



Cribado prenatal combinado en el primer trimestre de la gestación en la población del Complejo Hospitalario de Ourense

García Nimo L
Servicio de Análisis Clínicos.
Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense.
lagarni@hotmail.com

Resumen

Introducción: El cribado prenatal combinado en el primer trimestre de la gestación se utiliza para identificar a las gestantes que presentan un mayor riesgo de portar un feto con cromosomopatías para que sean las candidatas a someterse a una prueba de diagnóstico definitiva. El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad y el coste del programa de cribado prenatal combinado en la población del Complejo Hospitalario de Ourense frente a la metodología utilizada hace años cuando no existía ningún tipo de cribado y solo se tenía en cuenta la edad materna.

Material y métodos: Se estudiaron 3734 gestantes retrospectivamente a las que se les había realizado el cribado prenatal combinado, correspondientes al periodo de tiempo comprendido entre mayo de 2007 a mayo de 2010. Para calcular el riesgo se utilizó el programa Prisca (Tipolog Software) de DPD-Dipesa S.A.[®], considerándose como resultado positivo para la trisomía 21 un riesgo $\geq 1/270$ y para la trisomía 18 un riesgo $\geq 1/100$. Se revisaron los cariotipos de las muestras de las amniocentesis y de sangre periférica de recién nacidos realizadas en el periodo de tiempo del estudio. Para el análisis del coste se emplearon datos obtenidos en centros sanitarios de la comunidad autónoma.

Resultados: De todas las gestantes del estudio 95 mostraron un riesgo elevado de portar un feto con cromosomopatías con el cribado prenatal en el primer trimestre, obteniendo diez verdaderos positivos (VP), 85 falsos positivos (FP), tres falsos negativos (FN) y 3636 verdaderos negativos (VN), con una sensibilidad del 76,92% y una especificidad del 97,72%. Empleando la edad materna como único criterio, 732 gestantes tendrían un riesgo elevado, obteniendo siete VP, 725 FP, seis FN y 2996 VN, con una sensibilidad del 53,85% y una especificidad del 80,52%. En cuanto al coste el cribado combinado resulta 1,11 €/paciente más caro que el cribado por la edad materna.

Conclusiones: El cribado combinado en el primer trimestre resulta ser un método con elevada especificidad y con mayor sensibilidad que el cribado por edad materna. En cuanto al coste la diferencia es mínima. Teniendo en cuenta que en

la sociedad actual los embarazos cada vez son más tardíos, en unos años el coste del cribado de primer trimestre será inferior a la realización por sistema de una técnica de diagnóstico invasiva a las gestantes con edad igual o superior a 35 años, además se evitan los riesgos que conllevan estas técnicas.

Palabras clave: Cribado prenatal combinado, Cromosomopatías, Riesgo.

Combined prenatal screening during the first trimester of pregnancy amongst the population of Ourense Hospital Complex

Abstract

Introduction: Combined prenatal screening during the first trimester of pregnancy is used to identify those pregnant women at higher risk of carrying a foetus with chromosomopathies so that they become candidates for the definitive diagnostic test. The aim of this study is to evaluate the efficacy and the costs of the combined prenatal screening programme amongst the population of Ourense Hospital Complex in contrast with the assessment method formerly deployed when no type of screening was available and maternal age was the only factor taken into account.

Material and methods: 3734 pregnant women who had been screened using the prenatal combined screening between May 2007 and May 2010 were studied retrospectively. Risk was calculated using Prisca software by DPD-Dipesa (Tipolog Software) S.A.[®], considering a result of $\geq 1:270$ as positive for trisomy 21, and a result of 1:100 as positive for trisomy 18. Karyotypes of samples taken from amniocentesis and from newborn peripheral blood during the period under study were checked. Cost analysis was calculated using data obtained from health centres located in the Galician Autonomous Community.

Results: Combined prenatal screening during the first trimester revealed that out of the 3,734 pregnant women surveyed, 95 presented a high risk of carrying a foetus with cromosomopathies, obtaining 10 true positive results (TP), 85 false positive results (FP), 3 false negatives (FN) and 3,636 true negatives (TN), with 76.92 % sensitivity and 97.72 % specificity. Using maternal age as unique criterion 732 pregnant women would have a high risk, obtaining 7 TP, 725 FP, 6 FN and 2996 TN, with 53.85% sensitivity and 80.52% specificity. As regards the costs, it was found that combined screening is 1,11 € per patient more expensive than maternal age screening.

Conclusions: This study confirms that combined screening during the first trimester is a high specificity method, which also presents higher sensitivity than maternal age screening. As regards costs, the difference is minimal. Taking into account the fact that pregnancies are increasingly occurring at a later age, the cost of first trimester screening will soon be lower than the use of invasive diagnostic techniques in women of 35 or above, thus avoiding the risks associated with these techniques.

Keywords: Combined prenatal screening, Cromosomopathies, Risk.

Introducción

Anomalías cromosómicas

Alrededor del 3%-6% de los fetos presentan alguna clase de defecto congénito. Se entiende por defecto congénito cualquier anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer.

En torno al 12% de los defectos congénitos son anomalías cromosómicas. Estas anomalías pueden ser hereditarias aunque la mayor parte se producen en el embrión. Pueden ocurrir antes de la fecundación estando presente en uno de los dos gametos (durante la gametogénesis, por errores en la meiosis) o en el cigoto fecundado (durante el desarrollo embrionario, por un error en la división celular).

La dotación cromosómica de una especie diploide, como la especie humana, se identifica como $2n$, siendo n el número de pares de cromosomas. La especie humana tiene 22 pares de autosomas y un par de gonosomas o cromosomas sexuales (XX en las mujeres y XY en los hombres), entonces $2n = 46$.

Las anomalías cromosómicas pueden ser de varios tipos:

- Numéricas o aneuploidías: cuando existe uno (o más) cromosoma/s en exceso o pérdida.
- Estructurales: cuando existen cambios estructurales en los cromosomas (deleción, translocación, inversión, duplicación, inserción, etc., de segmento/s cromosómico/s), sin afectar al número total de cromosomas.
- Autosómicas: afectan a un autosoma o cromosoma somático (cualquiera de los cromosomas no sexuales, los cromosomas del par 1 al 22).

- Gonosómicas: afectan a los gonosomas o cromosomas sexuales (X, Y).

Entre las aneuploidías más frecuentes se encuentran las trisomías. En estos casos lo que ocurre es la ganancia de un cromosoma, una persona trisómica posee $2n + 1$ cromosomas ($46 + 1 = 47$). Uno de los gametos presenta un autosoma extra con lo cual se producen cigotos trisómicos. La mayoría de las trisomías son inviábiles dando lugar a abortos (por ejemplo la trisomía 16), pocas son más o menos compatibles con la vida, entre ellas están la trisomía 21 o síndrome de Down (47, XY, +21 o 47, XX, +21), la trisomía 18 o síndrome de Edward (47, XY, +18 o 47, XX, +18), o la trisomía 13 o síndrome de Patau (47, XY, +13 o 47, XX, +13).

Si uno de los gametos es nulisómico (pérdida de un cromosoma) entonces dan lugar a monosomías. Las monosomías son aun más perjudiciales que las trisomías y suelen producir abortos tempranos.

Las trisomías y la monosomía también se pueden producir con los gonosomas, son anomalías menos perjudiciales pero para que sea viable debe existir siempre un cromosoma X. Debido a eso en el caso las trisomías se encuentran la trisomía XXX o síndrome de triple X (47, XXX), trisomía XYY o síndrome de doble Y (47, XYY), trisomía XXY o síndrome de Klinefelter (47, XXY). Y en las monosomías solo se da la monosomía X o síndrome de Turner (45, X).

Otras anomalías cromosómicas son las poliploidías, las más frecuentes son las triploidías ($3n = 69$ cromosomas), por ejemplo: 69, XXX, o 69, XXY, o 69, XYY. En los abortos espontáneos se encuentran triploidías en el 20% de los casos, a veces puede llegar a nacer pero muere al poco tiempo.

Cuadro clínico de las anomalías cromosómicas

1. Síndrome de Down o trisomía 21

Es una de las causas más común de retraso mental, pudiendo presentar distintos grados de retraso.

Está asociado con una serie de graves malformaciones estructurales congénitas, y presentan un mayor riesgo de padecer ciertas enfermedades. Entre algunas de estas patologías cabe resaltar los defectos cardíacos congénitos, hipertensión pulmonar, problemas auditivos o visuales, anomalías gastrointestinales que incluyen atresia esofágica o duodenal, anomalías neurológicas, anomalías endocrinas...

Además se caracteriza por un conjunto variable de anomalías somáticas. Algunos de los rasgos físicos comunes son el pliegue del epicanto que es el pliegue del párpado superior que cubre la esquina interna del ojo, la inclinación palpebral del ojo, la hipotonía o disminución del tono muscular, la estatura baja, los ojos rasgados hacia arriba, el pliegue simiesco o que presenta una única línea profunda que cruza el centro de la palma, los dedos de las manos cortos y curvados, el paladar ojival, las orejas de implantación baja.

2. Síndrome de Edward o trisomía 18

En el síndrome de Edward el retraso mental es muy severo.

Presentan malformaciones fisiológicas, sobre todo renales y cardíacas pero también en otros órganos.

Físicamente, un aspecto muy característico son las manos, con los dedos siempre en la misma posición, el segundo dedo cabalga sobre el tercero y el quinto sobre el cuarto, tanto es así que en algunos casos ha permitido el

diagnóstico prenatal ecográfico. Otras malformaciones características del síndrome incluyen retraso del crecimiento, frente ancha, occipucio prominente, malformación de las orejas, micrognatia o mandíbula anormalmente pequeña, esternón corto y pelvis estrecha.

3. Síndrome de Patau o trisomía 13

La totalidad presenta retraso mental muy profundo.

La mayoría padecen ceguera, sordera y crisis epilépticas. Además, las malformaciones afectan al cerebro, a los riñones y al corazón.

Algunas de las principales características son microcefalia, el paladar y el labio hendidos, las orejas malformadas, polidactilia, microftalmia.

4. Síndrome de triple X o trisomía XXX

Algunas de estas mujeres presentan retraso mental moderado.

El aspecto clínico es totalmente normal. La mayoría son fértiles.

Suelen ser más altas que el resto de las mujeres de su familia. En general no se manifiestan problemas de tipo físico.

5. Síndrome de doble Y o trisomía YYY

Pueden presentar un ligero retraso mental.

Con frecuencia tienen problemas de comportamiento, en general muestran cierta agresividad.

El aspecto fenotípico es normal. Suelen tener estatura elevada.

6. Síndrome de Klinefelter o trisomía XXY

Tienen un coeficiente intelectual algo inferior a lo normal y en algunos de los

casos presentan retraso mental notable.

Los hombres con el síndrome de Klinefelter son hombres con hipogonadismo.

En cuanto al aspecto físico, en general, son de elevada estatura, presentan hipoplasia testicular y el desarrollo de los rasgos sexuales secundarios es escaso debido a que producen bajas concentraciones de testosterona.

7. Síndrome de Turner o monosomía X

La mayoría de las mujeres con el síndrome de Turner tienen un desarrollo intelectual normal.

Son mujeres con disgenesia gonadal. Entre las manifestaciones clínicas son frecuentes la amenorrea primaria, linfedema en las recién nacidas, coartación aórtica.

En lo referente al aspecto físico son de talla baja y con acortamiento del cuarto metacarpiano.

Cribado prenatal

El diagnóstico prenatal de las anomalías cromosómicas solo se consigue mediante el estudio del cariotipo fetal y para la obtención de la muestra se utilizan procedimientos como la amniocentesis, la biopsia de vellosidades coriales o la cordocentesis. Mediante estas técnicas se obtienen células o tejido de origen fetal. Luego se multiplica la muestra obtenida en un cultivo celular para finalmente realizar el cariotipado.

Todas estas técnicas diagnósticas son invasivas y presentan un riesgo asociado de pérdida fetal, además tienen poca disponibilidad y un coste elevado, es por ello que no se somete a todas las gestantes a estas pruebas. Por

este motivo se utilizan técnicas de cribado.

Un cribado, en lenguaje médico, por definición, es la aplicación sistemática de una prueba para la identificación de los sujetos con riesgo elevado de sufrir un desorden específico, con el objetivo último de iniciar una investigación más exhaustiva o emprender una acción preventiva directa. En este caso el cribado prenatal se utiliza para identificar a las gestantes que presenten un mayor riesgo de portar un feto con aneuploidías fetales, para que sean las candidatas a someterse a una prueba de diagnóstico definitiva.

Históricamente el cribado prenatal solo se basaba en datos epidemiológicos, como la historia familiar, la edad materna (igual o superior a 35 años) y los antecedentes clínicos (hijo o feto previo con alteración cromosómica). Resulta un cribado sencillo pero su eficacia y su sensibilidad son bajas.

Posteriormente se observó que embarazos portadores de fetos con anomalías cromosómicas o de algunos defectos estructurales fetales habitualmente estaban asociados con valores anormales, elevados o disminuidos, en el suero materno de diversas sustancias de origen fetal, placentario o fetoplacentario. Estas sustancias normalmente están presentes en la sangre materna durante el embarazo pero modifican sus niveles en presencia de ciertas alteraciones fetales.

Además, se valoraron determinados parámetros ecográficos que también estaban relacionados. Así se obtuvieron nuevos marcadores para evaluar el riesgo de portar un feto con cromosomopatías.

Actualmente existen diversos programas de cribado prenatal, cada uno de los cuales se basa en unos marcadores

determinados. Un marcador es un indicador relativamente específico, aunque no diagnóstico, de algún tipo de anomalía, que permite individualizar su riesgo. Los marcadores empleados en la actualidad pueden ser de tres tipos^{1,2}:

- Epidemiológicos: edad materna, antecedentes.
- Ecográficos: translucencia nucal, longitud cráneo-caudal, hipoplasia de hueso nasal, etc.
- Bioquímicos: alfafetoproteína, estriol no conjugado, inhibina A, gonadotropina coriónica humana, proteína A plasmática asociada al embarazo, etc.

Marcadores ecográficos

1. Translucencia nucal (TN)

La translucencia nucal o sonoluscencia es el cúmulo fisiológico y transitorio de líquido en la región de la nuca fetal, que procede embriológicamente del sistema linfático paracervical, el cual desemboca en la vena yugular interna.

Existe una relación entre la incidencia de alguna cromosomopatía y el valor del grosor del tejido subcutáneo a nivel de la nuca, a mayor grosor, mayor riesgo³. También es marcador de algunas alteraciones estructurales, fundamentalmente las cardiopatías. Cuando la medida se encuentra por encima de 2,5-3 mm se habla de un riesgo aumentado, aunque también se relaciona con la edad materna.

El valor de la sonoluscencia se obtiene midiendo la anchura del espacio lleno de líquido entre la parte interna de la piel en la zona nucal y la parte externa del hueso occipital, y se expresa en mm. La medición de este parámetro puede efectuarse por vía transabdominal o por vía transvaginal. A la hora de

realizar la medición es importante tener en cuenta la edad gestacional ya que existe una relación estadística entre esta y la translucencia nucal. La mejor medida se obtiene entre las semanas de gestación 12 y 14.

Para una correcta medición es importante tener en cuenta determinadas consideraciones:

- La magnificación del feto respecto al tamaño de la pantalla del ecógrafo tiene que ser adecuada, 75% de la pantalla.
- La distinción entre la piel fetal y la membrana amniótica tiene que ser clara.
- El feto no puede estar hiperextendido ni con el cuello fetal flexionado, debe estar en una posición neutral.
- Debe presentar una buena postura sagital y debe poder obtenerse una buena sección longitudinal.

2. Longitud cráneo-caudal (LCC)

La longitud cráneo-caudal es lo que mide el embrión desde el cráneo hasta la parte baja de la columna.

A partir de esta medida se puede establecer con mayor exactitud la edad gestacional. Es recomendable esta verificación ecográfica de la edad gestacional.

3. Hipoplasia de hueso nasal

Su disminución o falta es un factor de riesgo de cromosomopatías. Normalmente entre las semanas gestacionales 11 y 14 en la mayoría de los fetos ya es posible la observación de esta estructura ósea, sin embargo, si están presentes algunas cromosomopatías no, posiblemente debido a una alteración del desarrollo óseo.

4. Onda de velocidad de flujo (OVF) del ductos venoso (DV)

El ductos venoso es un vaso sanguíneo que se encuentra a nivel del hígado y llega al corazón del feto.

Las características del flujo sanguíneo de este vaso permiten evaluar indirectamente si el desarrollo de la estructura y función cardíaca lleva un curso normal. La ausencia de diástole o la diástole invertida en su onda se considera como marcador positivo.

5. Otros marcadores ecográficos

Existen otros marcadores ecográficos, como la ausencia de cuerpo calloso, cráneo en forma de fresa, labio leporino, fémur corto, etc., que se ponen de manifiesto en las cromosopatías más frecuentes⁴.

Marcadores bioquímicos

1. Alfafetoproteína (AFP)

La alfafetoproteína es una glucoproteína de origen fetal que estructuralmente se parece a la albúmina. Al comienzo del embarazo es sintetizada por las células del saco embrionario, más tarde por el hígado fetal y difunde a la circulación materna a través de las membranas amnióticas, al líquido amniótico llega a través de la orina fetal.

En el suero materno aparece a partir de las semanas de gestación 12 a 14, luego su concentración va aumentando progresivamente hasta alcanzar un valor máximo entre las semanas de gestación 30 y 32, y finalmente tras el parto baja.

La concentración de la alfafetoproteína en el líquido amniótico y en el suero materno aparece elevada especialmente con los defectos de tubo neural, aunque también aumenta con otros

trastornos fetales como el onfalocelo o gastrosquisis, los riñones defectuosos, premadurez, etc.

En el segundo trimestre del embarazo se ha encontrado que las concentraciones de alfafetoproteína están disminuidas en gestantes portadoras de fetos con la trisomía 21, con trisomía 18, con trisomía 13 o con monosomía X, respecto a los valores de las gestantes portadoras de fetos no afectados.

2. Estriol no conjugado (uE3)

El estriol no conjugado o estriol libre es un producto esteroideo de origen fetoplacentario.

Las glándulas adrenales fetales producen el sulfato de dehidroepiandrosterona que posteriormente pasa al hígado. En el hígado se le añade el grupo hidroxilo, transformándose en sulfato de 16-hidroxidehidroepiandrosterona, compuesto que llega a las células sincitiales trofoblásticas de la placenta donde por medio de la acción de la sulfatasa lo aromatiza para formar el estriol. Este estriol es secretado hacia la circulación materna en su forma no conjugada, en el hígado de la madre se conjuga como estriol sulfato y glucurónidos. El estriol existe en el suero materno como una mezcla de formas conjugada y no conjugada, y aunque la forma no conjugada solo representa el 9% de todas las formas es la que mejor refleja la producción fetoplacentaria.

En el primer trimestre del embarazo el estriol no tiene utilidad clínica ya que sus niveles son muy bajos.

En el segundo trimestre concentraciones bajas de estriol no conjugado se asocian con embarazadas con fetos afectados con trisomía 21, trisomía 18 y otras anomalías cromosómicas y no cromosómicas.

En el tercer trimestre se utiliza para la monitorización del estado fetal. Los niveles normales de estriol sirven como medida de la integridad de la unidad fetoplacentaria, reflejan el grado de crecimiento y madurez. Los valores bajos persistentes indican un retardo del crecimiento uterino, aunque a veces también se pueden encontrar en un embarazo normal.

3. Inhibina A

Las inhibinas son glucoproteínas heterodiméricas, formadas por dos subunidades llamadas α y β . La molécula consta de una subunidad α y una subunidad β . Existen dos formas de la subunidad β que son α_A y β_B , cada una de ellas se une a una subunidad α mediante un puente disulfuro, dando lugar a la formación de los dímeros inhibina A e inhibina B.

Estas inhibinas son hormonas proteicas secretadas por células de la granulosa del ovario y la placenta en la mujer y por las células de Sertoli de los testículos del hombre.

En el suero materno la concentración de inhibina A se mantiene durante el primer trimestre del embarazo y empieza a disminuir a partir del segundo trimestre. En gestantes portadoras de fetos con trisomía 21 y con otras aneuploidías como la trisomía 18 la concentración de inhibina A está más elevada que la observada en embarazos euploides.

4. Gonadotropina coriónica humana (hCG)

Es una hormona sintetizada por las células del trofoblasto desde el momento de la implantación y luego por la placenta. La gonadotropina coriónica sirve de apoyo al cuerpo lúteo durante las primeras semanas del embarazo.

Esta glucoproteína está compuesta por dos subunidades, α y β , que están unidas de forma no covalente. La subunidad β es estructuralmente idéntica a la subunidad α de otras hormonas glucoproteicas análogas de la pituitaria. La subunidad α es específica de cada una de estas hormonas, y es la que le confiere diferentes actividades biológicas.

Se observa que la concentración de esta subunidad β aparece aumentada en el suero materno cuando el feto tiene la trisomía 21, y disminuida cuando tiene la trisomía 18 o la trisomía 13, comparándolos con la concentración media en el suero de embarazadas con fetos no afectados con estas cromosomopatías⁵.

En el segundo trimestre del embarazo se utiliza la gonadotropina coriónica total como marcador y en el primer trimestre es mejor marcador la subunidad β libre de la gonadotropina coriónica.

5. Proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A)

Es una glucoproteína de alto peso molecular que se sintetiza por el tejido trofoblástico de la placenta. La función de esta molécula no está todavía clara, se piensa que puede tener un papel importante en la modulación de la respuesta inmune materna y estar asociada con la implantación y el crecimiento de la placenta.

Es un marcador del primer trimestre, una concentración de la proteína A plasmática asociada al embarazo disminuida se asocia a gestantes con fetos afectados de trisomía 21, trisomía 18, trisomía 13 o monosomía X⁵.

Estrategias de cribado

En los últimos años se ha impulsado la aplicación de programas de cribado

prenatal⁶⁻⁸ basados en la determinación de varios de los marcadores bioquímicos y/o ecográficos que de forma aislada presentan una baja tasa de detección. Por ello, actualmente se usan diversos programas de cribado que se diferencian en la combinación de los marcadores utilizados y en el momento de la gestación en el que se realizan.

1. Cribado en el primer trimestre

Este cribado es el que se realiza entre las semanas de gestación 9 y la 14, hay dos tipos en función de los marcadores utilizados en cada uno de ellos⁹:

- Cribado ecográfico:
 - Edad.
 - Translucencia nucal.
- Cribado combinado:
 - Edad.
 - Translucencia nucal.
 - Subunidad β libre de la gonadotropina coriónica humana.
 - Proteína A plasmática asociada al embarazo.

2. Cribado en el segundo trimestre

Se realiza entre las semanas de gestación 15 y la 18, a continuación se exponen los tipos y los marcadores empleados en cada uno:

- Doble test bioquímico:
 - Edad.
 - Alfafetoproteína.
 - Gonadotropina coriónica humana.

- Triple test bioquímico:
 - Edad.
 - Alfafetoproteína.
 - Gonadotropina coriónica humana.
 - Estríol no conjugado.
- Test cuádruple bioquímico:
 - Edad.
 - Alfafetoproteína.
 - Gonadotropina coriónica humana.
 - Estríol no conjugado.
 - Inhibina A.

3. Cribado en los dos trimestres

Se realiza en dos tiempos, unos marcadores se determinan en el primer trimestre y otros en el segundo trimestre. Los valores obtenidos de los marcadores en los dos trimestres pueden evaluarse de forma integrada o secuencialmente.

- Test integrado:
 - En el primer trimestre: el cribado combinado.
 - En el segundo trimestre: el test cuádruple.
- Test serológico integrado:
 - En el primer trimestre:
 - Edad.
 - Subunidad β libre de la gonadotropina coriónica humana.

- Proteína A plasmática asociada al embarazo.
- En el segundo trimestre: el test cuádruple.
- Test secuencial progresivo:
 - Si el resultado en el primer trimestre es positivo ya se ofrece prueba diagnóstica.
 - Si el resultado en el primer trimestre es negativo se ofrece el cribado en el segundo trimestre, y el riesgo final contempla los resultados de los dos trimestres.
- Test secuencial contingente:
 - Si el resultado en el primer trimestre es positivo ya se ofrece prueba diagnóstica.
 - Si el resultado en el primer trimestre es negativo no se realizan más test.
 - Si el resultado es intermedio se ofrece el cribado en el segundo trimestre, y el riesgo final incorpora los resultados de los dos trimestres.

Material y métodos

Se han estudiado 3734 gestantes retrospectivamente correspondientes al periodo de tiempo comprendido entre mayo de 2007 y mayo de 2010.

De un total de 3766 gestantes que se habían sometido al cribado combinado del primer trimestre, no se tuvieron en cuenta en el estudio 32 de ellas a las que les faltaba algún dato ecográfico y en estos casos solo se les había calculado un hipotético riesgo utilizando los valores de los marcadores bioquímicos.

Las gestantes que llegan a la consulta de Obstetricia ya habiendo pasado el primer trimestre se les sigue ofertando el test doble bioquímico de segundo trimestre, como se estaba realizando hasta el cambio del programa de cribado. Estas gestantes han quedado fuera del estudio.

También han quedado fuera del estudio las embarazadas que se han acogido a la realización de la amniocentesis por encontrarse en alguna de las siguientes situaciones:

- Gestantes que alcancen la edad de 38 o más años en la fecha probable de parto.
- Alguno de los progenitores sea portador de una alteración cromosómica.
- Hijo o feto previo con alteración cromosómica.
- Marcador ecográfico sugestivo de alteración cromosómica, definido por la Unidad de Diagnóstico Prenatal (UDP).

Determinación de los marcadores

El cribado combinado de primer trimestre puede llevarse a cabo de dos formas diferentes, en dos pasos o en un solo paso:

- Secuencial (en dos pasos): se realizan las pruebas bioquímicas entre la semanas de gestación 9 y 11, y la ecografía se realiza entre las semanas 12 y 14, así se determinaría cada marcador en el periodo recomendado y se lograría una mayor sensibilidad.
- Simultáneo (en un solo paso): evaluación simultánea de los marcadores bioquímicos y ecográficos entre la semana de gestación 11 y la semana 13 + 6 días.

En el Complejo Hospitalario de Ourense se optó por la determinación simultánea de los marcadores, la elección se realizó en base a la comodidad para las embarazadas y a la facilidad para la organización de los dos servicios implicados.

Las gestantes acudieron primero al servicio de Ginecología y Obstetricia, a la UDP, en donde mediante una ecografía, se determinaron la longitud craneocaudal y la translucencia nucal. La ecografía se realizó en la mayoría de los casos vía abdominal con un ecógrafo Aplio MX (Toshiba).

El ecografista cubrió el volante de solicitud específico para el cribado combinado. Los datos solicitados en dicho volante incluyen determinadas particularidades de la embarazada que influyen en el cálculo del riesgo, dichos datos se detallan a continuación:

- Centro de salud de procedencia.
- Identificación del facultativo.
- Datos de la paciente:
 - Fecha de nacimiento, en caso de donación de ovocitos el año de nacimiento o la edad de la donante.
 - Peso en el control más reciente.
 - Raza, en caso de donación de ovocitos la de la donante.
 - Si es fumadora (más de diez cigarrillos al día).
 - Si padece diabetes mellitus tipo 1.
 - En caso de gestación con técnica de reproducción, indicar cual.
 - Si es embarazo gemelar.

Seguidamente, las gestantes, con el volante cumplimentado, se remitieron al servicio de Análisis Clínicos para realizar la extracción sanguínea para la cuantificación de la subunidad β libre de la gonadotropina coriónica humana y de la proteína A plasmática asociada al embarazo.

Las determinaciones de los marcadores bioquímicos se llevaron a cabo en el autoanalizador Inmulite 2000 (DPC-Dipepsa, S.A.). En el caso de la subunidad libre de la gonadotropina coriónica humana se determina mediante un análisis secuencial inmunométrico con dos sitios de unión quimioluminiscente en fase sólida, con una sensibilidad de 0,1 ng/ml, para ello se utilizan dos tipos de anticuerpos, anticuerpos monoclonales murinos anti- β -hCG libre y anticuerpos policlonales de cabra anti- β -hCG libre. El principio de análisis para la determinación de la proteína A plasmática asociada al embarazo es un ensayo enzimático inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida, con una sensibilidad de 0,025 mIU/ml, empleando anticuerpos monoclonales murino anti-PAPP-A.

Cálculo del riesgo

Una vez obtenidos los valores de los marcadores bioquímicos y ecográficos se calcula el riesgo estadístico que tiene la gestante de ser portadora de un feto con una cromosomopatía.

Para realizar este cálculo se utilizó el programa informático Prisca (Tipolog Software) proporcionado por DPC-Dipepsa, S.A., que consiste en un cálculo de probabilidades. El programa emplea un modelo matemático que se basa en la comparación de dos poblaciones, una población de embarazadas de portadoras de fetos afectados de trisomía 21 o trisomía 18 o trisomía 13 (depende del riesgo que se esté calculando) y otra población de gestantes con fetos no afectados.

Los resultados obtenidos de cada marcador se van a expresar en múltiplos de mediana (MoM), esto se calcula con respecto a la mediana de la población de gestantes de su edad gestacional. Por ello es tan importante la correcta datación de la edad gestacional. Para esto el programa emplea el algoritmo usado por la Fetal Medicine Foundation (FMF) para calcular la semana gestacional a partir del dato de la longitud cráneo-caudal determinado en la ecografía.

Luego los MoM tienen que corregirse en función de los factores que influyen en la concentración sérica de los marcadores bioquímicos: el peso materno, la raza, el hábito tabáquico y si padece diabetes mellitus tipo 1.

En la tabla 1 se resumen los valores de los múltiplos de mediana para cada uno de los marcadores del cribado combinado que se observan en tres de las trisomías más estudiadas.

Para la detección de las embarazadas portadoras de fetos con síndrome de Down o trisomía 21 se consideró como resultado positivo un riesgo igual o superior a 1/270. Este punto de corte elegido es el riesgo teórico que *a priori* presenta una embarazada de 35 años de portar un feto con trisomía 21 en el momento del parto. En el caso de la detección de las gestantes portadoras de fetos con síndrome de Edward o trisomía 18 se consideró como resultado positivo un riesgo igual o superior a 1/100.

Análisis de datos

Los datos procedentes del programa Prisca se exportaron a una hoja de cálculo de Excel (Microsoft® Excel 2000 versión 9.0.2812).

Se revisaron todos los cariotipos realizados en Reference Laboratory con las muestras de las amniocentesis de las embarazadas remitidas desde el Complejo Hospitalario de Ourense en el periodo de tiempo que abarca el estudio.

Se repasaron también los cariotipos determinados en este laboratorio externo con muestras de sangre periférica de recién nacidos en ese mismo intervalo de tiempo.

En ambos casos en la revisión de los cariotipos, de las amniocentesis y de sangre periférica de recién nacidos, se ha verificado si las gestantes en un caso o las madres del paciente en el otro se habían sometido al cribado combinado de primer trimestre.

Para el posterior análisis estadístico se utilizaron los paquetes estadísticos, SPSS (versión 15.0.1) y MedCalc® (versión 11.1.1.1).

Análisis del coste

Para el estudio del coste de los dos métodos de cribado prenatal de cromosomopatías considerados se realizó una media de los datos obtenidos en

Tabla 1. Múltiplos de mediana de los marcadores observados en tres tipos de trisomías

Marcador	Síndrome de Down o trisomía 21	Síndrome de Edward o trisomía 18	Síndrome de Patau o trisomía 13
Translucencia nucal	↑ de 2,0 - 2,2 MoM	↑ de 3,3 MoM	–
Subunidad β libre de la gonadotropina coriónica humana	↑ de 2,0 MoM	↓ de 0,3 MoM	↓ de 0,5 MoM
Proteína A plasmática asociada al embarazo	↓ de 0,4 MoM	↓ de 0,2 MoM	↓ de 0,5 MoM

centros sanitarios de la comunidad autónoma. Esto se debe a la dificultad de obtención de estos datos económicos en el centro donde se realizó este estudio; tanto de los medios materiales (material fungible, equipos, reactivos, electricidad, etc.) como de los costes que derivan del personal implicado (nóminas, tiempo empleado en las diversas etapas del programa, etc.).

En el caso del estudio del coste de la realización de cribado considerando solamente la edad materna los datos económicos a tener en cuenta fue la realización de la prueba diagnóstica, en este caso, la amniocentesis, incluyendo la ecografía y la determinación del cariotipo en el líquido amniótico.

Para el estudio del coste del cribado de primer trimestre además de los datos anteriores se tuvieron en cuenta los siguientes:

- Ecografía del primer trimestre con determinación de la longitud craneo-caudal y la translucencia nuchal.
- Extracción sanguínea con posterior determinación de los marcadores bioquímicos, subunidad β libre de la gonadotropina coriónica humana y la proteína A plasmática asociada al embarazo.

Resultados

Descripción de la población

De los 3734 cribados analizados el número de gestantes con hábito tabáquico (más de diez cigarrillos al día) fue de 840 (22,2% del total), las diabéticas tipo 1 fueron 23 (0,6%) y las que se habían sometido a fecundación *in vitro* 164 (4,3%).

Se calculó el riesgo de estar afectado con alguna cromosomopatía a 154 fe-

tos de embarazos gemelares, es decir, se estudiaron 77 embarazos gemelares, ya que, aunque los parámetros bioquímicos son comunes para ambos fetos, los marcadores ecográficos son distintos para cada uno de ellos.

En cuanto a la edad de las gestantes sometidas al cribado combinado de primer trimestre se encuentra entre 15,13 años y 43,69 años, siendo la media de 30,86. La distribución por grupos de edad se puede contemplar en la figura 1.

Observando el histograma de la edad gestacional (figura 2) se llega a la conclusión de que presenta las características de la distribución normal, es simétrica y parecida a la gaussiana. De todos modos para comprobar la normalidad el histograma se completó con procedimientos de análisis más rigurosos, que cuantifican de un modo más exacto las desviaciones de la distribución normal. Aplicando el test de Kolmogorov-Smirnov, uno de los más extendidos en la práctica, el p-valor es 0,284, mayor que 0,05, entonces se deduce que la distribución se ajusta a una distribución normal con un nivel de confianza de al menos el 95%, con una media de semana gestacional de 11,59 y una mediana de 12 semanas.

Efectividad del cribado prenatal en el primer trimestre

Casos de cromosomopatías

Hay que tener en cuenta que con este programa de cribado se calculan dos valores de riesgo, uno que calcula el riesgo de portar un feto con trisomía 21 y otro para la trisomía 18. Como ya se comentó en el apartado de material y métodos los puntos de corte considerados fueron 1/270 para el riesgo de trisomía 21 y 1/100 para el riesgo de trisomía 18.

Las gestantes que obtuvieron un valor mayor o igual a 1/270 para el riesgo combinado para la trisomía 21 fueron 92. En el caso de la trisomía 18 las gestantes con un riesgo mayor o igual a 1/100 fueron 11, solamente tres de ellas no tenían un riesgo positivo para la trisomía 21, las otras ocho ya están comprendidas en los 92 casos de la trisomía 21. En resumen las gestantes que obtuvieron un riesgo calculado positivo para la trisomía 21 y/o un riesgo calculado positivo para la trisomía 18 fueron 95, a las cuales se le ofreció someterse a una amniocentesis que ya sí es una prueba de diagnóstico. De estos 95 cribados positivos:

- De seis no se encontraron los datos de los cariotipos en líquido amniótico ni en sangre periférica de recién nacidos por diversas causas:
 - De un caso no se encontraron datos.
 - En dos de los casos el embarazo llegó a término y no se hace referencia en la historia clínica a ninguna anomalía presente en el recién nacido, por ello no se encuentran datos de los cariotipos, ya que no se solicitaron.
 - Resaltar que tres de estos casos sufrieron abortos espontáneos días antes de la fecha de realización de la amniocentesis. En estos casos se sospecha que los fetos sí debían de presentar alguna anomalía o malformación probablemente debida a la presencia de alguna cromosomopatía. Pero no se incluyen en el estudio como verdaderos positivos al no disponer de cariotipos, que realmente es la prueba diagnóstica.
- De 89 se encontró el resultado de los cariotipos de la amniocentesis, obteniendo los siguientes datos:

- 79 fueron normales.
- Diez de estos tenían alguna cromosomopatía:
 - Seis casos con síndrome de Down o trisomía 21.
 - Un caso con síndrome de Patau o trisomía 13.
 - Un caso con síndrome de Klinefelter o trisomía XXY.
 - Dos casos con triploidía.

Revisando los cariotipos de sangre periférica de los recién nacidos se encontraron cuatro casos de trisomía 21, en dos de ellos a la madre se le había realizado el cribado combinado de primer trimestre y los resultados del riesgo habían sido 1/291 y 1/1341, los otros dos no los consideramos porque al no haberseles realizado el cribado no están dentro de la población de estudio. Finalmente en total son ocho los casos de trisomía 21. También se encontró un caso de trisomía 18 revisando los cariotipos determinados en líquido amniótico, en este caso la gestante también se había sometido al cribado y el resultado del riesgo para la trisomía 18 (punto de corte 1/100) había sido de 1/517.

El rango de edades de las gestantes portadoras de fetos con alguna cromosomopatía fue desde 27,03 hasta 39,49 años, con una media de 34,76 años, es decir de 3,90 años superior que la media de toda la población estudiada. En la figura 3 se puede observar que el 53,8% superan la edad de 35 años, y dentro de este grupo el 23,1% superan los 38 años.

En la tabla 2 se observa que en las gestantes que no superan los 35 años la tasa de cribados positivos fue de 1,77%, mientras que en el grupo de embarazadas de 38 años o más la tasa aumen-

Tabla 2. Tasa de los fetos con cromosopatías por grupo de edad materna

Edad materna	N.º de gestantes	Cribados positivos	Porcentaje (%)	Fetos con cromosopatías	Porcentaje (%)
< 35	3002	53	1,77	6	0,20
≥ 35 y <38	621	29	4,67	4	0,64
≥ 38	111	13	11,71	3	2,70
Total	3734	95	2,54	13	0,35

ta considerablemente llegando a representar un porcentaje de 11,71. La tasa de cribados positivos total en toda la población de estudio desciende a 2,54%, debido al peso que tiene el número total de gestantes sometidas al cribado.

La tasa de fetos con alguna cromosopatía en el grupo de edad menor de 35 años fue de 0,20%, y en de mayor edad fue de 2,70%.

De los 13 casos encontrados de fetos con alguna anomalía cromosómica seis de ellos se dieron en el grupo que a priori era considerado el de bajo riesgo por la edad, grupo de menores de 35 años. Los casos hallados en el grupo de 38 años o más representan el 23,1% del total de casos encontrados.

En la tabla 3 se muestran los cariotipos con alguna cromosopatía, detallando la edad materna y la edad gestacional, ambas en el momento de la realización del cribado, los valores de los múltiplos de la mediana para la translucencia nucal, los valores de los múltiplos de la mediana corregidos para las determinaciones de la subunidad libre de la gonadotropina coriónica humana y de la proteína A plasmática asociada al embarazo y el riesgo por el método de cribado combinado.

Se encontraron nueve casos de cariotipos con alguna cromosopatía con riesgo positivo ($\geq 1/270$) para la trisomía 21, dos casos con riesgo positivo ($\geq 1/100$) para la trisomía 18 y tres casos con riesgos negativos tanto para la trisomía 21 como para la trisomía 18.

Tabla 3. Cariotipos con cromosopatías encontrados en la población de estudio

Caso	Cariotipo	Edad materna	Edad gestacional	MoM de TN	MoM de β -hCG libre	MoM de PAPP-A	Riesgo T 21	Riesgo T 18
1	47, XX, +21	37,92	12	1,14	1,88	0,18	1/8	<1/100
2	69, XXY	34,06	11	1,14	0,55	0,11	1/270	<1/100
3	47, XY, +21	36,74	11	1,76	2,97	0,53	1/9	<1/100
4	47, XY, +21	31,37	12	1,88	3,40	0,66	1/27	<1/100
5	47, XXY	32,89	12	1,57	2,92	1,44	1/177	<1/100
6	47, XX, +21	38,00	12	1,09	4,77	0,59	1/25	<1/100
7	47, XX, +21	35,31	11	1,37	8,48	0,86	1/35	<1/100
8	47, XY, +13	36,41	12	0,77	0,86	0,16	1/151	<1/100
9	47, XY, +21	38,19	12	1,77	1,40	0,44	1/11	<1/100
2*	69, XXY	34,06	11	1,14	0,55	0,11	<1/270	1/16
10	69, XXX	33,38	11	0,92	0,16	0,17	<1/270	1/3
11	47, XX, +21	27,03	12	0,86	3,44	0,49	1/291	1/748 810
12	47, XX, +18	39,49	11	0,73	0,40	0,25	1/529	1/517
13	47, XX, +21	31,09	11	0,74	1,67	0,52	1/1341	1/430 179

*El caso n.º 2 presentó riesgo positivo para la trisomía 21 y para la trisomía 18.

Cabe destacar que en el caso 11 (tabla 3), uno de los tres falsos negativos, el riesgo combinado está próximo al punto de corte, debido principalmente a los marcadores bioquímicos, sobre todo a la subunidad de la gonadotropina coriónica que supera ampliamente los 2,0 MoM (tabla 1) que tiene la población de gestantes portadoras de fetos con trisomía 21 con respecto a la población de gestantes con fetos no afectados. Sin embargo, sorprende que la translucencia nucal solo sea 0,86 MoM, cuando las portadoras de fetos con trisomía 21 tienen valores superiores.

En los casos 12 y 13 (tabla 3) también sorprenden los valores de la translucencia nucal ya que en la trisomía 18 suele superar los 3,3 MoM y en la trisomía 21 suele superar los 2-2,2 MoM (tabla 1).

En la tabla 4 se exponen los valores de los múltiplos de mediana para los tres marcadores gestacionales en las gestantes portadoras de fetos normales y en las portadoras de fetos con alguna cromosomopatía. En el caso del estudio de la subunidad de la gonadotropina coriónica se comparan los valores de las gestantes con fetos normales frente a las que portan fetos con trisomía 21 o trisomía XXY y por separado frente a las que portan fetos con trisomía 18, trisomía 13 o alguna triploidía. Este marcador se estudió por separado ya que en el caso de las primeras cro-

mosomopatías aumenta y en el caso de las segundas disminuye.

Para el análisis estadístico de estos datos, en todos ellos primero se realizó la prueba de Levene para ver si las varianzas eran iguales o no. En los tres marcadores las varianzas no son iguales. Luego, asumiendo que las varianzas no son iguales, se compararon las medias de los MoM de cada marcador en las dos poblaciones mediante la prueba T de Student. Con un nivel de confianza de al menos el 95%, se considera que hay diferencias significativas si p-valor es menor de 0,05. Para los tres marcadores las medias de cada población resultaron tener diferencias estadísticamente significativas. Con lo cual se observa que el valor de cualquiera de estos marcadores sí está alterado en el caso de las gestantes portadoras de fetos con cromosomopatías, y la diferencia si que es apreciable.

Tasa de detección

El cribado combinado de primer trimestre se realiza con el objetivo de identificar a aquellas gestantes con alto riesgo de presentar hijos con anomalías cromosómicas.

De las 3734 gestantes a las que se les realizó el cribado combinado, se detectaron 95 con un alto riesgo de que el feto presentase alguna cromosomopatía.

Tabla 4. Media de los MoM de los marcadores gestacionales con fetos normales y en gestaciones con fetos con alguna alteración cromosómica

	Cribados con fetos normales	Cribados con fetos con cromosomopatías
MoM de TN	0,86 ± 0,25	1,21 ± 0,42
MoM de PAPP-A	1,23 ± 0,75	0,49 ± 0,37
	Cribados con fetos normales	Cribados con fetos con trisomía 21 o XXY
MoM de β-hCG libre	1,17 ± 0,84	3,44 ± 2,16
	Cribados con fetos normales	Cribados con fetos con trisomía 18, 13 o triploidía
MoM de β-hCG libre	1,17 ± 0,84	0,49 ± 0,29

Tras el análisis de los datos de las pruebas diagnósticas se confirmaron diez de las 95 gestantes identificadas con alto riesgo y tres gestantes a las que el cribado combinado no las había identificado con alto riesgo.

A partir de estos datos se construye la tabla de contingencia (tabla 5).

A continuación se detallan la sensibilidad, la especificidad, la tasa de falsos negativos y la tasa de falsos positivos:

Sensibilidad =

$$\left(\frac{\text{verdaderos positivos}}{\text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos}} \right) \times 100 =$$

$$\left(\frac{10}{10 + 3} \right) \times 100 = 76,92\%$$

Tasa de falsos negativos = $100 - \text{Sensibilidad} = 23,08\%$

Especificidad =

$$\left(\frac{\text{verdaderos negativos}}{\text{verdaderos negativos} + \text{falsos positivos}} \right) \times 100 =$$

$$\left(\frac{3636}{3636 + 85} \right) \times 100 = 97,72\%$$

Tasa de falsos positivos = $100 - \text{Especificidad} = 2,28\%$

Efectividad de cribado por edad materna

Se estudió la efectividad de la situación hipotética de no tener implantado ningún programa de cribado prenatal,

siendo la población de estudio las 3734 gestantes que en la realidad se sometieron al cribado prenatal del primer trimestre.

Casos de cromosomopatías

Como ya se comentó en el caso de no existir programa de cribado prenatal para detectar las gestantes con alto riesgo de portar un feto con alguna cromosomopatía el único parámetro a tener en cuenta es la edad materna. Se considera que las embarazadas con una edad igual o superior a 35 años presentan un riesgo igual o superior a 1/270, lo cual se valora como alto riesgo.

Las gestantes del estudio con edad superior o igual a 35 años son 732, a las cuales se les ofrecería la posibilidad de someterse a una amniocentesis que es una de las pruebas diagnósticas.

En este caso las embarazadas con riesgo positivo serían estas 732, de estas:

- Solo se encontraron datos de los cariotipos en líquido amniótico en 59 de los casos. De no ser una situación hipotética se encontrarían los cariotipos en líquido amniótico de la mayoría, ya que probablemente se habrían sometido a la amniocentesis. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- 52 fueron normales.

Tabla 5. Tabla de contingencia con cribado prenatal en el primer trimestre

		Técnica diagnóstica		
		Cariotipo con cromosomopatía	Cariotipo sin cromosomopatía	
Resultado del cribado combinado	Riesgo alto (positivo)	10	85*	95
	Riesgo bajo (negativo)	3	3636	3639
		13	3721	3734

*No se encontraron los cariotipos en seis de estos casos, tres por abortos espontáneos previos a la realización de la amniocentesis y tres se desconoce si realizaron la prueba diagnóstica.

- Siete de estos tenían alguna cromosomopatía:
 - Cinco casos con síndrome de Down o trisomía 21.
 - Un caso con síndrome de Edward o trisomía 18.
 - Un caso con síndrome de Patau o trisomía 13.

Entre las embarazadas con edad inferior a 35 años, que por este método no se consideraría que presentan un alto riesgo, se encontraron tres casos con síndrome de Down o trisomía 21, 1 caso con síndrome de Klinefelter o trisomía XXY y dos casos con triploidía.

La edad materna junto con los cariotipos detallados de las cromosomopatías encontradas en la población de gestantes estudiadas aparecen detallados en la tabla 3.

Tasa de detección

De las 3734 gestantes que constituyen la población de estudio, en el caso de no tener implantado ningún programa de cribado prenatal y emplear la edad como criterio para detectar a las gestantes de alto riesgo de portar un feto con alguna cromosomopatía, se detectarían 732. Con los datos obtenidos se confirman siete de estas. Otros seis casos de anomalías cromosómicas en el feto habrían quedado sin detectar por

corresponder a embarazadas menores de 35 años.

A continuación se muestra la tabla de contingencia.

A continuación se detallan la sensibilidad, la especificidad, la tasa de falsos negativos y la tasa de falsos positivos:

Sensibilidad =

$$\left(\frac{\text{verdaderos positivos}}{\text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos}} \right) \times 100 = \left(\frac{7}{7 + 6} \right) \times 100 = 53,85\%$$

Tasa de falsos negativos = 100 - Sensibilidad = 46,15%

Especificidad =

$$\left(\frac{\text{verdaderos negativos}}{\text{verdaderos negativos} + \text{falsos positivos}} \right) \times 100 = \left(\frac{2993}{2996 + 725} \right) \times 100 = 80,52\%$$

Tasa de falsos positivos = 100 - Especificidad = 19,48%

Coste del cribado prenatal en el primer trimestre

Para el cálculo del coste realizando el cribado prenatal del primer trimestre se tienen en cuenta el valor de la ecografía del primer trimestre en la que se determinan los marcadores ecográficos (longitud cráneo-caudal y la translucencia nucal), el valor de la extracción sanguínea con la posterior determina-

Tabla 6. Tabla de contingencia con cribado por edad materna

		Técnica diagnóstica		
		Cariotipo con cromosomopatía	Cariotipo sin cromosomopatía	
Riesgo en función de la edad materna	Riesgo alto (edad ≥ 35 años)	7	725	732
	Riesgo bajo (edad < 35 años)	6	2996	3002
		13	3721	3734

ción de los marcadores bioquímicos (subunidad β libre de la gonadotropina coriónica humana y la proteína A plasmática asociada al embarazo) y el valor de la amniocentesis incluyendo la ecografía y la determinación del cariotipo en el líquido amniótico. A continuación se detalla el importe de cada una de estas pruebas:

- Determinación de los marcadores ecográficos: 60 €.
- Determinación de los marcadores bioquímicos: 52 €.
- Amniocentesis incluyendo la determinación del cariotipo: 650 €.

Del total de 3766 gestantes que se habían sometido al cribado combinado del primer trimestre en el periodo de tiempo comprendido entre mayo de 2007 y mayo de 2010, la población del estudio se había reducido a 3734 debido a que a 32 de las embarazadas les faltaba algún dato ecográfico.

A toda la población de estudio, las 3734 embarazadas que se sometieron al cribado combinado del primer, se les determinaron los marcadores ecográficos y los marcadores bioquímicos. De las 95 gestantes con riesgo superior o igual a 1/270 para la trisomía 21 y/o mayor o igual a 1/100 para la trisomía 18, solo se encontró el resultado de la amniocentesis de 89, a pesar de ello para el cálculo del coste se incluyeron también las seis restantes.

Finalmente, el coste total del cribado prenatal combinado en el primer trimestre en la población de estudio fue de 479 958 €.

Coste de cribado por edad materna

En este caso para el cálculo del coste se tuvo en cuenta el coste de la amniocentesis incluyendo la ecografía y la

determinación del cariotipo en el líquido amniótico de las 732 gestantes con edad igual o superior a 35 años, resultando un total de 475 800 €.

Discusión

El motivo por el cual se realizan las técnicas de cribado prenatal de anomalías cromosómicas fetales es debido a que las pruebas diagnósticas, además de su poca disponibilidad y de conllevar un coste elevado, son técnicas invasivas que presentan un riesgo asociado de pérdida fetal.

Cada vez es mayor la proporción de gestantes mayores de 35 años, uno de los datos epidemiológicos, junto con los antecedentes personales, que se utilizó durante muchos años como única estrategia de cribado de detección de gestantes con alto riesgo de que el feto presentase alguna cromosomopatía. El 19,60% de las embarazadas en la población de este estudio superan los 35 años, lo cual indica la necesidad de realizar un cribado que tenga en cuenta otros marcadores para reducir el número de pruebas diagnósticas a realizar.

Con el cribado combinado de primer trimestre, realizado en el Complejo Hospitalario de Ourense desde mayo de 2007, se obtuvo una sensibilidad o tasa de detección del 76,92%, con una tasa de falsos positivos del 2,28%. En el caso de emplear solo como marcador la edad materna se obtendría una menor sensibilidad, del 53,85%, con una tasa de falsos positivos del 19,48%, mucho mayor que la obtenida con el cribado combinado de primer trimestre. También se compararon con los datos de sensibilidad de otras estrategias de cribado encontrados en la bibliografía². Se observa que los datos obtenidos superan la sensibilidad del 64%-70% del cribado ecográficos y la sensibilidad del 65% del test doble bioquímico, que

era el que se llevaba a cabo anteriormente en este hospital.

El cribado combinado es 1,11 €/paciente más caro que el cribado por edad materna, teniendo en cuenta que en nuestra sociedad los embarazos cada vez son más tardíos, en unos años el coste del cribado de primer trimestre será inferior a la realización por sistema de una amniocentesis a las gestantes con una edad igual o superior a 35 años.

Conclusiones

El cribado combinado en el primer trimestre resulta ser un método con elevada especificidad y con mayor sensibilidad que el cribado por edad materna. En cuanto al coste la diferencia es mínima. Teniendo en cuenta que en la sociedad actual los embarazos cada vez son más tardíos, en unos años el coste del cribado de primer trimestre será inferior a la realización por sistema de una técnica de diagnóstico invasiva a las gestantes con edad igual o superior a 35 años, además se evitan los riesgos que conllevan estas técnicas.

Además de lo anterior presenta otra ventaja que es la precocidad a la hora de la detección, ya que se realiza en el primer trimestre de la gestación, y así se pueden adelantar los procedimientos diagnósticos. Con ello también se reduce, con respecto al cribado del segundo trimestre, el impacto emocional a la gestante.

Bibliografía

1. Palomaki GE, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. A Summary Analysis of Down Syndrome Markers in the Late First Trimester. *Adv Clin Chem.* 2007;43:177-210.

2. Nicolaides KH. First-Trimester Screening for Chromosomal Abnormalities. *Semin Perinatol.* 2005;29(4):190-4.
3. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:45-67.
4. Aiello H, Wojakowski A, Elias D, Otaño L. Tamizaje prenatal de anomalías de cromosomas. F.A.S.G.O. (Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia). 2007;6(2):89-95.
5. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:637-43.
6. Fortuny A, Gómez ML, Ortega MD, Montalvo J, Valero J, Troyano J et al. Propuesta de screening combinado de cromosopatías en el primer trimestre de la gestación para todo el territorio nacional. Documento de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM). 2005.
7. Guillén M, Estrada MD, Iruretagoiena ML, Taboada J, López de Argumedo M, Lapuente JL et al. 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. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya;

2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/03.
8. Martín I, López H. Cribado prenatal de anomalías congénitas: marcadores y estrategias. *Ed Cont Lab Clin.* 2007;11:9-18.
 9. Spencer K. Aneuploidy screening in the first trimester. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2007; 145C:18-32.
 10. ACOG Practice Bulletin. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities. *Ostet Gynecol.* 2007;109:217-27.
 11. Antón Martínez D, Boronat García M, del Pozo Luengo MS, López Expósito I, Bafalliu Vidal JA, Vera Carbonell A et al. Evaluación de la eficacia del cribado prenatal del primer trimestre de embarazo en la Región de Murcia. *Rev Lab Clin.* 2010;3(3):97-103.
 12. Borrel A, Casals E, Fortuny A, Farre MT, Gonce A, Sanchez A et al. First trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study. *Prenat Diagn.* 2004;24:541-5.
 13. Farreras-Rozman. *Medicina Interna.* 14.ª edición. Madrid: Ediciones Harcourt S.A.; 2000.
 14. Quiroga R, Perales A, Antonio P, Orellana C, Roselló M. Cribado de trisomía 21 en el primer trimestre mediante el test combinado. Valoración de su efectividad. *Prog Diag Trat Prenat.* 2007;19(2):54-8.
 15. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG.* 2003;110:281-6.