



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

**“CRIBADO COMBINADO CON MARCADORES DE RESCATE
ECOGRAFICOS. SU UTILIDAD EN LA DISMINUCIÓN DE
PROCEDIMIENTOS INVASIVOS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL”**

Alumno: Yepes Carrillo, Ángeles

(Firma)

Tutor: Martínez Escoriza, Juan Carlos

(Firma)

MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA CLÍNICA.

Quiero agradecer todo la ayuda y apoyo prestado a todo el personal del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Rafael Méndez, sin el cual no hubiese sido posible la realización de este estudio.



RESUMEN

Introducción: Desde hace unos años, tras la implantación del Cribado Combinado con Marcadores de Rescate de Primer Trimestre de gestación (Hueso nasal, Regurgitación en la Válvula Tricúspide y flujo del Ductus Venoso) valorados en consulta prenatal en edades gestacionales entre 11-13+6sg, quedó totalmente desplazado el Cribado Combinado anterior, el cual, sólo valoraba como marcador ecográfico la translucencia nuchal. Con ello, se modifica la probabilidad de aneuploidía fetal, acotando el número de pacientes a las que debe ofrecerse la realización de prueba invasiva de diagnóstico prenatal.

Objetivo: Se pretende evaluar la disminución de la tasa de falsos positivos y por ende, de pruebas invasivas de diagnóstico prenatal, comparando las dos estrategias de Cribado Combinado.

Métodos: Se ha realizado un estudio analítico prospectivo doble ciego, en el periodo comprendido entre julio 2015 a abril 2016, en gestantes de primer trimestre del Área III de la Región de Murcia. El muestreo fue aleatorio, obteniendo un tamaño muestral de 1198 gestantes. Se establecieron dos grupos homogéneos, un primer grupo de gestantes (n 1198), grupo experimental, correspondiente al estudio actual, a las que se realizó el Cribado Combinado con el uso de marcadores ecográficos de rescate y un segundo grupo (n 1488), grupo control, siendo éste una cohorte histórica de un estudio previo desarrollado en Hospital Universitario Rafael Méndez en el año 2010, gestantes las cuales realizaron el Cribado Combinado simple. Los datos han sido recogidos a través de la base de datos del laboratorio del Hospital Universitario del Área, encargado del análisis de Cribado Prenatal. Se realiza un contraste de dos proporciones con los porcentajes (%) de falsos positivos resultantes de los dos grupos de estudio.

Conclusiones: se ha producido una disminución del 24% ($p < 0,005$) en la tasa de falsos positivos y por consiguiente del número de pruebas invasivas de Diagnóstico Prenatal. La sensibilidad en el grupo sometido a Cribado Combinado con uso de Marcadores de Rescate ecográficos, fue del 99,5% con una tasa de falsos positivos del 1,16%.

Palabras Clave: Embarazo de primer trimestre, Ultrasonografía, Cribado, Diagnóstico Prenatal.

ABSTRACT

Introduction: Since the implementation of the Combined Screening some years ago with first trimester markers rescue (Nasal Bone, Tricuspid Regurgitation and Ductus Venosus Flow) evaluated in prenatal diagnosis in gestational 11-13+6sg ages took the place of the previous First Trimester Combined Test, which only evaluated nuchal thickness as a ultrasonic marker. By this the probability of fetal aneuploidy is altered so that the number of patients who can be offered an invasive prenatal diagnosis test can be reduced.

Objective: A cut out in the false-positive rate is aimed and consequently the performance of invasive tests by contrasting two Combined Screening Tests.

Methods: A double blind analytical prospective study was carried out on expectant mothers from July 2015 to April 2016 in Área III in Región de Murcia. The randomized sample-taking yielded a sample size ranging up to 1198 expectant mothers. Two homogeneous groups were established. The first group of expectant mothers (n 1198) is an experimental group which correspond to the on-going study and which were tested by using a Combined Test with Ultrasound Rescue Markers. The second group (n 1488) is a control group which is a historical cohort of expectant mothers on whom the simple combined test was performed in a former study at the University Hospital Rafael Méndez in 2010. The data were collected in the database of the laboratory of the University Hospital of Área III which is in charge of the Prenatal Combined Test analysis. A contrast of two proportions with the percentages (%) yielded by both groups under study is performed.

Conclusion: A decrease in the yield of false-positives and consequently in the number of invasive diagnosis tests performed. The sensitivity displayed is around 99.5% with a 1.16% prenatal false-positive rate.

Key Words: First trimester pregnancy, ultrasonography, Screening, Prenatal diagnosis.

INDICE

ASPECTOS PRELIMINARES

| | |
|---------------------------------|---|
| 1. RESUMEN/PALABRAS CLAVE | 3 |
| 2. ABSTRACT/KEYWORDS | 4 |

CUERPO TFM

| | |
|-----------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 6 |
| 2. HIPÓTESIS | 9 |
| 3. OBJETIVOS | 9 |
| 4. METODOLOGÍA | |
| • Diseño | 10 |
| • Sujetos, Tamaño muestral & Procedimiento | 12 |
| • Variables a estudio y recogida | 13 |
| • Dificultades y Limitaciones | 14 |
| 5. PLAN DE TRABAJO | 14 |
| 6. ASPECTOS ÉTICOS | 15 |
| 7. PRESUPUESTO | 15 |
| 8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS | 16 |
| 9. DISCUSIÓN | 21 |
| 10. CONCLUSIÓN | 24 |
| BIBLIOGRAFÍA | 25 |
| ANEXOS | 28 |

1.INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down es la aneuploidía más frecuente en recién nacidos vivos y es la causa más frecuente de retraso mental severo (1). La detección prenatal es uno de los objetivos prioritarios en los Test de Cribado Combinado en las gestantes del primer trimestre. En la actualidad se observa un incremento de su prevalencia, causado principalmente por el incremento de la edad (aproximadamente un 1,8%) de las gestantes (2). Así mismo aumenta el riesgo de padecer otras anomalías cromosómicas fetales como son la Trisomía 18 (Síndrome de Edwards) y la Trisomía 13 (Síndrome de Patau) (2).

Se estima que cerca del 3% de los recién nacidos vivos presentan anomalías congénitas, siendo el 12-14% de ellas anomalías cromosómicas (0,5-0,7%) (2), de lo que se deduce que es primordial un diagnóstico prenatal mediante un cribado de las aneuploidías más prevalentes.

Antiguos enfoques de diagnóstico prenatal de aneuploidías tomaban exclusivamente la edad materna como marcador de riesgo para el desarrollo de las mismas, con lo cual todas las gestantes de una edad igual o superior a 35 años eran sometidas a una prueba invasiva de diagnóstico prenatal (Amniocentesis, Biopsia Corial o Cordocentesis). Ese enfoque quedó desplazado por el Cribado Combinado del Primer Trimestre de la gestación, que se realiza desde la semana 11+0 hasta la semana 13+6, combinando los datos de la Translucencia Nucal como marcador ecográfico y la fracción libre de la β -HCG y la PAPP-A como marcadores bioquímicos del primer trimestre.

Dicho Cribado Combinado del Primer Trimestre se incorporó en el programa de detección prenatal de anomalías cromosómicas rutinario en el embarazo en el año 2000 aproximadamente, con una tasa de detección superior al 75% y una tasa de falsos positivos próxima al 3% (4,5,6,7,8), con un nivel de evidencia IIa-B (3). Este método demostró una mayor efectividad, al incrementar la tasa de detección de aneuploidías, una mayor seguridad, reduciendo el uso de pruebas invasivas y las pérdidas fetales secundarias a éstas, y una mayor eficiencia, con disminución de los costes sanitarios.

De esta manera quedó totalmente desplazado el enfoque anterior, por el cual el riesgo de anomalías cromosómicas congénitas se basaba exclusivamente en la edad materna. Las guías actuales de práctica clínica y diferentes artículos delimitan la realización de pruebas de diagnóstico citogenético a un índice combinado superior a 1/270 o 1/100 según el centro. Para llegar al diagnóstico se realizan pruebas invasivas no exentas de riesgo para el feto, estimándose un 1-2% de probabilidad de pérdida fetal (9). Por ello, se deben reservar para pacientes con alto riesgo en el Test de Cribado. Siendo la Amniocentesis Diagnóstica la prueba invasiva más utilizada para diagnóstico certero de aneuploidías, con una sensibilidad del 99% (2).

Con el método de Cribado Combinado anteriormente expuesto no es suficiente para el diagnóstico prenatal, quedando aún fetos sin diagnosticar, tal como reseña el Grupo de Trabajo del Fetal Test (10). Éste expone que la tasa de detección era del 82% para el Síndrome Down; sin embargo, el 15,3% (11) de los fetos con Trisomía 21 presentaban valores del denominador por encima del punto de corte para ofrecer una prueba invasiva (resultado del denominador >270), poniendo de manifiesto la necesidad de uso de otros marcadores que se añadan al cribado convencional en la población y que ayuden a mejorar el diagnóstico.

Frente a esta necesidad de reducir el número de falsos positivos y por ende el número de pruebas invasivas de diagnóstico prenatal, se propuso un nuevo método de Cribado Combinado, justificado por diversos trabajos (11,12): el Cribado Combinado Contingente, basado en la introducción de Marcadores Ecográficos de Rescate: Regurgitación Tricuspidéa, Hueso nasal ausente y Flujo del Ductus Venoso anormal. Con ello se modifica la probabilidad de aneuploidía fetal, acotando el número de pacientes a las que debe ofrecerse la realización de la prueba invasiva de diagnóstico. Nicolaidis (2005) y Ghaffari (2012) concluyeron en sus estudios que la determinación de estos marcadores podía detectar más del 90% de los fetos afectados por Trisomía del par 21, con una tasa de falsos positivos del 2%, disminuyendo así el número de pruebas invasivas (13,14). El mismo Nicolaidis en 2009 concluye, en un nuevo trabajo que valora los nuevos marcadores ecográficos en el Cribado Combinado del primer trimestre, que existe una mejora en los resultados, aumentando la tasa de detección del 90% al 95% y reduciendo el número de pruebas invasivas de un 3% a un 2,5%. Así mismo, Cristina Franco en 2013 (15) afirma que incluir estos marcadores dentro de un Cribado Combinado del Primer trimestre de la gestación mantiene la tasa de detección con una disminución significativa de la tasa de falsos positivos.

Se puede extraer de estos trabajos que es posible reducir la tasa de falsos positivos al 2% manteniendo una elevada tasa de detección (90%) para Síndrome de Down, además de poder identificar fetos con Síndrome de Patau, Edwards y Turner, utilizando Marcadores Ecográficos de Rescate como son el Hueso nasal, la Regurgitación Tricuspídea y el Flujo en el Ductus Venoso.

En cuanto a los Marcadores de Rescate Ecográficos, la Regurgitación Tricuspídea es un hallazgo ecográfico frecuente en fetos afectados por síndrome de Down en el primer trimestre de la gestación (16,17). Hugon (2003) concluye en su trabajo que existe una fuerte asociación entre este hallazgo y la presencia de anomalías cromosómicas, encontrando en su estudio una Regurgitación Tricuspídea significativa en 38 de 64 fetos con Trisomía 21 (59,4%). Años después Kagan en 2009 (18) confirma que la evaluación de la Regurgitación Tricúspide aumenta la detección de Síndrome de Down al 96%, además de aumentar las tasas de detección de Trisomía 18, Trisomía 13 y Síndrome de Turner, con una tasa de falsos positivos del 2,4%.

Respecto al Flujo del Ductus anormal, Maiz (2009) afirma que al añadir este parámetro ecográfico al Cribado Combinado del Primer Trimestre, aumenta la tasa de detección de Trisomía 21 a un 96% con una tasa de falsos positivos del 2,5% (19).

Para finalizar, en referencia al Hueso Nasal, Cicero (2001-2003) concluye en su trabajo que la Trisomía 18 es la aneuploidía que presenta una mayor tasa de Ausencia de Hueso Nasal (55-57%) y que así mismo, la Trisomía 13 y el Síndrome de Turner o monosomía X presentan una ausencia del 32-35% y 9-10% respectivamente. Por otra parte Nicolaides (2004) estudió 15.822 fetos en los que el Hueso Nasal estaba ausente en el 1,4% de los fetos cromosómicamente normales y en el 69% de los fetos con Síndrome de Down. (20,21,22). Se puede concluir de estos trabajos que existe una fuerte asociación entre la ausencia de hueso nasal entre las semanas 11-13+6 y la presencia de aneuploidía fetal.

El Hospital Universitario Rafael Méndez (HURM), pertenece al Área III de Salud de la Región de Murcia. En este hospital, tras la introducción del Cribado Combinado año 2007, se realizó un estudio retrospectivo que demostró un aumento en la tasa de detección de aneuploidías, con una disminución de la tasa de falsos positivos sumada a una disminución del número de procedimientos invasivos. Éste es el grupo control utilizado en este estudio como cohorte histórica. ANEXO I.

Actualmente y desde el año 2012 se está llevando a cabo la realización de un Cribado Combinado con el uso de Marcadores Ecográficos de Rescate de manera rutinaria

medidos de forma simultánea en la misma visita, en contraposición a otros trabajos y hospitales en los cuales es realizada un Cribado Combinado Contingente del primer trimestre, donde solo se aplican los marcadores de rescate ecográficos a las gestantes que presentan un riesgo intermedio para aneuploidía, es decir, entre 1/270 y 1/1000. La medición de estos marcadores se realiza en un segundo tiempo, antes de la semana 20 de la gestación, modificando el riesgo inicial de padecer alteraciones del cariotipo.

Por ello, se pretende realizar un estudio analítico prospectivo doble ciego para valorar si esta nueva implementación y este nuevo enfoque del Cribado Combinado del Primer trimestre, consistente en medir en la 10ª semana la fracción libre de β -HCG y PAPP-A, y entre la semana 11ª-13ª+6 la Translucencia Nucal y los Marcadores de Rescate Ecográficos (Hueso nasal, Regurgitación en la Válvula Tricúspide y flujo del Ductus Venoso), ha conseguido una disminución de la tasa de falsos positivos y por tanto una disminución de procedimientos invasivos.

2.HIPÓTESIS

La hipótesis general o conceptual trata de verificar la mejora en los resultados del Screening Combinado de Primer Trimestre tras la introducción del uso de marcadores de rescate ecográficos, y por tanto la disminución de la necesidad de realización de pruebas invasivas de diagnóstico prenatal. En comparación con los resultados que se obtienen de la realización del Screening de Primer Trimestre realizado anteriormente, donde como marcador ecográfico sólo es tenido en cuenta la medida de la translucencia nucal.

La población diana en la cual se aplica el estudio, son las gestantes en primer trimestre del Área III, en el periodo de tiempo comprendido entre diciembre 2014 a noviembre 2015.

3.OBJETIVOS

1. Analizar la reducción en la tasa de falsos positivos y la disminución de pruebas invasivas de diagnóstico prenatal utilizando de manera rutinaria los Marcadores

de Rescate Ecográficos en el Cribado Combinado del primer trimestre de gestación.

2. Analizar la efectividad del Cribado Combinado del Primer Trimestre con el uso de Marcadores de Rescate Ecográficos en el diagnóstico prenatal de aneuploidías fetales.

3. Analizar la distribución de las medias de los valores ecográficos y de los marcadores séricos en diferentes etnias, por grupos edad y entre madres de fetos normales y con aneuploidía.

4.METODOLOGÍA

DISEÑO

Se ha realizado un estudio analítico prospectivo doble ciego, entre el periodo de tiempo comprendido desde julio 2015 a abril 2016. La población de referencia a la que se aplica este estudio son las embarazadas, gestantes de primer trimestre del área III del Servicio Murciano de Salud. De todas las gestantes que han seguido un control estricto del embarazo en el área y que habían planeado dar a luz en el hospital del área, durante el periodo de tiempo antes descrito, y que han accedido libre y voluntariamente a participar en el estudio (1312), se ha llevado a cabo un muestreo aleatorio por conglomerados. Obteniendo un grupo experimental (n=1198) en el que se ha desarrollado un screening combinado con marcadores de rescate ecográficos, medida de translucencia nuchal más hueso nasal, flujo en el ductus venoso y flujo a través de la válvula tricúspide. Frente a un grupo control (n=1488), en nuestro caso una cohorte histórica, obtenida de un estudio realizado en nuestro centro, Hospital Universitario Rafael Méndez, en el año 2010, en el cual se realizó un screening combinado sin marcadores de rescate ecográficos, es decir, sólo con el dato ecográfico de la medida de la translucencia nuchal. Se ha realizado un seguimiento exhaustivo en el tiempo, hasta que todas las gestantes incluidas en el estudio han finalizado su embarazo.

Para mantener el doble ciego, tanto de cara a los sujetos de estudio, como de cara a los facultativos especialistas que han realizado las ecografías, de todas las gestantes que han

accedido a participar en el estudio, se ha realizado un muestreo por conglomerados. Los facultativos especialistas igualmente desconocían la condición de las gestantes de cara a su participación o no en el estudio.

Los resultados del screening han sido ofrecidos a través de la base de datos del laboratorio del Hospital Universitario Rafael Méndez y los resultados de citogenética han sido aportados por el Servicio de Genética del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (hospital de referencia a nivel de la región).

Para analizar la mejora en la tasa de falsos positivos y la disminución de pruebas invasivas de diagnóstico prenatal (biopsia corial y amniocentesis) utilizando el Cribado Combinado con Marcadores de Rescate del Primer Trimestre de gestación, con respecto al Cribado Combinado anterior o tradicional, se realizó un contraste de dos proporciones. El estudio recogido en este trabajo fue aprobado por el Comité de Investigación del Área III.

Valoración de marcadores de rescate ecográficos (cortes ecográficos que reúnan las características requeridas en la Fetal Medicine Foundation) ANEXO II:

- a. Hueso Nasal: valoración cualitativa. Presencia o ausencia.
 - Presente: hueso nasal del mismo tamaño y refringencia que la piel que lo recubre.
 - Ausente: hueso nasal ausente, hueso nasal hipoplásico o hueso nasal unilateral

- b. Ductus Venoso: valoración cualitativa. Normal o patológico.
 - Normal: Onda a presente o ausente
 - Patológico: Onda a reверva

- c. Regurgitación tricuspídea: valoración cualitativa. Normal o patológico.
 - Normal: Ausencia de regurgitación a través de válvula tricuspídea.
 - Patológica: Regurgitación presente. Flujo reverso $> 0 = a - 60\text{cm/s}$.

SUJETOS, TAMAÑO MUESTRAL Y PROCEDIMIENTO

La población de estudio es el total de gestantes en primer trimestre de embarazo del Área III del Servicio Murciano de Salud, del total de gestantes en el periodo de estudio comprendido, la población de estudio ha sido de 1312 gestantes. La muestra del estudio ha sido de 1198 gestantes en primer trimestre de embarazo. El tamaño muestral incluido en el estudio es el adecuado para garantizar las propiedades del instrumento de medida.

- Criterios de inclusión: gestantes en primer trimestre de embarazo pertenecientes al Área III en el periodo comprendido en el estudio, desde diciembre 2014 a junio 2015, que han realizado el Cribado Combinado del Primer Trimestre.
- Criterios de exclusión: no dar a luz en el Área y no haber realizado el Cribado Combinado del Primer Trimestre. No se ha considerado la exclusión por edad, enfermedades maternas, hábitos tóxicos, etnias ni embarazos gemelares.

Para garantizar la homogeneidad de ambos grupos y disminuir los posibles sesgos vinculados a la distribución del tamaño muestral, se ha llevado a cabo un muestreo aleatorio por conglomerados.

| | Grupo Control (n 1488) | Grupo Experimental (n 1198) |
|------------|---------------------------|--------------------------------|
| Edad | | |
| <20 | 15 (1,1%) | 20 (1,7%) |
| 20-30 | 623 (41,9%) | 482 (40,2%) |
| 30-40 | 715 (48,0%) | 598 (49,9%) |
| >40 | 135 (9,0%) | 98 (8,2%) |
| Paridad | | |
| Primigesta | 676 (45,4%) | 562 (46,9%) |

| | | |
|-------------------------|--------------|--------------|
| Múltipara | 812 (54,6%) | 636 (53,1%) |
| Etnia | | |
| Caucásica | 1208 (81,2%) | 1006 (83,8%) |
| Árabe | 257 (17,3%) | 181 (15,1%) |
| Amarilla | 3 (0,2%) | 2 (0,2%) |
| Negra | 20 (1,2%) | 9 (0,8%) |
| Enfermedades Maternas | | |
| Si | 1411 (94,8%) | 1152 (96,2%) |
| No | 77 (5,2%) | 46 (3,8%) |
| Tabaco | | |
| Si | 451 (30,3%) | 341 (28,5%) |
| No | 1037 (69,7%) | 857 (71,5%) |
| Hábitos tóxicos (Otros) | | |
| Si | 149 (6,8%) | 53 (4,4%) |
| No | 1399 (93,2%) | 1145 (95,6%) |

Tabla 1. Distribución homogénea de ambos grupos.

VARIABLES A ESTUDIO Y RECOGIDA

VARIABLES A ESTUDIO Y RECOGIDA

Variables relevantes para los objetivos del estudio:

- Variable independiente o de exposición: gestantes en primer trimestre, por lo que al tratarse de un trimestre de gestación, se trataría de una escala de medición ordinal.
- Variable dependiente o de resultado: resultado del Cribado Combinado del Primer Trimestre (riesgo bajo, intermedio o alto). Escala de medición ordinal; alto riesgo(>1/270), riesgo intermedio (1/270-1000) y bajo riesgo (<1/1000).
- Otras variables: sexo (femenino).

La variable dependiente de los resultados de ambos screening han sido recogidos a través de la base de datos del laboratorio del Hospital Universitario Rafael Méndez. Los

datos de citogenética de los cariotipos de las pruebas invasivas de diagnóstico prenatal han sido ofrecidos por el laboratorio de Genética del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

La variable independiente o de exposición ha sido recogida a través de la primera consulta de embarazo en torno a la 6-8 semanas de gestación con la matrona. La matrona ha otorgado toda la información necesaria a las gestantes que acuden a la primera visita del embarazo y entrega así mismo, el documento informativo con valor de consentimiento informado del estudio. En esta primera visita gestacional, se selecciona el tamaño muestral del estudio.

DIFICULTADES Y LIMITACIONES

Dificultades a la hora de encontrar el resultado del Screening Combinado del Primer Trimestre de determinadas pacientes por problemas con la duplicidad de historias clínicas. Así como limitación por pérdidas de sujetos a lo largo del estudio.

Existencia de cierto sesgo en los datos obtenidos del Screening Combinado con Marcadores de Rescate Ecográficos, debido a que no todos se han podido examinar en todos los sujetos a estudio del grupo experimental.

5.PLAN DE TRABAJO

- Inicio del Proyecto: Abril 2015, elaboración del protocolo de investigación.
- Meses del 1º al 10º: Recogida de datos e introducción en la base de datos.
- Meses del 10º al 11º: Interpretación de los resultados y preparación del manuscrito para su publicación y ponencia en congresos, así como la presentación del informe de trabajo de investigación a la dirección del Hospital Universitario Rafael Méndez.

Distribución de tareas:

Investigadores clínicos: Dra. López Vázquez y Dra. García Andrés (médicos residentes de Ginecología y Obstetricia, del Hospital Universitario Rafael Méndez). Se encargarán del muestreo de pacientes, la recogida de datos y la colaboración en su posterior análisis, así como en la elaboración de conclusiones y su posterior publicación.

Investigador Principal: Dra. Yepes Carrillo, se encargará de dirigir el proyecto de investigación, supervisará la correcta cumplimentación de las tablas expuestas en los anexos, así como el análisis de los resultados. Coordinará el flujo de información entre la dirección del hospital, los investigadores clínicos arriba mencionados y los laboratorios implicados en la emisión de los resultados.

Experiencia del equipo investigador: Experiencia previa de las tres investigadoras, arriba citadas, en la colaboración en la publicación de artículos científicos por parte del Dr. López Ortín y de la Dra. Sarrías Garriz, facultativos adjuntos del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Rafael Méndez. Colaboración en la elaboración de conclusiones y su posterior publicación.

Médicos Internos Residentes de Ginecología y Obstetricia desde el año 2013 en el Hospital Universitario Rafael Méndez.

6.ASPECTOS ÉTICOS

Aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Rafael Méndez.

Todos los sujetos participantes en el estudio deben dar su consentimiento informado para la realización del estudio. Para ello se le explicará la naturaleza del proyecto de investigación (en qué consiste, cuál es su objetivo y como se está reclutando a los participantes), que procedimientos se realizan en el estudio, así como los riesgos y posibles beneficios del estudio. Se proporcionará mediante un lenguaje normal, no técnico, procurando la comprensión de todos los participantes en el estudio. Todos los datos incluidos en el estudio se utilizarán de forma anónima mediante la construcción de una base de datos, para evitar la identificación de los sujetos en etapas posteriores y garantizar la confidencialidad. ANEXO III.

7.PRESUPUESTO

Los gastos dados en el estudio se exponen en la siguiente tabla:

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| GASTOS DE PERSONAL | |
| Varios investigadores residentes de Ginecología y Obstetricia, así como matronas encargadas de la información a gestantes | 0€ |
| Informático para la consulta y en laboratorio de análisis clínicos | 0€ |
| EQUIPAMIENTO CIENTÍFICO Y TÉCNICO | |
| Sistema informático del hospital | 0€ |
| Material de Oficina | 300€ |
| Documentos informativos con valor de Consentimiento Informado | 147€ |
| GASTOS RELACIONADOS CON LA DIFUSIÓN | |
| Publicaciones (impresión, edición,...) | 250€ |
| Asistencia a Congresos | 700€ |
| TOTAL | 1397€ |

Tabla 2. Presupuesto del estudio, desglosado y suma total.

8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Se realizaron un total de 2345 Cribados del Primer Trimestre en el periodo de tiempo que comprende el estudio en el Área III, los que, por criterios de inclusión y tras la realización del muestreo aleatorio por conglomerados, se redujeron a 1198 cribados válidos ($n = 1198$), el resto de gestantes que dieron a luz habían realizado solo el Cribado del Segundo Trimestre o no habían sido cribadas. El Cribado Combinado dió resultado de alto riesgo para aneuploidía en 18 gestantes en el grupo experimental ($n=1198$), frente a 48 gestantes en el grupo control, cohorte histórica ($n=1488$).

Se realizaron entre ambos grupos un total de 47 pruebas invasivas, 35 en el grupo control, cohorte histórica, (Screening Combinado anterior o tradicional), de las cuales, sólo 5 presentaron un cariotipo anormal, siendo éste de 3 Trisomías 21, 1 Trisomía 18 y 1 cariotipo XO. Frente a 12 en el grupo experimental (Screening Combinado con Marcadores de Rescate Ecográficos), de ellas, tres presentaron un cariotipo 47XY/+21 y 46XX/+13. Siendo el resto de cariotipos estudiados 46XY o 46XX. El resto de gestantes con resultado de alto riesgo para aneuploidía no accedieron a la realización de la prueba invasiva.

Análisis de la tasa de mejora de falsos positivos y la disminución de pruebas invasivas de diagnóstico prenatal utilizando Marcadores de Rescate Ecográficos

en el Cribado Combinado del Primer Trimestre de gestación.

Se realiza un contraste de dos proporciones con los porcentajes (%) de falsos positivos resultantes de los dos grupos de estudio, con un resultado de $2,667 > 1,645$ ($p < 0,005$), evidenciándose una reducción del 24% en la tasa falsos positivos y por ende del número de pruebas invasivas de diagnóstico prenatal no necesarias, estadísticamente significativa, como se refleja en la tabla 3.

Por lo tanto, se demuestra que el porcentaje de falsos positivos ha disminuido significativamente ($p < 0,005$), así como del número de pruebas invasivas no necesarias.

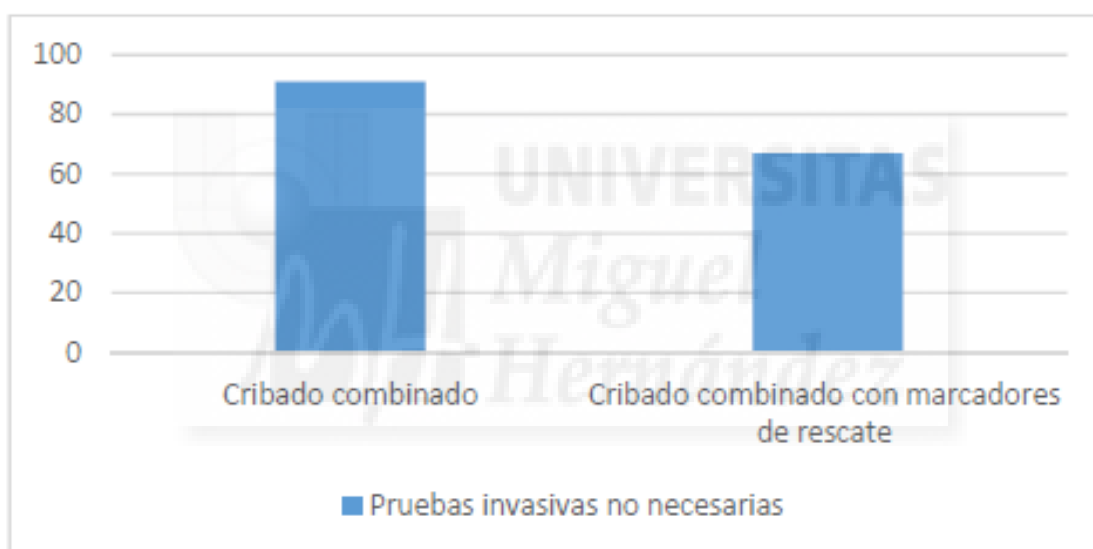


Tabla 3. % de falsos positivos de ambos cribados. Reducción 24% en tasa FP ($p < 0,005$).

Análisis de la efectividad del Cribado Combinado del Primer Trimestre con el uso de Marcadores de Rescate Ecográficos en el diagnóstico prenatal de aneuploidías fetales.

Se calculan las tasas de detección y falsos positivos de las gestantes cribadas con riesgos altos ($> 1/270$) durante el periodo comprendido entre Julio de 2015 y Abril de 2016.

El Cribado Combinado con Marcadores de Rescate Ecográficos (grupo experimental) selecciona 9 casos de riesgo elevado para aneuploidías (1,5%), realizándose un total de 6 amniocentesis (66,67% de gestantes de este grupo) para diagnosticar 3 aneuploidías (2 trisomías del par 21 y 1 trisomía 13). Los 6 restantes casos de Alto Riesgo rechazaron la realización de la prueba invasiva de Diagnóstico Prenatal.

La prueba ha rendido 2 diagnósticos verdaderos positivos y ningún un falso negativo de Trisomía 21.

La tasa de cariotipos normales entre los pronosticados de alto riesgo por el cribado (falsos positivos) fueron 15 (1,16%).

La tasa de detección para cualquier aneuploidía fue del 99,99% (75% para síndrome de Down), para una tasa de falsos positivos del 1,16% (1,17% para Down).

La probabilidad de tener un feto con aneuploidía después de obtener un resultado positivo en el cribado (VPP) fue del 22,22%, y la de tener un niño con Síndrome de Down (VPP) del 17,64%. Las probabilidades de no verse afectados los embarazos después de haber recibido un resultado negativo en el cribado (VPN) fue del 100%.

Análisis de distribución de las medias de los valores ecográficos y de los marcadores séricos por grupos de edad entre madres de fetos normales y con aneuploidía.

La media y la distribución de frecuencias entre las madres que participaron en el estudio fue de 31.8 ± 5.769 , como se refleja en la **figura 1**. La media de edad materna en las madres portadoras de fetos con aneuploidía fue de 32 años. Analizando por grupos de edad, 430 mujeres tienen una edad igual o mayor a 35 años (35,89%).

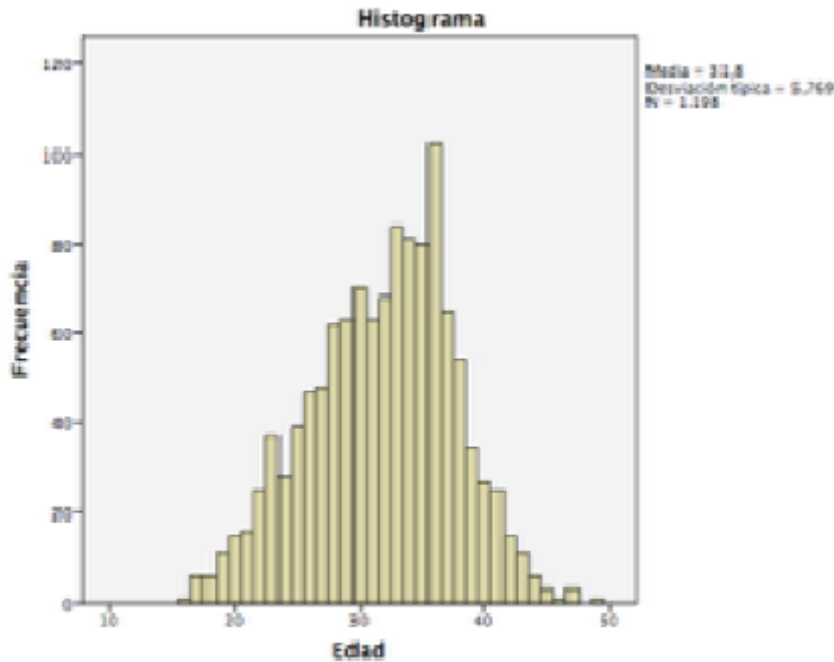


Tabla 4. Histograma. Distribución por edades.

En relación al peso materno, la media y la distribución de frecuencias fue de $66,38 \pm 3,171$. Así, como un 28,5% de las gestantes eran fumadoras ($n=341$), y un 0,8%, diabética ($n=10$).

En función de la composición étnica, destaca la raza caucásica ($n=1006$) 83,8%, seguida de la marroquí ($n=181$ gestantes) 15,1%, la raza negra ($n=9$) 0,8% y por último la raza amarilla ($n=2$) 0,2%.

Marcadores Bioquímicos

Se exponen las frecuencias de los niveles de BHCG libre séricos y de PAPP-A, así como la de sus respectivos múltiplos de la mediana (MoM) en la tabla 2. Los MoM aparecen corregidos para las variables teniendo en cuenta el origen étnico, edad gestacional, edad y peso maternos, tabaquismo y diabetes.

La mediana de los valores de BHCG libre séricos (en ng/ml) ($n=1198$) fueron de 47,10. Los valores de MoM de BHCG libre fueron de 0,96, se encuentran muy cercanos a uno, variando en función de la semana de gestación en la que fue tomada la muestra de

sangre materna (11-13+6sg). La mediana de los MoM corregidos de BHCG libre en gestantes con diagnóstico de Síndrome de Down (n=4) fue de 2,81.

La mediana de los valores de PAPP-A séricos (n=1198) fue de 1,33 mU/ml. La mediana de los MoM de PAPP-A fue de 1,02. Se encuentran muy cercanos a uno, variando en función de la semana de la gestación. Se halla una mediana de MoM de PAPP-A en gestantes con diagnóstico de Síndrome de Down (n=4) de 0.35.

| | βHCG (ng/ml) | βHCG (MoM) | PAPP-A (mIU/m) | PAPP-A (MoM) | |
|--------------------|--------------|------------|----------------|--------------|------|
| N | | | | | 1198 |
| Media | 61,27 | 1,20 | 1,76 | 1,17 | |
| Mediana | 47,10 | 0,96 | 1,33 | 1,02 | |
| D. Típica. | 47,144 | 0,844 | 1,808 | 0,718 | |
| Varianza | 2222,536 | 0,713 | 3,267 | 0,515 | |
| Rango | 472 | 7 | 29 | 8 | |
| Percentiles | 5 | 15,02 | 0,34 | 0,40 | 0,40 |
| | 10 | 20,39 | 0,43 | 0,54 | 0,49 |
| | 50 | 47,10 | 0,96 | 1,33 | 1,02 |
| | 90 | 118,73 | 2,36 | 3,35 | 1,97 |
| | 95 | 156,13 | 2,87 | 4,34 | 2,46 |

Tabla 5. Frecuencias de los niveles de βHCG y de PAPP-A.

Marcador ecográfico

Traslucencia Nucal (TN): la mediana de la Traslucencia Nucal (en mm) fue de 1,60mm, siendo el valor de la mediana de los MoM de TN 0,99. La mediana de los MoM de TN en gestantes con diagnóstico de Síndrome de Down (n=5) fue de 1,05.

Análisis de Marcadores de Rescate Ecográficos examinados en el Cribado Combinado

Hueso Nasal Ausente: se encontró en 10 fetos (0,8%) del total del tamaño muestral. La mayoría de los fetos, en concreto, 1085 fetos (90,63%) presentaban Hueso Nasal y en 103 (8,6%) no pudo ser evaluado.

De los 4 fetos que presentaban Ausencia de Hueso Nasal, tan solo 1 fue diagnosticado de Trisomía 21 (10% del total de Hueso Nasal Ausente).

Flujo Anormal en Ductus Venoso: se halló en 30 fetos (2,5%) del total del tamaño muestral, siendo 2 de ellos diagnosticados de Síndrome de Down (6,67% del total de Ductus Venosos Anómalo). La mayoría, 1080 fetos no presentaron anormalidad en el flujo (90,2%), y no pudo ser valorado en 88 (7,3%).

Regurgitación Tricuspídea: estuvo presente en un feto (0,16%) del total del tamaño muestral, pero no fue subsidiario de prueba invasiva, pues no obtuvo riesgo de aneuploidía en el Cribado. Fue negativa en 677 fetos (56,5%) y no pudo ser valorada en 520 (43,4%).

De los fetos diagnosticados prenatalmente de Síndrome de Down, el 25% presentó Hueso Nasal Ausente, el 66,66% presentó Flujo de Ductus Venoso Anormal. La Regurgitación Tricuspídea no pudo ser valorada en estos fetos aneuploides.

9.DISCUSIÓN

La edad media de concepción, y más concretamente de la primera gestación, se ha incrementado desde finales del siglo XX hasta la actualidad debido a los cambios sociales y demográficos acaecidos en los últimos años, propiciados en parte por la denominada “sociedad del bienestar”. Del Instituto Nacional de Estadística (INE) se obtienen los datos de fecundidad en España, que revelan una edad media materna de 29,3 años, y más concretamente en la Región de Murcia de 31,09, dato que se acerca a la edad media de la gestantes evidenciada en este trabajo (31,8).

El aumento de la edad de gestación supone un aumento del riesgo de alteraciones del cariotipo fetal. De ello se traduce una necesidad de dirigir los esfuerzos hacia la prevención secundaria mediante el cribado poblacional de las gestantes. El antiguo enfoque de oferta de prueba invasiva a gestantes mayores de 35 años quedó totalmente desplazado por el Cribado Combinado del primer trimestre.

El cálculo del riesgo de aneuploidías y otras alteraciones del cariotipo fetal mediante el Cribado Combinado con Marcadores de Rescate del primer trimestre depende de la

edad materna, de la medición de marcadores bioquímicos séricos maternos y de la fiabilidad de la medición ecográfica tanto de la Translucencia Nucal como de los marcadores de rescate ecográficos, de forma simultánea y en una misma visita, entre la 11ª y la 13ª + 6 semana de gestación.

El objetivo de un sistema de cribado o screening es doble: detectar precozmente la enfermedad y, sobre todo, descartar a los sujetos sanos. Por tanto, es preciso que cuente con una elevada sensibilidad, así como con un alto valor predictivo positivo en la población en la que se aplique, minimizando la tasa de falsos positivos.

En este trabajo se establece que un cribado es positivo cuando el riesgo obtenido es superior a 1/270, obteniéndose un total de 66 cribados de alto riesgo, en concreto 48 en el grupo control, cohorte histórica, (Cribado Combinado anterior o tradicional) y 18 en el grupo experimental (Cribado Combinado con Marcadores de Rescate Ecográficos). Si analizamos ambos grupos entre sí, el Cribado Combinado con Marcadores de Rescate Ecográficos, supone un menor índice de falsos positivos (1.16%) con relación al Cribado Combinado tradicional o anterior, lo que deriva un menor porcentaje de pruebas invasivas realizadas en la población de estudio: 12 (0,99%) en el Cribado Combinado con Marcadores de Rescate Ecográficos frente a 35 (2,37%) con Cribado Combinado anterior o tradicional.

La introducción del Cribado Combinado con Marcadores de Rescate en el Área III ha supuesto una disminución en la tasa de falsos positivos del 2,9% al 1,16%, con una tasa de detección del 99,99% para cualquier aneuploidía. Se ha comprobado que utilizar esta estrategia reduce significativamente la tasa de falsos positivos, como también refleja un estudio multicéntrico realizado en Cataluña (2012) (23), con una disminución al 1.3% ($p < 0,001$) en la tasa de falsos positivos sin afectar a su tasa de detección. Así mismo, otro trabajo realizado en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid (2012) (24), también consiguió disminuir la tasa de falsos positivos de 3,16 a 1,53%, sin afectar a la tasa de detección. El hecho diferenciador entre los anteriores reside en el pool de gestantes a las que va destinado y en el momento de la medición de los marcadores de rescate.

Los dos trabajos anteriormente citados destacan la dificultad de medición de los marcadores de rescate en un segundo tiempo o consulta, comunicando que un 45% (23) y un 82,6% (24), respectivamente, de las gestantes con un riesgo intermedio acudían a la segunda consulta. Estos datos reflejan un gran inconveniente tanto en el seguimiento como en la finalización del cribado contingente desarrollado en estos

centros.

En el Área III se ha conseguido salvar estas dificultades, ya que se ofrece y realiza la medición de los marcadores de rescate, no solo a las gestantes con un riesgo intermedio (1/270-1/1000), sino a todas las gestantes, independientemente del riesgo, en la consulta del primer trimestre de la gestación entre la semana 11 y 13+6.

La realización de pruebas invasivas de diagnóstico prenatal, principalmente la amniocentesis, no está exenta de riesgo. Está descrito en torno al 1-2% de pérdidas fetales derivadas de las mismas. (3,25). Tanto la bibliografía consultada como los datos obtenidos en este trabajo coinciden en la reducción de pruebas invasivas al realizarse esta estrategia de cribado, relacionándose directamente con un menor número de pérdidas fetales derivadas de éstas. Aun así, en nuestro estudio no se registró ninguna pérdida fetal.

Se ha comprobado que los niveles de los marcadores séricos de β HCG y PAPP-A influyen sobre el riesgo de desarrollo de aneuploidías, como comunica en sus trabajos la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Las medianas de los MoM de los marcadores oscilan en torno a 1 de acuerdo con las distribuciones publicadas (26), manteniéndose homogéneas durante todo el período del cribado. Además se realiza un ajuste del riesgo según diferentes etnias, el peso materno, tabaco y diabetes antes de obtener los resultados del Screening, por parte del laboratorio del Hospital Universitario Rafael Méndez.

En referencia a los marcadores ecográficos, la Translucencia Nucal es el marcador ecográfico más sensible y específico en el cribado de las principales alteraciones del cariotipo y de algunas alteraciones estructurales (SEGO). Se ha comprobado como aumenta el riesgo de aneuploidía cuando la medida se encuentra por encima de 2,5-3 mm, como recomiendan las guías de Ginecología y Obstetricia (SEGO)(27). Los Marcadores de Rescate se pueden encontrar ausentes, presentes o no ser valorados en los fetos, ya que son técnicas operador-dependiente y necesitan una curva amplia de aprendizaje. A pesar de lo citado, se ha comprobado su influencia a la hora de delimitar los riesgos de padecer aneuploidías fetales y su involucración en la disminución de la tasa de falsos positivos. Así mismo destacar que en fetos diagnosticados de Síndrome de Down (n = 3) en el grupo experimental, donde se realizó el Screening combinado con Marcadores de Rescate Ecográficos el Hueso Nasal Ausente estuvo presente en un caso, el Flujo Ductus Anormal en dos, no pudiendo ser valorado en un caso, y la Regurgitación Tricuspidéa no pudo ser valorado.

La adición de estos marcadores ecográficos ha contribuido a la detección del total de los fetos afectados por Síndrome de Down, con una tasa de falsos positivos del 1,16%, disminuyendo el número de pruebas invasivas. Nicolaides en el año 2005 (13) y más tarde en el 2009, y Ghaffari en el año 2012 (14), obtuvieron resultados muy similares en sus trabajos, con una detección superior al 90% para trisomía 21 y una tasa de falsos positivos inferior al 2,5%.

10.CONCLUSIONES

De los datos obtenidos en este estudio, cabe concluir:

1°. La introducción del Cribado Combinado con Marcadores de Rescate Ecográficos del primer trimestre de gestación en el Área III podría ser un buen método de selección de riesgos para el diagnóstico prenatal de aneuploidías, que debe ser refrendado en estudios prospectivos.

2°. Disminución del 24% ($p < 0,005$) en la tasa de falsos positivos utilizando el Cribado Combinado con Marcadores de Rescate Ecográficos en este trabajo, esto puede llevar consigo, si los estudios prospectivos lo confirman, una reducción en el número de pruebas invasivas.

3°. La sensibilidad del Cribado Combinado con Marcadores de Rescate Ecográficos fue del 99,99% y la tasa de falsos positivos del 1,16%.

11. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Artigas M. Síndrome de Down (Trisomía 21). AEPED [Internet]. 2006 [citado 10 Abr 2016]; 6: 1-7. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/6-down.pdf>
- (2) Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) 2013;24(2):57–72. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-diagnostico-prenatal-327-articulo-guia-practicaclinica-diagnostico-prenatal-90200640>
- (3) In Grudzinskas JG, Ward RHT. Screening for Down's syndrome in the first trimester. Recommendations of the 32nd Study Group of the College of Obstetricians and Gynecologist. London RCOG Press, 1997: 353-6.
- (4) Caughey AB, Kuppermann M, Norton ME, Washington AE. Nuchal translucency and first trimester biochemical markers for Down syndrome screening: a costeffectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1239–45.
- (5) Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the result of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen.* 2003;10:56—104.
- (6) Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First and Second-trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353:2001-11.
- (7) Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:14—8.
- (8) Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31:7—15.
- (9) Tabor A, Madsen M, Obel EB, Philip J, Bang J, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-1293.
- (10) Ramos Corpas D, Blazquez JC, Gallo M, Bajo Arenas J. Combined screening of Down syndrome: Validation of the risk estimated by Fetal test. *Prog Obstet Gynecol.* 2009;52:133–7.

- (11) Miron P, Cote YP, Lambert J. Effect of maternal smoking on prenatal screening for Down syndrome and trisomy 18 in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2008;28:180–5.
- (12) Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:512–7
- (13) Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* marzo de 2005;25(3):221-6.
- (14) Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, Hantoushzadeh S, Eslamian L, Marsoosi V, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free β -hCG and PAPP-A: a 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* mayo de 2012;39(5):528-34.
- (15) Franco C. Valoración del hueso nasal, ductus venoso y regurgitación tricuspídea para el cribado del Síndrome de Down. Su utilidad en riesgos intermedios [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina; 2013.
- (16) Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11–14 weeks of gestation. *Heart.* septiembre de 2003;89(9):1071-3.
- (17) Falcon, O., Faiola, S., Huggon, I., Allan, L. and Nicolaides, K. H. (2006), Fetal tricuspid regurgitation at the 11 + 0 to 13 + 6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27: 609–612. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.2736/full>
- (18) Kagan K, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 18– 22. Disponible en: http://fetalmedicine.com/synced/fmf/2009_18.pdf
- (19) Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 512–517. Disponible en:

- http://www.fetalmedicine.com/synced/fmf/2009_25.pdf
- (20) Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11–14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 31–35. Disponible en:
http://www.fetalmedicine.com/synced/fmf/2003_11.pdf
- (21) Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet*. 17 de noviembre de 2001;358(9294):1665-7.
- (22) Nicolaides K, Falcon O. La ecografía de la 11 – 13+6 semanas. [Internet]. Fetal Medicine Foundation. Londres 2004. [citado 10 Abr 2016]. Disponible en:
<http://www.fetalmedicine.com/synced/fmf/FMF-spanish.pdf>
- (23) Muñoz-Cortes M, Arigita M., Falguera G, Seres G, Guix D et all. Contingent screening for Down syndrome completed in the first trimester: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 396–400. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/51220627_Contingent_screening_for_Down_syndrome_completed_in_the_first_trimester_A_multicenter_study
- (24) Gómez A, Prieto M.A, Cid M.J, Lopez M.J, Ávila P, Repolles M. Cribado contingente para la detección de trisomía 21 en el primer trimestre de la gestación mediante marcadores ecográficos de segunda línea. *Prog Obstet Ginecol*. 2013;56(3):129-134. Disponible en:
http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90193319&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=151&ty=53&accion=L&origen=zona del ectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=151v56n03a90193319pdf001.pdf
- (25) Am J. Report of World Health Organization/EURO meeting in association with the Seventh International Conference on Early Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases. Tel-Aviv, Israel, May 21, 1994. *174*(3):807-811.
- (26) Cuckle HS, van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. junio de 1999;19(6):505-12.
- (27) SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. [Internet]. Madrid: SEGO; c2005 [citado 10 abr 2016]. Disponible en:
http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hinmaculada/web/servicios/tcg/documentos/informacion_parto/Organizaci%C3%B3n%20S%C2%BA%20O&G%20SEGO-2005.pdf

12.ANEXOS

ANEXO I

TITULO Y AUTOR

Impacto del cribado combinado del primer trimestre para aneuploidías fetales en el Area III del Servicio Murciano de Salud
Salvador Pedro Mas Ruiz

RESUMEN

Objetivo: Valorar la repercusión del cribado combinado del primer trimestre en el diagnóstico prenatal de aneuploidías fetales en el Area III del Servicio Murciano de Salud en los dos primeros años de su implantación analizando su efectividad, seguridad y eficiencia.

Material y métodos: Desde el 30 de Noviembre de 2007 hasta el 16 de Febrero de 2010 se tomaron muestras de sangre a las gestantes que acuden a su primer control obstétrico en el Centro de Especialidades de Lorca y se enviaron al laboratorio del hospital para la determinación de las concentraciones en suero materno de β -hCG libre y PAPP-a. La translucencia nucal (TN) se midió mediante ecografía en la misma visita entre la 10ª y la 13+5 semanas de gestación. Los resultados de los embarazos para los que fue calculado el riesgo, combinando esta información con la edad materna se incluyeron en el análisis epidemiológico de este estudio y fueron comparados con los correspondientes a un período de tiempo equivalente anterior al del cribado entre Enero de 2004 y Marzo de 2006.

Resultados: Un total de 3721 cribados correspondientes a 3660 embarazos simples y gemelares se incluyeron en el análisis. La media de edad materna del grupo analizado fue 29,7 años y la de la edad gestacional de 12,2 semanas. La tasa de detección a un nivel de corte de 1 en 270 fue 92,8% (13/14), un 90,9% para el síndrome de Down y un 100% para el síndrome de Edwards. La tasa de cribados positivos fue del 3,2% y la de falsos positivos del 2,9% realizando un 4,4% de amniocentesis. Solamente el 4,3% de los cribados negativos obtenidos en mujeres de ≥ 35 años se siguieron de AC por razón exclusiva de la edad materna. El coste total de la implantación de la Prueba Combinada en nuestra Area de Salud asciende a 312.069 euros, suponiendo un total de 24.060 euros y la realización de 14 AC innecesarias por aneuploidía confirmada. Por cada recién nacido afectado evitado se gastaron 86.170 euros.

Conclusiones: El enfoque para la selección de embarazos con riesgo de aneuploidía basado en la edad materna, propio del primer período analizado, queda definitivamente desplazado por el del cribado combinado en nuestro medio ya que esta estrategia ha demostrado tener una mayor efectividad (incrementando la tasa de detección en un 27%), una mayor seguridad (reduciendo el uso de la prueba invasiva en un 42% y la morbilidad asociada en un 47%) y una mayor eficiencia (ahorrando 16.095 euros por aneuploidía diagnosticada), encontrándose además, los resultados obtenidos entre los mejores de la bibliografía consultada. No obstante, deben emprenderse medidas correctoras para subsanar los problemas que han sido detectados.

INTRODUCCION

El Síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más común entre los nacidos vivos (1) y la forma más frecuente de discapacidad intelectual, causada por una aberración cromosómica demostrable. En la pasada década, se han desarrollado numerosas estrategias para el cribado o screening prenatal del SD y de otras aneuploidías en forma de algoritmos que combinan ultrasonido y marcadores séricos en el primer y en el segundo trimestres del embarazo. Estos protocolos de cribado se han aplicado por varias razones: 1) por la elevada prevalencia del SD (1/629 nacimientos en EEUU en 2002 en ausencia de intervención prenatal (2), 2) por su importante carga de enfermedad, financiera y psicosocial, 3) por la fácil disponibilidad de las pruebas diagnósticas de cromosomopatías, y 4) porque existen opciones seguras y eficaces para las parejas que elijan evitar el nacimiento de un niño afectado (3)

La amniocentesis, la biopsia corial o la cordocentesis nos permiten obtener muestras fetales sobre las que realizaremos el análisis del cariotipo para el diagnóstico prenatal de las aneuploidías. Sin embargo, estos procedimientos son invasivos y conllevan un riesgo de pérdida fetal de alrededor del 1-2% (4) por lo que sólo se realizan cuando se considera que hay una probabilidad elevada de que el feto tenga un defecto cromosómico.

Se sabe que la prevalencia de algunos defectos cromosómicos disminuye **en relación a la edad gestacional** debido a las pérdidas fetales espontáneas (5), y las tasas de mortalidad fetal entre las 12 semanas y el término son de alrededor del 30% para la trisomía 21 y del 80% para las trisomías 18 y 13. Por otra parte el riesgo de tener un hijo con trisomía 21, 18 ó 13, aumenta **en relación con la edad materna** (6). Así, el riesgo para la trisomía 21 aumenta de forma lineal hasta los 30 años y de forma exponencial a partir de dicha edad (7) hasta los 45 años (8) (9). Este es el motivo por el que la diferente distribución de edad materna en distintas poblaciones influye de forma relevante en la incidencia global de SD y por tanto, en las tasas de detección y de falsos positivos de cualquier estrategia de cribado de SD.

Como el riesgo individual basal de una mujer de que su recién nacido presente un defecto cromosómico depende de su edad, éste fue **el primer parámetro en usarse como variable para seleccionar a la población de riesgo** tributaria de ser sometida a amniocentesis. El uso del riesgo de SD a los 35 años de edad como un "umbral" para ofrecer invasiva fue elegido por consenso sobre criterios económicos y de morbilidad atribuible a la prueba diagnóstica (34). A comienzos de la década de los 70 alrededor del 5% de las mujeres embarazadas eran mayores de 35 años, sin embargo esta población ha aumentado en la mayoría de países desarrollados a cerca del 15%. Si todas estas mujeres se sometieran a pruebas invasivas, se detectarían alrededor del 50% del total de los fetos son SD, pero a costa de un gran incremento de la tasa de falsos positivos y por lo tanto de pruebas invasivas (11).

En 1985 se describió la asociación entre el incremento del pliegue nucal de los fetos en el segundo trimestre con alteraciones cromosómicas (12). Posteriormente, se describió una asociación similar en el primer trimestre (23), pero en esta fase del embarazo se usó el término "**Translucencia Nucal**" (TN) para designar a la región sonoluscente situada en la parte posterior de la nuca fetal. Pronto se publicaron varios estudios en gestantes de alto riesgo que confirmaron aquella asociación en el primer trimestre (31) (35). En los primeros estudios se evaluó la TN mediante punto de corte fijo (14)(16), pero después se observó que la TN se incrementa con la edad gestacional y se realizaron curvas de crecimiento de la TN en relación a la Longitud Cefalo-Caudal (LCC), usada como parámetro para datar la gestación en el primer trimestre. En dicho estudio se observó que el tipo de regresión que mejor se ajustaba era la ecuación cuadrática logarítmica (17). Se pasó a evaluar la TN mediante un punto de corte basado en el percentil 95 o 99 de su curva de crecimiento en relación a la LCC.

Para el diseño de cualquier sistema de cribado hay que tener en cuenta que en el cálculo del riesgo individual para cualquier mujer de que su feto esté afectado por una anomalía cromosómica hay que considerar el riesgo inicial o riesgo a priori, que depende de la edad materna y de la edad gestacional (18) y multiplicarlo por una serie de cocientes de probabilidad (likelihood ratios), que dependen de los resultados de una serie de pruebas de cribado que se han llevado a cabo a lo largo del embarazo para determinar el riesgo específico de cada paciente. Este nuevo riesgo se convierte en el riesgo a priori de la siguiente prueba. Este proceso de cribado secuencial requiere que las diferentes pruebas sean independientes entre sí. El cociente de probabilidad de una determinada medida, por ej. ecográfica, se calcula dividiendo el porcentaje de fetos cromosómicamente anormales entre el porcentaje de fetos cromosómicamente normales con esa medida (19)

Volviendo a la TN, el último paso en la implementación del método de cribado fue la estandarización de las mediciones de TN y su control de calidad (Fetal Medicine Foundation) (11) y la determinación de los parámetros poblacionales de la TN (medianas, media y desviación estándar) en fetos normales y afectados para así poder sumar el riesgo asociado a la TN con el riesgo asociado a la edad materna (20). En los años noventa, merced a varios estudios prospectivos intervencionistas realizados en más de 250.000 embarazos, en los que hubo más de 1000 fetos con trisomía 21, se introdujo el cribado mediante la **combinación de la edad materna y el grosor de la translucencia nucal fetal** (TN) a las 11 a 13+6 semanas de gestación, que ha demostrado ser capaz de identificar más del 75% de los fetos afectados con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 5% (21) (39).

El empleo de marcadores bioquímicos en el cribado se fundamenta en la observación de que la mediana de las concentraciones séricas maternas de algunos de ellos en ciertas aneuploidías difieren lo suficiente de los valores normales como para permitir el uso de combinaciones de los mismos en la selección de un grupo de "alto riesgo". En un principio se propuso la determinación de la

alfafetoproteína (AFP) y la subunidad beta total de la HCG (β HCG total) en el segundo trimestre de embarazo ("doble test"), sin embargo, el deseo de mover el cribado al primer trimestre para permitir un diagnóstico más precoz llevó al estudio de marcadores que pudieran ser útiles en esas fases de la gestación, entre los que destacaron la subunidad beta libre de la HCG (β HCG libre) y la Proteína A Plasmática Asociada al Embarazo (PAPP-A) (23).

Hay que tener en cuenta que los niveles séricos de dichos marcadores **bioquímicos** durante el primer trimestre presentan **patrones diferenciados en las distintas aneuploidías**. Así en los embarazos con trisomía 21 la concentración sérica de β HCG libre es más elevada que en los fetos euploides, mientras que el nivel de PAPP-A es más bajo (alrededor de 2 MoM y 0,5 MoM, respectivamente). Sin embargo, a medida que avanza la gestación de un feto con trisomía 21, la concentración de PAPP-A no es tan baja y la de β HCG libre no es tan elevada respecto a la normal, por lo cual se deben tener en cuenta los cambios temporales dependientes de la edad gestacional cuando se calcula este riesgo. En las trisomías 18, 13 los niveles de b-hCG libre y PAPP-A están disminuidos y en las anomalías cromosómicas sexuales la b-hCG libre es normal y la PAPP-A está disminuida.

La demostración de que la medida de la TN es independiente de PAPP-A y de β -HCG libre tanto en fetos cromosómicamente normales como en fetos con alteraciones cromosómicas (23), hizo posible la combinación de estos marcadores bioquímicos con el marcador ecográfico de la medición de la TN en un solo algoritmo de cálculo, mediante una prueba que se ha denominado "Test Combinado". Para estandarizar los marcadores se usa como unidad de medida el Múltiplo de la Mediana (MoM), que se obtiene dividiendo el valor del marcador por la mediana propia del laboratorio para ese marcador y para la edad gestacional de la embarazada. Esta operación permite la comparación de los valores entre distintos laboratorios y a distinta edad gestacional, calculada a partir de la medida de la longitud craneocaudal del embrión (LCC) (24).

Dado que la distribución de los MoMs de cada marcador tanto en la población general de sujetos normales como en la de los afectados y sus valores extremos no se ajustan al modelo Gaussiano, para realizar el cálculo de la Razón de Probabilidad, es necesario su transformación logarítmica en base 10, que sí se ajusta de modo aproximado, además de truncar los valores que exceden los límites correspondientes. Por otro lado se han descrito algunos factores que afectan a la precisión de los marcadores bioquímicos como el peso materno (25), ascendencia étnica (26), hábito tabáquico (27), gestación múltiple (28), diabetes (29) y embarazo por FIV (30), por lo que para el cálculo debe multiplicarse el valor del marcador (expresado en MoM) por un factor de corrección.

Varios estudios prospectivos que incluyeron más de 100.000 embarazos con más de 500 fetos afectados de trisomía 21 demostraron que para una tasa de falsos positivos del 5% la tasa de detección de la trisomía 21 con la prueba combinada del primer trimestre es del 90%, y del 80% para una tasa de falsos positivos del 2% (23),(31). El cribado combinado, empleando algoritmos específicos para el cálculo del riesgo, puede identificar asimismo alrededor del 90% de trisomías 18 y 13 con una tasa de falsos positivos del 1% (32) (33) (34). La introducción de nuevas técnicas para la medición automática de las concentraciones de β -HCG libre y PAPP-A dentro de los 30 minutos siguientes a la obtención de una muestra de sangre ha permitido combinar la evaluación bioquímica con la ecográfica en una única visita alrededor de la semana 12ª de embarazo y asesorar rápidamente a las pacientes acerca de su riesgo específico (OSCAR) (23),(35).

Además del cribado combinado del primer trimestre se han diseñado otros test emplean marcadores ecográficos y distinta combinación de marcadores serológicos en el primero y/o en el segundo trimestre del embarazo y han sido evaluados en su conjunto. A pesar de que según el gran estudio multicéntrico de base poblacional SURUSS, el Test Integrado (TN y PAPP-A a las 10-13 semanas y AFP, Estríol no conjugado, BHCG e Inhibina A a las 14-20 sem), resultó ser el de menor tasa de falsos positivos y mayor seguridad y costoeficiencia, el National Screening Committee del Reino Unido (36) señaló que presentaba demasiados problemas prácticos para ser introducido a nivel nacional. Si se omite el Test Integrado por sus dificultades de implantación, el Test Combinado del primer trimestre se presenta como una buena opción de cribado. En 2006 el MSC español publica un Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria en el marco del Plan de Calidad para el SNS donde se analiza la situación nacional del cribado prenatal de las aneuploidías y se elaboran propuestas de mejora, posicionándose en la misma línea que el NSC británico y recomendando que en el momento de optar por la aplicación de una alternativa concreta será necesario tener en cuenta, junto a la efectividad, seguridad y el coste-efectividad, las preferencias y valores de las mujeres embarazadas como la pérdida de un embarazo normal debido a la prueba invasiva. Se concluyó asimismo que debe considerarse igualmente la viabilidad de la implantación del programa de cribado en las distintas regiones sin perjuicio del cumplimiento de unos criterios básicos y comunes en todo el SNS que garanticen la calidad y la equidad en el acceso (37).

Es claro que el desarrollo de las pruebas de detección o cribado para el SD con altas tasas de detección y bajas tasas de falsos positivos tiene un efecto importante sobre los nacimientos de niños con SD y hemos asistido a su progresiva reducción desde los años 1980-1985_cuando se empleaba el criterio de edad materna avanzada hasta los últimos datos procedentes de Inglaterra y Gales

entre 1989 y 2008, que indican que el número de nacidos vivos con SD cayó al 1% debido a la implantación generalizada del cribado combinado del primer trimestre y a la disponibilidad de la interrupción del embarazo. Sin este tipo de medidas la tasa de nacimientos de niños con SD habría aumentado en un 48% más en este período debido a la tendencia continua de las mujeres a retrasar el embarazo.

La aplicación de directrices nacionales, tales como la recomendación de la ACOG (39) ofreciendo el cribado combinado a todas las mujeres embarazadas, independientemente de la edad materna, conseguirán un impacto en la prevalencia de neonatos con aneuploidías. Así se refleja en un estudio de Dinamarca, donde se ha logrado en 2006 una reducción en el número de nacimientos con SD al 32% anual y en el número de procedimientos invasivos de un 53% en las mujeres de mayor edad (40).

OBJETIVOS

1. **Valorar la efectividad del cribado combinado del primer trimestre en el diagnóstico prenatal de aneuploidías fetales en el Area III del Servicio Murciano de Salud en los dos primeros años de su implantación (30 de Nov 007 a 16 de Feb de 2010).** Análisis de la distribución de las medianas de los valores de la translucencia nucal y de los marcadores séricos y de las diferencias interétnicas y entre madres de fetos normales y con aneuploidía. Análisis de la relación coste-efectividad.
2. **Comparar la efectividad, de la seguridad, de la tasa de pruebas invasivas y de la eficiencia del diagnóstico prenatal de las aneuploidías entre los periodos anterior al del cribado y con el cribado (años 2004-2005 vs 2008-2009).** Cálculo del coste global de los programas de detección para nuestra población de gestantes y el coste por caso de aneuploidía confirmada.

RESULTADOS

El Hospital "Rafael Méndez" de Lorca es un hospital público perteneciente a la red de Hospitales del Servicio Murciano de Salud (SMS), proporciona asistencia sanitaria a los habitantes del Area III de Salud de Murcia (fig 1) que engloba los municipios de Aguilas, Aledo, Lorca, Puerto Lumbreras y Totana que asciende a un total de 180.000 habitantes. Hemos observado una estabilización seguido de un descenso en el número de partos atendidos entre 2007 y 2009 (de 1899 a 1782) (fig 2) que rompe la tendencia al alza de los años precedentes y que está motivada en gran parte por una reducción de la contribución de la población inmigrante, fundamentalmente ecuatorianos y norteafricanos, que en 2009 suponen el 18% de los habitantes de Lorca.

VARIABLES DE CONTROL

La media y la distribución de frecuencias de la **edad materna** del grupo de gestantes que participaron en el cribado (n=3660 de las 4460 que acuden a su primer control ecográfico en la 12ª semana) se representa en la Fig 3, siendo la media de 29.75 \pm 5.52 (rango: 12.2-45.5) y unos valores de 19.61 (percentil 5), 21.86 (p10), 30.26 (mediana), 36.5 (p90) y de 38.12 años (p95), para n = 3660 gestantes.

Al analizar los grupos de edad, 601 mujeres eran de 35 años o mayores (16.4%) mientras que 3059 eran menores de 35 años (83.5%). Como puede apreciarse en la Fig 7 el 83.4% de los cribados se realizaron en mujeres con menos de 35 años, el 16.5% en aquellas con una edad \geq 35 años, el 5.3% en \geq 38 años y el 2.2% en \geq 40 años. La diferencia entre las medias de edad materna en gestantes portadoras de fetos afectados de aneuploidía fue significativamente superior a la de aquellas con feto no afectado: 34.09 \pm 4.61 años (n=14) vs 29.76 \pm 5.5 años.

La composición étnica de nuestra población de gestantes con cribado queda reflejada en la fig 5 y la conforman 2759 caucásicas (75.3%), 523 latinoamericanas (14.2%), 341 magrebíes (9.3%), 22 subsaharianas (0.6%) y 16 asiáticas (0.4%). Cuando comparamos

La media de edad entre ellas (fig 6) se observa que las caucásicas son significativamente mayores (30.3 ± 5.2 años) en relación con las latinas (28.33 ± 5.75 años) con $p < 0.0001$ (IC 1.30-2.71) y con las magrebíes (27.41 ± 6.05 años) $p < 0.0001$ (2.07-3.77).

La media y la distribución de las frecuencias de **peso materno** (fig 7) es la siguiente:

Media: $65.45 \text{ Kg} \pm 12.5 \text{ Kg}$ (rango: 30.9-150)

P 5 (49.8 kg); p10 (52.2 kg), p50 (63.3 kg); p90 (81.6 kg), p95 (87.9 kg)

Cuando se compara la edad según el origen étnico se observan diferencias (fig 8). Las mujeres con mayor peso promedio son las magrebíes ($68.17 \pm 11.99 \text{ Kg}$), seguido de las subsaharianas con $67.48 \pm 12.92 \text{ kg}$, caucásicas con $65.63 \pm 12.30 \text{ kg}$, latinoamericanas con $62.77 \pm 11.12 \text{ kg}$ y con menos peso las asiáticas con $55.45 \pm 06.93 \text{ kg}$. Las diferencias más significativas las encontramos entre magrebíes y asiáticas ($p < 0.0001$), magrebíes y latinas ($p < 0.0001$) y caucásicas y latinas ($p < 0.0001$), aunque también las hay entre caucásicas vs magrebíes, caucásicas vs asiáticas y subsaharianas vs asiáticas, todas con $p < 0.05$.

Encontramos un 24.6% de **fumadoras** ($n = 911$) y un 0.84% ($n=31$) de **diabéticas IDP**.

De los 3721 cribados 22 (0.59%) se realizaron en la **semana** 10ª completa, 1307 en la 11ª semana (35.1%), 1914 en la 12ª semana (51.4%) y 13 de ellos en la semana 13ª 477 (12.4%) (Fig 9).

Los valores descriptivos de la distribución de la **longitud craneocaudal del embrión (CRL ó LCC)** medido en el momento de realizar el cribado fueron:

(fig 10):

Media: $58.88 \text{ mm} \pm 7.95 \text{ mm}$ (rango: 38 - 83)

Percentiles: P 25 (53 mm); p50 (58.7 mm); p75 (64 mm)

VARIABLES DE EXPOSICIÓN

Tanslucencia nucal

Media y distribución de frecuencias de la TN (en mm) (fig 11)

Media: $1.21 \pm 0.37 \text{ mm}$ (0.1-6) ($n = 3720$)

P5 (0.7 mm), p10 (0.8 mm), p50 (1.2 mm), p90 (1.7 mm), p95 (1.8 mm)

Hemos observado que los valores promedio de la TN aumentan con la edad gestacional (EG) (fig 12) y con la medida de la longitud craneocaudal del embrión, como era de esperar (LCC) (fig 13).

- Sem 10: 1.12 mm
- Sem 11: 1.10 mm
- Sem 12: 1.25 mm
- Sem 13: 1.37 mm

Distribución de las medianas de los MoM de TN desde enero 2007 a diciembre 2009 (fig 14)

Media: $\pm \text{mm}$ (rango: 0.5 - 8.85)

P 5 (0.46); p10 (0.52); p50 (0.77); p90 (1.08); p95 (1.16)

Distribución de MoM TN según la Edad Gestacional

• Sem 10ª Media: 0.99 ± 0.43 (rango: 0.39-2.37)
p5 (0.40), p10 (0.49), p50 (0.94), p90 (1.46), 95 (2.24)

• Sem 11ª Media: 0.81 ± 0.24 (rango: 0.07-3.45)
p5 (0.48), p10 (0.53), p50 (0.79), p90 (1.11), 95 (1.22)

• Sem 12ª Media: 0.78 ± 0.43 (rango: 0.05-8.85)
p5 (0.46), p10 (0.52), p50 (0.76), p90 (1.07), 95 (1.15)

• Sem 13ª Media: 0.76 ± 0.20 (rango: 0.23-1.61)

p5 (0.46), p10 (0.53), p50 (0.73), p90 (1.02), 95 (1.11)

Como se aprecia en la fig 14 nuestras medianas de los MoM para la TN están algo por debajo de las que usa el programa como referencia para fetos normales que son: p10 (0.69), p50 (1.0), p90 (1.4) según (23) y además muestran oscilaciones mensuales. Hay que aclarar que nuestras medianas MoM están calculadas sin extraer las medidas de TN de los fetos aneuploides, y son las siguientes: p10 (0.52); p50 (0.77); p90 (1.08).

Encontramos una media de los MoM de TN en gestantes con diagnóstico de síndrome de Down detectados (n=10) de 1.21, más elevada que en la población general (n=3660) cuya mediana fue de 0.77; el embrión con trisomía 18 presentó una MoM de 3.45.

Marcadores bioquímicos

En la tabla 1 aparecen las **medias y DS de los niveles séricos de B-HCG y de PAPP-A así como las de sus respectivos múltiplos de la mediana** obtenidos en la población general y en las distintas etnias. Los MoM aparecen sin corregir y corregidos para las variables que se saben influyen sobre dichos niveles, sin embargo, la corrección realizada por el programa del laboratorio no ha tenido en cuenta el origen étnico por error en la introducción de datos por lo que sólo se ha ajustado para las variables EG, edad y peso maternos, tabaquismo y condición de diabética, por lo que las diferencias entre las medias que aparecen en el grupo de los MoM corregidos (MoMc) dependerán más directamente de factores puramente interétnicos que, por ejemplo, del peso materno que aunque difiere significativamente entre las etnias, el valor ha sido ajustado para dicha variable.

Niveles de BHCG

Valores BHCG libre séricos (en ng/ml) (n = 3660):

Media: 49.09 ± 37.03 ng/ml (rango: 5.9 – 457.0)

- Sem 10: 57.85 ng/ml
- Sem 11: 55.1 ng/ml
- Sem 12: 47.8 ng/ml
- Sem 13: 41.37 ng/ml

Las medias se reducen conforme avanza la edad gestacional entre la 10ª y la 13ª semana (fig 15) lo que se refleja en la representación de sus valores para la LCC del embrión (fig 16).

Valores de la distribución de frecuencias de MoM BHCG libre c (fig 17)

Media: 1.20 ± 0.90 (rango: 0.13-14.64)

P 5 (0.36); p10 (0.43); p50 (0.96); p90 (2.24); p95 (2.86)

- Sem 10ª Media: 1.04 ± 0.78 (rango: 0.19-3.05)

Mediana: 0.79

- Sem 11ª Media: 1.19 ± 0,86 (rango: 0.13-9.92)

Mediana: 0.95

- Sem 12ª Media: 1.21 ± 0,85 (rango: 0.16-10.79)

Mediana: 0.98

- Sem 13ª Media: 1.24 ± 1.14

Mediana: 0.95

Las medianas de los MoM BHCG libre c se encuentran siempre muy cercanos a uno. Cuando representamos las medianas contra el LCC se obtiene una curva de regresión parabólica de pendiente negativa ($y = -153.94 x^2 + 5.19 x - 0.034$).

Encontramos una media de los MoM corregidos de BHCG libre en gestantes con diagnóstico de síndrome de Down (n=11) de 2.057 ± 1.884, más elevada que en la población general (n=3660) que fue de 1,209 ± 0.904 MoM. En cambio las gestantes con otras aneuploidías distintas del S de Down presentaron unos niveles inferiores a la media global con 0.269 para el caso de trisomía 18 y 0.309 en la trisomía 13.

Como muestra la fig 18 los niveles de los MoMc para β HCG libre se encontraban más elevados en las magrebís (1.418 ± 1.177), seguido de asiáticas (1.393 ± 0.678), subsaharianas (1.279 ± 0.753), caucásicas (1.202 ± 0.882) y latinas (1.101 ± 0.80). Las medias de los MoM corregidos de β HCG libre difieren significativamente entre magrebís y caucásicas y entre magrebís y latinas ($p < 0.000$). En relación con el no encontramos diferencias en los niveles β HCG libre pero sí hay una elevación significativa en las medias MoM de diabéticas (1.48 ± 1.38) frente a no diabéticas (1.20 ± 0.90) ($p < 0.001$) (tabla 2).

PAPP-A

Valores PAPP-A séricos (n = 3660):

Media: 2.296 ± 1.638 mIU/ml (rango: 0,10-21,0 mIU/ml)

- Sem 10: 1.12 mIU/ml
- Sem 11: 1.73 mIU/ml
- Sem 12: 2.50 mIU/ml
- Sem 13: 3.42 mIU/ml

Los valores promedio PAPP-A séricos aumentan entre la 10ª y la 13ª semana (fig 18) lo cual queda reflejado en la representación de todos sus valores para la LCC del embrión (fig 19):

Valores de la distribución de MoM PAPP-A c (fig 20):

Media: 1.12 ± 0.66 (rango: 0.06-8.30)

P 5 (0.38); p10 (0.47); p50 (0.97); p90 (1.93); p95 (2.33)

- Sem 10ª Media: 1.05 ± 0.48

Mediana: 1.00

- Sem 11ª Media: $1.12 \pm 0,67$

Mediana: 0.97

- Sem 12ª Media: $1.12 \pm 0,68$

Mediana: 0.95

- Sem 13ª Media: 1.11 ± 0.56

Mediana: 1.02

Las medianas de los MoM PAPP-A c se encuentran muy cercanos a uno. Cuando representamos las medianas contra el LCC se obtiene una curva de regresión parabólica de pendiente positiva ($y = 19.60 x^2 - 0.52 x + 0.003$).

Encontramos una media de MoMc PAPP-A en gestantes con diagnóstico de síndrome de Down (n=11) de 0.430 ± 0.239 , que es menor que la obtenida en la población general ($1,117 \pm 0,661$ MoM) (n=3360). Un caso de trisomía 18 presentó 0.285 MoM y el otro de trisomía 13 de 0.188 MoM.

Cuando comparamos las medias de los MoM corr de PAPP-A entre los distintos grupos étnicos (fig 20) se encuentran niveles más elevados en las subsaharianas ($2,128 \pm 1,583$), seguido de las magrebís ($1,246 \pm 0,673$), asiáticas ($1,209 \pm 0,416$), caucásicas ($1,104 \pm 0,654$) y latinas ($1,060 \pm 0,584$). La etnia subsahariana difiere significativamente con respecto a sus niveles de MoM c del resto de etnias con $p < 0.000$ y además la magrebí con respecto a la latina ($p < 0.000$) y con respecto a la caucásica ($p < 0.005$). Asimismo detectamos unos niveles séricos de PAPP-A significativamente disminuídos en las fumadoras frente a las no fumadoras 2.05 ± 1.55 mIU/ml y 2.37 ± 1.65 mIU/ml ($p < 0.05$) y una elevación significativa en gestantes diabéticas (2.83 ± 2.38 mIU/ml) vs las no diabéticas (2.28 ± 1.62 mIU/ml) con $p < 0.05$ (tabla 2).

Variables de resultado

Cobertura del cribado y diagnósticos de aneuploidía

Hemos evaluado la repercusión del cribado combinado del primer trimestre realizado entre el 30-Nov-07 hasta el 16-Feb-10 (dos años y algo más de dos meses). En este periodo de tiempo 5194 mujeres fueron atendidas por la matrona de los distintos Centros de

Salud del Área al inicio de su gestación. De ellas 4464 acuden al Centro de Especialidades para la primera visita obstétrica en la semana 12ª. Esta discrepancia obedece a la tasa de abortos espontáneos más las IVEs solicitados que suceden entre el inicio de la gestación y la semana 12ª en la que se realiza el cribado o bien a que no acuden a dicha visita por imposibilidad de ausentarse del trabajo o porque se marchan a su país de origen (27% son inmigrantes).

En el período del estudio, entre Nov de 2007 y Marzo de 2010, un total de 3660 mujeres disponen de una evaluación del riesgo de aneuploidía mediante la medición de la TN, la β HCG libre y la PAPP-A en plasma durante el primer trimestre, realizándose 3721 cribados ya que contabilizamos entre ellas 66 embarazos gemelares (1.6% del total). La cobertura global del cribado viene a suponer un 81.9% de las mujeres que acuden a la primera consulta al Centro de Especialidades hacia la 12ª semana. Entre 2008 y 2009 asistimos a una clara reducción en el número de partos (fig 2) y a pesar de que la evolución trimestral en el número de cribados realizados (fig 22) pueda inducirnos a error, pues lo que realmente ocurre es un leve incremento en el número absoluto de las mujeres cribadas en el segundo período (n=1852) en relación con el primero (n=1808) (Fig 23). Al reducirse la frecuentación de mujeres en el primer control por el ginecólogo (n=2408 en 2008 y n=2394 en 2009) lo que se produce es un aumento neto de las tasas de cobertura que han pasado del 75 % en 2008 al 90% en 2009 (Fig 24).

En la Fig 25 se muestra la distribución de mujeres sobre las que estaba disponible la prueba del cribado y los grupos en los que los que se diagnosticó prenatal o postnatalmente un embarazo afectado de aneuploidía. Se observa que un 16.6% de mujeres (n=743) que acudieron a la consulta en el Centro de Especialidades en la semana 12ª, no disponen del cribado porque declinaron éste o bien por la dificultad en hacer efectivos todos los pasos necesarios para su realización, y en este grupo a 54 de ellas (7.2%) se les ofreció una prueba de diagnóstico invasiva por razones distintas del resultado positivo en el cribado combinado "oficial". En 30 de ellas el motivo fue la edad avanzada materna, en 12 un riesgo elevado en el cribado bioquímico del segundo trimestre o en un cribado combinado del primer trimestre de realización extrahospitalaria, en 4 por malformación fetal (fue en este grupo donde se diagnosticó un caso de trisomía 18), en 6 de ellas por antecedentes de aneuploidías o malformaciones y en 2 por aumento de la TN. Del grupo de 689 mujeres restantes que no se realizaron amniocentesis (AC) de entre las que no se realizaron el cribado se obtuvieron dos diagnósticos postnatales de síndrome de Down en dos gestantes que se incorporaron tardíamente al control del embarazo (más allá de la semana 20ª) (casos 14 y 15 de la tabla 3).

Del total de los 3721 cribados realizados a las 3660 mujeres obtuvimos 121 con riesgo elevado (≥ 270) (prueba positiva), lo que supone un 3.2% (pacientes que serían candidatas a la prueba invasiva). De ellas, sin embargo el número de las que acceden a la AC son 90 (un 74.3%), y es dentro de este grupo donde se produce el diagnóstico prenatal de la mayoría de las aneuploidías (12 aneuploidías) (casos 1 a 12 de la tabla 3). Se trataba de 8 trisomías 21, en una de ellas la AC fue realizada por riesgo elevado en el cribado bioquímico (Edad + β -HCG libre + PAPP-A) por no disponer de la medida de la TN y en otro caso se observó un canal AV en el momento de la ecografía para la AC. Además se diagnosticó una trisomía 18 en una mujer con un riesgo para trisomía 18 de 1/4 y una TN muy elevada, de 4.5 mm; un caso de trisomía 13 (con riesgo para trisomía 18 de 1/125) tratándose de un polimalformado ya sospechado desde la semana 12 con holoprosencefalia, anoftalmía, probóscide, múltiples focos hiperecogénicos cardíacos, onfalocelo y extrofia vesical, a pesar de lo cual la pareja optó por proseguir la gestación y nació vivo en la semana 35ª. Obtuvimos otro caso que se trataba de una doble aneuploidía, una trisomía 21 con disomía/nuliosomía Y, (73%) 48, XYY, +21 (22)/(27%) 46X0, +21, con una TN de 2.45 m. Finalmente hubo un diagnóstico de 69 XXX en una mujer con un riesgo para trisomía 18 de 1/2 en cuyo embrión se detectó precozmente una hidrocefalia, cardiomegalia con dilatación de aorta y VI, CIR, oligoamnios e intestino hiperecogénico siendo remitida para IVE en la semana 17ª. En todos estos casos se solicitó IVE excepto en el mencionado de la trisomía 13.

Del grupo de 31 mujeres con riesgo elevado que declinan la prueba invasiva hay un diagnóstico posnatal de trisomía 21 (el nº 16 de la tabla 3). Un 96.7% de mujeres que dispusieron del cribado del primer trimestre presentaron un riesgo bajo ($< 1/270$), de ellas 54 (1.5%) decide AC no registrándose ningún caso de aneuploidía en este grupo y de las otras 3546 en la que no se realiza AC nace un niño con hipertensión pulmonar con S de Down, el único falso negativo de la prueba que registramos en el estudio (Nº 17 de la tabla 3). Los casos 14 y 15 de la tabla con diagnóstico posnatal de trisomía 21 corresponden a gestantes con un control muy tardío de su embarazo y que no dispusieron del cribado. El caso nº 13 corresponde a otro niño nacido vivo con trisomía 18 (tampoco se realizó cribado) diagnosticado mediante AC en la semana 30ª por la constelación ecográfica: hidrocefalia, microftalmía, CIR precoz, cardiopatía, manos en garra, pies en mecedora.

Si atendemos a los **grupos de edades** fueron realizados 615 cribados en mujeres de 35 años o mayores en las que se obtiene 9.9% de cribados de alto riesgo y fueron realizadas un 12% de AC. De 3106 cribados en menores de 35 años de sólo el 1.9% fueron positivos y se realizaron en un 2.2 % de los mismo una AC. Observamos un aumento de cribados con alto riesgo en el grupo de mayor edad lo cual conlleva un mayor número de falsos positivos y de pruebas invasivas que en las mujeres de menor edad. Llama la atención que hay un porcentaje similar que se cifra en un 25% para ambos grupos de edad que rechazan la AC a pesar del riesgo elevado en el cribado. De aquellas con cribado negativo o de bajo riesgo (554 en mujeres con edad ≥ 35 años y 3046 en menores de 35 años) todavía un 5% de las mayores optan por la prueba invasiva frente al 0.85% de las menores de 35 años la solicitan. En la mayores de 35 años con cribado negativo la AC fue realizada sólo por edad en 24 casos (4.3% de los cribados negativos) de las cuales 14 tenían un riesgo intermedio en el cribado.

Rendimiento de la prueba del cribado combinado

Calculamos las tasas de detección y los falsos positivos considerando las proporciones con riesgos por encima del umbral 1/270 tras ajustar para la edad de nuestra población de embarazadas de 2008 y 2009 y excluyendo las AC realizadas por motivos distintos del riesgo elevado en el cribado.

En la tabla 4 se distribuyen los casos de cribado con riesgo alto, intermedio y bajo para trisomías 21 y 18, las AC realizadas en cada grupo y los diagnósticos de aneuploidía que realiza. La prueba selecciona 121 casos de riesgo elevado, lo que supone un 3.2 %, realizándose en este grupo un total de 90 AC (74.3% de mujeres de este grupo) para diagnosticar 13 aneuploidías (10 trisomías 21, una trisomía 18, una trisomía 13 y s. triple X) de las 14 totales en mujeres que disponían de cribado. Es decir, la prueba ha rendido 13 diagnósticos verdaderos positivos y sólo un falso negativo de trisomía 21 en una mujer de 35 años con un riesgo bajo en el cribado combinado (1/5708) pero intermedio para el cribado bioquímico de Down (1/1140) y un rango de MoM de TN y marcadores bioquímicos que diferían de la media de los casos detectados por la prueba (tabla 5). Hay que descontar una mujer con diagnóstico prenatal de trisomía 18 que no disponía del cribado y cuya AC fue realizada por malformación fetal (caso nº 13 de la tabla 3). No se da ningún caso más de diagnóstico prenatal en el grupo de mujeres de riesgo intermedio o bajo del cribado realizándose un 5.5% de pruebas invasivas en el grupo de las 557 mujeres con riesgo intermedio y un 0.75% en las 3043 de riesgo bajo.

En las tablas 5 y 6 se muestran las características del cribado de los casos diagnosticados y no diagnosticados de trisomía 21, 13 y 18 expresando sus riesgos, y MoM de TN y marcadores bioquímicos.

En la tabla 7 se resume el rendimiento del cribado combinado del primer trimestre que hemos obtenido en los dos primeros años tras su implantación en nuestra Área. La proporción de cribados obtenidos con riesgo elevado supuso un 3.2% (n = 121) del total (n = 3721) en nuestro caso. La tasa de falsos positivos puede transformarse en sinónimo de prueba invasiva aunque sólo el 74.3% de ellas decidieron su realización. La tasa de casos normales entre los pronosticados de alto riesgo por el cribado (falsos positivos) fueron 108 de 1371 (2.9%). Si consideramos una distinción por grupos de edad, en las mujeres con ≥ 35 años de las que disponen de cribado aparecen el 35.7% de aneuploidías (n = 5) mientras que el otro 64.2% se da en el grupo de menores de 35 años (n = 14). La tasa de falsos positivos en el grupo de mayor edad es superior (9.1% sobre 615 cribados con alto riesgo) al de menores de 35 años (1.6% sobre 3106 cribados positivos). Ello determina asimismo el mayor porcentaje de AC realizadas en las primeras, de 7.4% (n= 46) vs 1.4% (n=44) en segundo grupo. Es la contrapartida que tiene el grupo de ≥ 35 años de diagnosticar el 100% de sus casos de aneuploidía (5 de 5) frente al grupo de menores de 35 años en el que el cribado diagnostica el 88.8% de las que se dan en este grupo (8 de 9). Por lo tanto, tenemos que la sensibilidad que ofrece el cribado combinado es mayor para las mujeres más añosas a costa de una mayor tasa de falsos positivos. Por este motivo un número de aneuploidías inesperadas nacerán del grupo de < 35 años.

La tasa de detección para cualquier aneuploidía fue del 92.8% (90.9% para síndrome de Down) para una tasa de falsos positivos del 2.9% (2.6% para Down). La sensibilidad para el resto de aneuploidías fue del 100% con una tasa de falsos positivos de tan sólo del 0.53%. Sólo se produjo un caso ya comentado de falso negativo de trisomía 21. Se detectó riesgo elevado en el cribado combinado en el 90.9% de trisomía 21, en el 100% del resto de aneuploidías y en el 2.9% de los embarazos normales.

La probabilidad u Odds de tener un feto con aneuploidía después de obtener un resultado positivo en el cribado es de 1/9 (VPP 10.7%) y la de tener un niño con síndrome de Down es de 1/11 (VPP 9.3%). Las probabilidades de verse afectados los embarazos después de haber recibido un resultado negativo en el cribado fueron 1 entre 3600 y el VPN fue del 99.97%.

Analizamos el rendimiento diagnóstico de las diferentes estrategias de cribado y obtuvimos que:

- El alto riesgo por edad materna diagnosticó sólo 5 de 14 aneuploidías (35.7%);
- Criterio ecográfico aislado (MoM TN por encima del p90): detecta también 5.
- Criterio bioquímico: diagnosticó 13 de 14 de la aneuploidías que disponían de cribado (92.8%), lo mismo que diagnostica el cribado completo. Esto significa que, en nuestro estudio, el criterio ecográfico no aportó una mayor capacidad diagnóstica al empleo de la edad y los marcadores bioquímicos juntos como criterio de selección de riesgos, sin embargo, sí permitió reducir la tasa de cribados positivos desde el 9.8% (n= 368) empleando la bioquímica, al 3.2% (n=121) cuando combinamos esa información con la de la TN.

Estudio de la relación coste-efectividad del cribado combinado

La repercusión económica de un programa de cribado poblacional en un determinado sistema sanitario es un aspecto importante y necesario a tener en cuenta en la toma de decisiones en el contexto de la planificación sanitaria. Para calibrar el impacto económico que la implantación del cribado combinado del primer trimestre de las aneuploidías fetales ha tenido en nuestro ámbito, partimos de los resultados obtenidos sobre efectividad y seguridad en nuestra población de gestantes.

La tabla 8 muestra los precios aplicados a dicho análisis, que se obtienen a partir de la cuota de tasas y precios públicos vigentes a partir del 01-01-09 en la Comunidad Autónoma de Murcia.

Hemos considerado un precio unitario para el procedimiento de amniocentesis con la exploración ecográfica; tampoco contabilizamos la ecografía realizada en la semana 12ª para la medida de la TN porque forma parte del control habitual del embarazo. En esta parte del estudio coste-eficiencia no consideramos las estancias hospitalarias que causan la morbilidad derivada de la AC o las debidas a las IVEs tras el diagnóstico prenatal de una aneuploidía.

Los resultados del análisis aparecen en la tabla 9. El apartado “aceptan AC” comprende el precio unitario del procedimiento de dicha prueba más la determinación del cariotipo. “Interrupción del embarazo” sería el precio del proceso de “aborto con dilatación y legrado o aspiración” y a “Pérdida fetal por AC” le imputamos un mismo proceso y precio.

Afectados de aneuploidías: Para nuestra muestra de 4464 gestantes que acuden al primer control obstétrico, con una edad media al parto de 29,7 años y una prevalencia esperada de 11 aneuploidías en la semana 12ª y de 6 aneuploidías al final del embarazo, con una tasa de detección del cribado del 92.8%, la prueba detectó 13 casos. De éstos, 12 aceptaron someterse a una AC, no produciéndose ninguna pérdida fetal y 11 decidieron realizar una Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE)

No afectados de aneuploidías. En nuestra población de gestantes el número de embarazos no afectados sería de 4458. Asumiendo una Tasa de Falsos Positivos para esta prueba del 2.8% se realizaron 106 AC en embarazos no afectados por aneuploidías lo que derivó en un total de 4 pérdidas fetales debido a la técnica. El Coste Total de la implantación de la Prueba Combinada en nuestra Area de Salud asciende a 312.069 euros. El Coste por aneuploidía confirmada resulta de dividir el Coste Total entre el número de casos de aneuploidía detectados, lo que hace un total de 24.069 euros por caso confirmado.

Estudio comparativo entre los períodos previo al cribado (2004-2005) y del cribado (2008-2009)

Rendimiento de detección

Desde Enero de 2004 hasta mediados de Marzo de 2006 cuando el criterio dominante para la elección de la prueba invasiva de diagnóstico prenatal era la edad materna fueron realizadas un total de 303 amniocentesis (fig 26) (AC) representando el

7.7% de las 3905 gestantes que acuden a la primera visita al Centro de Especialidades en la semana 12ª. Las 224 AC por edad materna avanzada (74%) sólo sirvieron para diagnosticar un sólo caso de trisomía 21 en una mujer de 43 años. Del grupo que se realizó la AC por otros motivos, fundamentalmente por hallazgos ecográficos se detectaron 5 aneuploidías. Las características de estos embarazos se muestran en la tabla 10. Entre ellos hay 4 casos de trisomía 21, en tres de los cuales además de la edad materna avanzada se encontró elevada la TN (3.5 y 2.4 mm), el otro se trataba de un higroma quístico y en el último se llega al diagnóstico por hallazgo de polihidramnios en la ecografía de la semana 20. También se detectó (AC en la semana 15ª) una trisomía 13, con cariotipo: 46,XY, +13,rob(13;14)(q10;q10) (translocación 13/14) en embrión polimalformado (fisura palatina bilateral, pielectasia, foci VI, pies zambos, hidrocefalia). Todos los embriones menos el caso del polihidramnios decidieron IVE.

Finalmente 3602 mujeres no fueron sometidas a la prueba invasiva, de donde se obtienen 4 diagnósticos postnatales de trisomía 21 por fenotipo compatible. En dos de ellas el control de la gestación fue tardío (a partir de la 20 y de la 27ª semanas).

En el primer período (2004-2005) se obtuvieron un total de 10 diagnósticos de aneuploidía, 6 prenatales (60%) y 4 postnatales (40%) mientras que en el período del cribado (2008-2009) son diagnosticados en total 17, siendo 13 prenatales (76%) y 4 postnatales (24%) (fig 27). Hay que puntualizar que de los diagnósticos postnatales de aneuploidía en el segundo período el cribado combinado ya detectó uno de ellos como de alto riesgo pero la mujer declinó la AC y otros dos casos no disponían de la prueba de cribado. Lo que vamos a comparar ahora no es la efectividad del cribado en sí sino la contribución que la implantación de dicho cribado ha realizado sobre la detección global de aneuploidías en ambos períodos. En síntesis y en estos términos se obtiene que en el primer período se producen 6 diagnósticos sobre 10 (S = 60%) mientras que en el segundo son 14 sobre 17 (S = 82%).

Para estimar el impacto del cribado prenatal en la prevalencia de aneuploidías entre los nacidos vivos en ambos períodos se compara el número de nacidos vivos afectados con el número estimado en base a la prevalencia de trisomía 21, 18 y 13 en nacidos vivos en función de la distribución de la edad materna en la población a estudio. Sobre una población de 4451 gestantes que acuden a la matrona al principio de la gestación con una edad media al parto de 28.7 años en el primer período es esperable que nazcan a término globalmente 5 niños con aneuploidía mientras que sobre 5194 mujeres en el segundo período con una media de edad de 29.5 años se esperarían 6 casos. Dado que en el primer período fueron registradas realmente 4 aneuploidías posnatales se habría evitado el nacimiento de un solo caso. En el segundo período, de los 4 postnatales que hemos constatado uno de ellos acudió tardíamente desde otra Comunidad Autónoma y otro hubiera sido detectado porque tuvo un resultado de riesgo en el cribado, por lo que habrían nacido realmente en nuestra población 2 casos, por lo tanto, hemos evitado el nacimiento a término de 4 casos de aneuploidía desde que se implantó este método de selección de riesgos.

Prueba invasiva o amniocentesis

Incidencia de la prueba invasiva

Si atendemos a la incidencia anual de AC en los últimos años se observa (Fig 28) una tendencia al incremento desde 2004 a 2007 que es seguido de un brusco descenso entre 2007 y 2008 manteniéndose a la baja. De 303 AC en el primer período (2004-2005) se pasa a 198 en el segundo (2008-2009), lo que supone con respecto a la población de mujeres captadas en cada período en la sem 12ª pasar de un 7.7% a un 4.4%, o lo que es lo mismo, se produjo una reducción del 42% en el uso de la prueba diagnóstica a pesar del incremento de la frecuentación de las gestantes que se incorporan para control en el segundo período, sin menoscabo en la tasa de detección de aneuploidías, más bien al contrario incrementándola globalmente en un 27% (del 60 al 82%). Está fuera de toda duda la responsabilidad del cribado combinado en tal reducción de la tasa de uso de la prueba invasiva, lo cual revertirá positivamente en términos económicos y de pérdidas fetales.

Estratificando por edades en la población de 502 mujeres del primer período con una edad ≥ 35 años son practicadas 240 AC (47%) mientras que a las del segundo período (n=601) se les realiza 108 AC (el 18%) período sin reducir el porcentaje de casos de aneuploidía diagnosticados en este grupo. Ello supone una reducción del 62% en el nº de AC realizadas en mujeres > 35 años entre ambos períodos de estudio.

Indicación de la prueba invasiva

Se observa (fig 30) que la edad materna es el criterio predominante a la hora de decidirse por la prueba invasiva en el primer período (71% de las AC) frente al 21% en el segundo período, a pesar de que en éste último el 49% de la AC realizadas por “riesgo elevado en cribado” se realizaron también en mujeres con ≥ 35 años o más. Entre las AC realizadas exclusivamente por edad

materna avanzada en el primer grupo sólo se diagnostica una aneuploidía y ninguna en el segundo grupo ya que todas las diagnosticadas en el cribado combinado, enfatizando el escaso valor del criterio de la edad avanzada en el diagnóstico prenatal de aneuploidías.

En el segundo grupo, como vemos, el criterio dominante es la obtención de un cribado con riesgo (63% de las AC), de las cuales un 80% es riesgo elevado y un 20% riesgo intermedio, con independencia de la edad. En el primer grupo (2004-2005) hay que señalar que un 5.2% de AC que fueron realizadas por cribados de distinta naturaleza (bioquímico del segundo trimestre o combinado del primer trimestre externo). Los marcadores ecográficos fueron proporcionalmente más importantes como motivo de AC en el primer grupo (10.8% frente a 4.5%) a expensas de haber incorporado de la TN en el segundo grupo al cribado combinado. Debido a la disponibilidad del cribado como criterio decisivo probablemente en el segundo grupo (2008-2009) se dan menos elecciones por antecedentes de aneuploidía o de malformaciones (5.6% vs 1.5%) o por “ansiedad” como motivo único (9 casos en el primer grupo y ninguno en el segundo). Finalmente la indicación “malformación fetal” es proporcionalmente mayor en el segundo grupo (5.5% frente al 2.6%), probablemente por un aumento en la realización de AC ante el hallazgo de un feto malformado.

En las figs 31 a 34 se representan las indicaciones de la prueba invasiva por grupos de edades en ambos períodos. Se aprecia cómo en el segundo grupo (el del cribado) la indicación por cribado con riesgo lógicamente absorbe un buen porcentaje de las indicaciones globales, especialmente entre las menores de 35 años, observando cómo entre las mujeres con edad mayor o igual a 35 años en el segundo grupo todavía el 37% de las que deciden AC se basan en la edad como criterio único. Para las menores de 35 años en el grupo anterior al del cribado (grupo 1) destacaron los hallazgos ecográficos y los antecedentes como motivo de AC.

Morbilidad de la prueba invasiva

Sobre un total de 501 AC realizadas en ambos períodos se registraron 10 pérdidas fetales probablemente atribuibles a dicho procedimiento lo que supone una tasa del 1.9%, que es similar en ambos períodos. Cuando se calcula la incidencia de este dato sobre la población de mujeres de cada período se aprecian más pérdidas proporcionalmente en el primer grupo con respecto al segundo (1.53% frente a 0.8 %) que está reflejando las consecuencias del mayor número de pruebas invasivas realizadas. Del mismo modo la morbilidad global también es mayor en el primer grupo (3 ‰ frente al 1,8 ‰) a expensas de la mayor frecuencia de episodios de metrorragia/hidrorrea y corioamnionitis secundaria. En el primer grupo contabilizamos 9 ingresos y 71 estancias hospitalarias (días) y en el segundo grupo fueron 6 ingresos con 27 estancias. El número de legrados que precisaron son 5 en el primer grupo y 1 en el segundo.

Estudio de la relación coste-efectividad del diagnóstico prenatal de aneuploidías en ambos períodos

Realizamos una evaluación económica para el período 2004-2005 del mismo modo que procedimos para su cálculo durante el período 2008-2009 con objeto de ponderar el impacto de la implantación de dicho método de selección. Al realizar en este análisis hemos considerado el epígrafe “aborto + legr” a los procesos de IVE por diagnóstico prenatal de una aneuploidía (realizados en clínica concertada) y las pérdidas fetales producidas por la morbilidad de la AC se contabilizan en los apartados “Aborto sin legr” y “Legrado” y además consideramos asimismo los días de estancia hospitalaria que suponen estos procesos.

En el primer período para nuestra muestra de 3905 gestantes que acuden al primer control obstétrico, con una edad media al parto de 28,7 años y una prevalencia esperada de 8 aneuploidías en la semana 12ª y de 5 aneuploidías al final del embarazo, con una tasa de detección basada fundamentalmente en la edad materna y los hallazgos ecográficos del 60%, la prueba detectó 6 casos. De éstos los 6 aceptaron someterse a una AC, no produciéndose ninguna pérdida fetal y 5 decidieron realizar una IVE. Además fueron realizadas 287 AC en fetos sanos derivándose de ello 6 pérdidas fetales.

El Coste de la estrategia empleada para cribar a la población en el primer período ascendió a 244295 euros, resultado inferior a los 344682 euros que supuso la implantación del cribado combinado, es decir 68,4 euros adicionales por gestante en el primer período frente a 88,4 euros para el segundo. Sin embargo el precio por aneuploidía detectada en 2004-05 supuso 40715 euros mientras que en 2008-09 fue tan solo de 24.620 euros. Por cada recién nacido aneuploide evitado (n=1) se gastó en el primer período los 244295 euros en tanto que en el segundo (n=4) este gasto fue de 86.170 euros. Además en 2004-2005 precisamos 50 amniocentesis para diagnosticar un solo caso de aneuploidía mientras que con el cribado combinado sólo se realizaron 14 AC/aneuploidía con diagnóstico. El coste en morbilidad por la prueba invasiva lo ilustra el hecho de que en el primer período se diagnostica un caso de aneuploidía por cada feto sano perdido y en el segundo diagnosticamos 3-4 fetos afectados por cada sano que se pierde.

DISCUSION

El disfrutar de la sociedad del “bienestar” desde el último tercio del siglo XX ha propiciado el retraso en la consecución de la primera gestación y la reducción del número de hijos. Esto ha supuesto el aumento del riesgo de trisomías y la “necesidad” de la mejor calidad de la descendencia, por lo que actualmente los esfuerzos se dirigen hacia la prevención secundaria (el cribado poblacional de las gestantes).

El cálculo del riesgo paciente-específico de las aneuploidías fetales mediante el cribado combinado del primer trimestre depende de la edad materna y de la fiabilidad de las medición ecográfica de la TN del embrión y de la de los marcadores bioquímicos séricos maternos entre la 11 y la 13 + 6 semanas de gestación.

Nuestras medianas de los MoM para la TN en fetos con trisomía 21 detectadas fueron superiores a los de los sanos (1.21 vs 0.78) aunque tanto en unos como en otros estuvieron por debajo de las utilizadas por el programa como referencia (23) o las comunicadas por otros (18). Esta tendencia a infravalorar las medianas es un hecho bastante comunicado y se debe en parte a un cambio en los equipos ecográficos con el tiempo y al hecho de no emplear nuestras propias medianas validadas como referencia. Probablemente este ello haya contribuido a la obtención de una tasa de falsos positivos del cribado relativamente pequeña (2.9%). Hemos observado una variabilidad (oscilaciones) de las medianas de los MoM con el tiempo y lo atribuimos a que las medidas de la TN fueron realizadas por distintas personas y no todas con el mismo grado de entrenamiento y a la propia curva de aprendizaje. Sería muy conveniente la realización de auditorías periódicas que nos permita diseñar nuestras propias mediana validadas individualmente para mejorar el rendimiento y reducir las tasas de falsos positivos. Las recomendaciones del gran estudio multicéntrico FASTER (41) enfatizan la necesidad de mantener la calidad de las medidas de la TN cuyos criterios publica la FMF (11) y la ACOG en su boletín de 2007(39).

Hemos comprobado la influencia de la edad gestacional sobre los niveles de los marcadores séricos (B-HCG descendente y PAPP-A ascendente), que es el motivo por el que se realiza las transformación a MoM para cada semana. Las medianas de los MoM de los marcadores oscilan entorno a 1 de acuerdo con las distribuciones publicadas (42) y además se mantienen homogéneas durante todo el período del cribado a pesar de que no usamos las propias de nuestro Centro. Sin duda hemos introducido un sesgo por error ya que nuestros valores de los marcadores bioquímicos no fueron ajustados en según el origen étnico. El hecho de que las diferencias observadas de niveles hormonales entre etnias se mantengan después de ajustar para peso materno, tabaco y diabetes nos aconsejan que se realice un ajuste para el origen étnico ya que está suficientemente demostrado que éste afecta a la precisión de los marcadores bioquímicos y por tanto a la Odds ratio para aneuploidía (26).

Nuestra población de gestantes durante los poco más de dos años que incluye el estudio del período de implantación del cribado combinado (n=3660) no se encuentra muy envejecida. Presenta una edad media de 29.7 años y el 16% de de las mismas tienen una edad \geq a 35 años correspondiendo un 30% a inmigrantes. La circunstancia de la inmigración nos plantea dos retos, el de la universalización del cribado, que en el último año si situaba ya en el 90% y el de la información sobre su significado. Para dicha población se espera una prevalencia de 11 aneuploidías en la semana 12ª y de 6 casos al final del embarazo.

El balance de la introducción del cribado combinado del primer trimestre en nuestra Area ha sido muy alentador ya que hemos obtenido una sensibilidad del 92.8% para todas las aneuploidías (13 de 14) frente al 60% que obteníamos en el período previo al cribado (6 de 10). Además obtuvimos un 2.9% de falsos positivos. Nicolaides et al (23) en su gran serie comunicó en 1999 una sensibilidad para trisomía 21 del 89% para un 5% de falsos positivos. Otros autores obtienen sensibilidades entre el 71 y el 93% (40,42).

La información de la TN añadida a la proporcionada por la edad y los parámetros bioquímicos no ha supuesto un incremento en las tasas de detección sobre la que ya conseguíamos con la de los parámetros bioquímicos solamente, a diferencia de lo encontrado en otras publicaciones que comunican para la primera una tasas de detección adicionales entre un 26 y un 33% (23) (44). Esto podría guardar relación con los bajos niveles obtenidos en las medianas de la TN.

Para las mujeres mayores de 35 años en el grupo previo al cribado la sensibilidad fue muy baja, diagnosticando solamente un caso de trisomía 21 solamente por la edad, en cambio durante el cribado en este tramo de edad se diagnosticó el 100% de todas las aneuploidías obtenidas en el mismo. Como además, esta sensibilidad es mayor que la obtenida en las menores de 35 años (88%), se deduce que seguirán naciendo más aneuploidías inesperadas en las jóvenes a pesar del cribado.

La tasa de cribados positivos (para un cut-off de riesgo $\geq 1/270$) la hemos encontrado baja, de un 3.2% (122/3721) atribuyéndolo a una población de gestantes con una edad media no muy avanzada y a los menores niveles de as medianas de nuestras TN. Ello ha supuesto un menor índice de falsos positivos (2.9%) de lo que se derivó un menor porcentaje de pruebas invasivas en el total de la población captada (4.4%). Encontramos más falsos positivos entre la población ≥ 35 años (9.9%) con respecto a las menores de 35 (1.9%) practicando, por lo tanto, más AC en este grupo pero obteniendo una mayor sensibilidad a cambio.

Si el objetivo de cualquier sistema de cribado es maximizar la tasa de detección mientras minimiza el índice de falsos positivos y de pruebas invasivas hemos obtenido unos buenos resultados con la implantación del cribado combinado del primer trimestre. El impacto del cribado sobre el uso de la amniocentesis es muy consistente ya que se logró reducir en un 42% entre los períodos previo al del cribado y el del cribado, siendo éste más llamativo entre las mujeres con una mayor edad (≥ 35 años), un 62%. Un gran estudio poblacional realizado entre 1995 y 2005 (Muller et al: 32-38) obtiene una reducción del 18%; otros comunican un 30% (46).

La disponibilidad del cribado combinado ha supuesto disponer de una referencia numérica “objetiva e individualizada” del riesgo de tener un embarazo con aneuploidía, especialmente para las mujeres de edad más avanzada, que pueden así contrastar con el riesgo de pérdida de un embarazo normal. Este grupo de edad es el que presenta además más dificultades para concebir. Así se explica el hecho de que solamente un 4.3% de los cribados negativos obtenidos de mujeres de ≥ 35 años se siguieron de AC por razón exclusiva de la edad (n=24) (14 % de ellas incluso tienen cribado intermedio positivo), porcentaje semejante al publicado por Nicolaidis et al, en su serie de 30564 mujeres (47).

La reducción observada en la tasa de pruebas invasivas se ha relacionado directamente con una reducción de la morbilidad asociada entre ambos períodos sobre la población total de gestantes que pasó del 1.53 % al 0.8 %. Aún así considerando los dos períodos se registraron 10 pérdidas fetales atribuibles al proceso de AC, lo que supone un porcentaje del 1.9 %, que es superior al generalmente admitido (entre el 1-2%) (4) (48). Esto lo atribuimos a la curva de aprendizaje de dicha prueba y a que es realizada varios operadores o ginecólogos que cubren la consulta de diagnóstico prenatal.

Hemos querido relacionar los costes derivados de los recursos consumidos en el período en que “primaba” el criterio de la edad materna como estrategia de selección de riesgos vigente en 2004-2005 y los imputables al cribado combinado (2008-2009) con los resultados obtenidos en cuanto a efectividad diagnóstica y seguridad de la prueba invasiva. El objetivo era seleccionar finalmente la mejor alternativa entre ambas.

El Coste Total de la implantación de la Prueba Combinada en nuestra muestra de 4464 gestantes que acuden al primer control obstétrico, con una edad media de 29,7 años, una tasa de detección del 92.8%, una tasa de falsos positivos del 2.9%, un número de AC de 144, 4 pérdidas fetales relacionadas y 11 IVEs por diagnóstico de aneuploidía asciende a 312.069 euros o 24.069 euros por aneuploidía diagnosticada. Esta cifra es inferior a la obtenida por el MSC español en el Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria realizado en 2006 (37) después de modelizar el coste del programa combinado del primer trimestre sobre una población de 100.000 embarazadas en el marco geográfico español, que lo cifra en 27.740 euros por trisomía 21 confirmada. Debemos de hacer, sin embargo, ciertas salvedades como que en nuestro ámbito hemos realizado el cálculo no sólo para Síndrome de Down sino para todas las aneuploidías detectadas, que además la cobertura del cribado no fue universal, que la prueba invasiva sólo fue practicada en el 74.3% de las mujeres con riesgo elevado en el cribado, y que tampoco todas las diagnosticadas prenatalmente de aneuploidía fetal deciden finalmente una interrupción del embarazo. Pensamos que el coste finalmente sería equiparable.

Cuando comparamos la eficiencia de la estrategia de selección entre ambos períodos de tiempo considerados en el estudio observamos paradójicamente que el cribado combinado supone un gasto adicional por embarazada cribada de 88.4 euros mientras que en el primer período (2004-2005) fue de 68,4 euros. Sin embargo este dato hay que enfocarlo en su adecuado contexto ya que en el segundo período (cribado) se gastó 24.620 euros por aneuploidía diagnosticada (frente a 40.715 euros en el primero), fueron realizadas 14 amniocentesis en fetos sanos por aneuploidía diagnosticada (frente a 50 en el primero) y se diagnosticaron 3-4 aneuploidías por feto sano perdido como consecuencia de la AC (frente a una en el segundo).

Como hemos observado hasta ahora el cribado combinado reduce los costes a la vez que aumentar la calidad y eficiencia del proceso del diagnóstico prenatal de aneuploidías, aumenta la seguridad y la equidad puesto que la tendencia se dirige hacia la

cobertura universal de todas las gestantes. Esto es sin duda percibido por las propias gestante por lo que una vez producida la implantación el cribado combinado se asiste a un progresivo abandono del criterio de la edad como medio de selección del estudio cromosómico fetal por lo inapropiado del método en una época en la proporción de gestantes “mayores” aumenta en los países desarrollados.

Los resultados de los estudios SURRUS (36) y de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (MSC) (37) concluyen que aunque las pruebas del primer trimestre se presentan como una buena opción de cribado, las pruebas que ofrecen mejores resultados en cuanto a seguridad y coste-efectividad son las que combinan marcadores del primer y segundo trimestre pero como también señalan “las barreras y dificultades administrativas, funcionales, económicas y ético-morales, pueden variar en función del contexto, lo que puede dificultar la implantación y desarrollo de un programa de cribado único en el ámbito nacional”. En nuestro ámbito pensamos que la implantación de un programa que combinase marcadores del primer y segundo trimestres, aumentaría la ansiedad de las mujeres debido al retraso en la obtención de los resultados y reduciría la equidad al disminuir la cobertura de dicho cribado por el mayor grado de complejidad que este implica.

Sin embargo no explotamos al máximo las bondades del cribado del primer trimestre ya que no comunicamos y asesoramos de los riesgos individuales en la misma sesión al modo como permite el método OSCAR (23) sino días mas tarde por correo. Por otra parte optamos por la AC en lugar de la biopsia corial como método de diagnóstico, lo cual retrasa asimismo el diagnóstico final incrementado algo la morbilidad por la mayor edad gestacional a la que hay que interrumpir los embarazos afectados. A pesar de ello, la ACOG 2007 (39) señala la AC como una opción tras el Dx positivo en el cribado.

CONCLUSIONES

La realización del cribado combinado del primer trimestre nos parece, fundamentándonos en los resultados previamente descritos, y en consonancia con la bibliografía revisada, que se debería de consolidar en nuestra Area Sanitaria como el método de selección de riesgos para el diagnóstico prenatal de aneuploidías, porque:

1. El acceso de la población a la realización del cribado es creciente, alcanzando el 90% en el último año.
2. La Sensibilidad global del cribado combinado en nuestro Centro es del 92.8 % y la especificidad del 97 %.
3. La probabilidad u Odds de tener un feto con aneuploidía después de un resultado positivo en el cribado es de 1/9 (VPP 10.7%) y después de un resultado negativo fue de 1/3600 (VPN 99.97%).
4. La tasa de Falsos Positivos fue de un 2.9%.
5. El cribado combinado contribuye a un uso más racional de los procedimientos invasivos, que bajan de un 7.7 % a un 4.4 %.
6. Por cada aneuploidía diagnosticada se realizaron 14 amniocentesis innecesarias.
7. El enfoque basado únicamente en la edad materna queda totalmente desplazado por el del cribado combinado ya que esta estrategia ha demostrado tener una mayor efectividad, seguridad y eficiencia.

En el ciclo de mejora de la calidad del Diagnóstico Prenatal de aneuploidías debemos emprender medidas correctoras para subsanar los problemas que han sido detectados, como:

1. Mejorar la exactitud de la medición de la TN mediante la acreditación de cada participante en la FMF o Proyecto Fetal Test y pasando auditorías periódicas que validen la bondad de las medianas de TN para cada usuario y que comprueben el rendimiento del programa.
2. Comprobar el grado de cumplimentación de las covariables incluyendo el origen étnico para ajustar los marcadores bioquímicos.
3. Mejorar los aspectos informativos y de logística incrementando la cobertura poblacional.
4. Informar de los riesgos en la misma sesión en que se realiza el cribado, aunque ello supondría el cambio de programa de cálculo de riesgos.
5. Valorar el cambio en la oferta de la prueba invasiva hacia la biopsia corial.

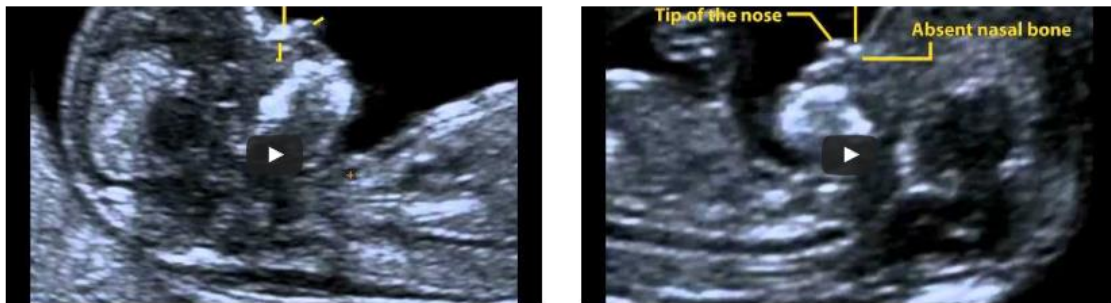
BIBLIOGRAFIA

1. Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME. Fetology. McGraw-Hill, 2000.
2. [Resta, RG. Changing demographics of advanced maternal age \(AMA\) and the impact on the predicted incidence of Down syndrome in the United States: implications for prenatal screening and genetic counseling. Am J Med Genet A 2005; 133:31.](#)
3. [Peller, AJ, Westgate, MN, Holmes, LB. Trends in congenital malformations, 1974-1999: effect of prenatal diagnosis and elective termination. Obstet Gynecol 2004; 104:957.](#)
4. Tabor A, Madsen M, Obel EB, Philip J, Bang J, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. Lancet 1986;1:1287-1293.
5. [Collins, VR, Muggli, EE, Riley, M, et al. Is Down syndrome a disappearing birth defect?. J Pediatr 2008; 152:20.](#)
6. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. Obstet Gynecol. 1981 Sep;58(3):282-285.
7. 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.
8. [Hecht CA, Hook EB. Rates of Down syndrome at livebirth by one-year maternal age intervals in studies with apparent close to complete ascertainment in populations of European origin: a proposed revised rate schedule for use in genetic and prenatal screening. Am J Med Genet. 1996 Apr 24;62\(4\):376-85.](#)
9. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. J Med Screen. 2002;9:2-6.
10. Resta RG. Historical aspects of genetic counseling: why was maternal age 35 chosen as the cut-off for offering amniocentesis?. Med Secoli. 2002;14(3):793-811.
11. Nicolaides KH. The 11-13+4 weeks scan. London: The Fetal Medicine Foundation; 2004
12. Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Laboda LA. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. Am J Obstet Gynecol. 1985 Sep 1;153(1):49-52.
13. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. Lancet. 1990 Nov 3;336(8723):1133
14. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ. 1992 Apr 4;304(6831):867-869.
15. Nadel A, Bromley B, Benacerraf BR. Nuchal thickening or cystic hygromas in first- and early second-trimester fetuses: prognosis and outcome. Obstet Gynecol. 1993 Jul;82(1):43-48.
16. Pandya PP, Goldberg H, Walton B, Riddle A, Shelley S, Snijders RJ, Nicolaides KH. The implementation of first-trimester scanning at 10-13 weeks' gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units. Ultrasound Obstet Gynecol. 1995 Jan;5(1):20-25.
17. Braithwaite JM, Morris RW, Economides DL. Nuchal translucency measurements: frequency distribution and changes with gestation in a general population. Br J Obstet Gynaecol. 1996 Dec;103(12):1201-1204.
18. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. 1987. 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 94: 387-402
19. Reynolds TM. 1994. Screening by test combination: a statistical overview. In *Screening for Down's syndrome*, Grudzinskas JG, Chard T, Chapman MG, Cuckle H (eds). Cambridge University Press: New York; 47-71.
20. Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. Br J Obstet Gynaecol. 1995 Dec;102(12):957-962.
21. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol. 2004; 191: 45-67
22. 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.
23. [Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999 Apr;13\(4\):231-7.](#)

24. Daya S. Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crown-rump length measurement. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:903-908.
25. Wenstrom KD, Owen J, Boots L, Ethier M. The influence of maternal weight on hCG in the multiple-marker screening test for fetal Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Oct;173 (4): 1297-1300.
26. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CY, Nicolaides KH. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenat Diagn.* 2005 May;25(5):365-9.
27. Spencer K, Bindra R, Cacho AM, Nicolaides KH. The impact of correcting for smoking status when screening for chromosomal anomalies using maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2004 Mar;24(3):169-173.
28. Chasen ST, Perni SC, Kalish RB, Chervenak FA. First-trimester risk assessment for trisomies 21 and 18 in twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Oct;197(4):374.e1-3.
29. Spencer K, Cicero S, Atzei A, Otigbah C, Nicolaides KH. The influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2005 Oct;25(10):927-9.
30. Tul N, Novak-Antolic Z. Serum PAPP-A levels at 10-14 weeks of gestation are altered in women after assisted conception. *Prenat Diagn.* 2006; 6(13):1206-11.
31. Nicolaides KH, Spencer K. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 221–226
32. [Breathnach FM, Malone FD, et al; First and Second Trimester Evaluation of Risk \(FASTER\) Research Consortium. *Obstet Gynecol.* 2007 Sep;110\(3\):651-7.](#)
33. Spencer K, Nicolaides KH. A first trimester trisomy 13/trisomy 18 risk algorithm combining fetal nuchal translucency thickness, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A. *Prenat Diagn.* 2002 Oct; 22(10):877-9. (11-45)
34. Breathnach FM, Malone FD. First- and second-trimester screening detection of aneuploidies other than Down syndrome. *Obstetrics & Gynecology. (FASTER) 2007; 110; (3)*
35. Kagan KO, Wright D. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 618–624
36. NJ Wald, C Rodeck. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technology Assessment* 2003; Vol. 7: No. 11
37. Guillen M, Estrada MD. Descripción del estado de situación del cribado prenatal de las cromosopatías fetales más frecuentes -principalmente Síndrome de Down- en el Estado español y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AATRM Núm.2006/03. MSC..*
38. [Morris, JK, Alberman, E. Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *BMJ* 2009; 339:b3794.](#)
39. ACOG Practice bulletin clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 77, january 2007
40. Ekelund CH K. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study *Brithis Medical Journal* 2008;337:a2547
41. D'Alton ME, Cleary-Goldman J. Maintaining quality assurance for sonographic nuchal translucency measurement: lessons from the FASTER Trial *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 142–146
42. Cuckle HS, van Lith JM. 1999. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for down syndrome. *Prenat Diagn* 19: 505–512.
43. Schielen PC, Leeuwen-Spruijt M. Multi-centre first-trimester screening for Down syndrome in the Netherlands in routine clinical practice *Prenat Diagn* 2006; 26: 711–718.
44. Lampaya B, S. Diaz . Resultados del cribado del primer trimestre en una política mixta: ambulatoria y hospitalaria. Comunicación a Congreso Nacional de Ecografía. SESEGO. Murcia 2007

ANEXO II

Certificates of competence Nasal bone



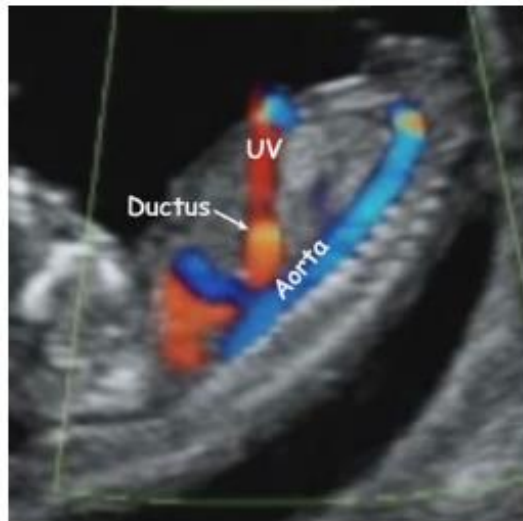
Protocol for assessment

- The gestational period must be 11 to 13 weeks and six days.
- The magnification of the image should be such that the fetal head and thorax occupy the whole image.
- A mid-sagittal view of the face should be obtained. This is defined by the presence of the echogenic tip of the nose and rectangular shape of the palate anteriorly, the translucent diencephalon in the centre and the nuchal membrane posteriorly. Minor deviations from the exact midline plane would cause non-visualization of the tip of the nose and visibility of the zygomatic process of the maxilla.
- The ultrasound transducer should be held parallel to the direction of the nose and should be gently tilted from side to side to ensure that the nasal bone is seen separate from the nasal skin.
- The echogenicity of the nasal bone should be greater than the skin overlying it. In this respect, the correct view of the nasal bone should demonstrate three distinct lines: the first two lines, which are proximal to the forehead, are horizontal and parallel to each other, resembling an "equal sign". The top line represents the skin and bottom one, which is thicker and more echogenic than the overlying skin, represents the nasal bone. A third line, almost in continuity with the skin, but at a higher level, represents the tip of the nose.
- When the nasal bone line appears as a thin line, less echogenic than the overlying skin, it suggests that the nasal bone is not yet ossified, and it is therefore classified as being absent.

Certificates of competence

Ductus venosus flow

Color Doppler of Ductus venosus



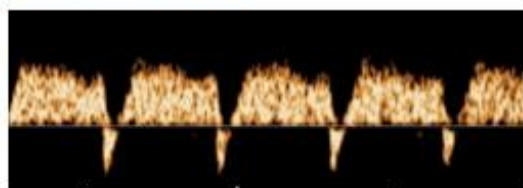
Protocol for assessment

- The gestational period must be 11 to 13 weeks and six days.
- The examination should be undertaken during fetal quiescence.
- The magnification of the image should be such that the fetal thorax and abdomen occupy the whole image.
- A right ventral mid-sagittal view of the fetal trunk should be obtained and color flow mapping should be undertaken to demonstrate the umbilical vein, ductus venosus and fetal heart.
- The pulsed Doppler sample volume should be small (0.5-1.0 mm) to avoid contamination from the adjacent veins, and it should be placed in the yellowish aliasing area.
- The insonation angle should be less than 30 degrees.
- The filter should be set at a low frequency (50-70 Hz) so that the a-wave is not obscured.
- The sweep speed should be high (2-3 cm/s) so that the waveforms are spread allowing better assessment of the a-wave.
- When these criteria are satisfied, it is possible to assess the a-wave and determine qualitatively whether the flow is positive, absent or reversed.
- The ductus venosus PIV is measured by the machine after manual tracing of the outline of the waveform.

Positive a-wave



Reversed a-wave

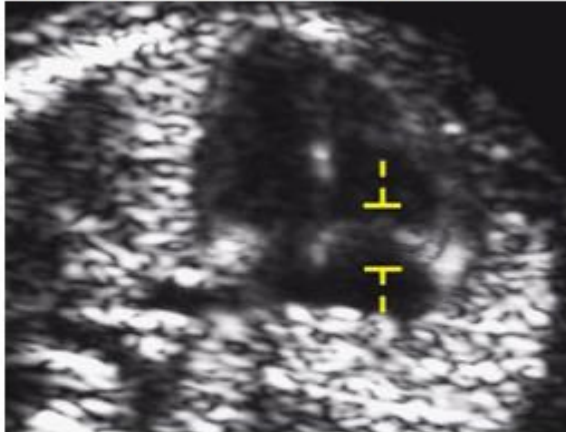


UNIVERSITAS
Miguel
Hernández

Certificates of competence

Tricuspid flow

Assessment of tricuspid flow



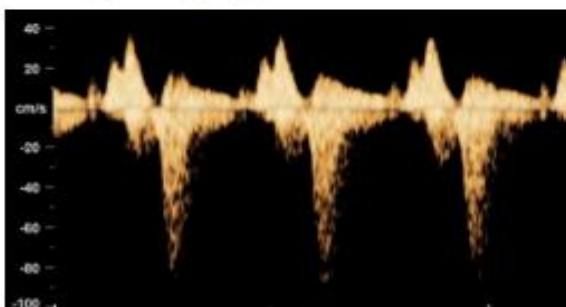
Protocol for assessment

- The gestational period must be 11 to 13 weeks and six days.
- The magnification of the image should be such that the fetal thorax occupies most of the image.
- An apical four-chamber view of the fetal heart should be obtained.
- A pulsed-wave Doppler sample volume of 2.0 to 3.0 mm should be positioned across the tricuspid valve so that the angle to the direction of flow is less than 30 degrees from the direction of the inter-ventricular septum.
- Tricuspid regurgitation is diagnosed if it is found during at least half of the systole and with a velocity of over 60 cm/s, since aortic or pulmonary arterial blood flow at this gestation can produce a maximum velocity of 5 cm/s.
- The sweep speed should be high (2-3 cm/s) so that the waveforms are widely spread for better assessment.
- The tricuspid valve could be insufficient in one or more of its three cusps and therefore the sample volume should be placed across the valve at least three times, in an attempt to interrogate the complete valve.

Normal tricuspid flow



Tricuspid regurgitation



ANEXO III



Región de Murcia
Consejería de
Sanidad



APROBACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN. Comité de Investigación del Área III de Salud

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Dña. Catalina Lorenzo Gabarron, Directora Gerente del Área III de Salud de Lorca, visto el dictamen favorable del Comité de Investigación del Área III,

EXPONE:

- Que conoce la propuesta realizada sobre el proyecto de investigación sobre IMPACTO DE LA UTILIZACIÓN DE MARCADORES DE RESCATE SCREENING COMBINADO,

- Que acepta la realización de dicho estudio de investigación en este Centro, según las consideraciones expuestas en informe adjunto del Comité de Investigación del Área III.

Lorca, 19 de Junio de 2015



La Directora Gerente Área III de Salud

Catalina Lorenzo Gabarron

