.028 (79%) no mostraron ninguna incidencia. Las 277 (21%) incidencias que detectamos se dividieron en 147 que originaron la anulación de la exploración (50 la fecha de extracción era incorrecta, 21 duplican la extracción, 24 la ecografía no se realiza en la fecha correcta, 12 no se realizan ecografía, 39 renuncian a la prueba y 1 muestra insuficiente) y 130 con otras incidencias (34 falta rellenar el peso, 6 falta la fecha de la última regla, 90 falta el volante). Además hubo 46 abortos antes de realizar la ecografía.

Conclusiones: Los resultados obtenidos muestran que el método elegido tiene más pérdidas que otros métodos. La mejora de sensibilidad y la disminución de falsos positivos de este método respecto a otros, hacen que incluso asumiendo estas pérdidas, sea más eficiente la elección de este método. La reducción del número de amniocentesis innecesarias compensaría ese esfuerzo extraordinario que deben realizar las áreas de Diagnóstico Biológico. Por último, la monitorización de indicadores de incidencia y pérdida de casos resulta muy útil para identificar posibles puntos de mejora en el sistema y es fundamental para valorar objetivamente cada punto del proceso.

0339. ANÁLISIS DEL INCUMPLIMIENTO DEL SCREENING PRENATAL DEL PRIMER TRIMESTRE

Á. Belmonte Cobos, M.T. Fajardo Giménez y C. Villalba Martínez

Hospital General Universitario de Elche. Alicante. España.

Introducción: Screening prenatal es la aplicación sistemática de un test combinado de aneuploidía para identificar el riesgo a presentar cromosomopatías fetales en el primer trimestre de gestación a partir de datos epidemiológicos, ecográficos y resultados bioquímicos. En el H.G.U. Elche utilizamos el método secuencial por su mayor sensibilidad. Este método combina la precocidad de

Peso(Kg)	n	Mediana				Mediana				Mediana				Mediana				Mediana			
		Peso materno				b-HCG libre				MoM b-HCG libre				PAPP-A				MoM PAPP-A			
		Edad gestacional																			
		10	11	12	13	10	11	12	13	10	11	12	13	10	11	12	13	10	11	12	13
40-49	152	48,5	47,5	48	46	124	46,5	39,5	30,6	2,9	1,6	1,4	1,2	0,8	1,4	3	3,8	0,9	1,1	1,6	1,3
50-59	1217	55	55	55,9	56	56,5	41,7	37,3	32,8	1,4	1,3	1,3	1,3	0,9	1,6	2,4	3,3	0,9	1,2	1,3	1,2
60-69	1411	65	64,3	64	63,5	48,5	37	35,7	30,4	1,3	1,2	1,3	1,2	0,8	1,4	1,9	2,9	0,9	1	1	1,1
70-79	689	74	74	74	74	41,3	36,7	30,7	25,4	1,2	1,3	1,1	1,0	0,7	1,1	1,6	2,5	0,8	0,8	0,9	0,9
80-89	295	80	83,5	83,5	83,8	33,5	25,1	26,5	19,8	0,8	0,9	1	0,8	0,5	0,9	1,3	1,8	0,6	0,7	0,7	0,6
90-99	119	94,5	93,6	93,5	92,5	13	27,8	23,8	22,6	0,3	0,9	0,8	0,9	0,5	0,9	1,2	2,3	0,5	0,6	0,6	1
> 100	62	-	106,5	107,5	104,5	-	22,2	24,9	18,1	-	0,7	0,9	0,7	-	0,7	1,2	1,1	-	0,4	0,6	0,5

las de-terminaciones bioquímicas (PAPP-A y BHCG libre) realizadas entre la semana 9 y 11 + 6, y los datos ecográficos (translucencia nuchal y CRL) hasta la 12 + 6. En 2009 ante el elevado número de estudios que no se llegaban a completar, se planteó revisar los motivos de ello, y tratar de subsanarlos. En el 2010, se vuelve a estudiar las causas de los estudios incompletos y si fue útil nuestra acción para subsanar las causas del incumplimiento del screening prenatal en 2009.

Material y métodos: De un total de 3298 screenings realizados en el 2009 y 2227 en el 2010, recopilamos 300 pacientes en el 2009 y 56 en 2010 cuyo estudio no se había completado, identificar y comparar cuáles eran los datos que nos faltaban y solicitamos colaboración a las matronas para encontrar las posibles causas.

Resultados: Los 300 screenings en el 2009 supusieron el 9.1% del total de gestantes controladas. De los 56 screenings en el 2010 supusieron el 2,5% del total de las gestantes controladas. Los datos quedan recogidos en la tabla.

Motivos de incumplimientos	2009 (n = 300)	2010 (n = 56)
Error en la edad gestacional	49,3%	34%
Aborto espontáneo	19,0%	40%
No quisieron continuar el estudio o lo realizaron en otro centro	12,6%	17%
No se realizó la extracción sanguínea	9,3%	3,5%
Faltaban datos ecográficos y/o demográficos	3,3%	2%
Realizaron una técnica invasiva (amniocentesis)	3,0%	0%
El ecografista no estaba autorizado o no firmaba la petición	2,0%	0%
La muestra recibida era incorrecta	1,5%	3,5%

Conclusiones: Entre el 2009 y 2010 en área 20 de la Comunidad Valenciana ha habido una disminución de cribados realizados de un 32% debido a la escisión de la población de dos áreas. A pesar de los problemas que acarrea la división de la población, el incumplimiento ha disminuido de 9,1% a 2,5%, y de estos, solo el 1,5% por causas preanalíticas. Por lo tanto, la política establecida por el laboratorio (charlas mensuales con las matronas, comunicación telefónica y correo) es subsanar estos motivos ha sido efectiva.

0340. CRIBADO PRENATAL DEL PRIMER TRIMESTRE EN EL ÁREA V DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS. EVALUACIÓN Y RESULTADOS DESDE SU IMPLANTACIÓN

V. García Moreira, M.I. Enguita del Toro, B. Peredo López, J. Arenas Ramírez y E. Fernández Rodríguez

Hospital de Cabueñes. Gijón. España.

Introducción: En el año 2006 se implantó en nuestra Área Sanitaria el Programa de Detección de Anomalías Cromosómicas Fetales, para el diagnóstico prenatal de los Síndromes de Down (T21) y Edwards (T18), minimizando las pruebas invasivas. Se realiza un cribado combinado bioquímico y ecográfico en el primer trimestre, cuantificando la β -hCG libre y la PAPP-A maternas en el Immulite 2000 (Siemens) y midiendo la translucencia nuchal (TN) ecográficamente. Se tienen en cuenta otros condicionantes como edad materna, raza, peso, etc. Como motor de cálculo del riesgo se emplea el software Prisca 4 (Siemens).

Objetivos: Evaluar la efectividad del programa de cribado para la detección de la T21 y otras aneuploidías, durante los primeros 4 años (periodo 2006-2010).

Resultados: Se evaluaron los resultados del Programa entre el 31/1/06 y el 31/1/10. Completaron el cribado 8.382 gestantes, 6.105 < 35 años y 2.277 > 35 años, (edad media: 31). En estos 4 años hubo 9.032 partos, por lo que la participación en el programa fue del 92,8%. El cribado bioquímico se realizó en la semana 9 en el 34%, semana 10 en el 48%, semana 11 en el 10,6% y semana 12-13 en un 5% de las gestantes, mientras que la ecografía para la TN se realizó en la semana 11 en un 22%, semana 12 un 61% y semana 13 en un 17% de los casos. El programa detectó 40 casos de cromosomopatías (T21+T18+T13), que suponen el 90,9% de los casos totales. Del sd. de Down en particular, el programa ha detectado 22 casos, el 88% de los diagnosticados en la población cribada (excluyendo embarazos gemelares: 91,3%), con una tasa de FP del 3,5%. La implantación del programa redujo el número de pruebas invasivas coincidiendo con los años 2006 en el que inició el programa de cribado y 2007 en el que se cambió el criterio de edad para pruebas invasivas a 38 años. En el periodo 31/1/02-31/1/06 se realizaron 1.406 pruebas invasivas frente a las 824 realizadas tras la implantación del programa, con lo que se reducen drásticamente el nº de amniocentesis/parto casi a la mitad, de 17,17% a 9,20%. Sin embargo la tasa de detección de T21 se elevó de un 70,8% en 2006 a un 88% actual.

Conclusiones: En el periodo estudiado, el programa alcanzó los objetivos establecidos. Se trabaja en fases óptimas del embarazo, 9,87 semanas para el cribado bioquímico y 12,3 semanas para el ecográfico, con una cobertura total del 92,8% de las gestantes. Con la implantación del programa de cribado combinado se ha logrado reducir en más de un 40% la realización de pruebas invasivas, sobre todo en > 38 años, en donde esta bajada llega a casi un 50%. La tasa de detección obtenida para T21 es de un 91,3% (feto único) con un 3,53% de FP, lo que está de acuerdo con la tasa esperada para esta estrategia, que bibliográficamente se sitúa entre el 82 y el 90%, para una tasa de FP < 5% de las gestaciones cribadas.

0341. UTILIDAD DE LOS VALORES DE PAPP-A Y FB-HCG EN LA PREDICCIÓN DE PARTO PRETÉRMINO

E.M. Rey Piñeiro, M. García García, B. Prieto García y F. Álvarez Menéndez

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

Introducción: El programa de cribado de anomalías cromosómicas fetales funciona en Asturias desde el año 2006 y ha supuesto una reducción importante de las pruebas invasivas (amniocentesis y biopsia corial) en nuestra población de gestantes. La estrategia consiste en calcular el riesgo de cromosomopatía fetal combinando la concentración sérica de la proteína A asociada al embarazo (PAPP-A) y de la fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana (fb-hCG) con la medida ecográfica de la translucencia nuchal. Dichos marcadores no están asociados únicamente a riesgo de cromosomopatías, sino que también se ha descrito valor pronóstico de complicaciones obstétricas, como el parto pretérmino o el crecimiento intrauterino retardado.

Objetivos: Analizar la relación de los marcadores bioquímicos, PAPP-A y fb-hCG, con el riesgo de parto pretérmino (< 37 semanas de gestación).

Material y métodos: Entre los años 2007 y 2009, participaron en la Unidad Multicéntrica de Cribado Combinado de Asturias 14052 gestantes con cribado completo, de las cuales se conoce el desenlace del parto en el 97% de los casos. De entre ellos, se seleccionaron retrospectivamente 13.021 gestaciones no gemelares cuyo resultado fue un recién nacido sano: 12.337 neonatos a término (95%) y 684 pretérmino (5%). Las pruebas bioquímicas se determinaron en un analizador DELFIA Xpress (Perkin Elmer) mediante fluoroinmunoensayo y los datos de las gestantes se obtuvieron del programa Lifecycle (Perkin Elmer). Las concentraciones de PAPP-A y fb-hCG fueron transformadas en múltiplos de la mediana (MoM),

corregidas con el peso materno. Los resultados se analizaron con el programa SPSS v15.0 (prueba U de Mann-Whitney, chi-cuadrado y regresión logística).

Resultados: Se compararon los MOM de las pruebas bioquímicas obtenidas en gestaciones a término vs pretérmino, estratificados en función de la edad gestacional en que se había realizado la toma de muestra. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los MOM de fB-hCG y de PAPP-A entre ambos grupos ($p < 0,05$), cuando la extracción de la muestra se había realizado antes de la semana 12 de gestación. Una selección aleatoria del 5% de las gestantes con parto a término, permitió confirmar estos resultados en una muestra poblacional de 1.316 gestantes, con tamaños muestrales similares en ambos grupos ($n = 632$ partos a término). Seleccionando valores inferiores a 0,4 MOM para PAPP-A ($n = 729$) o para fB-hCG ($n = 625$), se verificó que existía mayor proporción de partos pretérmino que a término ($p < 0,001$), resultado que concuerda con la bibliografía (Prenat Diagn. 2011;31:171-5). Ante la posibilidad de que la realización de pruebas invasivas en gestaciones de riesgo pudiera ser un factor de confusión, se analizaron por separado las gestaciones que no habían realizado dichas pruebas ($n = 11.709$), y se verificó que los resultados no variaban. El análisis de regresión logística confirmó que solo cuando las determinaciones bioquímicas se realizan antes de la semana 12 de gestación, un MOM inferior a 0.4 aporta un mayor riesgo de parto pretérmino, independientemente de que se realice una prueba invasiva.

Conclusiones: Valores bajos de PAPP-A y fB-hCG pueden indicar mayor riesgo de parto pretérmino, si su determinación se realiza antes de la semana 12 de gestación.

0342. ESTUDIO DE LA TRASLUCENCIA NUCAL Y DE LA PROTEÍNA PLASMÁTICA A ASOCIADA AL EMBARAZO EN GESTACIONES GEMELARES BICORIALES CRIBADOS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA

A. García Suquia^a, I. Martín Navas^a, J. Llabrés Salvá^a, J.M. Bauça Rosselló^a, C. Gómez Cobo^a, A. García Sánchez^b y B. Castanyer Puig^a

^aHospital Son Espases. Palma de Mallorca. España. ^bUniversitat de les Illes Balears. España.

Introducción: La incidencia de embarazos gemelares continúa aumentando en los últimos años. Más del 25% de los embarazos sometidos a técnicas de reproducción asistida (TRA) son múltiples. Se ha descrito una disminución de la translucencia nual (TN) en gemelos monocoriales no encontrada en bicoriales. En estos es posible estimar los riesgos de cada gemelo basados en la medida de la TN de ambos. La proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) aumenta a lo largo de la edad gestacional. Estudios recientes muestran una disminución de la PAPP-A en embarazos sometidos a TRA.

Objetivos: Los objetivos de este estudio son comparar la mediana de los múltiplos de mediana (Mdm) de la TN y de la PAPP-A en embarazos gemelares respecto a los embarazos únicos y valorar la mediana de los Mdm de la PAPP-A y de la TN en embarazos gemelares por TRA respecto a los embarazos gemelares naturales.

Material y métodos: Se estudian 102 gestantes con embarazo gemelar de edad media (DE) de 33 (4,42) años y 4.147 con embarazo único de edad media de 31 (5,39) años cribadas ambas entre 2009-2010 procedentes de áreas sanitarias de Mallorca. Entre los embarazos gemelares, 62 son naturales y 40 son sometidos a TRA. La PAPP-A se mide con el Inmunoanalyzer 6000 Delfia xPress (Perkin Elmer®) y la TN se mide según las recomendaciones de la Fetal Foundation Medicine. El cálculo del riesgo se calcula con el software LifeCycle® vs3.2. La edad gestacional se determinó mediante la longitud céfalo-caudal (CRL) siguiendo los criterios de Robinson HP, (1975). Para el cálculo estadístico se utilizó el programa informático SPSS vs8.0 para Windows. Al comprobar que los datos no seguían una distribución gaussiana se utiliza el test Mann-Whitney

U para comparar las medianas. La significación estadística tomada es de $p < 0,05$.

Resultados: En el 78% y 74% de los embarazos gemelares y únicos respectivamente, los marcadores fueron medidos después de la semana 12 de gestación. La tabla 1 muestra los resultados de los marcadores en embarazos gemelares respecto a los únicos y la tabla 2 los resultados de los embarazos gemelares por TRA respecto a los naturales.

Tabla 1. PAPP-A y TN en embarazos gemelares respecto a los únicos

Gestantes totales (n = 4.249)	Mediana de los Mdm	
	PAPP-A	TN
Embarazos gemelares (n = 102)	2,49	0,92
Embarazos Únicos (n = 4.147)	1,02	0,98

Tabla 2. PAPP-A y TN en embarazos gemelares sometidos a TRA respecto a los naturales

Embarazos gemelares (n = 102)	Mediana de los Mdm	
	PAPP-A	TN
Reproducción asistida (n = 40)	2,38	0,96
Naturales (n = 62)	2,51	0,89
p	0,53	0,41

Conclusiones: En los embarazos gemelares la PAPP-A es más del doble que en los únicos y superior a la descrita. Esto es probablemente debido a que la mayor parte de las embarazadas se criban entre la semana de gestación 12+0-13 + 3. La medida de la TN es óptima. No se observan diferencias en la PAPP-A y TN en los embarazos gemelares por TRA respecto a los naturales.

0343. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LA EFICACIA DE UNA ESTRATEGIA CONTINGENTE DE CRIBADO PRENATAL DE ANEUPLOIDÍAS

I. Martín Navas^a, C. Aulesa^b, J. Ramis^b, M. Reyero^a, M. Juan Clar^c, A. García Suquia^a, B. Castanyer Puig^a y J. Llabrés Salvá^a

^aHospital Son Espases. Palma de Mallorca. España. ^bHospital Vall d'Hebron. Barcelona. España. ^cHospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. España.

Introducción: La combinación de marcadores bioquímicos de primer y segundo trimestre y ecográficos mejoran la sensibilidad (S) reduciendo los falsos positivos (FP) de las estrategias de cribado. Además, el poder discriminatorio de los marcadores depende de la semana de gestación en la que se miden. Para la proteína A asociada al embarazo (PAPP-A) y la translucencia nual (TN) es el primer trimestre y para la gonadotropina coriónica (hCG) tanto libre como total, la alfafetoproteína (AFP) y el estriol libre (uE3) es el segundo trimestre.

Objetivos: Valorar la sensibilidad y los falsos positivos (FP) de una estrategia contingente considerando la medida óptima de los marcadores.

Material y métodos: La estrategia contingente consiste en valorar PAPP-A y TN en el primer trimestre y calcular el riesgo de SD con la edad materna. Si el riesgo es $\geq 1:100$, se indica riesgo positivo. Si es $< 1:1.000$, se informa negativo y no se hacen más pruebas. Si el riesgo es intermedio $1/101-1.000$ se indicarían marcadores de segundo trimestre AFP, hCG libre y uE3 y se integrarían todos los marcadores en el nuevo riesgo. El cut-off positivo es $\geq 1:250$. Los marcadores bioquímicos se miden con tecnología DELFIxPress (Perkin Elmer®). El riesgo de SD se calcula con Lifecycle® vs3.2. La TN se mide según recomendaciones (Fetal Foundation Medicine). Para valorar la estrategia contingente se realiza un estudio retros-

pectivo con 6.513 cribadas entre 2009-2010 procedentes de áreas sanitarias de Mallorca (Hospital Son Espases y Son Llàtzer) y de Barcelona (Hospital Vall d'Hebron) de edad media (DE) 31,16 (5,59) años que se habían cribado con hCG libre, PAPP-A, TN y edad materna con una $S = 79\%$, $FP = 3\%$. Entre ellas, se habían diagnosticado 19 SD. Se realizó una simulación con Lifecycle vs3.2, eliminando la hCG libre y recalculando el nuevo riesgo. La sensibilidad y especificidad de la estrategia contingente en el primer trimestre se calculó con el área bajo la curva mediante MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica). Para el cálculo de la sensibilidad y falsos positivos de las embarazadas con riesgo intermedio se tuvieron en cuenta los datos de Audibert et al (2001). $S = 90\%$ $FP = 5\%$.

Resultados: La curva ROC nos identifica el cut-off de máxima sensibilidad y especificidad. Este fue de 1:950, con un área máxima bajo la curva de 0,97; IC95% (0,970-0,978), sensibilidad del 100% y especificidad del 87,2%. Aplicando la estrategia contingente, con riesgo positivo en el primer trimestre se encontraron 123 embarazadas (1,5%). Entre ellas, se diagnosticaron 12 SD. Con riesgo negativo 5.589 (86%) y con riesgo intermedio 801 (12%). A este grupo, pertenecen los 7 SD restantes e indicarían marcadores de segundo trimestre. De ellas, al recalcular el nuevo riesgo se indicarían 40 PI (el 5% de 801). Entre estas se diagnosticarían 6 SD. Sensibilidad contingente = $12+6/19 = 95\%$; IC95% (94-95,2); $FP = 2,5$; IC95% (1,8-2,4).

Conclusiones: Somos conscientes del bajo tamaño de la muestra, sin embargo los resultados coinciden con los descritos para embarazadas de la misma edad y muestran que la estrategia contingente ofrece mayor sensibilidad con menos resultados positivos falsos.

0344. ESTUDIO COMPARATIVO DE COSTE-EFECTIVIDAD DE UNA ESTRATEGIA CONTINGENTE RESPECTO A UNA ESTRATEGIA COMBINADA DE PRIMER TRIMESTRE PARA EL CRIBADO PRENATAL DE ANEUPLOIDÍAS

I. Martín Navas^a, M.J. Gibert^a, C. Aulesa^b, M. Reyero^a, M. Juan Clar^c, J. Llabrés Salvá^a, A. García Suquia^a, B. Castanyer Puig^a

^aHospital Son Espases. Palma de Mallorca. España. ^bHospital Vall d'Hebron. Barcelona. España. ^cHospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. España.

Introducción: Las nuevas estrategias de cribado de síndrome de Down (SD) usan marcadores de primer y segundo trimestres. Se les debe exigir que identifiquen el mayor número de SD con menos pruebas invasivas, de pérdidas de fetos sanos y al menor coste.

Objetivos: Estudiar el coste-efectividad de una estrategia contingente frente a una combinada

Material y métodos: Se incluyen 6.513 gestantes, edad media de 31,2 años (DE 5,5) de dos cohortes cribadas en los Hospitales Son Espases ($n = 4.288$) y Vall d'Hebron ($n = 2.225$). La estrategia contingente incluye en primer trimestre la Proteína A asociada al embarazo (PAPP-A), translucencia nuchal (TN) y edad materna. Aquellas con riesgo intermedio de SD (de 1/100 a 1/1.000) se ofrece el cribado de segundo trimestre con Alfafetoproteína (AFP), la subunidad beta libre de la gonadotropina coriónica (β -hCG) y Estríol libre (uE_3), calculándose un riesgo final de SD que integra todos los marcadores. La combinada primer trimestre incluye PAPP-A, β -hCG, TN y edad materna. La TN se mide según recomendaciones (Fetal Medicine Foundation), los marcadores bioquímicos con tecnología Delfia Xpress (Perkin Elmer®) y el cálculo de riesgo con el software LifeCycle® v 3.2.

Resultados: Se presentan en las tablas.

Tabla 1. Distribución de cribados según riesgo SD en estrategia contingente-combinada

Contingente					
1º trimestre			2º trimestre	Combinada 1er trimestre	
RSD < 1/1.000	RSD 1/100-1/1.000	RSD > 1/100	RSD integrado $\geq 1/250$	RSD < 1/250	RSD $\geq 1/250$
5.589	801	123	40*	6.306	207
(86%)	(12%)	(1,5%)	(0,5%)	(97%)	(3%)

*Según Audibert et al (2001), sensibilidad de 90%; 5% de falsos positivos.

Tabla 2 Costes^a

Variable ^a	Coste €
(TN ^b +PAPP-A+b-HCG) ^c	70,7
(TN ^b +PAPP-A) ^c	64,3
(AFP+b-HCG +uE3) ^c	34,2
Amniocentesis ^d	188,6
Biopsia corial ^e	241,7

^aIncluyen (material oficina, informático, mantenimiento, limpieza, administrativos, conserjería, almacenes, agua, gas y electricidad, documentación, gestión, asesoría jurídica, etc.). ^bEcografía con aparato de alta resolución (coste de 66.000 € amortizables en cinco años), acto médico (30 minutos) y DUE (15 minutos). ^cMedida de marcadores y de personal (un facultativo y dos DUE). ^dVisitas (médico y DUE) de 30 minutos para la técnica y de 10 minutos para entrega de resultados, material fungible e inventariable para la obtención de la muestra, la cuantificación de AFP y del cariotipo. Como el 14% de las pacientes son Rh (-), añadimos el 14% del coste de la extracción de sangre y de la inyección de 300 µg de gammaglobulina anti-D. ^eSimilares a la amniocentesis, sin AFP. Fuentes: Servicios de Control de Gestión, Análisis Clínicos del Hospital Son Espases, Laboratorio Cerba Internacional (Sabadell, Barcelona)

Tabla 3. Coste-efectividad estrategia contingente/combinada

Concepto	Estrategia combinada 1º trimestre (A)	Estrategia contingente (N)	A-N
Costes Servicios de Análisis Clínicos y Ginecología (€)	523.843	483.091	- 40.752
Coste por SD evitado (€)	34.923	26.838	- 8.084
Pruebas invasivas	207	163	- 44
Abortos de fetos sanos por pruebas invasivas (€)	4,1	2,9	- 1,3
Ratio pérdidas de fetos sanos por prueba invasiva/nacidos evitados con SD-	0,3	0,2	- 0,1

Conclusiones: La estrategia contingente reduce considerable el coste, siendo además más efectiva.

0345. NIVELES DE ZINC Y COBRE DE MUJERES EMBARAZADAS. RELACIÓN CON EL PESO DEL RECIÉN NACIDO Y CON LA EDAD GESTACIONAL

L.J. Morales García, A. Alfonso Sánchez-Sicilia, M.S. Pacheco Delgado, A. Arpa Fernández y S. Prieto Menchero

Hospital de Fuenlabrada. Madrid. España.

Introducción: En las mujeres embarazadas, zinc o cobre sérico bajos o deficiencias se han asociado con malformaciones congénitas, inmadurez fetal, teratogenicidad, bajo peso fetal, nacimiento prematuro y complicaciones maternas no observadas en las mujeres con niveles normales.

Objetivos: Determinar si las costumbres alimenticias de las mujeres inmigrantes podrían condicionar los niveles de cobre y zinc y estos tener repercusión en la edad gestacional (EG) o el peso del recién nacido.

Material y métodos: Se realizó una selección aleatoria con 1.182 mujeres embarazadas de primer trimestre. Se obtuvo una muestra de 33 españolas y 179 inmigrantes. La media de edad de las españolas fue 31,9 años y la de las inmigrantes 27,7 años, con un rango de edades de 15-44 años. La medición de cobre y zinc se realizó por aspiración directa a la llama en un espectrómetro de absorción atómica Spectra-100. Los datos fueron analizados usando test t de Student para variables paramétricas. Se estableció el nivel de significación en 0,05.

Resultados: La EG de 39,2 y 39,1 semanas y el peso del recién nacido de 3.177 y 3.277 gramos fueron similares entre españolas e inmigrantes, respectivamente. Por esta razón se continuó el estudio sin tener en cuenta la etnia. Relación del cobre y el zinc con la EG. Según la EG dividimos a las embarazadas en prematuras y a término ($EG < y \geq 37$ semanas) para comprobar si los niveles de cobre o zinc tenían influencia en esta condición. La media de la concentración de cobre para las prematuras fue de 34,5 mmol/L mientras que para las embarazadas a término fue de 29,9 mmol/L. No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,177$). La media del nivel de zinc en las embarazadas prematuras fue de 11,4 mmol/L mientras que para las embarazadas a término fue de 11,7 mmol/L, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,572$). Relación del cobre y el zinc con el peso del neonato. Según el peso del recién nacido dividimos a los neonatos en bajo peso (< 2.500 gramos) y normales (≥ 2.500 gramos) para comprobar si la concentración de cobre o zinc tenían influencia en esta condición. La media del nivel de cobre para las embarazadas que dieron a luz un niño de bajo peso fue de 32,8 mmol/L mientras que para las embarazadas que dieron a luz un niño con peso normal la concentración de cobre fue de 30,0 mmol/L. No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,383$). La media de zinc para las embarazadas que dieron a luz un niño de bajo peso fue de 11,2 mmol/L mientras que para las que dieron a luz un niño con peso normal fue de 11,7 mmol/L, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,157$).

Conclusiones: Las diferentes costumbres alimenticias no parecen afectar a la edad gestacional ni al peso del recién nacido. No se observa relación entre los niveles de cobre o de zinc en suero y la edad gestacional o el peso del recién nacido.

0346. UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE EDTA EN LAS MUESTRAS DE SANGRE IMPREGNADAS EN PAPEL DEL CRIBADO NEONATAL, EVITANDO FALSOS NEGATIVOS EN LA MEDIDA DE TSH

D.E. Castiñeiras^a, I. Rivera^a, J.A. Cocho^a, M.D. Bóveda^a, L. Pérez^a, T. Barreiro^b, L. García^a y J.M. Fraga^a

^aHospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. España. ^bHospital La Paz. Madrid. España.

Introducción: Los programas de cribado neonatal para alteraciones metabólicas utilizan las muestras de sangre impregnada en papel de los recién nacidos tomadas en los primeros días de vida. En ellas se determinan los diferentes analitos marcadores de las patologías incluidas en ellos. Es conocido que la presencia de anticoagulantes en las muestras de sangre puede producir interferencias en algunos métodos de medida (fluoroimmunoensayo a tiempo resuelto, AutoDelfia) por lo que se recomienda, de forma general, su no utilización. No existe forma visual para reconocer aquellas muestras que han sido recogidas con anticoagulante y así poder descartarlas evitando la posibilidad de que se produzcan interferencias que den lugar a falsos negativos o positivos.

Objetivos: Se plantea desarrollar un método para la determinación de EDTA (ácido etilendiamino tetraacético) en las muestras de sangre impregnadas en papel analizando posteriormente la influencia de este anticoagulante sobre la medida de la hormona TSH, marcador empleado en el cribado neonatal de hipotiroidismo congénito.

Material y métodos: Espectrómetro de masas en tándem API 2000 ESI-MS/MS (Sciex Applied Biosystems, Toronto, Canadá) para la medida del EDTA. Autodelfia 1235 Perkin-Elmer. (Turku, Finlandia) para determinación de TSH en muestra de sangre impregnada en papel (Whatman 903). Advia Centaur de Siemens, se cuantifica la TSH sérica y plasmática.

Resultados: Optimización de las condiciones de fragmentación del EDTA derivatizado a tetrabutiril éster y posterior introducción de la transición (m/z 517,4 \rightarrow 272,4) en ionización positiva en modo "scan multiple reaction monitoring" (MRM) dentro del perfil de aminoácidos y acilcarnitinas que se utiliza para la detección precoz neonatal de aminoacidopatías, acidemias orgánicas y defectos de la β oxidación mitocondrial. Utilizamos como patrón interno para la cuantificación la fenilalanina marcada isotópicamente. Se realiza la cuantificación de TSH de 110 pacientes en: suero, plasma y muestra de sangre impregnada en papel. Observando que el EDTA disminuye los valores de TSH en las muestras de plasma y muestras sangre impregnada en papel extraídas con EDTA. Siendo mayor la disminución de la concentración cuanto mayor sea el valor de TSH. Se mide el EDTA en 2.300 muestras de sangre en papel medidas en el LC-MS/MS un total de 17 muestras contienen EDTA, lo que representa un 0,74%, la concentración de EDTA encontrada en estas muestras está entre 1 y 6 mmol/L.

Conclusiones: Influencia del EDTA en la determinación de TSH, disminuyendo los valores de esta hormona lo cual podría provocar un falso negativo en el cribado neonatal de hipotiroidismo congénito. Método válido para determinación de este anticoagulante que se puede incluir en los perfiles de aminoácidos y acilcarnitinas por MS/MS y de esta forma descartar aquellas muestras que se extrajeron inadecuadamente con EDTA.

0347. MARCADORES DE CRIBADO PRENATAL DE ANEUPLOIDÍAS: COMPORTAMIENTO EN GESTACIONES SUCESIVAS

Y.I. de Gracia Hils^a, B. Torrubia Dodero^a, E. Gómez Gavero^a, M.D. Ortega de Heredia^a, T. Illescas Molina^a, J. Montalvo Montes^a y M. Arroyo Fernández^a

^aHospital Clínico San Carlos. Madrid. España. ^bClinica Delta. Madrid. España.

Introducción: El triple cribado de cromosopatías en el primer trimestre de gestación, basado en la edad materna, la translucencia nucal (TN) y los marcadores bioquímicos proteína plasmática asociada a la gestación (PAPP-A) y fracción libre de la cadena beta de la hormona gonadotropina coriónica (fβHCG) lleva más de una década implantado en nuestro centro. Ello nos permite disponer de un número importante de mujeres a las que hemos realizado el cribado en más de una gestación. El objetivo del presente estudio es analizar los marcadores utilizados en el programa de cribado, comprobar si existe correlación entre ellos de una gestación a otra y la influencia que esto pudiera tener en el rendimiento del programa de cribado.

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo de la correlación entre las variables del cribado combinado de cromosopatías realizado a pacientes con gestaciones sucesivas, entre julio de 1999 y diciembre de 2009. Se analizó la distribución de la edad materna y de las variables (PAPP-A, fβHCG y TN) en cada gestación, y la correlación de estas últimas. Calculamos la sensibilidad (S) y la tasa de falsos positivos (TFP) de la prueba de cribado en función del número de gestaciones, con especial atención a la TFP tras un FP previo.

Resultados: Se hallaron 2.291 casos de gestaciones sucesivas euploides; 2.149 con dos gestaciones; 129 con tres gestaciones y 13 con cuatro o más gestaciones. La edad en años (media ± DE) de las pacientes en cada gestación (G) resultó ser: G1: 29,8 ± 4,5; G2: 32,7 ± 4,5; G3: 33,7 ± 4,4; G4: 35 ± 2,2. Las tablas 1 y 2 muestran la correlación hallada para PAPP-A y fβHCG en las sucesivas gestaciones. No se observó correlación para la TN. La S y la TFP del cribado

combinado, en cada grupo de gestantes, fueron las siguientes: G1: S = 73%, TFP = 2%. G2: S = 84,6%, TFP = 2,1%. G3: S = 100%, TFP = 0,7%. G4: TFP = 14,3%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Tras un FP en la primera gestación, la probabilidad de tener un FP en la segunda gestación era del 4,3%. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Conclusiones: Pese a que la correlación existente entre los valores de PAPP-A y fβHCG y el aumento de la edad en las siguientes gestaciones, genera un incremento de la TFP en el cribado, tras presentar un FP en una gestación anterior, la independencia de la TN entre gestaciones convierte en no significativo este incremento, lo que hace innecesario realizar correcciones en el cálculo de riesgo en estas pacientes.

0348. REVISIÓN Y EVALUACIÓN DE LA DEMANDA DE AMNIOCENTESIS REALIZADAS EN UN ÁREA DE SALUD DESPUÉS DE LA IMPLANTACIÓN DEL CRIBADO PRENATAL DEL PRIMER TRIMESTRE

C. Nieto Sánchez, L. Martínez Gascón, M. Castañeda San Cirilo, Y. Pastor Murcia, J.R. Vélchez Gutiérrez y J.R. Martínez Inglés

Hospital General Universitario Santa Lucía. Murcia. España.

Introducción: El estudio del líquido amniótico se utiliza para el diagnóstico bioquímico precoz de la deficiencias del tubo neural y cromosopatías en la mujer embarazada, es una técnica invasiva que debe realizarse de acuerdo con una rigurosa valoración riesgo-beneficio.

Objetivos: Evaluar la demanda de las amniocentesis realizadas en un área de salud después de 27 meses de la implantación un programa de cribado prenatal del primer trimestre.

Material y métodos: El Área de Salud II de la Comunidad de Murcia, atiende a una población de 279.000 habitantes. En enero del 2009 se ofertó el programa de cribado para el seguimiento a las gestantes del área, que se hizo efectivo en marzo del 2009. Se han revisado 228 líquidos amnióticos obtenidos entre marzo del 2009 hasta mayo del 2011, 27 meses y se han comparado líquidos amnióticos obtenidos en los 27 meses anteriores a la implantación del cribado en nuestro medio (diciembre de 2006 a febrero del 2009). En todos ellos se han revisado: edad de las pacientes, justificación requerida a la petición, antecedente de riesgo obtenido en el programa del cribado, y semana de gestación de la amniocentesis.

Resultados: El número de amniocentesis realizadas en el periodo comprendido entre diciembre del 2006 y febrero del 2009 ha sido de 288. Entre marzo 2009 y mayo del 2011, se han realizado 228; esto representa un 2,1% menos de amniocentesis realizadas. La edad de las gestantes abarca desde los 16 años hasta los 45. De ellas, 10 pertenecen al grupo de menos de 20 años, 8 entre 20-24 años, 28 de 25-29 años, 37 entre 30-34 años, 102 entre 35-39 años, y 44 mayores de 40 años. La justificación de la realización de la amniocentesis ha sido: un 50% por riesgo de trisomía 21, el 3,1% por riesgo de trisomía 18, 2,6% por riesgo ecográfico, 7% por edad, 1,3% por antecedentes familiares, 1,3% por ansiedad, 0,9% por deseo materno y el 33,8% por causas desconocidas. Se han contrastado las 228 gestantes con los antecedentes obtenidos por el cribado prenatal realizados en semanas anteriores. De ellas 129 presentaban riesgo combinado de alguna trisomía (56,6%) y en 51 gestantes los datos de cribado no presentaban ningún riesgo (22,4%). En 32 casos de mujeres que se han sometido a amniocentesis no se encontraron resultados del cribado (14%). Los líquidos amnióticos estudiados pertenecen a las siguientes semanas de gestación en la semana 16: 114, semana 15: 79, semana 17: 16, semana 14: 6, semana 19: 4, semana 12: 2, y 3 en la 21 semana.

Conclusiones: En nuestra área la implantación del cribado prenatal como pauta de seguimiento en las gestantes ha conseguido disminuir el número de amniocentesis solo discretamente un 2,1%. El 64% de las mujeres presentan una edad comprendida entre los

Tabla 1. PAPP-A

		G2	G3	G4
G1	#r	0,530	0,576	0,742
	Sig.	0,000	0,000	0,004
	N	2.291	142	13
G2	#r		0,494	0,709
	Sig.		0,000	0,007
	N		142	13
G3	#r		0,742	
	Sig.		0,004	
	N		13	

#r: rho de Spearman. Sig.: Significación estadística (bidireccional).

Tabla 2. f-βHCG

		G2	G3	G4
G1	#r	0,439	0,324	0,511
	Sig.	0,000	0,000	0,074
	N	2.291	142	13
G2	#r		0,334	0,429
	Sig.		0,000	0,144
	N		142	13
G3	#r		0,533	
	Sig.		0,061	
	N		13	

#r: rho de Spearman. Sig.: Significación estadística (bidireccional).

35 y 45 años. La relación entre cribado y amniocentesis es alta, la mayor parte de las gestantes el 86% habían participado en el programa de cribado prenatal. Un alto número de gestantes el 44,3% sin riesgo previamente conocido, se han sometido a esta prueba diagnóstica invasiva.

0349. DETERMINACIÓN DE METABOLITOS YODADOS DE LA TIROSINA POR ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TÁNDEM

L. García Nimo^a, T. Barreiro Martínez^b, D.E. Castiñeiras Ramos^a, J.Á. Cocho de Juan^a, C. Colón Mejeras^a, J.C. Moreno Navarro^b y J.M. Fraga Bermúdez^a

^aComplejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. España. ^bHospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción: Para la detección neonatal del subtipo de hipotiroidismo congénito por defectos de dehalogenasa tiroidea (DEHAL1) no existe ningún método comercial desarrollado. La DEHAL1 es una proteína tiroidea que recicla yodo a través de la desyodación de mono y diyodotirosinas (MIT, DIT). El fallo en la detección neonatal de los pacientes DEHAL1 conocidos puede deberse a que existe un eutiroidismo en las primeras semanas que haría imposible la detección de la enfermedad a través de la elevación de tirotrona (TSH).

Objetivos: Se planteó el desarrollo de un método de medida de MIT y DIT en orina por espectrometría de masas en tándem.

Material y métodos: Las disoluciones de MIT y DIT se prepararon a partir de reactivos de Sigma-Aldrich. Se emplearon muestras de orina impregnadas sobre papel SS903, muestra habitual en cribado neonatal. Después de la elución de las muestras y una evaporación, se butilan en medio clorhídrico durante 20 minutos a 70 °C, y tras su evaporación a sequedad se reconstituyen usando como fase móvil acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,05% (70/30). Se empleó un equipo de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem con ionización por electrospray (inyector CTC PAL, HPLC Agilent 1200 y MSMS MDS AB Sciex API 4000), y dos programas informáticos para la obtención de los resultados y la posterior cuantificación de los analitos medidos (Analyst 1.4.1 y ChemoView 1.4, de AB Sciex).

Resultados: Se han optimizado experimentos de registro múltiple de transiciones (MRM) en ionización positiva para MIT m/z 364 \rightarrow m/z 262 y para DIT m/z 490 \rightarrow m/z 388; así como del patrón interno propuesto, el derivado clorado de la tirosina, monoclorotirosina (MCT), con m/z 272 \rightarrow m/z 170. Los parámetros fundamentales de la fuente son: 450 °C de temperatura, ionización a 5200V, gas cortina 15, gas nebulizador (GS1) 25 y gas auxiliar (GS2) 50. Los potenciales dependientes de la masa de cada compuesto: potencial de minimización de formación de aductos (DP), potencial de entrada (EP), energía de colisión (CE) y potencial de salida de la célula de colisión (CXP) fueron optimizados individualmente para cada compuesto. Con los estándares preparados en agua destilada se tienen límites de detección de 0,4 nmol/L para ambos compuestos y esto permite, incluyendo todo el proceso de análisis, cuantificar niveles del orden de 10 nmol/L. Para comprobar la posible supresión iónica producida se realizó el estudio del método sobre matriz de orina y a continuación se pasó a trabajar con muestras de orina impregnada sobre papel SS903. Se ajusta la creatinina de los estándares en matriz de orina a 1 mmol/L y se preparan una serie de concentraciones cubriendo el rango de 5 a 1.000 nmol/L que se impregnan sobre el papel y que se utilizarán para la valoración inicial de concentraciones de MIT y DIT en muestras anónimas de neonatos provenientes del cribado neonatal.

Conclusiones: La espectrometría de masas en tándem parece un técnica lo suficientemente sensible como para determinar MIT y DIT en muestras de orina en período neonatal.

0350. ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL CRIBADO PRENATAL COMBINADO EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN: INFLUENCIA DE LA MEDICIÓN DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL EN EL RESULTADO DEL CÁLCULO DEL RIESGO

L. García Nimo, A. Rodríguez Camba y M. Díaz Ondina

Complejo Hospitalario de Ourense. España.

Introducción: El cribado prenatal combinado en el primer trimestre de la gestación se utiliza para identificar a las gestantes que presentan un mayor riesgo de portar un feto con cromosomopatías para que sean las candidatas a someterse a una prueba de diagnóstico definitiva pero invasiva.

Objetivos: Evaluar la efectividad del programa de cribado prenatal de primer trimestre de detección de anomalías cromosómicas fetales en el Complejo Hospitalario de Ourense a lo largo de los tres primeros años tras su implantación. Asimismo llevar a cabo un estudio retrospectivo de los falsos negativos encontrados durante ese período.

Material y métodos: Se estudiaron 3.734 gestantes retrospectivamente a las que se les había realizado el cribado prenatal combinado, correspondientes al período de tiempo comprendido entre mayo de 2007 a mayo de 2010. Para calcular el riesgo se utilizó el programa Prisca (Tipolog Software, de Siemens Diagnostics) considerándose como resultado positivo para la trisomía 21 un riesgo \geq 1/270 y para la trisomía 18 un riesgo \geq 1/100. Se revisaron los cariotipos de las muestras de las amniocentesis y de sangre periférica de recién nacidos realizadas en el período de tiempo del estudio.

Resultados: De todas las gestantes del estudio 95 mostraron un riesgo elevado de portar un feto con cromosomopatías con el cribado prenatal en el primer trimestre, obteniendo 10 verdaderos positivos (VP), 85 falsos positivos (FP), 3 falsos negativos (FN) y 3.636 verdaderos negativos (VN), con una sensibilidad de 76,92% y una especificidad de 97,72%. De los 13 positivos en 7 de ellos (53,8%) las gestantes superan la edad de 35 años, y dentro de este grupo 3 (23,1%) superan los 38 años. La tasa de fetos con alguna cromosomopatía en el grupo de edad menor de 35 años fue de 0,20%, y en el de mayores de 38 fue de 2,70%. En este estudio por encima del 55% de las determinaciones ecográficas fueron realizadas por el mismo ecografista. En cuanto al estudio de los 3 falsos negativos en 2 de ellos el ecografista no fue el habitual. En uno de estos casos el riesgo combinado está muy próximo al punto de corte, debido principalmente a los marcadores bioquímicos, sin embargo, sorprende que el valor de la translucencia nuchal (TN) sea bastante inferior a los valores de fetos con trisomía 21. En los otros 2 casos también se encontraron valores de la TN más bajos que los esperados para fetos con trisomía 18 y trisomía 21.

Conclusiones: El cribado combinado en el primer trimestre resulta ser un método con elevada especificidad y sensibilidad, en este estudio la sensibilidad superaría el 80% de haberse confirmado como fetos con cromosomopatías los 3 casos con valores de cribado positivos que sufrieron abortos espontáneos previos a la realización de la amniocentesis. La determinación de la TN es una medida que conlleva un alto grado de subjetividad. Debido a la influencia de esta determinación en el cálculo final del riesgo, se hace necesario evitar la disparidad entre los distintos operadores y/o ecógrafos.

0351. IMPORTANCIA DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL PARA LA DETECCIÓN PRECOZ Y EL DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO: A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Foj Capell^a, J.L. Marín Soria^a, M.A. Albusu Aparicio^b y R.M. López Galera^a

^aHospital Clínic. Barcelona. España. ^bHospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Introducción: El hipotiroidismo congénito primario neonatal es una de las causas más frecuentes y tratable de retraso mental en el

recién nacido (RN). Se caracteriza por una hipofunción de la glándula tiroides y por tanto, de una producción insuficiente de hormonas tiroideas, que puede dar lugar a un retraso mental severo, si no se trata a tiempo. Solo el 1-4% de los casos son diagnosticados clínicamente en el nacimiento. La inespecificidad de los signos clínicos presentes o ausentes en el niño con hipotiroidismo congénito como facies típica tosca, macroglosia, palidez, hipotermia, edema, hipotonía, piel seca áspera y rugosa, fontanela posterior abierta, entre otros, hace que sea muy difícil su diagnóstico en los primeros días de vida. De ahí la importancia de los programas de detección precoz (PDP).

Caso clínico: Varón, RN mediante cesárea a las 35 semanas de gestación, que ingresa a los 5 días de vida en la UCI Neonatal de un hospital de nuestra Comunidad Autónoma por apneas a donde fue trasladado desde el centro de su nacimiento. A los 4 días de vida, se le había realizado la toma de muestra para la detección precoz de fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito y fibrosis quística. Durante el traslado presenta de nuevo un episodio de apnea con cianosis, que requiere soporte respiratorio y cafeína citrato, presentando además hipoglucemias. El diagnóstico se orienta hacia una posible infección. Analítica de ingreso presenta glucosa de 38 mg/dL, bilirrubina total de 8,9 mg/dL, leucocitosis (13.690, 46% neutrófilos y 42% linfocitos) y hemocultivo negativo. Se descarta causa metabólica e infecciosa con nuevas analíticas de sangre, orina, hemocultivo y punción lumbar con resultados negativos. Se retira soporte respiratorio a las 48 horas postingreso y la cafeína a los 11 días; al sexto día de vida presenta ictericia cutánea, con bilirrubinemia de 15,2 mg/dL y se le realiza tratamiento con fototerapia simple durante 24 h. Exploración física: hipotonía axial e hipoactividad. Pruebas complementarias: placa de tórax y ecocardiografía normales; EEG y ecografía transfontanelar sin hallazgos patológicos; en la RMN se observa retraso en la mielinización en relación a la edad cronológica del niño y atribuible a la prematuridad. Las pruebas realizadas no fueron concluyentes para establecer el diagnóstico. A los 15 días de vida del niño se detecta en nuestro laboratorio de Cribado Neonatal una hipertirotropinemia (TSH 46 mUI/L en sangre total en papel absorbente) compatible con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Se comunica el hallazgo al equipo clínico del hospital donde sigue ingresado. Se realiza perfil tiroideo en suero confirmando el diagnóstico (TSH 320,7 mUI/L, T4 libre 6,99 pmol/L, T3 1,3 nmol/L). Se inicia tratamiento con levotiroxina, regulando las glucemias y presentando una correcta ganancia ponderal. Alta médica y derivación a la Unidad Clínica de Referencia donde establecen el diagnóstico de agenesia tiroidea.

Conclusiones: Los PDP en los RN son fundamentales para la detección de enfermedades que no presentan sintomatología en el momento del nacimiento. En el caso que presentamos, como en otros, el programa de detección precoz fue determinante para establecer el diagnóstico de la enfermedad.

0352. ASOCIACIÓN ENTRE ABORTO ESPONTÁNEO TEMPRANO Y VALORES DISMINUIDOS DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS SOLICITADOS EN EL CRIBADO PRENATAL DE CROMOSOMOPATÍAS EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN

E. Picó Plana, M.I. Llovet Lombarte, M.M.O. Pérez Moreno, J. Grande Armas, V. Quiles Fortuny, R. Gisbert Fabregat, M. Canturri Comes, S. Bofill Páez, M.J. Moya Comí y A.M. Jardí Baiges

Hospital Verge de la Cinta de Tortosa. Tarragona. España.

Introducción: Desde octubre de 2009 estamos realizando el Cribado prenatal de aneuploidías en el primer trimestre de embarazo, el cual incorpora parámetros bioquímicos y ecográficos, y hemos observado que alrededor de un 3% de las pacientes sufren una pérdida temprana del feto y no acuden a la cita ecográfica. Se ha demostrado en diferentes estudios que los valores de los marcadores bioquímicos del primer trimestre son significativamente más bajos en el grupo de las pacientes que sufren un aborto temprano.

Objetivos: Estudiar si existe asociación entre diferentes variables (edad, peso, hormona β -gonadotropina coriónica libre (β HCGb) y proteína A asociada al embarazo (PAPP-A)) y el aborto espontáneo temprano antes de la semana 14 de gestación.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo realizado a partir de las peticiones de cribado prenatal de primer trimestre realizadas entre el 15 de octubre de 2009 y el 15 de abril de 2011. Para nuestro análisis incluimos 66 gestantes que abortaron entre la extracción sanguínea y la cita ecográfica y 1487 cuyo embarazo llegó a término. Los marcadores bioquímicos (β HCGb y PAPP-A) se procesaron en el autoanalizador DELFIA Xpress de PerkinElmer® obteniendo los múltiplos de la mediana (MoMs) correspondientes ajustados por peso, etnia, diabetes mellitus insulino dependiente, hábito tabáquico y otros factores de la gestación, a partir del programa LifeCycle v.3.0. El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS v.19.

Resultados: Los MoMs para la β HCGb y PAPP-A fueron significativamente inferiores en el grupo de gestaciones que acabaron en aborto que en las del grupo control (0,64 vs 1,08; $p < 0,05$ y 0,70 vs 1,29; $p < 0,05$ respectivamente), mientras que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las variables edad y peso (67,0 vs 65,1; $p > 0,05$ y 30,52 vs 30,88; $p > 0,05$ respectivamente) (tabla 1). Al estudiar las OR de aborto, se observó que el riesgo de sufrir un aborto espontáneo se incrementaba significativamente para valores de los MoMs de β HCGb y PAPP-A inferiores a los percentiles P1 (β HCG: 0,1461 y PAPP-A: 0,1068) y P5 (β HCG: 0,3007 y PAPP-A: 0,3443) (tabla 2).

Conclusiones: A partir del análisis obtenido podríamos concluir que niveles bajos de β HCG y PAPP-A especialmente para valores de

Tabla 1

	Media (s) aborto	Diferencia media (IC95%)	t Student (p)	
	Sí	No		
Mom β HCGb	0,64	1,08	0,45 (0,28 a 0,61)	5,21 (< 0,0001)
Mom PAPP-A (edad)	0,70	1,29	0,59 (0,38 a 0,80)	5,48 (< 0,0001)
Edad	30,52	30,88	-1,90 (-5,07 a 1,28)	-1,17 (0,241)
Peso	67,00	65,10	0,36 (-1,10 a 1,82)	0,48 (0,629)

Tabla 2

	OR Aborto	
	MoM < P1 (IC95%)	MoM < P5 (IC95%)
Mom β HCGb	166,7 (34,5 a 1.000)	14,3 (8,1 a 25,6)
Mom PAPP-A	333,3 (45,5 a 1.000)	28,6 (16,1 a 50,0)

MoMs inferiores a 0,1461 y 0,1068, respectivamente (correspondiente al percentil 1) son altamente indicativos de riesgo de aborto espontáneo en el primer trimestre de gestación.

0353. ANÁLISIS DE MÚLTIPLOS DE LA MEDIANA EN PROGRAMAS DE CRIBADO PRENATAL DEL PRIMER TRIMESTRE E IMPORTANCIA DE LA MEDIDA DE TRASLUCENCIA NUCAL

V. Villalta Robles, A. Pérez Hernández, I. Cano De Torres, H. Muñoz Alcón y M.J. Jiménez Cobaleda

Hospital General de Segovia. España.

Introducción: El test de cribado combinado de aneuploidías del primer trimestre incluye la medida de β hCG libre, PAPP-A y la translucencia nual (TN) como variables, junto con la edad, para establecer el riesgo de trisomía 21 (T21) y trisomía 18 (T18) en una gestación.

Objetivos: Calcular la frecuencia de riesgos combinados positivos y su relación con MoM Tn, β hCG libre y PAPP-A. Evaluar la mediana de MoM de TN total y por ecografista. Analizar el riesgo combinado de trisomía y los valores de las variables implicadas en las gestantes con diagnóstico en líquido amniótico (LA) de cromosomopatía.

Material y métodos: Estudio histórico, transversal realizado en 1770 gestantes citadas para el cribado prenatal del primer trimestre entre junio de 2009 y mayo de 2011. Los marcadores bioquímicos se midieron mediante quimioluminiscencia (Immulate 2000, Siemens), la medida de TN según los estándares descritos por la Fetal Medicine Foundation (FMF) realizada por varios ecografistas. El riesgo combinado se calculó con el programa PRISCA 4.0.15.9 (Siemens), considerando un valor positivo si era mayor 1/270. Se ofreció la posibilidad de realizar el cariotipo y/o QF-PCR en LA para diagnosticar a gestantes con riesgo combinado positivo, mayores de 37 años y ante ansiedad materna. El análisis estadístico se realizó con SPSS 15.0.

Resultados: El cribado combinado se realizó en 1.664 mujeres, el 2,3% presentó un riesgo combinado para trisomía 21 positivo, 0,6% para trisomía 18 y el 97,1 fueron negativos. Mediana de edad: 31,5 (15-45). Se confirmaron ocho diagnósticos de cromosomopatía: cinco T21 (cuatro en LA y una postparto), una trisomía 13, un mosaico 47XXY y una traslocación (7;9). Se realizó cribado combinado en tres de las ocho cromosomopatías, los riesgos de aneuploidías fueron: riesgo combinado para T21 1/37 en la traslocación (7;9) y de 1/193 en la T21; el riesgo bioquímico para la T18 fue de 1/1 en el caso diagnosticado como trisomía 13. En las restantes se realizó la amniocentesis siguiendo criterios de edad y en 3 de ellas se añadía el incremento de la TN (3,1; 4,9 y 5,2). Los resultados de las medianas MoM PAPP-A 0,93, β hCG libre 0,85 y TN 0,76. Por ecografista las medianas de MoM TN fueron: A 0,71 (n = 757); B 1,10 (n = 231); C 1,12 (n = 128); D 0,88 (n = 264); E 0,77 (n = 75) y F 0,84 (n = 59). En los cribados positivos para T21 la media de los

MoM fueron: PAPP-A 0,67; β hCG libre 2,74 y para T18 MoM PAPP-A 0,37; β hCG libre 0,42.

Conclusiones: La prevalencia de cromosomopatías en nuestra población de estudio es similar a la descrita en la literatura. A pesar de que el programa de cribado del primer trimestre está orientado a la detección de las principales aneuploidías, un resultado anómalo en el mismo nos puede indicar la presencia de otras anomalías cromosómicas o anatómicas. Es importante evitar discordancias en los valores de MoM TN entre ecografistas e intentar se aproxime a la unidad para optimizar los resultados obtenidos en el cribado.

0354. EFECTO DEL TABACO SOBRE LOS MARCADORES DEL CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE

C. Andrés Fernández, C. Martínez Riaza, M.L. González Moral, L. Albela Manuel, G.M. Varo Sánchez, M.Á. Juncos Tobarra y L. Navarro Casado

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. España.

Introducción: En el cribado prenatal, una serie de importantes factores influyen en la concentración de los marcadores séricos y, a su vez, en el cálculo del riesgo de cromosomopatías. Numerosos estudios muestran la influencia del hábito de fumar sobre los niveles de ciertos marcadores, pero dada la complejidad de los patrones de estos en los embarazos con síndrome de Down (T21) y trisomía 18 (T18), no es sencillo evaluar el impacto de los mismos sobre una población que incluye fumadoras. Por esta razón, la necesidad de corregir los resultados del cribado prenatal según el hábito de fumar, no está aclarada.

Objetivos: Analizar la influencia del tabaco sobre los marcadores del test combinado del primer trimestre, así como su impacto sobre el cálculo de los riesgos de T21 y T18.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de embarazadas con gestación única que se realizaron el cribado combinado del primer trimestre en nuestro hospital de enero de 2007 a abril de 2010. Se excluyeron los resultados de las mujeres con diabetes y fecundación in vitro. La β -coriogonadotropina humana libre (β -hCG libre) y proteína A asociada al embarazo (PAPP-A) se cuantificaron mediante inmunoanálisis quimioluminiscente (Immulate 2000), y los marcadores ecográficos translucencia nual (TN) y longitud craneo caudal se realizaron en el servicio de Ginecología. El programa informático empleado en el cálculo del riesgo fue PRISCA versión 4.0.15.9 (Siemens®) y se utilizaron los múltiplos de la mediana (MoM) ajustados por los factores de corrección demográficos (edad materna, peso y raza). El punto de corte para el riesgo de T21 fue 1:270 y para T18 de 1:100. El análisis estadístico se realizó con el SPSS® versión 15.0, empleando los estadísticos χ^2 -cuadrado o U Mann Whitney.

Resultados: De las 3710 mujeres analizadas, 644 (20,3%) informaron que fumaban. Las características demográficas (mediana,

Tabla 1

	No fumadora (n = 2.418)	Fumadora (n = 491)	Total (n = 2.909)	p	
Edad materna (años)	31,8 (28,8-34,9)	31,3 (27,4-34,5)	31,7 (28,6-34,8)	0,010	
Peso (Kg)	63,6 (57,0-72,0)	64,8 (57,5-73,0)	64,0 (57,0-72,0)	0,342	
Semana gestacional	12	12	12	0,706	
	β -hCG libre (ng/mL)	MoM (β -hCG libre)	PAPP-A (mIU/mL)	MoM (PAPP-A)	MoM (TN)
No fumadora	36,60	1,31	1,80	1,09	0,80
Fumadora	34,65	1,22	1,50	1,07	0,83
p	0,059	0,057	< 0,001	0,115	0,017

p25-p75) se recogen en la tabla 1. El 99% de la población es de raza caucásica. Los datos de las medianas de las concentraciones y MoM de los marcadores se resumen en la tabla 2. Las fumadoras tienen un riesgo de presentar trisomía 21 del 6,7% frente al 5,4% de las no fumadoras, 1,24 veces más probable ($p = 0,223$). En cuanto a la trisomía 18 este riesgo es del 0,6% respecto al 0,5% ($p = 0,587$).

Conclusiones: En el grupo de fumadoras se observa un descenso en los niveles y MoM de marcadores séricos y elevación de MoM de la TN, siendo solo significativo para la concentración de la PAPP-A y MoM TN, lo que se traduce en un discreto aumento en la tasa de riesgo positivo para T21 en este grupo.

0355. DIAGNÓSTICO PRENATAL DE UNA TRISOMÍA PARCIAL DEL CROMOSOMA 22

M.J. Alcaine Villarroja, M. Bassecourt, S. Perea, S. Izquierdo, M.T. Calvo

Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España.

Introducción: Las alteraciones del cromosoma 22 en casos de delección de la región 22q11.2 asociada al síndrome Di George/velocardiofacial (DG/VCF); marcador cromosómico en el síndrome de ojo de gato y la trisomía parcial son relativamente frecuentes y con una sintomatología muy variada que incluye: retraso de crecimiento intraútero, retraso mental, microcefalia, micronagtia, paladar hendido, malformaciones cardíacas, renales, anorrectales, etc.

Caso clínico: Se remite a la Sección de Genética Médica, para realizar el estudio citogenético, el líquido amniótico de embarazada de 38 años en la semana 18 de gestación por presentar en la ecografías signos de espina bífida. Antecedentes personales: aborto precoz (< 12 semanas), niña de tres años sana; en la gestación actual amenaza de aborto a las 8 semanas. Antecedentes familiares sin interés.

Material y métodos: En líquido amniótico se realiza hibridación in situ fluorescente (FISH) interfásico con las sondas centroméricas: CEP X (Xp11.1-q11.1), CEP Y (Yp11.1-q11.1), y las de secuencia única: LSI 13(13q14), LSI 21 (21q22.13-q22.2). Cultivo de amniocitos según técnicas convencionales. FISH en metafase con las sondas "painting" XCP cromosoma 22 y sonda LSI 22q11.2. (Vysis®). Cuantificación de alfafetoproteína en líquido amniótico. Estudio citogenético en sangre periférica a los progenitores, hija y abuelos maternos en metafase se realiza FISH con sondas "painting" XCP cromosoma 11 XCP cromosoma 22 y sonda LSI 22q11.2.

Resultados: En los núcleos interfásicos analizados se visualiza dotación disómica normal de los cromosomas 13, 18, y 21. En los cromosomas sexuales se observa dotación XX. Todas las metafases examinadas tras cultivo de amniocitos presentan 47 cromosomas tras aplicación de bandas con tripsina y giemsa (GTG) y FISH se identifica el cromosoma extra como un cromosoma 22 incompleto al parecer como resultado de una segregación 3:1 en la primera división meiótica de la madre que es portadora de una translocación recíproca entre los cromosomas 11 y 22 "de novo". Cariotipo fetal: 47, XX ish 22q11.2 (D22S553/S609/S942 × 3). Cariotipo materno: 46, XX t(11;22)(q23;q12) "de novo". Cariotipo hija: 46, XX t(11;22)(q23;q12). Cariotipo padre y abuelos maternos: normales. Alfafetoproteína en líquido amniótico: 111.751 ng/mL.

Conclusiones: La cifra tan elevada de alfafetoproteína se corresponde con la espina bífida tipo Arnold-Chiari que presenta el feto. El caso que se presenta es raro y obliga a realizar un diagnóstico diferencial con los pequeños marcadores cromosómicos supernumerarios (SMCs), aunque en la bibliografía revisada se ha descrito un diagnóstico prenatal similar. Los signos ecográficos no se corresponden con las malformaciones asociadas a la trisomía 22, aunque se piensa que debido a la patología de tubo neural tan grave que presentaba, se decide por la interrupción voluntaria del embarazo

a las 21 semanas (sin estudio anatomopatológico del feto) lo que ha dificultado la conclusión del estudio. Se da consejo genético tanto a la madre para futuros embarazos, recomendando la realización de diagnóstico preimplantacional o prenatal, como a la niña.

1175. IMPACTO DEL SEXO FETAL EN LOS NIVELES SÉRICOS DE β -HCG LIBRE, PAPP-A EN EMBARAZADAS EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN

P. Pascual Usandizaga^a, E.M. Barrenetxea Iparragirre^a, C. Mar Medina^a, A. López Urrutia Fernández^b, A. Aniel Quiroga Rodríguez^b, M. Logroño Incera^c, A. Garrido Chercoles^d, P. Martínez Mate^e, I. Mateos Garrido^a, B. Juarros Aristegui^a e I. Portillo Villares^f

^aHospital de Galdakao. Galdakao. España. ^bHospital de Cruces. Barakaldo. España. ^cHospital Txagorritxu. Vitoria. España. ^dHospital Donostia. San Sebastián. España. ^eHospital de Basurto. Bilbao. España. ^fAtención Primaria.

Introducción: Actualmente, nuestra organización realiza el cribado prenatal de aneuploidías a todas las embarazadas que lo aceptan, principalmente en el primer trimestre de gestación. Varios factores como la raza, tabaquismo... influyen en los niveles séricos de los marcadores, por lo que se aplican factores de corrección. Según NJ Cowans y cols, el sexo fetal es un potencial factor de corrección que debería ser investigado.

Objetivo: Estudiar si existen diferencias clínicas y estadísticamente significativas entre los niveles séricos de β -hCG libre y PAPP-A correspondientes a embarazadas en su primer trimestre de gestación en función del sexo del feto portado.

Material y métodos: Desde marzo de 2009 hasta abril de 2011, recogemos los valores de β -hCG libre y PAPP-A del primer trimestre de gestación de 3.223 embarazadas portadoras de feto único masculino y 3.138 portadoras de feto único femenino. Se recogieron datos de embarazos sin complicaciones con nacimientos a término de recién nacidos cariotípicamente y fenotípicamente normales. Calculamos la mediana de MoM para feto masculino y femenino. Aplicamos el test de Mann-Whitney para ver si existen diferencias estadísticamente significativas. Se trabaja con el equipo Inmulate 2000, que utiliza un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida para analizar la β -hCG libre y la PAPP-A. El riesgo de aneuploidías se calcula con el programa informático SsdwLab6.

Resultados: En la tabla 1 se muestran las medianas e intervalo de confianza de MoM de β -hCG libre y PAPP-A para embarazadas con feto masculino y femenino en el primer trimestre de gestación. Aplicando el test de Mann-Whitney se obtienen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) entre los dos sexos para ambos parámetros. Para aproximarnos a la posible repercusión clínica de estas diferencias, simulamos el riesgo de Down en una embarazada de 33 años (tabla 2), mantenemos los mismos valores de MoM de TN, PAPP-A y modificamos el valor de MoM de β -hCG libre: mediana de MoM para feto masculino y la mediana de MoM para feto femenino.

Tabla 1

Prueba	Mediana varón (95% CI)	Mediana femenino (95% CI)
β -hCG libre MoM	0,9609 (0,9343-0,9828)	1,2189 (1,1868-1,2496)
PAPP-A MoM	0,7518 (0,7320-0,7749)	0,8006 (0,7833-0,8210)

Tabla 2

Edad 33 años	Sexo masculino	Sexo femenino
MoM TN	1,94	1,94
MoM β -hCG libre	0,9609	1,2189
MoM PAPP-A	1,1	1,1
Riesgo	1/312	1/206

Conclusión: El resultado de este estudio muestra diferencias estadísticamente significativas en los valores séricos de β -hCG libre y PAPP-A en función del sexo del feto único portado, en el primer trimestre de embarazo. Esto puede suponer un pequeño incremento en el índice de detección y de falsos positivos si el feto es femenino, observándose el efecto contrario en los fetos masculinos. La magnitud del cambio en los niveles de β -hCG libre es semejante a la reducción de los valores de PAPP-A en embarazadas fumadoras; parece, por lo tanto, indicado aplicar factores de corrección en función del sexo.