

Domingo Jesús Ramos-Corpas^a
Juan Carlos Santiago Blázquez^b
Manuel Gallo Vallejo^c
José Manuel Bajo Arenas^d

^aDirector Técnico del Grupo de Trabajo Fetaltest. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

^bCoordinador General del Grupo de Trabajo Fetaltest. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

^cCoordinador para Iberoamérica del Grupo de Trabajo Fetaltest. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Presidente de la Sociedad Iberoamericana de Diagnóstico y Tratamiento Prenatal.

^dPresidente de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

Correspondencia:

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

Fecha de recepción: 6/2/2008.

Aceptado para su publicación: 25/3/2008.

Cribado combinado del síndrome de Down: validación del riesgo estimado por Fetaltest

Combined screening of Down syndrome: validation of the risk estimated by Fetaltest

RESUMEN

Objetivo: Validar empíricamente el riesgo de síndrome de Down estimado por Fetaltest usando marcadores bioquímicos del primer trimestre (la proteína A asociada al embarazo [PAPP-A] y subunidad beta libre de la gonadotropina coriónica humana [hCG]) y translucencia nuchal (TN).

Material y métodos: Estudio retrospectivo de los 15.009 cribados combinados del primer trimestre, incluidos en la base de datos mantenida prospectivamente por el estudio multicéntrico Fetaltest, y finalizados antes de 31 de diciembre de 2007. El estudio incluye 39 casos de síndrome de Down detectados pre o posnatalmente y usó un método de análisis previamente establecido.

Resultados: La correlación entre el riesgo predicho y la prevalencia observada de síndrome de Down fue muy alta ($r = 0,999967$).

Conclusiones: El riesgo estimado por el sistema de cálculo de Fetaltest concuerda muy fielmente con la prevalencia de síndrome de Down observada, por lo que este sistema de cálculo es

válido y puede usarse con tranquilidad en la atención de gestantes de nuestro entorno.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Down. Cribado prenatal. Validación. Estimación del riesgo. Prevalencia.

ABSTRACT

Objective: To validate empirically the risk for Down syndrome estimated by Fetaltest using biochemical markers in the first trimester (PAPP-A and free beta subunit of hCG) and nuchal translucency.

Material and methods: We performed a retrospective study of the data from 15,009 pregnant women screened for Down Syndrome in the first trimester, included in the database prospectively maintained by the Fetaltest multicenter study, and completed before December 31, 2007. The study included 39 cases of Down syndrome detected either prenatally or postnatally, and used a previously established analysis method.

134 Results: The correlation between predicted risk and the observed prevalence of Down syndrome was very high ($r = 0.999967$).

Conclusions: The risk estimated by Fetaltest agrees closely with the observed prevalence of Down syndrome. Therefore, this calculation system is valid and can be used with confidence when counseling pregnant women in our environment.

KEY WORDS

Down syndrome. Prenatal screening. Validation. Risk estimate. Prevalence.

INTRODUCCIÓN

El cribado prenatal del síndrome de Down (SD) mediante el «test combinado» (TC) ecográfico y bioquímico del primer trimestre se ha mostrado eficaz, seguro y coste-eficiente¹. Esta prueba consiste en el cálculo de un riesgo post-test obtenido a partir del riesgo asociado a la edad materna, la concentración sérica materna de dos marcadores bioquímicos, la proteína A asociada al embarazo (PAPP-A) y subunidad beta libre de la gonadotropina coriónica humana (HCG), y la medición del marcador ecográfico conocido como translucencia nual (TN). El cálculo del riesgo postest en el TC se basa en el teorema de Bayes y se realiza necesariamente mediante sistemas informáticos, que usan funciones matemáticas basadas en estudios poblacionales o metaanálisis para representar el riesgo asociado a la edad materna² y para representar la distribución de los marcadores bioquímicos y ecográficos en sujetos sanos y afectados de SD^{1,3,4}.

Cada uno de los sistemas informáticos existentes para realizar el cálculo del riesgo del SD usa algoritmos de cálculo basados en estudios poblacionales diferentes, que además son necesariamente ajenos a nuestra población, ya que no se dispone en nuestro país de datos propios. Dado que el riesgo estimado por el cribado prenatal del SD tiene una importante implicación en la indicación o solicitud de una técnica invasiva, no exenta de riesgos, para determinar el cariotipo fetal, es importante que los riesgos estimados por cada sistema informático sean validados en nuestra población.

En 1996, Wald et al⁵ propusieron un método para la validación empírica del riesgo estimado en el cribado del SD. Este método se ha mostrado útil y fue ampliamente usado para validar los riesgos estimados por diferentes algoritmos para el cribado prenatal del SD en el segundo⁵⁻⁹ y en el primer trimestres de la gestación^{10,11}. El objetivo de este estudio es validar empíricamente el riesgo de SD estimado por Fetaltest, sistema informático en que se basa el estudio multicéntrico promovido por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y la Sociedad Iberoamericana de Diagnóstico y Tratamiento Prenatal, usando marcadores bioquímicos del primer trimestre y TN.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de los cribados combinados del primer trimestre finalizados hasta el 31 de diciembre de 2007 e incluidos en la base de datos mantenida prospectivamente por el estudio multicéntrico Fetaltest (www.fetaltest.com), cuyas bases científicas y sistema de cálculo se han publicado previamente^{12,13}. Esencialmente, el sistema de cálculo de Fetaltest se basa en el riesgo pretest específico para la edad gestacional en la fecha de cribado¹⁴, en el teorema de Bayes y en el cálculo de la razón de probabilidad obtenida a partir de la distribución gaussiana de los marcadores, expresados como múltiplos de la mediana (MoM), sobre la base de los parámetros poblacionales publicados en el estudio SURUSS^{1,15-17}.

En total, se analizaron los datos de 15.009 gestantes, incluidos 39 casos de SD confirmados por estudios citogenéticos, según el seguimiento de los casos realizado por cada usuario de Fetaltest. Se introdujeron 949 registros (6,3% del total) en la base de datos por usuarios de Fetaltest residentes en Latinoamérica, y el resto (93,7%) por usuarios residentes en España. Se dispuso de seguimiento completo de 13.883 (92,5%) gestantes. El punto de corte para considerar el resultado del cribado como de bajo riesgo se estableció en 1 en 300 en fecha de cribado.

Para evaluar la validez del riesgo estimado por Fetaltest se comparan, siguiendo el procedimiento descrito por Wald et al⁵, los riesgos predichos con la prevalencia observada de SD. Para ello, se categorizaron diferentes grupos de gestantes en función del

Tabla 1. Riesgo medio predicho y prevalencia observada de síndrome de Down, basados en el número de gestantes afectadas y no afectadas en cada grupo de riesgo predicho usando Fetaltest y cribado combinado del primer trimestre

<i>Riesgo predicho en fecha de cribado</i>		<i>Número de casos de síndrome de Down observados (ajustados)^a</i>	<i>Número de casos de gestantes no afectadas^b</i>	<i>Prevalencia observada^b (1 en [a + b]/a)</i>
<i>Grupo de riesgo</i>	<i>Media</i>			
1 en 5 o mayor	1 en 3	8	16	1 en 3
1 en 6 a 1 en 10	1 en 8	7	32	1 en 5,57
1 en 11 a 1 en 20	1 en 15	2	57	1 en 29,5
1 en 21 a 1 en 100	1 en 60	10	251	1 en 26,1
1 en 101 a 1 en 300	1 en 203	6	550	1 en 92,6
1 en 301 a 1 en 1.000	1 en 624	4 (5,71)	1.883	1 en 330
< 1 en 1.000	1 en 8.817	2 (2,85)	12.181	1 en 4.275
Todas las gestantes	1 en 7.256	39 (41,56)	14.970	1 en 361,2

^aEn el grupo de bajo riesgo, el número entre paréntesis representa el número de casos observados aumentado en un 31%, para tener en cuenta la letalidad intrauterina espontánea de los casos de síndrome de Down entre el primer trimestre y el parto.

^bLa prevalencia se ha calculado usando el número ajustado de casos observados.

riesgo predicho, se obtuvieron la media del riesgo predicho en cada grupo y éste se comparó en una gráfica a escala logarítmica con la prevalencia observada en ese mismo grupo. Para tener en cuenta la mayor letalidad intrauterina de los fetos con SD entre el momento del cribado y el término de la gestación, el número de casos observados en los grupos con un riesgo estimado menor que 1 en 300 se incrementa en un 31%, sobre la base de estimaciones de pérdidas fetales previamente publicadas^{18,19}.

El estudio de la correlación entre las variables se efectuó mediante el método de Pearson, usando GraphPad Prism 4.03 (GraphPad Software. San Diego. CA. USA).

RESULTADOS

La media \pm desviación estándar de la edad materna en el momento del parto en la población estudiada fue de $31,02 \pm 5,36$ años, incluidas 3.456 (23 %) gestantes con edad superior a 35 años. En la tabla 1 se presenta la prevalencia observada y la media del riesgo postest estimado en cada uno de los grupos de riesgo en que se ha dividido a las 15.009 gestantes cribadas. La tasa de detección del SD fue del 82,05% (32/39) (intervalo de confianza [IC] del 95%, 70%-94%), para una tasa de falsos positivos del 5,36%. La prevalencia observada de SD en el primer trimestre fue de 1 en 361. En la figura 1 se represen-

ta gráficamente la estrecha correspondencia entre la prevalencia predicha y observada en todo el rango de riesgos posibles. Esta correspondencia queda matemáticamente expresada por un coeficiente de correlación de 0,999967 ($p < 0,0001$).

DISCUSIÓN

La toma de decisiones sobre la realización de una técnica invasiva para determinar el cariotipo fetal suele basarse en el balance entre el riesgo inherente a las técnicas diagnósticas invasivas y el riesgo estimado de SD por el método de cribado usado. Por ello, la evaluación y la validación de la precisión del riesgo estimado por los diferentes métodos de cribado fueron una preocupación recurrente de cada uno de los grupos de investigación en el ámbito del cribado del SD⁵⁻¹¹. Aunque sería ideal disponer de parámetros poblacionales (media \pm desviación estándar y correlaciones de los marcadores en población de gestantes afectadas y no afectadas, para cada uno de los marcadores empleados) extraídos de la propia población cribada, en el momento actual sólo se dispone de éstos a partir de publicaciones de diversos grupos de investigación. Por ello, todos los sistemas informáticos de cálculo del riesgo prenatal de SD disponibles actualmente en nuestro medio, incluido Fetaltest, se basan en algoritmos dependientes de datos poblacionales que se obtuvieron en

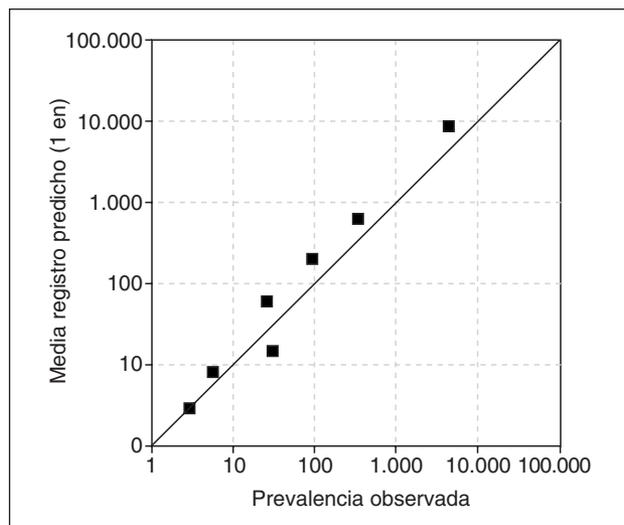


Figura 1. Riesgo medio predicho y prevalencia observada de síndrome de Down usando Fetaltest y cribado combinado del primer trimestre. La línea diagonal representa la perfecta concordancia entre las dos variables.

centros de investigación altamente cualificados, en circunstancias diferentes de la práctica clínica habitual de nuestro país, y a partir de muestras de gestantes de características diferentes de la población de gestantes de nuestro entorno (p. ej., en cuanto a distribución de edad materna). No obstante, en el momento actual, no conocemos ningún sistema informático ni método de cálculo del riesgo del SD que haya sido validado en nuestro medio y con nuestra población de gestantes. Aunque el presente estudio incluye una pequeña proporción de gestantes residentes en países latinoamericanos (6,3 %), la mayoría de las gestantes cribadas residen en España (y más del 80% se reclutaron en el Sistema Nacional de Salud español, en programas de cribado realizados sobre población general), por lo que el estudio representa fundamentalmente las circunstancias habituales del entorno clínico de España.

En estudios previos, el grupo de trabajo de Fetaltest se ha mostrado preocupado por la elección de los parámetros poblacionales más idóneos para nuestra población entre los disponibles en la literatura científica⁴ y por analizar los diferentes métodos de cálculo que se proponen para el cribado del primer trimestre²⁰, y el control de calidad de los resultados fue uno de los pilares fundamentales de su

propuesta de cribado de SD²¹. Alcanzado ahora un número de casos suficiente, el presente estudio evalúa en nuestra propia población de gestantes, y en las circunstancias clínicas habituales de nuestro entorno, la precisión del riesgo predicho por el sistema de cálculo de Fetaltest usando los marcadores de TN, PAPP-A y subunidad beta libre de la HCG, expresados todos en MoM. Para evaluar esa precisión, el presente estudio ha usado el método de validación empírica propuesto por Wald et al⁵, y empleado por la mayoría de grupos⁵⁻¹¹. Este método no pretende demostrar la coincidencia exacta entre el riesgo predicho y la prevalencia observada, sino la existencia de una concordancia clínicamente aceptable entre ellos, que puede ponerse de manifiesto mediante la representación gráfica a escala logarítmica de la relación existente entre esas variables. En este método lo importante no es tanto la coincidencia exacta entre el riesgo predicho y la prevalencia observada (coincidencia que puede no representar más que un mero incidente), sino la circunstancia de que la relación entre ambas variables se mantenga cercana a la línea diagonal de la gráfica, que representa la máxima coincidencia, en todo el rango de riesgos analizado. La validación empírica, por último, evalúa conjuntamente todo el sistema de cribado, es decir, la medición de los marcadores (incluida, por ello, la adecuación de la formación de los ecografistas), el sistema de cálculo empleado (incluidos los parámetros poblacionales, las fórmulas matemáticas, etc.) y el control de calidad a que se haya sometido el cribado, que son variables que pueden perturbar la relación entre el riesgo estimado y la prevalencia observada.

Una limitación del presente estudio es que no disponemos del seguimiento completo de todas las gestantes, ya que éste depende necesariamente de cada usuario de Fetaltest. No obstante, la prevalencia de SD observada, 1 en 361, concuerda con la prevalencia del SD en el primer trimestre que cabe esperar en una población con una edad media materna de 31 años, y es comparable con la comunicada por estudios similares sobre el cribado del primer trimestre que informan del completo seguimiento de todas las gestantes, tales como la prevalencia de 1 en 371, observada en el estudio multicéntrico del Reino Unido en 2002¹¹, por lo que creemos que dicha limitación no origina distorsiones relevantes ni invalidan los resultados obtenidos.

En conclusión, este estudio confirma que los riesgos estimados por Fetaltest son precisos y altamente coincidentes con la prevalencia observada, como se presenta en la figura 1, con una alta correlación entre ambos parámetros, $r = 0,999967$, que es comparable con la publicada por otros grupos, $0,98^8$ y $0,9995^{11}$. Esta confirmación otorga plena validez en nuestro medio y circunstancias clínicas al sistema logístico

(incluidos formación de ecografistas, sistema de cálculo y control de calidad) que usa Fetaltest para el cribado combinado del primer trimestre, lo que es importante para la tranquilidad de los profesionales que usan o están en disposición de usar Fetaltest, o están implicados en la atención de las gestantes cribadas con esta herramienta de cribado prenatal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess.* 2003;7:1-77.
2. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94:387-402.
3. Cuckle H, Benn P, Wright D. Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model predicted performance using meta-analysis parameters. *Semin Perinatol.* 2005;29:252-7.
4. Ramos-Corpas D, Santiago JC. Single large study or meta-analysis parameters: choosing the most appropriate tool for Down syndrome screening in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2006;26:1124-30.
5. Wald NJ, Hackshaw AK, Huttly W, Kennard A. Empirical validation of risk screening for Down s syndrome. *J Med Screen.* 1996;3:185-7.
6. Canick JA, Rish S. The accuracy of assigned risks in maternal serum screening. *Prenat Diagn.* 1998;18:413-5.
7. Wald NJ, Huttly WJ. Validation of risk estimation using the quadruple test in prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 1999;19:1083-4.
8. Onda T, Tanaka T, Takeda O, Kitagawa M, Kuwabara Y, Yamamoto H, et al. Agreement between predicted risk and prevalence of Down syndrome in second-trimester triple-marker screening in Japan. *Prenat Diagn.* 1998;18:956-8.
9. Spencer K. Accuracy of Down's syndrome risks produced in a prenatal screening program. *Ann Clin Biochem.* 1999;36:101-3.
10. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet.* 1998;352:343-6.
11. Spencer K. Accuracy of Down syndrome risks produced in a first-trimester screening programme incorporating fetal nuchal translucency thickness and maternal serum biochemistry. *Prenat Diagn.* 2002;22:244-6.
12. Santiago Blázquez JC, Ramos Corpas DJ, Gallo Vallejo M. Desarrollo y evaluación de un sistema logístico para la implantación clínica del cribado combinado (ecográfico y bioquímico) de cromosopatías en el primer trimestre de la gestación. Proyecto Fetaltest. *Progr Diag Trat Prenat.* 2005;17:46-8.
13. Ramos Corpas DJ, Gallo Vallejo M, Santiago Blázquez JC. Cálculo del riesgo de cromosopatías en el cribado combinado del primer trimestre. *Progr Diag Trat Prenat.* 2005;17:32-9.
14. Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;156:460-1.
15. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Br J Obstet Gynaecol.* 2004;111:521-31.
16. Wald N, Rodeck C, Hackshaw A, Rudnicka A. Correlations between nuchal translucency and serum markers in SURUSS. *Prenat Diagn.* 2004;24:835-6.
17. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Semin Perinatol.* 2005;29:225-35.
18. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn.* 1999;19:142-5.
19. Spencer K. What is the true fetal loss rate in pregnancies affected by trisomy 21 and how does this influence whether first trimester detection rates are superior to those in the second trimester? *Prenat Diagn.* 2001;21:788-9.
20. Santiago JC, Ramos-Corpas D. Delta-NT and center-specific ultrasound nuchal translucency medians. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:934-40.
21. Ramos Corpas DJ, Gallo Vallejo M, Santiago Blázquez JC. Control de calidad en los programas de cribado de cromosopatías del primer trimestre. *Progr Diag Trat Prenat.* 2005;17:40-5.