



Diagnóstico Prenatal

www.elsevier.es/diagnprenat



Revisión

Métodos de cribado de aneuploidías en diagnóstico prenatal

Francisca S. Molina García

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de enero de 2010

Aceptado el 28 de enero de 2010

On-line el 4 de mayo de 2011

Palabras clave:

Cribado gestacional

Aneuploidías

Síndrome de Down

Translucencia nuchal

Marcadores bioquímicos

R E S U M E N

Las anomalías cromosómicas son una causa importante de muerte perinatal y discapacidad en la infancia. Entre ellas, la que de forma más común es causa de discapacidad a largo plazo es el síndrome de Down. Su diagnóstico es la indicación más habitual durante el embarazo para realizar procedimientos invasivos (biopsia corial, amniocentesis) con una tasa de aborto del 1%.

Durante el embarazo se pueden ofrecer distintos test de cribado de síndrome de Down. Los avances en los últimos 40 años nos han demostrado pautas más eficaces que la edad materna para seleccionar a las pacientes susceptibles de riesgo de esta cromosomopatía. Esto no sólo ha aumentado las tasas de detección de ésta, sino que además ha reducido las tasas de falsos positivos del test, y por tanto han disminuido los procedimientos invasivos innecesarios y las tasas de abortos iatrogénicos. En esta revisión se aportan evidencias de los distintos test de cribado ofrecidos durante el embarazo, la forma de combinar la información de éstos y la actitud de las embarazadas ante los resultados.

© 2010 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Screening tests for fetal aneuploidy in prenatal diagnosis

A B S T R A C T

Chromosomal defects are an important cause of death and handicap. Down syndrome is the most common of them and the diagnosis the most common indication for invasive procedures during pregnancy (chorionic villous sampling or amniocentesis) with a risk of miscarriage of 1%.

We can offer different screening test for Down syndrome during pregnancy. Research in the last 40 years has proven that there are other test rather than maternal age to select the patients at risk for this chromosomal defect. This has not only increased the detection rate for that but also reduced the false positive rate of the tests, lowering unnecessary invasive procedures and iatrogenic miscarriages. In this review there are evidences of the different screening test offered during pregnancy, the way of combining the results of them and the attitudes of pregnant women to the results.

© 2010 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Gestational screening

Aneuploidy

Down syndrome

Nuchal translucency

Biochemical markers

Introducción

Las anomalías cromosómicas son una causa importante de muerte perinatal y discapacidad en la infancia. Por lo tanto, el diagnóstico de las alteraciones cromosómicas es una de las indicaciones más frecuentes para realizar procedimientos invasivos en el diagnóstico prenatal. Sin embargo, la biopsia de vellosidades coriales, amniocentesis y cordocentesis se asocian con un riesgo de aborto del 1-3% aproximadamente, y es por ello que estos exámenes deben realizarse solamente en gestaciones consideradas de riesgo alto de aneuploidía^{1,2}.

Las aneuploidías son las alteraciones cromosómicas en las que el número de cromosomas de ese sujeto no es múltiplo del número básico del mismo grupo de individuos. En este sentido y desde un punto de vista teórico, podríamos encontrar nulisomías (cuando faltan los 2 cromosomas homólogos, 2n-2), monosomías (cuando falta un cromosoma 2n-1), disomías (cuando el número de cromosomas es el adecuado, pero 2 cromosomas concretos provienen del mismo progenitor, lo que provoca una alteración que se conoce como herencia uniparental disómica), trisomías (2n + 1 cromosomas) y pentasomías. Las tetrasomías aparecen en casos raros publicados en la bibliografía donde existen 2 o 3 cromosomas extra, siempre en los cromosomas sexuales.

Las aneuploidías más frecuentes en humanos son las monosomías (no son compatibles con la vida monosomías de los cromosomas autosómicos), en particular el síndrome de Turner (45XO), y las trisomías. Para la herencia uniparental disómica no existe test de cribado (se detectan por casualidad tras realizar biopsia corial y amniocentesis posterior o por historia familiar).

No existe test de cribado durante el embarazo para las trisomías sexuales (47XXY, 47XXX y 47YY) y las otras trisomías más comunes en los humanos, como el síndrome de Edwards (trisomía 18) o el síndrome de Patau (trisomía 13), son incompatibles con la vida y presentan múltiples malformaciones mayores detectables por ecografía. Por tanto, el síndrome de Down es la aneuploidía más común causante de discapacidad

para la que realizamos en realidad el cribado durante el embarazo. Por eso, en términos generales, al hablar de cribado de aneuploidías nos referimos más comunmente a cribado de síndrome de Down, aunque con la experiencia sabemos que el cribado de síndrome de Down también nos ayuda a detectar la mayoría de los síndromes de Turner, de trisomías 18 y 13 y a veces otras aneuploidías.

En los últimos 20 años, la ecografía ha tenido un papel fundamental en la identificación del grupo de riesgo alto de trisomía 21. La translucencia nucal (TN) aumentada entre las semanas 11 y 14 es el marcador ecográfico más efectivo para la detección de trisomía 21 y otras alteraciones cromosómicas. Durante los últimos 15 años, muchos trabajos se centraron en la metodología para la medición de la translucencia nucal y el desarrollo de algoritmos necesarios para el cálculo del riesgo individual para trisomía 21, mediante la combinación de la TN con la edad materna y otros marcadores ecográficos y bioquímicos³.

Cálculo del riesgo para síndrome de Down

Riesgo inicial o riesgo a priori

Todas las embarazadas tienen riesgo de tener un feto con defectos cromosómicos, pero el riesgo individual de cada mujer depende del riesgo inicial (basado en la edad materna y la edad gestacional) multiplicado por una serie de cocientes de probabilidad (*likelihood ratios*), que a su vez dependen del resultado de las pruebas de cribado que se realicen durante la gestación.

El riesgo para muchas de las anomalías cromosómicas, como la trisomía 21, aumenta con la edad materna (tabla 1). Además, este riesgo disminuye a medida que la gestación avanza, dado que los fetos con defectos cromosómicos tienen más riesgo de muerte intraútero. La tasa de muerte fetal entre la semana 12 y el término de la gestación es aproximadamente del 30% en trisomía 21 y del 80% en trisomías 13 y 18⁴.

Tabla 1 – Riesgo estimado de trisomía 21 según la edad materna y gestacional

Edad materna (años)	Edad gestacional					
	10 semanas	12 semanas	14 semanas	16 semanas	20 semanas	40 semanas
20	1/983	1/1.068	1/1.140	1/1.200	1/1.295	1/1.527
25	1/870	1/946	1/1.009	1/1.062	1/1.147	1/1.352
30	1/576	1/626	1/668	1/703	1/759	1/895
31	1/500	1/543	1/580	1/610	1/658	1/776
32	1/424	1/461	1/492	1/518	1/559	1/659
33	1/352	1/383	1/409	1/430	1/464	1/547
34	1/287	1/312	1/333	1/350	1/378	1/446
35	1/229	1/249	1/266	1/280	1/302	1/356
36	1/180	1/196	1/209	1/220	1/238	1/280
37	1/140	1/152	1/163	1/171	1/185	1/218
38	1/108	1/117	1/125	1/131	1/142	1/167
39	1/82	1/89	1/95	1/100	1/108	1/128
40	1/62	1/68	1/72	1/76	1/82	1/97
41	1/47	1/51	1/54	1/57	1/62	1/73
42	1/35	1/38	1/41	1/43	1/46	1/55
43	1/26	1/29	1/30	1/32	1/35	1/41



Figura 1 – Imagen ecográfica de un feto de 12 semanas con síndrome de Down, en la que se muestra un aumento de la translucencia nucal.

A principios de la década de 1970, aproximadamente un 5% de las mujeres embarazadas tenía 35 años o más, y en este grupo se encontraba un 30% del total de los fetos con síndrome de Down. Por lo tanto, el cribado basado en la edad materna tenía una tasa de detección (TD) del 30% con 5% de falsos positivos (FP).

Hoy día, hay una tendencia a retrasar la maternidad, resultando en un aumento significativo de mujeres embarazadas mayores de 35 años, que es superior al 20% en las embarazadas españolas. Si todas estas mujeres se realizaran durante el embarazo un procedimiento invasivo, se podrían detectar 50% de los fetos con trisomía 21, pero con una tasa muy alta de falsos positivos. Por lo tanto, la edad materna, aunque se tenga en cuenta, ha dejado de ser afortunadamente en muchos centros médicos el test de cribado único para la detección del síndrome de Down.

Cribado de las 11-14 semanas

En 1866, Langdon Down observó que las características comunes en pacientes con trisomía 21 eran la poca elasticidad de la piel, que daba una apariencia de ser excesiva para el cuerpo, y una cara plana con ausencia del hueso nasal⁵. En los últimos 15 años se descubrió que este exceso de piel puede visualizarse con ecografía y se denominó translucencia nucal aumentada (fig. 1)⁶. Además, la falta de prominencia en la cara puede explicarse por la ausencia del hueso nasal y un ángulo facial aumentado, ambos demostrables con ecografía en el tercer mes de vida intrauterina.

Medida de la translucencia nucal

La capacidad de medir en forma confiable la TN depende de un entrenamiento apropiado y del seguimiento de la técnica estándar que permita conseguir uniformidad de resultados entre distintos operadores. La Fetal Medicine Foundation (FMF), entidad registrada en el Reino Unido, ha establecido un proceso internacional de entrenamiento y rigurosa auditoría para asegurar el alto nivel de la práctica de esta ecografía. El certificado de competencia se otorga a los que participen de

la instrucción teórica y práctica para obtener la imagen apropiada y la correcta medición de la TN, así como la presentación de imágenes y los resultados de la auditoría con una distribución normal de mediciones de cada uno de los ecografistas y centros intervinientes. Los servicios de la FMF, incluidos la certificación, el programa para el cálculo del riesgo individual y la auditoría periódica, son completamente gratuitos y se pueden encontrar en la web www.fetalmedicine.com.

Edad materna y translucencia nucal fetal

En el cribado de defectos cromosómicos, cada medida de TN para una determinada longitud craneocaudal representa un cociente de probabilidad o *likelihood ratio* que será multiplicado por el riesgo a priori para calcular el riesgo final. Cuanto mayor es la medida de la TN, mayor será el cociente de probabilidad y, por lo tanto, mayor será el riesgo calculado. Por el contrario, cuanto menor sea dicha medida, menor será el cociente y más bajo será el riesgo final⁶.

Los múltiples trabajos prospectivos realizados por la FMF han demostrado que: primero, la TN puede medirse en forma satisfactoria en el 99% de los casos; segundo, que el riesgo de defectos cromosómicos aumenta con la edad materna, así como con el grosor de la TN, y tercero, que en fetos con TN pequeña, el riesgo final, comparado con el riesgo a priori es más bajo. El cribado mediante TN y edad materna puede identificar el 75-80% de los fetos con trisomía 21 y otras trisomías con una tasa de falsos positivos del 5%.

Translucencia nucal fetal y bioquímica del suero materno

En las gestaciones con fetos con trisomía 21, la concentración de β -gonadotropina coriónica humana (β -hCG) libre en suero materno es más alta que en fetos normales, mientras que proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) es menor (aproximadamente 2 múltiplos de la mediana [MoM] y 0,5 MoM, respectivamente). Sin embargo, en la trisomía 21, la desviación de lo normal de la PAPP-A es menor y de la β -hCG libre es mayor a medida que la gestación avanza. Por lo tanto, es necesario tener en cuenta estos cambios temporales para el cálculo del riesgo⁷.

No se ha encontrado asociación estadística entre la TN y la bioquímica en fetos con cariotipo normal o con trisomía 21; por lo tanto, los marcadores sonográficos y bioquímicos pueden combinarse para realizar un cribado más eficaz, que si se realizara con uno u otro marcador por separado.

Para una tasa de falsos positivos del 5%, la detección de la trisomía 21 con el cribado combinado es del 90%; para una tasa de falsos positivos del 2%, la detección es del 80%, aproximadamente^{8,9}.

En las trisomías 13 y 18, β -hCG libre y PAPP-A en el suero materno están disminuidas. En las anomalías de los cromosomas sexuales, β -hCG libre es normal y PAPP-A es baja. En las triploidías diándricas (de procedencia paterna), β -hCG libre se encuentra muy aumentada, mientras que PAPP-A está levemente disminuida. Las triploidías digénicas (de procedencia materna), se asocian a una marcada reducción de β -hCG libre y PAPP-A en el suero materno.

Un avance importante para el análisis bioquímico es la introducción de nuevas técnicas para la medición de β -hCG

libre y PAPP-A, en forma automática, precisa y reproducible en 30 minutos después de la obtención de la muestra de sangre materna. Esto ha hecho posible realizar el cribado combinado en el primer trimestre de la gestación, con marcadores sonográficos y bioquímicos en una sola visita (*one-stop clinics for early assessment of fetal risk* [OSCAR]).

Otra premisa importante para efectuar un programa correcto de cribado de aneuploidías es tener los resultados disponibles en el momento de efectuar la ecografía entre las semanas 11 y 14, con lo que así se puede asesorar completamente a la paciente.

Cribado mediante bioquímica del segundo trimestre

Desde la década de 1970 se han usado diferentes estrategias de cribado de síndrome de Down mediante marcadores bioquímicos en suero materno en el segundo trimestre de la gestación. Los marcadores usados son alfa-fetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica humana (hCG), estriol libre e inhibina A. Se han planteado diferentes combinaciones de esos marcadores con tasas de detección de síndrome de Down siempre inferiores a las del primer trimestre¹⁰. Además, son marcadores tardíos en el embarazo, por lo que estos test deberían quedar relegados a casos de embarazos con control de inicio tardío donde no se ha podido realizar un cribado de primer trimestre.

Cribado mediante marcadores ecográficos del segundo trimestre y combinación con los test previos

Debido a la generalización del cribado del primer trimestre, la mayoría de los casos con síndrome de Down son diagnosticados de forma temprana en el embarazo, por lo que cada vez tienen menos importancia diagnóstica los llamados «marcadores ecográficos» de cromosomopatía del segundo trimestre. Se ha demostrado que la hidronefrosis leve, el foco ecogénico, el quiste de plexo coroideo y el intestino hiperecogénico tienen coeficientes de probabilidad muy bajos y de forma aislada no aumentan el riesgo de cromosomopatías ostensiblemente. Por el contrario, el edema nucal de más de 6 mm medido en el corte suboccípito bregmático, una anomalía anatómica mayor o una ausencia de hueso nasal en el segundo trimestre, se consideran marcadores mayores, por lo que el riesgo de síndrome de Down aumenta por un factor de más de 10¹¹.

En el cribado de síndrome de Down se puede hacer más de una prueba diagnóstica y si éstas son independientes entre sí, sus resultados se pueden combinar para aumentar las tasas de detección de cromosomopatías, multiplicando el riesgo a priori por el coeficiente de probabilidad que tenga el resultado de cada uno de los tests realizados¹². Así es como se combinaría la información obtenida en el primer trimestre con la del segundo cuando realizamos ambas ecografías, como es el caso de la mayoría de las embarazadas que realizan los controles habituales de embarazo.

Conclusiones y preferencias de las embarazadas

Durante el embarazo se ofrece un cribado de cromosomopatías a todas las gestantes, y a la mayoría de las mujeres les preocupa la posibilidad de tener un feto con síndrome de Down, pero no debemos olvidar que la prevalencia de esta condición es baja y que en las distintas políticas de cribado que ofrezcamos siempre debe prevalecer el principio de mantener una tasa baja de procedimientos invasivos y, por tanto, de abortos innecesarios.

Hemos visto que las fórmulas de cribado son diversas, incluso en artículos recientes se han indicado fórmulas complicadas en la que se combinan factores del primer y segundo trimestre, con el retraso de la información y, en la mayoría de los casos, la tranquilidad de un resultado favorable hasta el segundo trimestre de la gestación en aras de incrementar unos puntos en la tasa de detección del test¹³.

En realidad, cuando se les pregunta a los padres, la mayoría de ellos prefiere conocer los resultados de la forma más temprana en el embarazo¹⁴, y esto se consigue con el cribado del primer trimestre, que además resulta ser el de mejores tasas de detección para una menor tasa de test invasivos innecesarios.

Por otra parte, nuestra responsabilidad al hacer un test de cribado es proveer a los padres de una valoración precisa del riesgo, más que crear definiciones arbitrarias de riesgo alto o bajo, ya que la percepción del riesgo de aborto de un embarazo deseado, o del nacimiento de un niño cromosómicamente anormal, depende de las expectativas de los padres y debemos dejarles a ellos decidir a favor o en contra del test invasivo. Estudios recientes nos demuestran que los padres coheren si quieren realizarse o no un test invasivo de modo coherente según el riesgo obtenido en el cribado y que esta estrategia es compatible con el mantenimiento de tasas bajas de procedimientos invasivos¹⁵.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet*. 1986;i:1287-93.
2. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD003252.
3. Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:45-67.
4. Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaidis KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13:167-70.
5. Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clinical Lectures and Reports*. London Hospital. 1866;3:259-62.

6. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet*. 1998;351:343-6.
7. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, Nix AB, Dunstan FD, Williams K. Temporal changes in maternal serum biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimester of pregnancy. *Ann Clin Biochem*. 2002;39:567-76.
8. Brizot ML, Snijders RJM, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy associated placental protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994;84:918-22.
9. Brizot ML, Snijders RJM, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102:1227-32.
10. 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.
11. Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B. Identification of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology*. 1994;193:135-40.
12. Cicero S, Sacchini C, Rembouskos G, Nicolaides KH. Sonographic markers of fetal aneuploidy—a review. *Placenta*. 2003;24 Suppl B:S88-98.
13. Cuckle HS, Malone FD, Wright D, Porter TF, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Contingent screening for Down syndrome—results from the FaSTER trial. *Prenat Diagn*. 2008;28:89-94.
14. De Graaf IM, Tijnstra T, Bleker OP, Van Lith JM. Womens' preference in Down syndrome screening. *Prenat Diagn*. 2002;22:624-9.
15. Nicolaides KH, Chervenak FA, McCullough LB, Avgidou K, Papageorgiou A. Evidence-based obstetric ethics and informed decision-making by pregnant women about invasive diagnosis after first-trimester assessment of risk for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:322-6.