

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

-DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA-



**APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA
CONTINGENTE EN EL CRIBADO DEL
SÍNDROME DE DOWN**

María de la Sierra García Cabrera

Sevilla, Abril 2013

María de la Sierra García Cabrera

Sevilla, Abril 2013

Don JOSE ANTONIO SÁINZ BUENO, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICA:

Que Dña. MARÍA DE LA SIERRA GARCÍA CABRERA, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección y orientación, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, el trabajo titulado “APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA CONTINGENTE EN EL CRIBADO DEL SÍNDROME DE DOWN”, que a mi juicio es apto para optar al grado de Doctor.

Sevilla, 5 de Diciembre de 2013.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized 'S' shape followed by a horizontal line and a small flourish.

Fdo. JOSE ANTONIO SÁINZ BUENO.

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. D. José Antonio Sainz Bueno, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, por creer en mi capacidad para llevar a cabo este trabajo, por su motivación y ánimo constante, por su claridad de conceptos y compartirlos conmigo, por dar forma y dirigir este proyecto y por su amistad.

A la Dra. Rosa Serrano, por su ejemplo de superación diaria y su trabajo impecable.

A mis compañeros del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Valme, en especial a mis compañeras de residencia las Dras. Laura Gutiérrez y Cristina Romero, por todo.

A mis padres Carlos y Marisi por enseñarme que hay que seguir trabajando y por creer en mí.

A mis hermanos Carlos, Almudena y Macarena por todo el cariño que me regalan y por escucharme siempre.

A Miguel por enseñarme a ser paciente, por acompañarme y por hacer que cada día merezca la pena.

ABREVIATURAS

DC: Defectos Congénito/s

OMS: Organización Mundial de la Salud

IVE: Interrupción voluntaria del embarazo

INE: Instituto Nacional de Estadística

ECEMC: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas

EUROCAT: European Surveillance of Congenital Anomalies

IEA: Instituto de estadística de Andalucía

SD: Síndrome de Down

EM: Edad materna

AFP: Alfa feto proteína

PAPP-A: Proteína A plasmática asociada al embarazo

fβ-hCG: Fracción libre de la beta gonadotropina coriónica humana

uE₃: Estriol no conjugado

inh A: Inhibina A

TN: Traslucencia Nucal

RN: Recién nacidos

SURUSS: Serum, Urine and ultrasound screening study

FASTER: First and second trimester evaluation of Risk

CRL: Longitud cráneo caudal

NHS: National Health Service

DV: Ductus venoso

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

ISUOG: International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

PUBLICACIONES RELACIONADAS

Sainz J, Serrano R, Peral I, Turmo E, Moro A, Almeida C, Caballero V, Garrido R. Implementación universal de un cribado de defectos congénitos de garantía en un area sanitaria: area hospitalaria de Valme, Sevilla, España. Rev Chil Obstet Ginecol 2011; 76(5):325-333.

Sainz JA, Serrano R, Turmo E, Almeida C, Caballero V, Garrido R. Contribution of "modified genetic sonography" to the combined test as a screening method for chromosomal abnormalities. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Aug; 25(8):1399-405.

Sainz JA, Zurita MA, Borrero C, Serrano R, Turmo E, Almeida C, Caballero V, Garrido R. Role of fetal echocardiography in stepwise sequential screening for chromosomal disorders (combined test associated with modified genetic sonography). J Matern Fetal Neonatal Med 2012 Nov; 25(11):2216-20.

Sainz JA, Peral I, Borrero C, Almeida C, Moro A, Turmo E. Stepwise sequential screening for Down's syndrome (combined test associated with modified genetic sonography) in pregnant women with low risk for chromosomal disorders. J Perinat Med. 2012 Aug 18.

Sainz JA, García-Cabrera M, Fernández A, Turmo E, Garrido R. New contingent sequential screening model for Down syndrome based on the combined test associated with modified genetic sonography.). J Matern Fetal Neonatal Med 2013 in press.

García-Cabrera M, Gutiérrez L, Fernández A, Turmo E, Caballero V, Sainz JA. Evaluation of first trimester contingent screening models of Down syndrome in the general population. J Matern Fetal Neonatal Med 2013 in press.

INDICE

INDICE	
1. INTRODUCCIÓN	19
2. REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA	23
2.1 Defectos congénitos	25
2.1.1 Definición de conceptos	25
2.1.2 Epidemiología de los defectos congénitos	27
2.2 Cromosomopatías	33
2.2.1 Concepto de cromosomopatía	33
2.2.2 Prevalencia e importancia clínica	34
2.2.3 Cribado del síndrome Down y otras cromosomopatías	44
2.2.3.1 Evolución histórica de los métodos de cribado	44
I. Cribado por edad	46
II. Cribado bioquímico de las aneuploidías	48
III. Cribado ecográfico	54
- Marcadores ecográficos de 2º trimestre: Sonograma genético	54
- Edema Nucal y Traslucencia Nucal	58
IV. Test Combinado	61
V. Evaluación metodológica del cribado	62
- SURUSS	62
- FASTER	66
- Otros grandes estudios multicéntricos	68
- Recomendaciones de las guías de práctica clínica y de las sociedades científicas	69
2.2.3.2 Nueva metodología de cribado	70
• Modelo Test Integrado	71
• Modelo Test Secuencial	71
• Modelo Test Contingente	72
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO	75
▪ Hipótesis de trabajo	77
▪ Objetivos primarios	77
▪ Objetivos secundarios	77

4. MATERIAL Y MÉTODO	79
4.1 Material	81
4.2 Método	82
4.2.1 Cribado de cromosopatías	82
4.2.2 Cribado de malformaciones estructurales	85
4.2.3 Sonograma genético modificado	89
4.2.4 Metodología contingente de cribado de cromosopatías	90
4.2.5 Análisis Estadístico	94
- Tipo de estudio	94
- Tamaño muestral	94
- Análisis descriptivo	95
- Análisis inferencial	95
4.2.6 Análisis Económico	96
5. RESULTADOS	101
5.1 Datos epidemiológicos perinatales	103
5.2 Prevalencia de Defectos Congénitos. Detección de Malformaciones estructurales	105
5.3 Prevalencia de Cromosopatías. Test Combinado del primer trimestre. Doble Test	107
5.4 Cribado de cromosopatías en forma Secuencial. Primer paso: Test Combinado o Doble Test. Segundo paso: Sonograma Genético Modificado	135
5.5 Cribado de Cromosopatías en forma Contingente A, B y C	139
5.5.1 Prevalencia de Cromosopatías	139
5.5.2 Cribado de cromosopatías en forma contingente “A”. Primer paso: Test bioquímico del primer trimestre. Segundo paso: Cribado ecográfico del primer trimestre (TN)	141
5.5.3 Cribado de cromosopatías en forma contingente “B”. Primer paso: evaluación ecográfica del primer trimestre (TN). Segundo paso: Test bioquímico del primer trimestre	147
5.5.4 Cribado de cromosopatías en forma contingente “C”. Primer paso: Test Combinado. Segundo paso: Sonograma Genético Modificado	153

5.6	Cribado de Cromosomopatías en forma Contingente D. Primer paso: Test Combinado. Segundo paso: Marcadores ecográficos del segundo nivel del primer trimestre (HN, DV y RT)	161
5.6.1	Prevalencia de Cromosomopatías	161
5.6.2	Cribado de Cromosomopatías en forma Contingente “D”. Primer paso: Test Combinado. Segundo paso: Marcadores ecográficos del segundo nivel del primer trimestre (HN, DV y RT)	163
5.7	Análisis Económico	166
6.	DISCUSIÓN	167
6.1	Datos epidemiológicos	169
6.2	Prevalencia de defectos congénitos. Detección de malformaciones estructurales	170
6.3	Prevalencia de cromosomopatías. Test combinado del primer trimestre. Doble test	172
6.4	Cribado de cromosomopatías en forma secuencial	175
6.5	Cribado de cromosomopatías en forma contingente	177
6.6	Análisis económico	184
6.7	Propuestas futuras de cribado de cromosomopatías	187
7.	CONCLUSIONES	189
8.	BIBLIOGRAFÍA	193

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos son la primera causa de mortalidad y morbilidad infantil en países desarrollados, constituyendo el 20% de las muertes que ocurren en el primer año tras el nacimiento. Su prevalencia en recién nacidos es del 1,6% y se incrementa hasta un 7% durante el primer año de vida. Del total de defectos congénitos, un 8,88% son cromosomopatías y un 81,49% de estas corresponden a casos de trisomía 21 (Síndrome de Down) ^(1, 2).

Dado el gran impacto que el Síndrome de Down supone, y la elevada prevalencia en población de bajo riesgo, es importante implementar programas de cribado universal y con resultados de garantía en términos de sensibilidad y especificidad.

A finales del siglo XX, tras grandes estudios multicéntricos, las principales guías clínicas y las sociedades científicas más relevantes recomiendan la implantación del test combinado como “gold estándar” en el cribado de cromosomopatías, pues además de presentar una alta sensibilidad (85% para una tasa de falsos positivos del 4,3%) es de aplicación sencilla y se realiza de manera temprana en la gestación ⁽³⁻⁸⁾.

Para mejorar los resultados habría que disminuir la tasa de falsos positivos exponiendo así al menor número de gestantes a una técnica invasiva y por otro lado diagnosticar un mayor número de casos para mejorar la sensibilidad.

Valoramos la aplicación de la metodología contingente para optimizar el cribado de Síndrome de Down, y la comparamos en términos de sensibilidad, tasa de falsos positivos y de coste-efectividad.

REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA

2. REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA

2.1 DEFECTOS CONGÉNITOS

2.1.1 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS

En el capítulo XVII de la décima revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Conexos (CIE-10), la OMS define los Defectos Congénitos (DC) como: “toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular, presente al nacer (aunque pueda manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple”^(9,10).

Tradicionalmente ha existido una confusión en su clasificación y terminología y con frecuencia se utilizan términos como alteración, deformidad, malformación o anomalía, como sinónimos, cuando en realidad no los son. En un intento por unificar estos conceptos, Smith, en México, en 1.979, propuso un nuevo sistema de nomenclatura y clasificación que desde entonces ha sido aceptado universalmente⁽¹¹⁾.

- La *malformación* es una alteración intrínseca (del primordio del órgano) del tejido afectado y existen tres variantes:

Aislada: La malformación estructural se manifiesta en un solo sitio.

Complejo malformativo: Dos o más malformaciones vecinas que proceden del mismo origen embrionario.

Síndrome polimalformativo: Malformaciones en áreas distintas que no se relacionan embriológicamente entre sí.

- La *deformación* es una alteración de la forma o posición de un órgano o región anatómica causada por una fuerza extrínseca, donde el primordio del órgano es normal (no tiene origen embrionario).

- Por último, la *disrupción* es la falta de continuidad anatómica en uno o varios tejidos, independientemente de la causa que lo origine. Un ejemplo de este tipo es la amputación digital asociada con el síndrome de banda amniótica.

Aunque existen varios sistemas para clasificar las malformaciones congénitas, un método fácil y práctico es dividir las malformaciones en graves o mayores y leves o menores. Una malformación grave o mayor es aquella que tiene importancia médica, quirúrgica o cosmética, con un impacto en la morbilidad y en la mortalidad. Una malformación leve o menor es aquella que no tiene un impacto médico, quirúrgico o cosmético significativo y que no afecta a la esperanza de vida o a la forma de vida normal.

2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS

Los defectos congénitos constituyen hoy en día un importante problema de salud pública. Son la primera causa de mortalidad y morbilidad infantil en países desarrollados, constituyendo el 20% de las muertes que ocurren en el primer año tras el nacimiento. En conjunto, afectan a un número importante de recién nacidos, con una prevalencia entre el 2% y el 3%, porcentaje que asciende hasta el 7% al primer año de vida ⁽¹⁾.

Debido a esta elevada frecuencia global, es importante la creación y manejo de distintas acciones encaminadas a la prevención de los defectos congénitos, acciones que deben ser costo-efectivas y que además aumenten la salud de los recién nacidos y mejoren la calidad de vida de las personas y familiares afectados.

A partir de la década de los 60, empiezan a crearse sistemas de registro para hacer una vigilancia epidemiológica de las diferentes anomalías congénitas. La creación de estos registros nos ayudan a comprender mejor los aspectos clínico-epidemiológicos de los recién nacidos afectados y a establecer pautas de prevención e investigación de estas patologías.

Existen varios registros de defectos congénitos, como el ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research) ⁽¹²⁾ con cobertura mundial; el EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) ⁽¹³⁾ en Europa; y el ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) ⁽¹⁴⁾ en España. Dentro de España podemos definir otros registros que han ido apareciendo con posterioridad al ECEMC, como son el REDCB (Registro de Defectos Congénitos de la Ciudad de Barcelona) ⁽¹⁵⁾, el registro de Malformaciones Congénitas del País Vasco y el registro de Malformaciones Congénitas del Principado de Asturias. El ICBDSR es una Organización Internacional afiliada a la OMS, creada en 1.974 en Helsinki y cuyo objetivo principal es la investigación y prevención de los defectos congénitos.

El EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) es el registro de los defectos congénitos a nivel europeo creado en 1.979 y que abarca un total de 1,7 millones de nacimientos anuales, lo que supone una cuarta parte de los nacimientos anuales en Europa ⁽¹⁶⁾. Actualmente engloba un total de 43 miembros en 23 países europeos ⁽¹⁷⁾ y se estima un total de 358.396 casos de anomalías congénitas desde 1.980 a 2.010 (incluidos los casos de recién nacidos vivos, recién nacidos muertos e interrupciones voluntarias del embarazo tras el diagnóstico prenatal).

En cuanto a la prevalencia global de las anomalías congénitas, en la **tabla 1** podemos ver de forma desglosada algunos de los 95 defectos que se incluyen en el registro EUROCAT desde 1.980 a 2.010 ⁽¹⁸⁾ en todos los miembros incluidos. Los datos se dividen en dos grupos atendiendo a la presencia o no de afectación cromosómica y según el número de recién nacidos vivos, muertes fetales o interrupciones voluntarias del embarazo tras el diagnóstico prenatal.

Se comprueba que las anomalías congénitas más frecuentes, con diferencia, son las cardíacas, con una prevalencia total de 71,33 casos por cada 10.000 gestaciones. Los defectos cromosómicos suponen un total de 31,96 casos por cada 10.000 gestaciones y de éstas, el 18,77 x 10.000 corresponde al Síndrome de Down (SD).

Dentro de las distintas áreas geográficas analizadas existen variaciones en la prevalencia de determinadas anomalías congénitas, como es el caso del Síndrome de Down cuya prevalencia oscila de un 7,61 a un 29,87 por cada 10.000 nacimientos. Estas variaciones tienen mayor relación con el diagnóstico prenatal y la terminación de la gestación que con la estructura de la edad materna de cada población.

Otro punto donde difieren es en los casos de anomalías congénitas diagnosticadas prenatalmente, que varían de un 9% en países como Hungría a un 57% como es el caso del entorno de París ⁽¹⁸⁾.

En cuanto al número de interrupciones voluntarias del embarazo tras el diagnóstico prenatal de Síndrome de Down también hay discrepancias según el país registrado, oscilando de un 0% en países como Irlanda o Malta (donde la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) es ilegal a un 75,8% en zonas como París.

Tabla 1. Prevalencia (x10.000 gestaciones) de algunos de los defectos congénitos más frecuentes recogidos por EUROCAT desde 1.980 a 2.010 ⁽¹⁹⁾.

Anomaly	LB N	FD N	TOPFA N	LB+FD+ TOPFA N	LB+FD+ TOPFA Rate	Excluding Chromosomal	
						LB+FD+ TOPFA N	LB+FD+TOPFA Rate
All Anomalies	299.465	7.938	50.993	358396	233,81	309.409	201,85
Nervous system	17.756	2.236	15.719	35711	23,3	32.532	21,22
Neural Tube Defects	5.111	1.219	9.496	15826	10,32	15.227	9,93
Anencephalus and similar	712	733	4.505	5950	3,88	5.838	3,81
Encephalocele	664	129	1.054	1847	1,2	1.770	1,15
Spina Bifida	3.735	357	3.937	8029	5,24	7.619	4,97
Hydrocephaly	4.428	558	3.417	8403	5,48	7.646	4,99
Microcephaly	3.116	148	283	3547	2,46	3.166	2,2
Arhinencephaly/holo prosencephaly	486	128	1.174	1788	1,23	1.146	0,79
Eye	6.761	148	465	7374	4,81	6.286	4,1
Anophthalmos/micro pthalmos	1.395	73	263	1731	1,13	1.356	0,88
Anophthalmos	271	31	84	386	0,25	325	0,21
Congenital cataract	1.634	6	29	1669	1,09	1.541	1,01
Congenital glaucoma	405	5	3	413	0,27	395	0,26
Ear, face and neck	6.149	298	1.014	7461	4,87	6.220	4,06
Anotia	401	9	43	453	0,3	422	0,28
Congenital heart disease	93.462	1.895	7.987	103344	71,33	91.269	62,99
Severe CHD §	14.371	505	3.167	18043	19,73	15.015	16,42
Common arterial truncus	914	62	255	1231	0,87	1.083	0,76
Transposition of great vessels	3.925	56	333	4314	3,04	4.200	2,96
Single ventricle	805	61	299	1165	0,8	1.084	0,75
Ventricular septal defect	40.513	625	2.327	43465	30	39.007	26,92
Atrial septal defect	27.394	264	686	28344	19,56	25.274	17,44
Atrioventricular septal defect	3.898	201	1.196	5295	3,65	2.264	1,56
Tetralogy of Fallot	3.848	91	419	4358	3,01	3.791	2,62
Tricuspid atresia and stenosis	994	39	212	1245	0,86	1.178	0,81
Ebstein's anomaly	477	44	67	588	0,41	562	0,39
Pulmonary valve stenosis	5.153	32	141	5326	3,68	5.135	3,54
Pulmonary valve atresia	980	24	209	1213	0,84	1.136	0,78
Aortic valve atresia/stenosis §	1.033	24	88	1145	1,25	1.094	1,2
Hypoplastic left heart	2.239	129	1.305	3673	2,54	3.372	2,33
Hypoplastic right heart §	239	21	135	395	0,43	369	0,4
Coarctation of aorta	4.756	100	296	5152	3,56	4.660	3,22
Total anomalous pulm venous return	685	4	46	735	0,51	704	0,49

REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA

PDA as only CHD in term infants (>=37 weeks)	3.932	5	0	3937	2,57	3.608	2,35
Respiratory	6.699	724	2.096	9519	6,21	8.489	5,54
Choanal atresia	1.235	12	38	1285	0,84	1.190	0,78
Cystic adenomatous malformation of lung §	518	11	76	605	0,66	596	0,65
Oro-facial clefts	20.268	500	1.665	22433	14,64	20.833	13,59
Cleft lip with or without palate	12.014	326	1.153	13493	8,95	12.482	8,28
Cleft palate	8.040	173	512	8725	5,79	8.141	5,4
Digestive system	26.258	980	3.308	30546	19,93	27.655	18,04
Oesophageal atresia with or without tracheo-oesophageal fistula	3.166	113	262	3541	2,31	3.230	2,11
Duodenal atresia or stenosis	1.487	83	134	1704	1,2	1.203	0,85
Atresia or stenosis of other parts of small intestine	1.035	18	40	1093	0,77	1.065	0,75
Ano-rectal atresia and stenosis	3.686	158	728	4572	3,03	4.260	2,82
Hirschsprung's disease	1.541	2	8	1551	1,01	1.401	0,91
Atresia of bile ducts	413	4	12	429	0,28	413	0,27
Annular pancreas	233	3	25	261	0,17	184	0,12
Diaphragmatic hernia	3.090	179	734	4003	2,76	3.630	2,51
Abdominal wall defects	4.579	525	2.795	7899	5,15	6.747	4,4
Gastroschisis	2.502	154	516	3172	2,07	3.107	2,03
Omphalocele	1.913	344	1.972	4229	2,76	3.181	2,08
Urinary	38.452	1.220	6.283	45955	29,98	43.433	28,34
Bilateral renal agenesis including Potter syndrome	815	252	1.220	2287	1,52	2.190	1,45
Renal dysplasia	3.294	117	1.046	4457	3,08	4.220	2,91
Congenital hydronephrosis	13.017	162	808	13987	9,12	13.395	8,74
Bladder exstrophy and/or epispadia	769	18	155	942	0,61	928	0,61
Posterior urethral valve and/or prune belly	920	24	355	1299	0,85	1.251	0,82
Genital	26.405	350	1.028	27783	18,13	26.936	17,57
Hypospadias	21.149	54	124	21327	14,54	21.055	14,36
Indeterminate sex	774	84	192	1050	0,72	939	0,65
Limb	61.082	1.423	5.488	67993	44,36	64.201	41,88
Limb reduction	7.029	442	1.909	9380	6,12	8.675	5,66
Upper limb reduction	4.319	279	1.228	5826	3,8	5.399	3,52
Lower limb reduction	2.046	154	798	2998	1,96	2.842	1,85
Complete absence of a limb	106	35	142	283	0,18	276	0,18
Club foot - talipes equinovarus	12.833	393	1.337	14563	9,5	13.891	9,06

REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA

Hip dislocation and/or dysplasia	11.763	12	22	11797	7,7	11.684	7,62
Polydactyly	12.044	207	798	13049	8,9	12.146	8,28
Syndactyly	8.452	190	511	9153	6,24	8.493	5,79
Skeletal dysplasias §	749	54	738	1541	1,69	1.517	1,66
Craniosynostosis	2.257	34	115	2406	1,57	2.265	1,48
Congenital constriction bands/amniotic band	331	93	258	682	0,44	669	0,44
Situs inversus	698	16	182	896	0,58	876	0,57
Conjoined twins	45	32	195	272	0,18	271	0,18
Congenital skin disorders	5.172	98	564	5834	3,81	5.345	3,49
Teratogenic syndromes with malformations §	778	49	167	994	1,09	978	1,07
Fetal alcohol syndrome §	548	9	10	567	0,37	565	0,37
Valproate syndrome §	59	1	8	68	0,07	67	0,07
Maternal infections resulting in malformations	521	44	231	796	0,52	789	0,51
Genetic syndromes + microdeletions	5.381	238	1.046	6665	4,35	6.427	4,19
Sequences	1.190	139	722	2051	1,34	1.978	1,29
Chromosomal	23.473	1.907	23.607	48987	31,96	0	0
De Down Syndrome	15.625	633	12.514	28772	18,77	0	0
Patau syndrome/trisomy 13	632	148	1.572	2352	1,62	0	0
Edward syndrome/trisomy 18	1.292	502	3.957	5751	3,97	0	0
Turner syndrome	960	241	1.886	3087	2,01	0	0
Klinefelter syndrome	651	23	541	1215	0,79	0	0

*LB: Live Births; FD: Fetal Deaths/ Still Births from 20 weeks gestation; TOPFA: Termination of pregnancy for fetal anomaly following prenatal diagnosis; -: Data not available; §: Incomplete or missing specification of ICD 9 codes.

2.2 CROMOSOMOPATÍAS

2.2.1 CONCEPTO DE CROMOSOMOPATÍA

La información genética de los seres humanos se encuentra contenida en una doble cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) en los 23 pares de cromosomas ubicados en los núcleos celulares. Los cromosomas se clasifican en dos grupos, los pares autosómicos, numerados del 1 al 22, y los sexuales (X e Y). El genoma normal de los seres humanos es diploide y se obtiene a través de la fusión de células haploides (contienen una sola copia del genoma) provenientes del padre y de la madre ⁽²⁰⁾.

Actualmente se acepta que alrededor del 8% de los embarazos clínicamente evidentes y el 50% de los abortos espontáneos se asocian a alteraciones cromosómicas.

Las alteraciones cromosómicas se pueden clasificar en numéricas o estructurales. Se denomina “aneuploidía” al exceso o déficit en el número de cromosomas; en general una aneuploidía autosómica, a diferencia de las sexuales, tiene un efecto bastante más grave sobre el desarrollo físico y mental del individuo afectado. Por otro lado, hay “mosaicismo” cuando son solamente alguna las células afectadas por esta aneuploidía.

Las aneuploidías se pueden clasificar en trisomías, cuando existe un cromosoma extra en cada célula, monosomía, si falta un cromosoma en cada célula, y poliploidía, cuando hay un grupo completo de cromosomas extra.

Las trisomías más frecuentes observadas en recién nacidos son la trisomía 21 o Síndrome de Down (47, XX [Y], +21), la trisomía 18 o Síndrome de Edwards (47, XX [Y], +18) y la trisomía 13 o Síndrome de Patau (47, XX [Y], +13).

2.2.2 PREVALENCIA E IMPORTANCIA CLÍNICA

Se calcula que la incidencia de alteraciones cromosómicas en el producto de la concepción puede llegar a alcanzar hasta el 8%; sin embargo esta cifra se reduce hasta el 0,7% en el período neonatal, debido a la elevada tasa de pérdidas espontáneas de los embarazos con cromosopatías, sobre todo aquellas más graves, como las trisomías 13 y 18 y las triploidías.

La prevalencia de la trisomía 13 es de aproximadamente 1:12.000 nacidos vivos. La tasa de abortos espontáneos es elevada y llega a representar el 1% del total de los abortos espontáneos reconocidos. Existe un ligero exceso de casos del sexo femenino respecto al masculino ⁽²¹⁾.

En cuanto a la trisomía 18, afecta aproximadamente a 1 de cada 3.000 nacidos vivos y es tres veces más frecuente en niñas que en niños. Es más frecuente en madres de edad avanzada. A partir de los 35 años la frecuencia aumenta progresivamente desde 1/2.500 nacidos vivos a los 36 años hasta 1/500 a los 43 ⁽²¹⁾.

La más prevalente es la trisomía 21 (Síndrome de Down), cuya incidencia al nacimiento se ha estimado en 1 de cada 920 recién nacidos vivos. Esta incidencia aumenta conforme lo hace la edad materna. En general, el riesgo aumenta gradualmente, de forma lineal hasta alrededor de los 30 años y de forma exponencial a partir de dicha edad ⁽²⁾.

Varios estudios epidemiológicos basados en el análisis de datos recopilados de certificados de nacimiento, de laboratorios genéticos y otras fuentes, han estudiado la relación entre la edad materna y la prevalencia al nacimiento de Síndrome de Down, y han propuesto distintas tablas y curvas de regresión que relacionan estos dos parámetros⁽²¹⁻²⁶⁾, constituyendo verdaderas tablas de riesgo en función de la edad materna (**gráfica 1**).

La semejanza en las estimaciones basadas en los diferentes estudios hace pensar que la prevalencia de Síndrome de Down al nacimiento está bastante bien establecida, existiendo diferencias apreciables únicamente en edades superiores a los 45 años, en la

que estudios recientes señalan que la prevalencia podría estabilizarse en lugar del incremento exponencial clásicamente admitido ^(26, 27). Además, el riesgo en función de la edad materna parece ser similar en todos los grupos étnicos y raciales, ya que las pequeñas diferencias observadas en algunos estudios epidemiológicos realizados sobre poblaciones de diverso origen étnico, han sido achacadas a la diferente composición de edad materna de cada población ^(28,29).

Actualmente, la prevalencia de Síndrome de Down que se puede observar al nacimiento de forma “natural” en una población dada se ve reducida en una proporción variable por la implantación de estrategias de diagnóstico prenatal y la consiguiente interrupción voluntaria de las gestaciones afectadas. Este hecho obliga a manejar el concepto de “prevalencia esperada”, que se puede estimar integrando la prevalencia al nacimiento específica para cada edad materna derivada de estudios epidemiológicos con la distribución de edad materna de la población ⁽³⁰⁾.

Se han realizado pocos estudios de la prevalencia de Síndrome de Down en España ⁽³¹⁾ y sólo existe un registro específicamente diseñado para recoger la prevalencia al nacimiento de esta trisomía que abarque todo el país, el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) ⁽³²⁾, que ha publicado en el EUROCAT una prevalencia observada de Síndrome de Down del 7,23 por 10.000 nacidos vivos en el año 2.010 ⁽¹⁸⁾.

A partir de los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) sobre la distribución por comunidades autónomas de los 486.575 recién nacidos habidos en España en el año 2.010 ⁽³³⁾, y los publicados por el ECEMC sobre la prevalencia del Síndrome de Down por comunidades autónomas en ese mismo año, es posible estimar la prevalencia esperada de recién nacidos afectados de Síndrome de Down. El número de casos esperados de Síndrome de Down a partir de la distribución de la edad materna fue de 352 casos en dicho año. La prevalencia esperada de Síndrome de Down por cada 10.000 nacimientos para el conjunto del estado fue de 7,23 por 10.000, y su distribución por Comunidades Autónomas se presenta en la **tabla 2**.

En Andalucía no existe un registro regional de malformaciones congénitas. El ECEMC recoge la prevalencia de los casos de recién nacidos vivos con Síndrome de Down comunicados por algunos hospitales andaluces. Así, en su memoria del año 2.010 ⁽³²⁾, el ECEMC recogió los datos basados en 11.590 recién nacidos. Según estos datos, Andalucía, presenta una prevalencia observada de 14,67 casos por 10.000 recién nacidos vivos, mayor que la que se observaba para el año 2.009 que era 9,96 casos por 10.000 recién nacidos vivos la cual se colocaba muy cerca de la media estatal, cifrada en 7,23 por 10.000 para ese año (**tabla 3**). Además, de los datos del ECEMC también se desprende que la prevalencia de este defecto congénito en Andalucía se mantuvo prácticamente constante durante 23 años, hasta el año 2.002, (**tabla 4**), en tanto que a nivel estatal esta prevalencia mantenía una tendencia claramente descendente, para posteriormente, en los últimos 4 años descender de manera significativa y colocarse muy cerca de la media estatal. Desde 2.002 hasta 2.009 se había logrado un descenso con una tendencia decreciente estadísticamente significativa, sin embargo según el registro de 2.010 parece que volvemos a las cifras de prevalencia de hace 4-5 años. Según el análisis que realiza el ECEMC de este dato, no se encontró ninguna característica compartida, aparte de la edad materna, que pudiera hacer pensar en algún otro factor causal común a todos o muchos de ellos. Sí se observó que en algunos de los casos la trisomía se había confirmado durante la gestación por amniocentesis, en otros los padres rechazaron la posibilidad de realizar la amniocentesis, y en otros el único estudio prenatal, aparte de las ecografías habituales, fue el cribado bioquímico. Todo ello, podría estar poniendo de manifiesto la necesidad de informar a la población en edad fértil acerca de los riesgos que conlleva la edad materna avanzada (téngase en cuenta que el 64% de las gestaciones de casos con síndrome de Down registrados en Andalucía y nacidos de madres con más de 34 años, eran embarazos planeados).

Según datos publicados por el Instituto de Estadística de Andalucía (IEA) ⁽³⁴⁾, en esta región las cifras absolutas de nacimientos han presentado una tendencia decreciente desde 1.975 hasta los años 1.996-98, y posteriormente experimentando un progresivo aumento, cifrable en alrededor 1.000 nacimientos/año. La media de la edad materna en este período osciló entre los 27,02 años de edad (DE 5,84) del año 1.984 hasta los 29,84 (DE 5,32) del año 2.002, experimentando un incremento progresivo desde comienzos de la década de los 80 (**tabla 5**).

Las variaciones globales de la edad materna media no son más que un tenue reflejo de cambios más profundos en la distribución de la edad materna de la población, como queda patente al representar las curvas de distribución de algunos años seleccionados (**gráfica 2**). Puede observarse cómo el mayor número de los embarazos se ha desplazado desde la tercera década de la vida de la mujer (en los años 1.975 y 1.990) hasta el comienzo de la cuarta década (en el año 2.006). También se observa cómo se han ido reduciendo los embarazos en las mujeres más jóvenes y, por el contrario, se han incrementado los embarazos entre los 33 y los 37 años.

El percentil 95 de edad materna, que selecciona al 5% de la población de edad materna mayor, varió entre los 39 años en 1.975 hasta los 36 años en que se situó en los años 1.988 a 1.997. En los últimos 6 años considerados, se ha desplazado rápidamente desde los 36 a los 38 años (**gráfica 3**).

El análisis simultáneo de la evolución histórica del número de nacidos de madres de 35 años o más y del porcentaje que estas gestantes representan respecto de la población total de madres (**tabla 6**), pone de manifiesto que, actualmente, estamos inmersos en una tendencia al crecimiento tanto del número absoluto como de la proporción de madres añosas en el momento del parto.

Dado que la prevalencia de Síndrome de Down al nacimiento se incrementa conforme lo hace la edad materna ⁽²⁾, el análisis de las estadísticas de edad materna pone de manifiesto la existencia de una tendencia creciente de la prevalencia esperada de Síndrome de Down en esta región (**gráfica 4**).

Gráfica 1. Curvas de regresión del riesgo de SD en función de la edad materna, según diferentes autores.

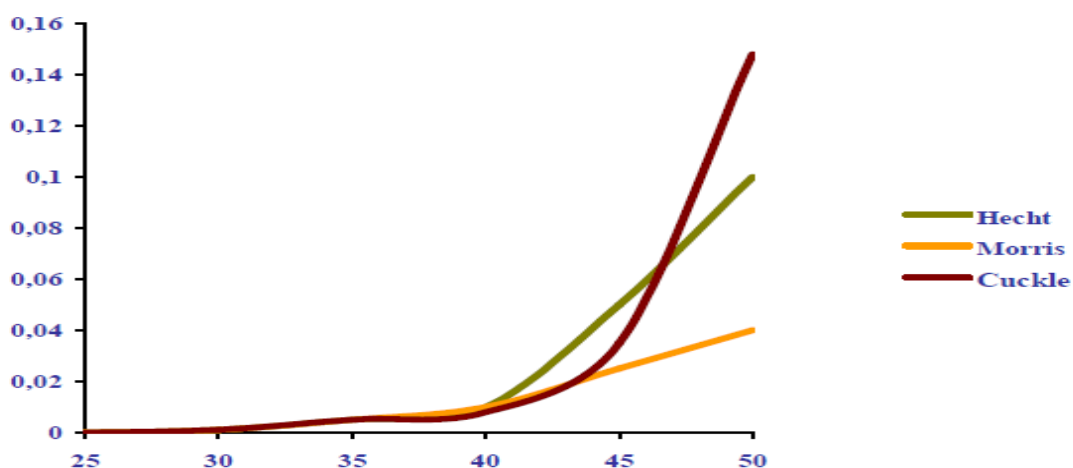


Tabla 2. Prevalencia observada del SD en los hospitales del ECEMC en 2.010 en las distintas comunidades autónomas españolas.

Región	Prevalencia x 10.000 RNs* vivos (año 2.010)
Andalucía	14,67
Aragón	5,33
Principado de Asturias	16,57
Islas Baleares	0,00
Canarias	12,43
Cantabria	0,00
Castilla La Mancha	8,92
Castilla y León	8,32
Cataluña	2,95
Comunidad Valenciana	6,16
Extremadura	7,79
Galicia	4,46
La Rioja	0,00
Comunidad de Madrid	5,24
Región de Murcia	5,55
Comunidad Foral de Navarra	
País Vasco	0,00
TOTAL	7,23

*RNs: recién nacidos

Tabla 3. Edad materna y prevalencia esperada de SD en España en el año 2.006 (Datos publicados por INE y ECEMC).

	Total RNs*	Edad Materna (media)	Edad Materna (DS)	Total nº casos esperados	Prevalencia esperada x 10.000 RN vivos
ANDALUCÍA	95.304	29,71	5,30	55	5,75
ARAGÓN	12.280	31,09	4,84		
PRINCIPADO DE ASTURIAS	7.596	30,47	5,24	5	6,06
ISLAS BALEARES	11.675	29,81	5,19		
CANARIAS	20.668	29,22	5,65	14	7,00
CANTABRIA	5.229	30,71	4,93	20	37,88
CASTILLA-LEÓN	19.775	31,17	5,00	12	25,87
CASTILLA- LA MANCHA	20.389	30,24	4,99	7	3,42
CATALUÑA	823.001	30,51	4,95	51	6,50
COMUNIDAD VALENCIANA	52.756	30,24	5,00	33	6,19
EXTREMADURA	10.118	29,89	5,24	7	7,43
GALICIA	21.392	30,11	5,20	6	2,66
COMUNIDAD DE MADRID	71.912	31,01	4,94	31	4,34
REGIÓN DE MURCIA	18.091	29,52	5,47	20	11,24
COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA	6.551	31,39	4,53		
PAÍS VASCO	20.026	31,92	4,36	15	7,44
LA RIOJA	3.070	30,85	5,00		
CEUTA Y MELILLA	2.163	28,91	5,83		
EXTRANJERO	1.662	29,27	5,97		
TOTAL ESPAÑA	482.957	30,34	5,13	308	6,38

*RNs: recién nacidos

Tabla 4. Evolución de la prevalencia del SD en Andalucía desde el año 1.980 hasta 2.010, en los hospitales del ECEMC.

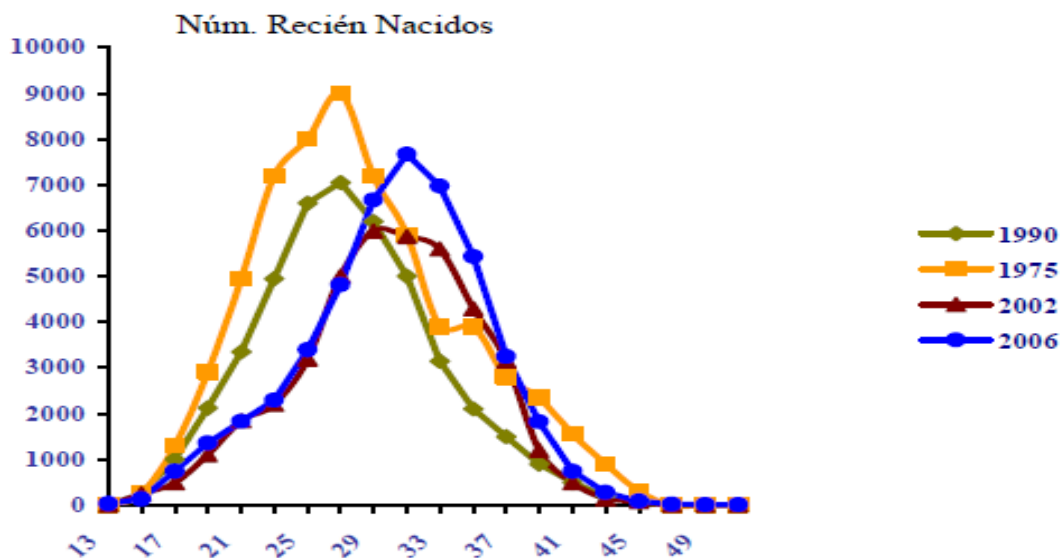
	Años 1.980-1.985	Años 1.986-2.001	Año 2.002	Año 2.009	Año 2.010
ANDALUCÍA	15,37	14,55	15,25	9,96	14,67
MEDIA ESPAÑOLA	14,78	11,73	8,20	7,23	7,24

Tabla 5. Evolución del número anual de recién nacidos y la edad materna en el momento del parto entre los años 1.975 y 2.002.

AÑO	Nº NACIDOS	EDAD MATERNA MEDIA	EDAD MATERNA DS*
1.975	124.317	28,20	6,17
1.976	126.555	27,83	6,09
1.977	124.265	27,63	6,10
1.978	122.741	27,46	6,07
1.979	118.213	27,19	6,05
1.980	116.074	27,06	6,04
1.981	110.337	27,03	5,97
1.982	109.258	27,04	5,93
1.983	104.876	27,05	5,89
1.984	102.050	27,02	5,84
1.985	97.638	27,03	5,77
1.986	95.039	27,12	5,71
1.987	93.364	27,16	5,61
1.988	92.040	27,17	5,52
1.989	89.562	27,34	5,44
1.990	89.218	27,48	5,30
1.991	88.319	27,66	5,27
1.992	88.012	17,90	5,22
1.993	86.330	28,13	5,16
1.994	81.550	28,40	5,17
1.995	79.422	28,65	5,16
1.996	77.277	28,92	5,13
1.997	78.193	29,11	5,18
1.998	76.627	29,29	5,21
1.999	78.769	29,49	5,25
2.000	80.581	29,60	5,29
2.001	81.108	29,71	5,30
2.002	81.881	29,84	5,32

*DS: desviación estándar

Gráfica 2. Curvas de las distribuciones de edad materna en el momento del parto en Andalucía durante los años 1.975, 1.990, 2.002 y 2.006.



Gráfica 3. Curva de distribución del percentil 95 de edad materna en Andalucía entre los años 1.975 a 2.001.

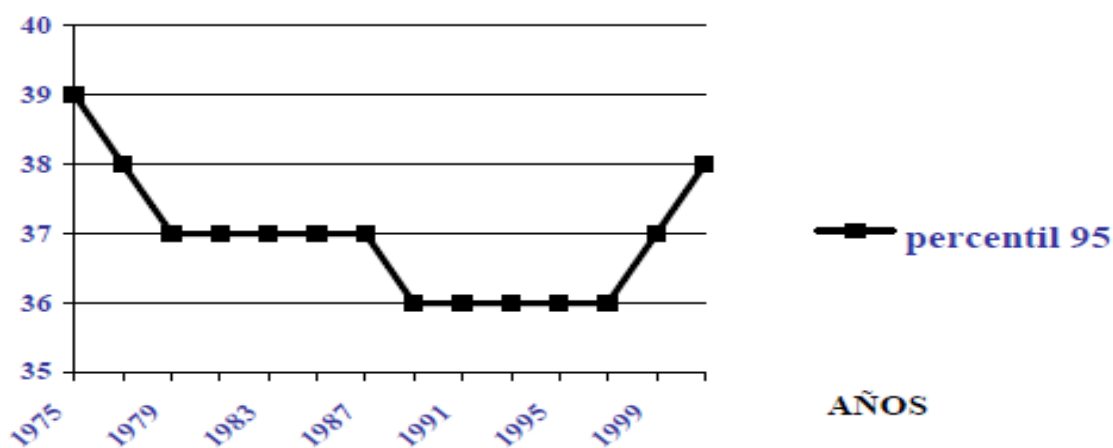
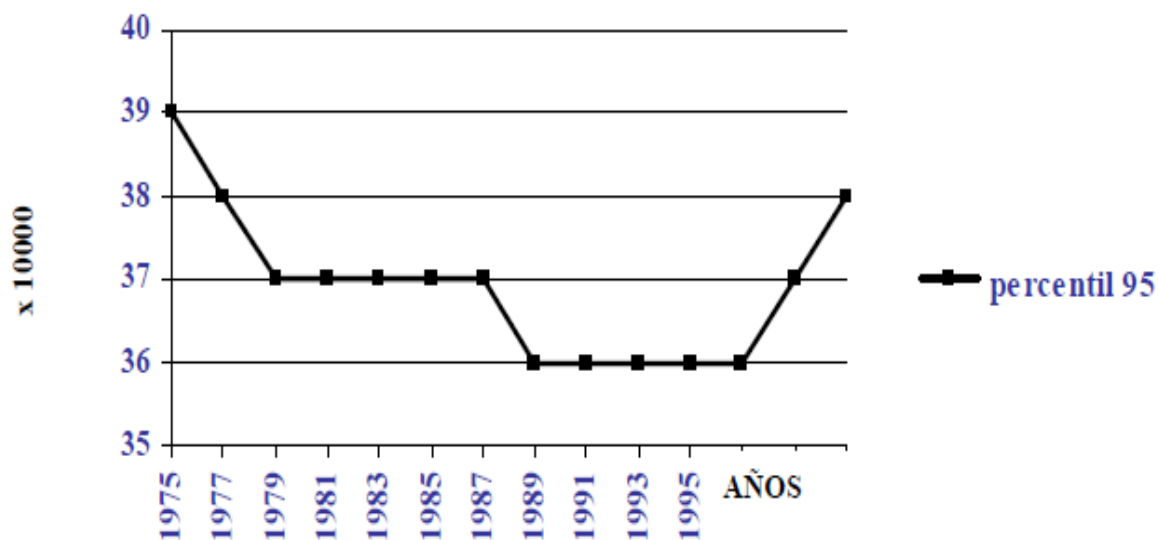


Tabla 6. Evolución anual de recién nacidos de madres añosas (de 35 o más) y del porcentaje de éstas en Andalucía entre los años 1.975 y 2.006.

AÑO	Nº RN* (edad materna >35 años)	MADRES > 35 AÑOS (%)
1.975	20.978	16,87
1.976	19.304	15,25
1.977	17.661	14,21
1.978	17.012	13,86
1.979	15.548	13,15
1.980	14.965	12,89
1.981	14.045	12,73
1.982	13.535	12,39
1.983	13.008	12,40
1.984	12.514	12,26
1.985	11.303	11,58
1.986	10.761	11,32
1.987	10.147	10,87
1.988	9.593	10,42
1.989	9.197	10,27
1.990	8.906	9,98
1.991	9.002	10,19
1.992	9.213	10,47
1.993	9.349	10,83
1.994	9.628	11,81
1.995	9.903	12,47
1.996	10.307	13,34
1.997	10.978	14,04
1.998	11.506	15,02
1.999	12.900	16,38
2.000	13.959	17,32
2.001	14.507	17,89
2.002	15.386	18,79
2.006	20.578	21,59

*RN:recién nacidos

Gráfica 4. Prevalencia esperada de SD en Andalucía entre los años 1.975 y 2.006.



2.2.3 CRIBADO DEL SÍNDROME DE DOWN Y OTRAS CROMOSOMOPATÍAS

2.2.3.1 EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LOS MÉTODOS DE CRIBADO

En los años 70, el principal método de cribado de aneuploidías era la edad materna, y en los 80 el test serológico materno (doble, triple y cuádruple test) y detalles ecográficos (sonograma genético) en el segundo trimestre. En 1.990 se centraba en el primer trimestre al identificar la mayoría de fetos con aneuploidías con la combinación de la edad materna, la translucencia nucal y test serológico materno (test combinado). En la última década se han descrito numerosos marcadores ecográficos de primer trimestre que mejoraban la tasa de detección y disminuyen la tasa de falsos positivos.

En la **tabla 7** presentamos los diferentes métodos de cribado referidos en las publicaciones más relevantes, su nomenclatura y la sensibilidad para la detección del Síndrome de Down ⁽³⁵⁻³⁸⁾.

Tabla 7. Métodos de cribado de aneuploidías. Nomenclatura y tasa de detección de trisomía 21 para una tasa de falsos positivos fija del 5%.

Nomenclatura de los métodos de Cribado	Componentes del método de Cribado	Tasa de detección T-21
Edad Materna	≥ 35 años	30%
Cribados 2º trimestre		
Cribado Bioquímico 2T	EM, AFP, fβ-hCG o hCG	55-60%
Doble Test	EM, AFP, fβ-hCG o hCG, uE3	60-65%
Triple Test	EM, AFP, fβ-hCG o hCG, uE3, inh A	70-75%
Cuádruple Test		
Cribado Ecográfico 2 T	Marcadores ecográficos de cromosopatías	75% (10-15%)
Sonograma Genético		
Cribados 1º Trimestre		
Cribado Ecográfico 1 T	EM, TN	60-65%
Test Bioquímico 1 T	EM, fβ-hCG, PAPP-A	60-70%
Test Combinado	EM, fβ-hCG, PAPP-A, TN	85-90%
Asociación cribados 1º y 2º trimestre		
Test Integrado	EM, PAPP-A(1 T), cuádruple test., TN	90-94%
Test Integrado Serológico	EM, PAPP-A(1 T), cuádruple test	85-90%

*EM: edad materna; AFP: alfa feto proteína; PAPP-A: proteína A plasmática asociada al embarazo; fβ-hCG: fracción libre de la beta gonadotropina coriónica humana; hCG: gonadotropina coriónica humana; 1T: primer trimestre; 2T: segundo trimestre; uE3: Estriol no conjugado; inh A: inhibina A; TN: translucencia nucal.

I. CRIBADO POR EDAD

El primer método de cribado para la trisomía 21 fue introducido a principios de los años 70 y se basaba en el incremento de casos de Síndrome de Down asociado a la edad materna. En la **gráfica 5** podemos observar la relación del Síndrome de Down y de otras cromosomopatías con la edad materna (**tabla 8**).

Debido al riesgo de pérdidas fetales que conlleva la amniocentesis, inicialmente esta técnica sólo era ofertada a las mujeres con edad igual o superior a 40 años. Pero fue a partir de 1.978 cuando el punto de corte se estableció en 35 años, edad en la que se iguala el riesgo de pérdidas fetales con la amniocentesis a la probabilidad de tener un neonato afecto con Síndrome de Down ⁽³⁹⁾.

Al comienzo de los años 70, sobre el 5% de las gestantes eran mayores de 35 años y en este grupo se encontraban el 30% del total de las trisomías 21. Por tanto el cribado basado en la edad materna con punto de corte a los 35 años para definir el grupo de “alto riesgo”, va asociado a una tasa de falsos positivos del 5% y a una tasa de detección del 30%. En los años siguientes la edad de embarazo ha ido aumentando, hoy aproximadamente un 20% de las gestantes son mayores de 35 años y en este grupo se encuentra el 50% de los fetos con Síndrome de Down ⁽⁴⁰⁾.

Gráfica 5. Riesgo de anomalías cromosómicas en relación a la edad materna.

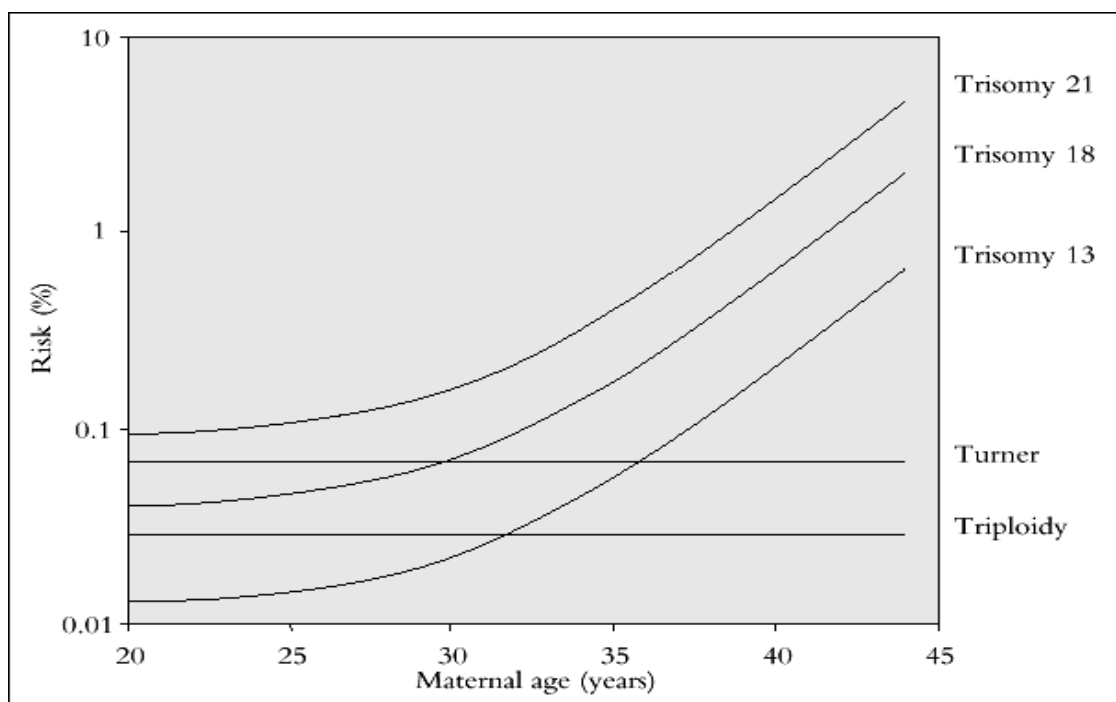


Tabla 8. Riesgo estimado para las trisomías 21, 18 y 13 (1/nº que aparece en la tabla) en función de la edad materna y de la edad gestacional.

Edad Materna (años)	Trisomía 21 Gestación (semanas)				Trisomía 18 Gestación (semanas)				Trisomía 13 Gestación (semanas)			
	12	16	20	40	12	16	20	40	12	16	20	40
20	1.068	1.200	1.295	1.527	2.484	3.590	4.897	18.013	7.826	11.042	14.656	42.423
25	946	1.062	1.147	1.352	2.200	3.179	4.346	15.951	6.930	9.778	12.978	37.567
30	626	703	759	895	1.456	2.103	2.869	10.554	4.585	6.470	8.587	24.856
31	543	610	658	776	1.263	1.825	2.490	9.160	3.980	5.615	7.453	21.573
32	461	518	559	659	1.072	1.549	2.114	7.775	3.378	4.766	6.326	18.311
33	383	430	464	547	891	1.287	1.755	6.458	2.806	3.959	5.254	15.209
34	312	350	378	446	725	1.047	1.429	5.256	2.284	3.222	4.277	12.380
35	249	280	302	356	580	837	1.142	4.202	1.826	2.576	3.419	9.876
36	196	220	238	280	456	659	899	3.307	1.437	2.027	2.691	7.788
37	152	171	185	218	354	512	698	2.569	1.116	1.575	2.090	6.050
38	117	131	142	167	272	393	537	1.974	858	1.210	1.606	4.650
39	89	100	108	128	208	300	409	1.505	654	922	1.224	3.544
40	68	76	82	97	157	227	310	1.139	495	698	927	2.683
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2.020
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1.516

II. CRIBADO BIOQUÍMICO DE LAS ANEUPLOIDIAS

El diagnóstico prenatal de los defectos abiertos del tubo neural se realizaba inicialmente mediante la determinación de la concentración de alfa feto proteína (AFP) en líquido amniótico obtenido por amniocentesis ⁽⁴¹⁾, pero en 1.974, tras demostrarse que la concentración de AFP se encontraba también elevada en el suero de las gestantes portadoras de fetos con espina bífida y anencefalia ⁽⁴²⁾, se inició el cribado serológico poblacional de estas malformaciones, que se extendió rápidamente por el Reino Unido ^(43,44).

La amplia difusión del cribado de los defectos del tubo neural permitió la observación de que los fetos afectados por Síndrome de Down presentaban una concentración anormalmente baja de AFP en suero materno, lo que marcó el comienzo del cribado bioquímico prenatal de las alteraciones cromosómicas ⁽⁴⁵⁾ y la introducción del concepto de “cribado de riesgo” para Síndrome de Down, en el cual se asocia el resultado del análisis AFP en suero materno con el riesgo dependiente de la edad materna para estimar el riesgo individual de tener un embarazo afectado ⁽²²⁾.

Inicialmente se estudiaron diferentes marcadores para el segundo trimestre de la gestación, que añadían sensibilidad al cribado por edad.

Después de la AFP, la aceptación de otros marcadores, como la gonadotropina coriónica humana (hCG), cuya concentración se encuentra elevada en las gestantes con fetos afectados de Síndrome de Down ⁽⁴⁶⁾, derivó en el conocido como “doble test”; la adición del estriol no conjugado (uE₃) ⁽⁴⁷⁾, que se encuentra disminuido en el suero de madres de fetos afectados, dio paso a lo que se denominó “triple test” del segundo trimestre, que se ha mostrado como un método eficiente, con una tasa de detección de aproximadamente el 60% para una tasa de falsos positivos del 5% ^(48,49). Más recientemente, se propuso la adición de un cuarto marcador, la inhibina A, constituyendo lo que se ha denominado el “cuádruple test”, que permitiría incrementar la tasa de detección hasta un 75% para una misma tasa de falsos positivos ⁽⁵⁰⁾.

La sensibilidad del cribado serológico del segundo trimestre ha mejorado progresivamente a medida que se añadían nuevos marcadores analíticos ⁽⁴⁰⁾.

La forma de enfocar el cribado del segundo trimestre exigió por un lado el desarrollo de un algoritmo de cálculo para asociar entre sí los resultados de los distintos marcadores, y los de éstos con el riesgo en función de la edad materna, y por otro lado la adopción de una política que incluye la elección de un “punto de corte” que permita seleccionar las gestantes de alto riesgo tributarias de ser sometidas a técnicas invasivas⁽⁵¹⁾.

Como método de cálculo se desarrolló el modelo multivariable Gaussiano de los múltiplos de la mediana y como punto de corte se trasladó el modelo aceptado para la indicación de amniocentesis, por el que se seleccionó como punto de corte el riesgo que correspondería a una mujer de 35 años en el segundo trimestre de la gestación, que se sitúa en 1/270 (**gráfica 6**).

El cribado del segundo trimestre, realizado a partir de la 15ª semana, tiene el valor añadido de reunir, en una sola prueba, el cribado de los defectos abiertos del tubo neural y del Síndrome de Down ⁽⁵²⁾. No obstante, la alta sensibilidad de la ecografía para la detección de los defectos del tubo neural resta actualmente valor a esta ventaja. Además, el uso de un algoritmo específico de cálculo del riesgo para la trisomía 18, que tiene en cuenta la concentración disminuida de hCG en suero materno y el riesgo específico de esta trisomía en función de la edad materna permite la detección del 65% de aquellas con una tasa de falsos positivos del 0,6% y la detección de algunas trisomías 13 y otras aneuploidías de los cromosomas sexuales ^(53,54).

La **tabla 9** muestra las diferentes tasas de detección de Síndrome de Down y tasas de falsos positivos según los marcadores serológicos combinados y para distintos puntos de corte seleccionados ⁽⁵⁵⁾, en una población de 18.000 gestantes cribadas entre las semanas 14 y 19.

En la **tabla 10** ⁽³⁹⁾ podemos ver los resultados del cribado serológico de segundo trimestre que arrojan los dos estudios prospectivos más importantes, SURUSS (Serum,

Urine and Ultrasound Screening Study) ⁽⁵⁶⁾ y FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk) ⁽⁵⁷⁾.

El deseo de trasladar el cribado de la trisomía 21 al primer trimestre llevó a investigar si los marcadores usados en el segundo trimestre podían ser también útiles en el primero. En la última década del siglo XX, se demuestra que cuando se combinan con la translucencia nuchal (TN), que pasará a ser el principal marcador ecográfico del primer trimestre, el rendimiento del cribado es superior al del bioquímico de segundo trimestre⁽⁴⁰⁾.

Aunque la concentración de AFP se encuentra disminuida en gestantes con fetos afectados de Síndrome de Down en el primer trimestre ⁽⁵⁸⁾, se observó un mayor solapamiento entre su distribución en embarazos afectados y no afectados que en el segundo trimestre ⁽⁵⁹⁾, hecho que disminuye considerablemente su utilidad como marcador de la trisomía 21 en fases iniciales del embarazo; por lo que ha sido desechada para su uso en el primer trimestre.

La molécula de hCG comprende dos subunidades, α y β , que son producidas por diferentes células de la placenta, y pronto se sugirió que la subunidad β libre de la hCG (f β -hCG) es más específica del Síndrome de Down ^(60,61) que la molécula intacta de hCG, resultados que fueron confirmados por estudios prospectivos ^(62,63). Las concentraciones en suero materno de la subunidad libre β -hCG se ha demostrado que están correlacionados con el peso materno (menor concentración a mayor peso materno) ⁽⁶⁴⁾, con el origen étnico (19% más elevada en las gestantes de origen afro caribeñas y asiáticas comparadas con las caucásicas) ⁽⁶⁵⁾, y hábito de fumar (más bajas en fumadoras) ⁽⁶⁶⁾, por lo que estos factores deben ser corregidos antes de efectuar el cálculo del riesgo de Síndrome de Down. También se han observado otros factores que influyen en su concentración, pero para los que no se considera actualmente necesario realizar correcciones como la paridad, por su escasa significación o el sexo fetal ⁽⁶⁷⁾, ya que aunque la concentración está elevada cuando el sexo es femenino, es un 15% en los fetos cromosómicamente normales y en un 11% si el feto tiene Síndrome de Down, no se considera necesaria su corrección por la inseguridad del diagnóstico del sexo fetal en el primer trimestre. Recientemente, algunos estudios están evaluando la relación de

niveles anormales de subunidad libre β -hCG y otras complicaciones obstétricas distintas de las cromosopatías. La mayoría de estos estudios están sugiriendo que una concentración anormalmente baja de este marcador se relaciona con un mayor riesgo de pérdidas fetales ^(68,69).

La proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) es una glicoproteína producida por el trofoblasto, aunque no es específica de éste, pues puede encontrarse en mujeres no embarazadas y en hombres. Todavía no se conoce su función biológica. Durante el embarazo los niveles maternos de PAPP-A se incrementan progresivamente hasta el parto. Algunos estudios demostraron a comienzos de los 90 ^(70,71), que la concentración en suero materno de la PAPP-A, se encuentra reducida en fetos afectados de trisomía, pero que su desviación de la normalidad va disminuyendo conforme avanza la gestación, haciendo que la PAPP-A sea un marcador útil en el primer trimestre e inútil en el cribado del segundo trimestre ⁽⁷²⁾. Las concentraciones en suero materno de PAPP-A también se ha demostrado que están correlacionadas con el peso materno (menor concentración a mayor peso materno) ⁽⁶⁴⁾, con el origen étnico (48% más alto en las gestantes de origen afrocaribeñas y 35% más alto en asiáticas comparadas con las caucásicas) ⁽⁶⁵⁾, y hábito de fumar (más bajas en fumadoras) ⁽⁶⁶⁾, por lo que la concentración de PAPP-A también debe ser corregida para estos factores. Aunque se ha observado que la concentración de PAPP-A se incrementa ligeramente con la paridad, o el sexo femenino fetal ⁽⁶⁷⁾, en un 10% en los fetos cromosómicamente normales y en un 13 % si el feto tiene Síndrome de Down, tampoco se recomienda la corrección para estos factores. La asociación de niveles extremos de PAPP-A con complicaciones obstétricas está siendo evaluada actualmente. Se ha comunicado que los valores bajos de PAPP-A se asocian a un mayor riesgo de pérdida fetal ⁽⁷³⁻⁷⁶⁾, en tanto que los valores extremadamente altos no parecen tener significación clínica ⁽⁷⁷⁾.

En las gestantes con feto con trisomía 21 la concentración de β -hCG se duplica y la de PAPP-A se reduce a la mitad (**tabla 11**). En el cribado de la trisomía 21 con edad materna y bioquímico con fracción libre de la β -hCG y PAPP-A, la tasa de detección es de un 65% para una tasa de falsos positivos del 5%. El rendimiento es mejor entre las 9-10 semanas que a la 13 porque la diferencia de los niveles de PAPP-A entre la trisomía y las gestaciones euploides es mayor al inicio del embarazo. Aunque, la diferencia de

los niveles de β -hCG entre la trisomía y las gestaciones euploides aumenta con el embarazo, esta es menor que la relación opuesta con la PAPP-A⁽⁴⁰⁾.

Gráfica 6. Modelo multivariable Gaussiano para el cálculo de la likelihood ratio o razón de verosimilitud.

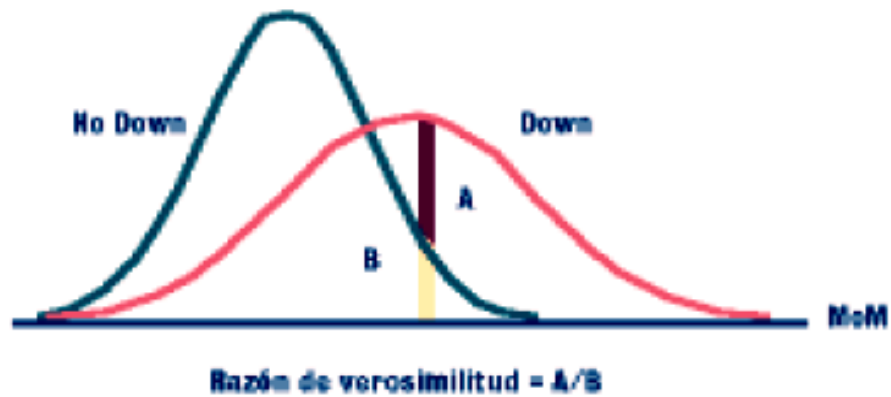


Tabla 9. Tasas de detección para la distinta combinación de marcadores serológicos.

Punto de corte							
Combinación	Tasa diagnóstica (Tasa FP del 5%)	1 en 200		1 en 250		1 en 300	
		TD	FP	TD	FP	TD	FP
hCG+uE ₃	56,6	55,0	4,5	59,0	5,9	62,3	7,2
hCG+AFP	59,3	58,0	4,6	62,0	6,0	65,0	7,3
hCG+AFP+uE ₃	62,7	60,3	4,2	63,9	5,5	66,7	6,6
β-hCG+uE ₃	61	59,3	4,5	63,0	5,7	65,9	6,9
β-hCG+AFP	63,2	62,6	4,8	66,3	6,1	69,4	7,4
β-hCG+AFP+uE ₃	66,8	64,7	4,3	68,2	5,5	70,0	6,6

*hCG: gonadotropina coriónica humana; β-hCG: beta gonadotropina coriónica humana; AFP: alfa feto proteína; uE₃: estriol no conjugado; TD: tasa diagnóstica; FP: tasa falsos positivos.

Tabla 10. Resultados del cribado serológico del 2º trimestre, SURUSS y FASTER.

Cribado	SURUSS (%)	FASTER (%)
Triple test: AFP+hCG+uE ₃	74	70
Cuádruple test: AFP+hCG+uE ₃ +inhibina A	81	81

*AFP: alfa feto proteína; hCG: gonadotropina coriónica humana; uE₃: estriol no conjugado.

Tabla 11. Valores de las medianas de diferentes marcadores.

	Euploidia	Trisomía 21	Trisomía 18	Trisomía 13
TN-CRLi %	5	95	70	85
Mediana CRLi-TN, mm	2,0	3,4	5,5	4,0
Mediana fβ-hCG serol, MoM	1,0	2,0	0,2	0,5
Mediana PAPP-A serol, MoM	1,0	0,5	0,2	0,3

*TN-CRLi: translucencia nucal independiente de la distribución de la longitud cráneo caudal; fβ-hCG: fracción libre de la beta gonadotropina coriónica humana; PAPP-A: proteína A plasmática asociada a embarazo.

III. CRIBADO ECOGRÁFICO

A lo largo de la historia, se han descrito numerosos marcadores tanto bioquímicos como ecográficos que facilitan la identificación de los fetos con trisomía veintiuno (T-21). Se entiende por “marcadores ecográficos”, aquellos hallazgos ecográficos sutiles, a veces transitorios, que aunque puedan ser el signo inicial de una anomalía evolutiva de un sistema determinado y estén presentes en fetos con cariotipo normal, se presentan en mayor porcentaje en fetos con anomalías cromosómicas.

Marcadores ecográficos de 2º trimestre: Sonograma Genético

La evaluación del riesgo de aneuploidía mediante la asociación de varios “marcadores blandos” (intestino hiperecogénico, húmero o fémur cortos, foco hiperecogénico intracardíaco y pielectasia) y anomalías mayores mediante una evaluación ecográfica en 2º trimestre, se conoce como “sonograma genético”; término original de mediados los 90 (Devore and Alfi, 1.995; Nadel et al., 1.995; Nyberg et al., 1.995; Vintzileos and Egan, 1.995) ⁽⁷⁸⁾.

La capacidad de un cribado ecográfico para detectar anomalías genéticas, depende de la identificación de “anomalías estructurales mayores” o los llamados “marcadores blandos”.

Las “anomalías mayores” incluyen: los defectos cardíacos, principalmente los defectos ventrículoseptales y comunicaciones atrioventriculares; la ventrículomegalia, la hipoplasia cerebelosa, la atresia duodenal, hidropesía, onfalocele y anomalías de las extremidades. Estas anomalías mayores aparecen en 1/3 de los fetos afectados de T-21 a los que se les realiza ecografía de segundo trimestre, y nos orienta a la necesidad de proponer a la familia estudio cromosómico al detectarlas. Si la ecografía del segundo trimestre revela defectos mayores, se aconseja analizar el cariotipo fetal, incluso aunque los defectos aparezcan en forma aislada. La prevalencia de estos defectos es baja y, por lo tanto, la influencia sobre los costes pequeña. Si los defectos son letales o se asocian con discapacidad grave, como holoprosencefalia, el cariotipo fetal es una prueba que forma parte de una serie de determinaciones que permiten establecer la causa posible y,

por ende, el riesgo de recurrencia. A modo de ejemplo de estos defectos se pueden mencionar la hidrocefalia, la holoprosencefalia, la displasia renal poliquística y la hidropesía fetal grave. Si el defecto puede corregirse mediante cirugía intrauterina o postnatal, parece lógico descartar una anomalía cromosómica subyacente, en especial porque en muchos de estos casos la anomalía es una trisomía 18 o 13. Como ejemplos se mencionan las hendiduras faciales, la hernia diafragmática, la atresia esofágica, el onfalocele y varios defectos cardíacos. En caso de gastrosquisis u obstrucción del intestino delgado como único defecto, no hay evidencias que respalden un aumento del riesgo de asociación con trisomías ⁽⁷⁹⁾.

Los “marcadores blandos”, son hallazgos ecográficos considerados variaciones de la normalidad y que por ellos mismos no confieren un significado clínico patológico; de hecho la mayoría se resuelven en el tercer trimestre. Sin embargo se sabe que estos rasgos tienen una asociación con las aneuploidías; de manera que aunque la detección aislada de un marcador blando no sea diagnóstica, la detección de múltiples marcadores de este tipo, implican un aumento considerable del riesgo de aneuploidía. Existen numerosos “marcadores blandos” descritos (**tabla 12**), pero los más rentables para el diagnóstico son: edema nucal (fue el primer marcador descrito), el intestino hiperecogénico, la pielectasia, el fémur y el húmero cortos, y el foco hiperecogénico intracardíaco.

Por tanto, los marcadores menores son frecuentes, pero no suelen relacionarse con discapacidades, salvo que se acompañen con una anomalía cromosómica. La obtención sistemática del cariotipo en todos los embarazos con estos marcadores tendría implicaciones importantes, tanto en término de aumento de la incidencia de abortos como de costes económicos por su elevada tasa de falsos positivos. Autores como Benacerraf et al. (1.992, 1.994) o Nyberg et al. (1.998) han presentado modelos para correlacionar el hallazgo de estos marcadores con el riesgo de aneuploidías. Nicolaidis propone su uso aplicando la razón de probabilidad positiva o negativa en función de la presencia o no de los distintos marcadores recalculando de esta manera el riesgo individual para cada paciente (**tabla 13**). En cualquier caso, es difícil explicar la aplicación clínica de la identificación de los “marcadores blandos”.

El sonograma genético, se ha utilizado en la década de los 90 como método de cribado para cromosopatías en gestantes jóvenes o como alternativa a la amniocentesis en gestantes >35 años con alto riesgo, ajustando el riesgo individual en función de los resultados en esta ecografía ⁽⁸⁰⁾. Este método tiene una sensibilidad para la T-21 entre el 65 y 75% y una tasa de falsos positivos (TFP) entre 4 y 21% según los diferentes grupos ^(81,82), pero actualmente tras la introducción de métodos de cribado para cromosopatías con resultados excelentes, el sonograma genético ha caído en desuso y no parece que valga la pena aplicarlo tras la realización del test combinado ⁽⁸³⁾.

Distintos autores como Benacerraf, Nyberg, Bromley, Smith-Binchmam, coinciden en que una ecografía morfológica normal reduce el riesgo de cromosopatía hasta en un 60-80% y se proponen utilizar el sonograma genético con la finalidad de reducir el número de técnicas invasivas.

Tabla 12. Marcadores ecográficos de aneuploidías fetales.

	Structural anomalies (SA)	Soft markers (SM)	IUGR
Trisomy 21	Cardiac abnormalities	Nuchal fold thickening	✓
	Duodenal atresia	Ventriculomegaly	
	Brachycephaly	Short femur or humerus	
	Hydrocephalus	Hypoplastic nose	
	Clinodactyly	Echogenic bowel	
	Cystic hygroma & hydrops	Pyelectasis	
		Sandal gap toes	
Trisomy 18	Cardiac abnormalities	Choroid plexus cysts	✓
	Esophageal atresia	Enlarged cisterna magna	
	Strawberry-shaped head	Ventriculomegaly	
	Diaphragmatic hernia	Short femur or humerus	
	Omphalocele	Hypoplastic nose	
	Meningomyelocele	Echogenic bowel	
	Agenesis corpus callosum	Pyelectasis	
	Facial clefting	Single umbilical artery	
	Talipes		
	Rocker-bottom foot		
	Radial aplasia		
	Overlapping digits		
	Umbilical cord cyst		
	Cystic hygroma & hydrops		
	Trisomy 13	Cardiac abnormalities	
Diaphragmatic hernia		Enlarged cisterna magna	
Omphalocele		Ventriculomegaly	
Holoprosencephaly		Pyelectasis	
Facial clefting		Single umbilical artery	
Cyclopia			
Agenesis corpus callosum			
Rocker-bottom foot			
Polydactyly			
Talipes			
Cystic hygroma & hydrops			

Tabla 13. Valores de razón de probabilidad (Likelihood ratio, LR) propuestos por Nicolaidis.

	LR+	LR-	LR para marcador aislado
Malformación mayor	32,90	0,79	5,2
Edema nual	53,00	0,67	9,8
Intestino hiperecogénico	21,10	0,87	3,0
Húmero corto	22,70	0,68	4,1
Fémur corto	7,94	0,62	1,6
FOCI*	6,41	0,75	1,1
Pielectasia	6,77	0,85	1,0

*FOCI: foco hiperecogénico intracardíaco.

Edema Nucal y Traslucencia Nucal

En 1.985, el grupo de Benacerraf describe por primera vez el engrosamiento del pliegue nucal como índice ecográfico de Síndrome de Down, cuando mostraron que 2/6 de los fetos con este trastorno tenían un engrosamiento del pliegue nucal de ≥ 6 mm. En 1.987 describen que el 40-50% de los fetos con T-21 en segundo trimestre tenían pliegues nucas engrosados (>6 mm), con una tasa de falsos positivos de 0,1%. La variabilidad interobservador en la medición del pliegue nucal en este segundo trimestre es pequeña (sólo 1 mm) entre ecografistas experimentados ⁽⁸⁴⁾. Posteriormente demostraron el método de medición del pliegue nucal y establecieron los estándares para la medición normal entre las 15 y las 20 semanas de gestación ⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾.

Otros grupos de investigadores también evaluaron el uso del engrosamiento cutáneo nucal al principio del segundo trimestre. Crane y Gray ⁽⁸⁹⁾ encontraron que la sensibilidad del pliegue nucal es de hasta un 75% entre las semanas 14 y 21 de gestación. Borell y col. ^(90,91) hallaron que, al emplear un valor de corte de ≥ 6 mm, el 33% de los fetos con Síndrome de Down podía detectarse con una tasa del 0,1% de falsos positivos. Sugirieron que con bajar el umbral a ≥ 5 mm se alcanzaba una sensibilidad del 77,8% y una tasa de falsos positivos de un 2%. Gray y Crane también sugirieron algún ajuste en el umbral usado para la medición del pliegue cutáneo nucal: 5 mm como mejor valor umbral entre las 14 y 18 semanas de gestación, y 6 mm para semanas 18 y 20.

Aunque el engrosamiento nucal puede persistir durante el segundo trimestre en algunos fetos con Síndrome de Down, en otros hay una resolución completa de este engrosamiento cutáneo, y esta regresión puede producirse más allá de si el feto tiene Síndrome de Down o no. Por tanto una vez que se obtiene una medición de pliegue nucal anormal, se aconseja el estudio del cariotipo de dicho feto.

Posteriormente, Nicolaidis describió una asociación similar en el primer trimestre ⁽⁹²⁾, pero en esta fase del embarazo se usó el término “traslucencia nucal” (TN) para designar a la colección de líquido cuantificable ecográficamente que aparece en la zona de la nuca de todos los fetos entre la 11^a y 14^a semana de gestación, momento en

que el sistema linfático fetal está en desarrollo y la resistencia de la circulación placentaria es alta. Pronto se publicaron numerosos estudios en gestantes de alto riesgo que confirmaron aquella asociación en el primer trimestre ⁽⁹³⁻⁹⁵⁾.

En los primeros estudios se evaluó la TN mediante punto de corte fijo ^(92,96), 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 céfalo-caudal (CRL), usada como parámetro para datar la gestación en el primer trimestre ⁽⁹⁷⁾. De este modo, se pasó de evaluar la TN con un punto de corte fijo al uso del punto de corte basado en el percentil 95 ó 99 de su curva de crecimiento con relación al CRL.

El último paso en la implementación del método de cribado fue la definición de las medianas en la población de fetos no afectados, la estandarización de las mediciones de TN, y la determinación de los parámetros poblacionales de la TN (media y desviación estándar), en poblaciones de fetos normales y afectados, para así poder unir el riesgo asociado a la TN con el riesgo asociado a la edad materna ⁽⁹⁸⁾. Para realizar la estandarización de las mediciones de TN se ha extendido el modelo de MoM (múltiplos de la mediana) ⁽⁹⁹⁾.

Una ventaja de la medida de la TN es que puede usarse para realizar el cribado de T-21 en algunas gestantes en las que el cribado bioquímico presenta dificultades, como es el caso de las gestaciones gemelares ⁽¹⁰⁰⁾, además, una TN aumentada y discordante entre gemelos monocoriales puede indicar un riesgo incrementado de desarrollo del síndrome de transfusión gemelo a gemelo ⁽¹⁰¹⁾. También se ha comprobado que el incremento en la TN se relaciona con anomalías cardíacas congénitas ⁽¹⁰²⁾, hernia diafragmática ⁽¹⁰³⁾, otras alteraciones cromosómicas ⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾ y malformaciones estructurales fetales ⁽¹⁰⁷⁾.

La utilidad de la medida de la TN depende de la adhesión a la técnica estándar de medición descrita por la Fetal Medicine Foundation (FMF) de Londres ^(96, 100).

El incremento de TN responde anatomopatológicamente a un acúmulo de líquido nucal, circunstancia que se asocia a muy variadas situaciones patológicas. Esta variedad etiológica sugiere que no existe un único mecanismo fisiopatológico

responsable de este acúmulo de líquido y explica que se hayan propuesto diversas teorías: en primer lugar, la teoría del fallo cardíaco, que aunque ha sido puesta en duda ⁽¹⁰⁸⁾ explicaría la asociación entre la TN incrementada y las malformaciones cardíacas congénitas ^(109, 110); en segundo lugar, la teoría de la congestión venosa en la cabeza y la nuca fetal, que puede estar asociada a diversas etiologías como la compresión fetal tras la rotura prematura de membranas, la compresión del mediastino superior secundario a hernia diafragmática o al “tórax en embudo” de algunas displasias esqueléticas, o al fallo del drenaje linfático secundario a la parquedad de movimientos en algunas alteraciones neuromusculares ⁽¹⁰⁷⁾; en tercer lugar, la teoría de la alteración de algunas proteínas estructurales de la matriz extracelular del tejido conectivo de la piel de la nuca fetal (especialmente del colágeno tipo VI), que explicaría la presencia del incremento de la TN en algunos síndromes asociados a afectación del tejido conectivo ⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾, como ocurre en las trisomías 21, 18 y 13; por último, la teoría del desarrollo anormal del sistema linfático, que explicaría la fisiopatología del incremento de TN en el Síndrome de Turner, en el que se ha descrito la hipoplasia de los vasos linfáticos de la nuca ^(114, 115), o en el linfedema congénito ⁽¹¹⁶⁾.

Varios estudios prospectivos con una amplia cohorte de gestantes, han demostrado en primer lugar que la medición de la TN se realiza correctamente en un 99% de las veces, en segundo lugar que el riesgo de anomalía cromosómica aumenta con la edad materna y con el incremento de la TN y en tercer lugar que en un embarazo con una TN muy pequeña el riesgo asociado a la edad materna se disminuye. Los estudios refieren que para una TFP del 5%, la TN fetal detecta el 75-80% de los fetos con trisomía 21 y otras aneuploidías ⁽¹¹⁷⁾.

IV. TEST COMBINADO

La demostración de que la medida de la TN es independiente de la PAPP-A ⁽¹¹⁸⁾, y de la β -hCG ⁽¹¹⁹⁾ tanto en fetos cromosómicamente normales como en fetos con alteraciones cromosómicas, hizo posible la combinación de estos marcadores bioquímicos con el marcador ecográfico de la medición de la TN en un solo algoritmo de cálculo. Así pudieron efectuarse los primeros estudios retrospectivos para evaluar el “test combinado”, que obtuvieron tasas de detección que variaron desde el 75,8% ⁽¹²⁰⁾ al 89% ⁽¹²¹⁾, para una tasa de falsos positivos del 5%.

Posteriormente, comenzaron a publicarse los primeros estudios prospectivos, realizados tanto sobre población de alto riesgo ⁽¹²²⁻¹²⁵⁾ como sobre gestantes de bajo riesgo ⁽¹²⁶⁻¹²⁹⁾ (**tabla 14**), que compararon la eficacia del test combinado respecto del cribado realizado únicamente con parámetros bioquímicos y respecto del cribado realizado sólo mediante la medición de TN, cuyos resultados sugieren que el test combinado alcanza una tasa mayor de detección para una tasa de falso positivos fija del 5%. No obstante, debido al pequeño número de casos de cada uno de estos estudios, las diferencias observadas no alcanzaron la significación estadística, por lo que era patente, antes de ser recomendado como un método de cribado poblacional del Síndrome de Down, la necesidad de realizar estudios multicéntricos amplios en gestantes de bajo riesgo que permitieran dilucidar si el test combinado es más eficaz que el cribado bioquímico del segundo trimestre.

Tabla 14. Comparación de modalidades de cribados en primer trimestre en estudios prospectivos sobre población de bajo riesgo, para una TFP fija del 5%.

Ref.	Población cribada	Edad Materna (media)	Prop.de madres >35a	Núm. Casos SD	Tasa det. TN	Tasa det. Serol: β -hCG y PAPP-A	Tasa det. Test Comb.
<i>126</i>	4.939		13%	14	71%		86%
<i>127</i>	17.229	30	15%	45	54%	55%	82%
<i>128</i>	11.105	30	17%	25	76%	68%	92%
<i>129</i>	8.514	34,5	48,40%	61			78,70%

*Tasa det.: tasa de detección.

V. EVALUACIÓN METODOLÓGICA DEL CRIBADO: SURUSS 2.003, FASTER 2.005.

A pesar del acumulo de resultados favorables sobre el cribado del primer trimestre, el paso desde la fase de investigación a la práctica clínica exigía disponer de evidencia científica, la cual se esperaba que podía ser aportada por los grandes estudios multicéntricos de base poblacional ⁽¹³⁰⁾, que se estaban realizando en EE.UU y en el Reino Unido.

SURUSS

El SURUSS (Serum Urine and Ultrasound Screening Study) ⁽⁵⁶⁾ es un estudio multicéntrico prospectivo, auspiciado por la agencia de evaluación de tecnología sanitaria británica (HTA, Health Technology Assessment), realizado sobre 47.053 gestantes con feto único reclutadas entre septiembre de 1.996 y abril de 2.000, y atendidas en 25 maternidades (24 en Reino Unido y 1 en Austria). Su objetivo fue identificar un método de cribado antenatal de Síndrome de Down más eficiente, seguro y costo-efectivo usando marcadores ecográficos (TN), urinarios y serológicos, en el primer y segundo trimestre del embarazo. El método usado fue el de no-intervención, es decir, no se determinaron riesgos parciales tras las determinaciones del primer trimestre, para evitar fuentes de error causados por el diagnóstico y la interrupción del embarazo de algún feto afectado por Síndrome de Down, y la pérdida de algunas otras gestaciones entre el primer y segundo trimestre. La descripción de sus resultados en función de los objetivos del estudio fueron las siguientes:

- a) Capacidad de discriminación de los diferentes test. Para comparar la capacidad de discriminación, los autores compararon la tasa de falsos positivos de cada uno de los test para una tasa de detección fija del 85%, y obtuvieron los resultados que se presentan en la **tabla 15**. El test integrado fue el que consiguió una menor tasa de falsos positivos.
- b) Seguridad. La evaluación de la seguridad del test se realizó sobre la base del riesgo de pérdidas fetales que representan las técnicas invasivas para las gestantes con resultado falso positivo. De esta manera concluyeron que para una tasa de detección fija del 85%, se producirían por cada 100.000 gestantes cribadas, 9 pérdidas fetales

relacionadas con las técnicas invasivas para el test integrado, 44 si se usa el test combinado y 45 si se usa el cuádruple test.

c) Costoefectividad. Basándonos en las estimaciones de la NHS británica, concluyeron que el test integrado es menos costoso porque aunque el coste extra del procedimiento de cribado es mayor, este se ve compensado por el ahorro en técnicas invasivas que supone una menor tasa de falsos positivos. Así estimaron un coste de 15.300 libras por cada caso de T-21 detectado por el test integrado, 16.800 para el mismo concepto por el cuádruple test y 19.000 por el test integrado.

Las conclusiones del estudio fueron que los siguientes test son los métodos más efectivos y seguros:

- En general: el test integrado.
- Si no es posible una medida de la TN: el test integrado serológico.
- Para las mujeres que no comienzan a controlar su gestación hasta el segundo trimestre del embarazo: el cuádruple test.
- Para las mujeres que deseen realizarse un cribado en el primer trimestre: el test combinado.

Además, concluyen que no existe justificación para que se mantenga el doble test, el triple test o la medición única de la TN, por sus altas tasas de falsos positivos (para una sensibilidad fija del 85% presentan una TFP del 13%, 9,3% y 15% respectivamente). Los nuevos marcadores ecográficos del Síndrome de Down, como la ausencia del hueso nasal o la valoración del flujo en el ductus venoso (DV) fueron descritos con posterioridad a la conclusión de la fase final de recogida de datos del SURUSS, por lo que no pudieron ser incluidos en este estudio.

Un estudio publicado en 2.003 llamó la atención sobre el hallazgo de que los valores medios de la TN en fetos afectados de Síndrome de Down no permanecen constantes entre la 10 y la 14 semanas, como asumió el SURUSS en sus cálculos, sino que, por el contrario, declinan linealmente al avanzar la gestación ⁽¹³¹⁾. Este hallazgo, confirmado posteriormente por los autores del SURUSS en su propia casuística ⁽¹³²⁾, les obligó a revisar sus cálculos y a publicar los resultados revisados ^(133, 134) que se sintetizan en la **tabla 16**. Aunque las conclusiones finales no varían, los resultados

revisados del SURUSS disminuyen las ventajas del test integrado respecto del test combinado, e incrementan las de éste con respecto a las del cuádruple test.

A pesar de que el SURUSS es el estudio que mayor evidencia aporta sobre la efectividad de las estrategias de cribado del Síndrome de Down, ha recibido algunas críticas ⁽¹³⁵⁾. Una de las dudas más importantes es el tema de los conflictos de intereses, ya que el primer responsable del SURUSS declara ser director de una empresa comercial de la patente del test integrado, ser también director de otra empresa que comercializa un programa informático para interpretar el cribado del Síndrome de Down y que el departamento universitario que dirige es copropietario de la patente del Estriol no conjugado como marcador para el cribado del Síndrome de Down. El Nacional Screening Committee del Reino Unido ^(136, 3), agencia creada para revisar la evidencia y aconsejar al Ministerio de salud sobre la implementación de la campaña de cribado poblacional, hace severas críticas al SURUSS, en base al conflicto de intereses reseñado y otros aspectos, y concluye señalando que en el momento actual, el test integrado presenta demasiados problemas prácticos para ser introducido a nivel nacional.

Tabla 15. Resultados del SURUSS original.

Test (todos incluyen edad materna)	Medidas	Tasa de FP para Tasa de Det. (%) de 85%	Intervalo de confianza del 95% (%)
TEST INTEGRADO	TN y PAPP-A a las 10 sem, AFP, Estriol no conjugado, fβ-hCG e inhibina A a las 14-20 sem completas	1,2 (1,3)*	1 a 1,4 (1,2 a 1,4)
TEST INTEGRADO SEROLÓGICO	PAPP-A a las 10 sem completas, AFP, Estriol no conjugado, fβ-hCG e Inhibina A a las 14-20 sem completas	2,7 (4,9)*	2,4 a 3 (4,4 a 5,4)*
TEST COMBINADO	TN, β-hCG y PAPP-A a las 10 sem completas	6,1 (6)*	5,6 a 6,5 (5,5 a 6,5)*
CUÁDRUPLE TEST	AFP, Estriol no conjugado, fβ-hCG e Inhibina A a las 14-20 sem completas	6,2	5,8 a 6,6
TRIPLE TEST	AFP, Estriol no conjugado, fβ-hCG a las 14-20 sem completas	9,3	8,8 a 9,8
DOBLE TEST	AFP y fβ-hCG a las 14-20 sem completas	13,1	12,5 a 13,7
MEDIDA TN	TN a las 12 sem completas	20	18,6 a 21,4

*TN y/o análisis serológicos realizados a las 12 semanas completas de gestación.

Tabla 16. Resultados del SURUSS. Cálculos para una tasa de detección fija del 85%.

Test (todos incluyen edad materna)	Medidas	Eficacia TFP (%)	Seguridad N° pérdidas fetales por 100.000 cribados	Costo-eficiencia Costo por SD diagnosticado (libras)
TEST INTEGRADO	TN y PAPP-A a las 10 sem, AFP, Estriol no conjugado, fβ-hCG o hCG e inhibina A a las 14-20 sem completas	0,9	6	14.900
TEST INTEGRADO SEROLÓGICO	PAPP-A a las 10-13 sem completas, AFP, Estriol no conjugado, fβ-hCG e Inhibina A a las 14-20 sem completas	3,9 (2,7*)	28 (19*)	16.500
TEST COMBINADO	TN, fβ-hCG y PAPP-A a las 10-13 sem completas	4,3	35	16.100
CUÁDRUPLE TEST	AFP, Estriol no conjugado, fβ-hCG e Inhibina A a las 14-20 sem completas	6,2	45	16.800
TRIPLE TEST	AFP, Estriol no conjugado, fβ-hCG a las 14-20 sem completas	9,3		
DOBLE TEST	AFP y fβ-hCG a las 14-20 sem completas	13,1		
MEDIDA TN	TN a las 12 sem completas	15,2		

*PAPP-A realizada a las 10-11 semanas de gestación; SD: Síndrome de Down.

FASTER

El estudio FASTER ⁽⁵⁷⁾ (First and Second Trimestre Evaluation of Risk) es un estudio observacional prospectivo llevado a cabo en 15 centros de EE.UU desde Octubre de 1.999 a Diciembre de 2.002. Se incluyen mujeres con edad igual o superior a los 16 años, con gestación evolutiva intrauterina simple, de longitud cráneo-caudal comprendida entre los 36 y 79 mm (10 semanas más 3 días - 13 semanas más 6 días).

Sus objetivos principales son:

- 1) Definir el cribado de síndrome de Down de primer trimestre atendiendo a la TN, PAPP-A y fβ-hCG.
- 2) Comparar el cribado de primer trimestre con el cuádruple test.
- 3) Aportar evidencia de la efectividad de combinar cribados de primer y segundo trimestre.

Casi un 26% de las embarazadas tenía una edad superior a los 35 años, siendo la edad media de las incluidas en el estudio de 30,1. Las mujeres eran de diversas razas, siendo el 33,1% distinta a la raza blanca. Se excluyen mujeres que ya tenían tomada una medida de TN en el transcurso del embarazo, y aquellas a las que se les había diagnosticado anencefalia o higroma quístico durante la exploración de primer trimestre. FASTER también incluye un estudio paralelo de cariotipo y seguimiento obstétrico y pediátrico en pacientes a las que se les diagnosticó en el primer trimestre un higroma quístico.

Los 102 ecografistas de FASTER fueron entrenados uniformemente para la medición de la TN.

El protocolo de primer trimestre incluye medidas de TN, PAPP-A y fβ-hCG junto a la edad materna. A las 15-18 semanas se reevalúan a las gestantes mediante: AFP, hCG total, E₃ no conjugado (uE₃) y la Inhibina A junto a la edad materna. El cribado de primer trimestre es considerado positivo si el riesgo para Síndrome de Down en una mujer es mayor de 1 en 150. El cribado de segundo trimestre se considera positivo si el riesgo para una mujer es mayor de 1 en 300. La mayoría de las mujeres

incluidas tienen ambos test negativos, y sólo algunas presentan ambos positivos. Existían casos de discordancia entre el resultado del cribado del primer trimestre y el resultado del test del segundo trimestre. Se da consejo genético y ofrece amniocentesis a las mujeres con alguno de los tests positivos. Las mujeres incluidas en el estudio son seguidas hasta el final de su gestación y se recoge también seguimiento pediátrico. La efectividad del test se compara con el riesgo específico por edad de las mujeres.

Los resultados de FASTER fueron los siguientes: más de 42.000 mujeres fueron evaluadas, de ellas casi 4.000 no cumplían criterios de inclusión y 203 decidieron no participar, formando parte del estudio un total de 38.167 pacientes. Se excluyen del análisis final 134 embarazadas a las que se les diagnostica higroma quístico en el primer trimestre y 22 a las que se les detecta anencefalia. Las excluidas por higroma quístico se incluyen en un estudio paralelo. Se diagnostican 117 casos de Síndrome de Down en el total de la población de estudio. Se obtiene resultados de cribado en el 97% de las incluidas. Con una TFP del 5%, el test combinado de primer trimestre tiene una tasa de diagnóstico de T-21 del 87%, 85% y 82% a las 11, 12 y 13 semanas respectivamente. La tasa de diagnóstico para el cuádruple test fue de 81%, de 95% para el cribado secuencial, de 88% para el cribado bioquímico integrado y de 96% para test completo integrado incluyendo medidas de primer trimestre realizadas a las 11 semanas.

El estudio FASTER ha demostrado:

- Superioridad del test combinado de primer trimestre con respecto al cuádruple test.
- Tanto el test secuencial en dos pasos como el integrado completo aportan mayor tasa de diagnóstico con menor tasa de falsos positivos.
- Ventaja del test secuencial en dos pasos con respecto a posibilidad de ofrecer biopsia de vellosidades coriales si primer trimestre positivo (no posible en el integrado).

Otros grandes estudios multicéntricos:

Tras el SURUSS han visto la luz los resultados de otros grandes estudios multicéntricos ^(137, 129, 57, 138), que esquemáticamente se representan en la **tabla 17**, y que han corroborado la eficacia del test combinado en el cribado del Síndrome de Down.

Tabla 17. Principales resultados de estudios multicéntricos recientes que evalúan la eficacia del test combinado en el SD.

Referencia	Núm. Gestantes	Núm. Casos SD	Tasa de detección	Tasa de FP
Nicolaides et al. (137)	75.821	325	80%	2%
Wapner et al. (129)	8.514	61	78,70%	5%
Malone et al. (57)	33.557	84	76%	3,20%
Tabor et al. (138)	130.000	300	90%	3,60%

Recomendaciones de las guías de práctica clínica y sociedades científicas.

Tras los resultados de los grandes estudios multicéntricos, las diferentes guías clínicas y sociedades científicas (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Health Service (NHS), Royal College of Obstetricians and Gynaecologist (RCOG), American College of Obstetricians and gynaecologist (ACOG) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), recomiendan como gold estándar en el cribado de aneuploidías el test combinado, que además de presentar buenos resultados en términos de sensibilidad y tasa de falsos positivos, se puede aplicar de forma temprana en el control gestacional ⁽³⁻⁷⁾.

2.2.3.2 NUEVA METODOLOGÍA DE CRIBADO

Teniendo implementado de forma adecuada un test combinado, como método de cribado de aneuploidías, nuestro objetivo debe ser mejorar sus resultados y esto se puede lograr de dos formas: incrementando su tasa de detección, mejorando su sensibilidad; o disminuyendo la tasa de falsos positivos, y así someter a menos gestantes a una técnica invasiva. Existen diferentes fórmulas propuestas y diferentes autores que las promocionan (**tabla 18**).

Tabla 18. Modelos propuestos para mejorar el cribado de aneuploidías y algunos de los autores que los han presentado.

TEST	DESCRIPCION	AUTORES	SENSIBILIDAD T-21
INTEGRADO	Asociación de marcadores del 1 ^{er} y 2 ^o trimestre. Se le realiza a todas las gestantes y no se les da el resultado hasta finalizar la integración de los datos.		
Test Integrado	EM, PAPP-A, TN (1T) y cuádruple test	Wald 1.999	90-94% (TFP 5%)
Test Integrado serológico	EM, PAPP-A (1T) y cuádruple test	Palomaki 2.006	85-90% (TFP 5%)
SECUENCIAL	Se aplica un primer test (Test Combinado) y sobre el total de los casos negativos, se les aplica un segundo método de cribado.	Rozeberg 2.006 Warsz 2.007 Benn 2.002, 2.008 Krantz 2.007 Aagaard-Tillery 2.009 Benacerraf 2.010 Sainz 2.012	93-97% (TFP 5%)
CONTINGENTE	Se realiza un primer test (Test Combinado, TC), identificación de un grupo de riesgo intermedio (1/100-1/1.000) al que se aplica un segundo método de cribado.		
	TC+ marcadores ecográficos del 1T (HN, DV, RT)	Nicolaides 2.005 Kagan 2.009 Sahota 2.010 Borell 2.011	91,7-94,2% (TFP 2,1-2,7%) 96% (TFP 3%) 84,4-87,5% (TFP 2,5-5%) 75-79% (TFP 1,3-1,8%)
	TC+ Inhibina A	Ramos 2.008	77,4-90,6% (TFP 1-5%)
	TN,HN,DV,RT y Bioquímico (1T)	Kagan 2.010	96% (TFP 2,6%)
	TC+ Eco morfológica, LF	Salomon 2.010	88,4% (TFP 3%)
	TC+ nuevos marcadores bioquímicos 1T (ADAM12,total hCG,PP13 y PIGF)	Koster 2.011	77% (TFP 5%)

*EM: edad materna; PAPP-A: proteína A plasmática asociada al embarazo; TN: translucencia nucal; TFP: tasa de falsos positivos; HN: hueso nasal; DV: ductus venoso; RT: regurgitación tricuspídea; 1T: primer trimestre; LF: longitud femoral; ADAM12: desintegrina metaloproteasa 12; PP13: proteína plasmática 13; PIGF: factor de crecimiento placentario.

Modelo integrado

La idea de combinar marcadores usados en el primer y segundo trimestre se propuso en 1.999 bajo el nombre de “test integrado”⁽¹³⁹⁾, e incluye la edad materna junto con la medición de la TN y determinación de PAPP-A, del primer trimestre, y las determinaciones serológicas de AFP, hCG, Estriol no conjugado e Inhibina A del segundo. Con esta aproximación se calculó, por medio de modelos matemáticos, que podrían alcanzarse tasas de detección del 94% para una tasa de falsos positivos del 5%, o del 85% para una tasa de falsos positivos del 1%⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾. Estudios retrospectivos que han analizado el test integrado han obtenido tasas de detección de 90%⁽¹⁴²⁾ y 80%⁽¹⁴³⁾, para una tasa de falsos positivos del 5%. Hay que hacer notar que en el test integrado no pueden usarse la fβ-hCG en el primer trimestre conjuntamente con la hCG del segundo, pues existe una obvia correlación entre ambos marcadores⁽¹⁴⁴⁾.

Se denomina test integrado serológico, a la combinación de la edad materna y la PAPP-A del primer trimestre, con la AFP, hCG, Estriol no conjugado e Inhibina A en el segundo. Se plantea su utilidad para aquellos casos en los que no se puede realizar la TN en el primer trimestre. Se le otorga para una tasa de falsos positivos de un 5% una sensibilidad del 85-90%.

Una de las principales críticas a este modelo de cribado es que el resultado sólo se obtiene al finalizar la integración del test y por tanto se informa a la gestante del riesgo de aneuploidía en el segundo trimestre; lo que produce mucha ansiedad materna.

Modelo secuencial

En esta modalidad de cribado, se realiza de forma universal un test determinado (test combinado), y a todos los casos que resulten negativos, se les aplica un segundo test.

Dentro de esta modalidad autores como Krantz⁽¹⁴⁵⁾ o Aagaard-Tillery⁽¹⁴⁶⁾ proponen asociar un sonograma genético y Rozenberg⁽¹⁴⁷⁾ lo asocia también pero en su forma modificada o simplificada (presencia de malformación mayor o edema nucal), Sainz⁽¹⁴⁸⁾ aplica esta misma fórmula y obtiene una sensibilidad del 93.8% para una tasa de falsos positivos del 5%.

Benn ^(149,150) sugiere en sus trabajos que es posible conseguir una tasa de detección del 90% para una tasa de falsos positivos del 3,1% combinando el cuádruple test con una ecografía que valore el edema nucal, y la longitud femoral y humeral.

Al aplicar este modelo, se debe tener en cuenta que tras la realización del test combinado en primer trimestre se habrán identificado más del 80% de las T-21, y por tanto el test que se aplique al pool restante debe ir dirigido a la identificación del 20% de los casos de cromosomopatía ⁽¹⁵¹⁾.

Modelo contingente

La metodología contingente consiste en la clasificación tras un primer test (test combinado) en tres grupos de riesgo, y ofrecer un segundo test al grupo de riesgo intermedio. Son muchos los autores que presentan estudios con la aplicación de diferentes marcadores basándose en la metodología contingente.

Nicolaidis en 2.005 ⁽¹⁵²⁾ propone la realización de un test contingente para mejorar los resultados del cribado de aneuploidías. Observa que el 80% de las aneuploidías están en el grupo de alto riesgo en el test combinado (1/100) y que un 16% formarían parte del grupo de riesgo intermedio (1/100-1/1.000) al que propone realizar una segunda evaluación de marcadores ecográficos del primer trimestre: hueso nasal (HN), flujo del Ductus venoso (DV) y flujo de la válvula tricúspide (RT). Este modelo contingente presenta una sensibilidad del 92% para una TFP del 3% ⁽¹⁵²⁾.

En la misma línea que Nicolaidis, Kagan en 2.009 concluye que la valoración de la regurgitación tricuspídea añadida de forma contingente al protocolo de cribado basal del primer trimestre alcanza una sensibilidad del 96% para una tasa de falsos positivos del 2,4%, y de esta forma sólo se realiza en el 15% de la población del estudio ⁽¹⁵³⁾.

Muy recientemente, en 2.011 un estudio español llevado a cabo por Borrell, aplica la misma metodología que Nicolaidis en 2.005 para desarrollar un test contingente que se realice por completo en el primer trimestre. En este estudio se obtiene una tasa de falsos positivos de un 1,3-1,8% y una tasa de detección del 75-79%,

pero sólo el 45% de las pacientes del grupo intermedio de riesgo se sometieron al segundo test (HN,DV y RT) ya que muchas con riesgo intermedio-alto prefirieron una técnica invasiva y las de riesgo intermedio-bajo optaban por seguimiento. Concluyen por tanto que a pesar de la disminución de la tasa de falsos positivos, no es aplicable este tipo de modelo en la actual población ⁽¹⁵⁴⁾.

Sahota en 2.010 publica un estudio que pretende comparar diferentes estrategias contingentes en primer trimestre, estudia que sucedería si el test basal no fuera el test combinado, si no aplicando sólo un bioquímico o sólo la TN identifica al grupo de riesgo intermedio. A pesar de algunas limitaciones, concluye que se obtienen iguales tasas de diagnóstico para tasas similares de falsos positivos a las obtenidas con el test combinado reduciendo el número de ecografías necesarias ⁽¹⁵⁵⁾.

Se ha estudiado también la aplicación de marcadores bioquímicos con este modelo; por ejemplo Ramos Corpas en 2.008 publica un estudio en el que compara varias estrategias de cribado añadiendo la determinación del dímero Inhibina A en sangre materna en el primer trimestre. Obteniendo unos resultados de sensibilidad entre 77,8-90,6% para TFP 1, 3 y 5% para el modelo contingente ⁽¹⁵⁶⁾.

La ecografía del segundo trimestre se ha combinado también con la intención de mejorar el screening de aneuploidías. Salomon en 2.010 publica un estudio en el que obtiene una tasa de detección del 88,4%-92,3% para una tasa de falsos positivos del 3%-4% con puntos de corte en 1/100-1/200 respectivamente, al aplicar de forma contingente la valoración ecográfica de la longitud femoral dentro de la ecografía de rutina del segundo trimestre ⁽¹⁵⁷⁾.

Combinando marcadores bioquímicos y ecográficos e intentando resolver el cribado dentro del primer trimestre, hay estudios (Kagan 2.010) que concluyen se obtienen los mejores resultados en términos de sensibilidad y falsos positivos al aplicar un screening con un primer paso consistente en marcadores ecográficos (EM+TN+HN+DV+RT) y de manera contingente aplicar al grupo de riesgo intermedio un test basado en parámetros bioquímicos (f β -hCG+PAPP-A); consiguen una tasa de detección del 95% para una TFP 2,5% y sólo habría que realizar el segundo paso al 20% de la población ⁽¹⁵⁸⁾.

Con la misma intención diferentes autores buscan aplicar nuevos marcadores bioquímicos como pueden ser la desintegrina-metaloproteasa 12 (ADAM12), la proteína placentaria 13 (PP13) o el factor de crecimiento placentario (PIGF), obteniendo en sus estudios resultados prometedores ⁽¹⁵⁹⁾.

Según se demuestra con la tendencia de los últimos trabajos, el objetivo debe ser mejorar el rendimiento del cribado del Síndrome de Down obteniendo el resultado lo antes posible en el primer trimestre y con una tasa de falsos positivos razonable.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Acreditar la mejora en los resultados del cribado de cromosopatías que supone la aplicación de los modelos de cribado en forma contingente.

Objetivos primarios:

- Al aplicar un método de cribado de cromosopatías en forma contingente:
 - A. Reducir la tasa de falsos positivos de un 5% a un 3%.
 - B. Incrementar la tasa de detección de cromosopatías a un 90%.
- Realizar una valoración económica de los métodos de cribado contingentes, confirmando que su instauración no supone un incremento en los costes del método de cribado del Síndrome de Down instaurado, test combinado.

Objetivos secundarios:

- Constar que se consigue una instauración universal del test combinado como método de cribado de cromosopatías manteniendo una sensibilidad mayor del 80% de este método de cribado.
- Demostrar:
 - a. Que este cribado de cromosopatías se podría integrar en el control gestacional con un cribado de malformaciones estructurales de garantías con sensibilidad mayor del 60%, como métodos de detección de anomalías congénitas.
 - b. Que la tasa de doble test no supere el 10% de los cribados, siendo siempre una segunda opción en gestaciones con control de inicio tardío.

- c. Que la asociación de un sonograma genético modificado como método de cribado de cromosomopatías mejora la sensibilidad hasta un 90% sin incrementar la tasa de falsos positivos, menor de un 7%.

MATERIAL Y MÉTODO

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 MATERIAL

Hemos incluido en el estudio 23.381 gestaciones del área sanitaria sur de Sevilla pertenecientes al Hospital Universitario de Valme durante el período comprendido entre Julio del año 2.005 a Diciembre del año 2.011, a las que dentro del control gestacional se les ha realizado un cribado de defectos congénitos consistente en un cribado de cromosopatías y un cribado de malformaciones estructurales.

Para la evaluación de modelos contingentes de cribado:

- A) Cribado bioquímico de primer trimestre asociado de forma contingente a medición de la TN.
- B) Medición de la TN asociada de forma contingente al cribado bioquímico de primer trimestre.
- C) Test combinado asociado de forma contingente a sonograma genético modificado.

Estudiamos un subgrupo de 19.440 gestantes a las que se le realiza un test combinado y un sonograma genético modificado entre las 16 y las 20 semanas de gestación.

Se excluyen las gestaciones múltiples, las que revocan un cribado de cromosopatías, las que se les realiza un cribado bioquímico del segundo trimestre y los casos que no completan el modelo contingente de cribado de cromosopatías.

Para el modelo contingente de cribado de cromosopatías D (test combinado asociado de forma contingente a marcadores ecográficos del primer trimestre: hueso nasal (HN), ductus venoso (DV) y regurgitación tricuspídea (RT)) evaluamos a 10.625 gestantes entre Julio del año 2.005 a Abril del año 2.008.

Se excluyen al igual que en los demás modelos de cribado contingente las gestaciones múltiples, las que revocan un cribado de cromosopatías, las que se les realiza un cribado bioquímico del segundo trimestre y los casos que no completan el modelo contingente de cribado de cromosopatías.

4.2 MÉTODO

A todas las gestantes se les ofrece un cribado de defectos congénitos basado en un cribado de cromosomopatías y un cribado de malformaciones estructurales.

4.2.1 CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

Se realiza a través del test combinado del primer trimestre de forma universal. En caso de incorporación de la gestante al control del embarazo a partir de la semana 14, se aplica el cribado bioquímico del segundo trimestre o doble test (DT).

El cribado de cromosomopatías consta de los siguientes pasos:

1. La primera visita se realiza entre la semana 9-10 de gestación, como se recomienda en el Proceso Integrado de Embarazo, Parto y Puerperio en Andalucía ⁽¹⁶⁰⁾. La matrona o el tocólogo en la consulta de área son los encargados de informar a la paciente sobre el cribado y debe quedar reflejado por escrito en forma de consentimiento informado (**anexo 4 y 5**). La petición consta de tres hojas autocopiables (**anexo 6**), la primera se entrega en laboratorio con los datos de filiación de la paciente y las muestras bioquímicas, la segunda se envía al hospital desde el área correspondiente tras la valoración ecográfica y la tercera se archiva en la consulta de tocología para comprobación posterior si fuera necesario.

2. Valoración bioquímica del primer trimestre, con toma de muestras para la determinación de PAPP-A y f β -hCG entre la 8+0 y 12+6 semanas (entre las 9 y 10 preferentemente) y para el doble test entre las 13+0 y 17+6 semanas. Las muestras son enviadas al servicio de bioquímica de nuestro centro hospitalario desde 19 puntos periféricos de extracción así como del área de extracciones del propio hospital. En el caso de los puntos periféricos, el transporte se produjo en un tiempo máximo de 3 horas, con control de temperatura y cumpliendo la normativa europea de transporte por carretera ⁽¹⁶¹⁾. En todos los casos el espécimen fue suero, que se conservo a 4 ° C hasta su procesamiento (este se produjo en un tiempo medio de 24 horas y máximo de 72

horas). Se empleó el analizador Immulite 2.000 (Siemens Healthcare diagnostic, Germany) y sus correspondientes reactivos (PAPP-A INMULITE 2.000; β -hCG INMULITE 2.000; AFP INMULITE 2.000). El método utilizado para el análisis fue en todos los casos un enzimoimmunoanálisis quimioluminiscente en fase sólida.

3. Ecografía del primer trimestre: La primera ecografía con medición de la translucencia nucal y de la longitud cráneo-caudal por vía abdominal (5 MHz) o por vía vaginal (8 MHz), se realiza conjuntamente en la primera visita al tocólogo, entre las semanas 10+5 y 14+2 (CRL entre 38 y 84 mm). Los equipos ecográficos destinados a este fin son: 3 Toshiba Famio (Toshiba, Tokio, Japan), 2 Sonoline Adara (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany), 2 Sonoline G-40 (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany), 1 Philips HDI 3.500 system (Philips Medical Systems, Bothell, WA), 1 Philips HDI 4.000 system (Philips Medical Systems, Bothell, WA). Se realiza en las consultas pertenecientes al área sanitaria de nuestro hospital: Dos Hermanas, Morón de la Frontera, Lebrija, Alcalá, Los Palacios, Arahal, Mairena del Alcor y El Viso del Alcor. El tocólogo ha adquirido la formación ecográfica necesaria en la unidad de diagnóstico prenatal de nuestro centro, según la técnica recomendada por la Fetal Medicine Foundation ⁽¹⁶²⁾.

4. Integración de los datos: Se efectúa en el servicio de bioquímica del hospital a través del software PRISCA Typolog versión 4.0 (Tornesch, Germany). El riesgo individual de una embarazada se estima multiplicando el riesgo a priori debido a la edad materna, por la razón de verosimilitud del perfil de los marcadores empleados (PAPP-A, $f\beta$ -hCG, TN en el test combinado del primer trimestre y AFP, $f\beta$ -hCG en el doble test) ^(163, 164). La razón de verosimilitud se expresa como el cociente entre la altura relativa de la curva de la frecuencia de distribución de los afectos de Síndrome de Down y la altura de la curva de los no afectos a nivel del valor discriminante del marcador considerado expresado en forma de MoM. Los múltiplos de mediana se obtuvieron como el cociente entre el valor medido y la mediana para cada semana de gestación. Los MoM han sido corregidos en función de factores maternos como el peso, tabaquismo, diabetes, gemelaridad, FIV y origen étnico. Las medianas empleadas hasta enero del 2.006 fueron las suministradas por el proveedor del software y desde este momento hasta el final del periodo considerado se han empleado las obtenidas de nuestra población de gestantes, ajustándose dichas medianas cada 4-6 meses. Esto es aplicable a

los MoM de PAPP-A, β -hCG y AFP, no así a los de TN ya que estos, en el programa empleado son fijos para cada semana de gestación.

5. Interpretación de los resultados: Se establecen puntos de corte para definir los casos negativos (bajo riesgo) y positivos (alto riesgo). El punto de corte para el Síndrome de Down es de 1/270 y para la Trisomía 18 es de 1/100. Si el resultado es positivo, la paciente es informada desde la unidad de diagnóstico prenatal del hospital y se valora la indicación de técnica invasiva para el diagnóstico cromosómico. Si el resultado es negativo, se deriva al centro de área correspondiente y la paciente es informada a través de la matrona o tocólogo en la semana 16 siguiendo la recomendación del Proceso Asistencial Integrado de Embarazo, Parto y Puerperio ⁽¹⁶⁰⁾.

6. Técnica invasiva: En aquellos casos informados como positivos se le oferta técnica invasiva previo consentimiento informado. La elección entre amniocentesis o biopsia corial se decide en función de la edad gestacional: entre las 11-14 semanas biopsia corial y en caso de gestación mayor de 15 semanas se realiza amniocentesis.

4.2.2 CRIBADO DE MALFORMACIONES ESTRUCTURALES

Se realiza un cribado de malformaciones estructurales ecográfico a todas las gestantes. Para la realización del cribado ecográfico de malformaciones estructurales, seguimos las recomendaciones que la SEGO y la ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) ⁽¹⁶⁵⁻¹⁶⁷⁾ proponen para la ecografía morfológica, que son:

- Realización por personal subespecializado con el nivel III de ecografía: con experiencia en la exploración pormenorizada por órganos y aparatos, realización de estudio hemodinámico o Doppler, si fuera necesario, valoración de la trascendencia del defecto congénito y en la realización de técnicas invasivas.
- Equipos de ecografía de alta gama: en nuestro centro la ecografía morfológica se realiza con equipos del modelo G.E Expert 730 proV (GE Healthcare, Zipf, Austria) y Voluson E8 (GE Healthcare, Zipf, Austria).
- Tiempos de exploración: El tiempo mínimo recomendado es de 20 minutos. Si fuera necesario la realización de un estudio Doppler, se añade a este tiempo 10 minutos más de exploración, y otros tantos si además incluimos una técnica invasiva para diagnóstico cromosómico.
- Consentimiento informado: Antes de la práctica de una ecografía morfológica, la paciente debe firmar un consentimiento donde se especifican las posibilidades diagnósticas de la técnica y las limitaciones de la misma.

La edad gestacional media a la que se realiza la exploración morfológica es la semana 20 (18-22), según la recomendación recogida en el Proceso Integrado de Embarazo, Parto y Puerperio del Servicio Andaluz de Salud para Andalucía, en su protocolo de actuación ⁽¹⁶⁰⁾.

Se sigue la sistemática propuesta por la SEGO (**tabla 19**). Ante la identificación ecográfica de una anomalía anatómica se sigue la clasificación propuesta por Eurofetus (**tabla 20**). Todos los recién nacidos son controlados durante los 3 primeros días tras el nacimiento. En caso de sospecha de malformación, se realiza seguimiento pediátrico a los 6 meses y al año con el fin de diagnosticar o descartar la malformación sospechada. Asimismo, en caso de ingreso en los tres primeros meses de vida, con sospecha de malformación no diagnosticada prenatalmente, el equipo pediátrico informa al efecto.

Tabla 19. Sistemática propuesta por la SEGO para realización de ecografía morfológica.

SISTEMÁTICA DE LA ECOGRAFÍA MORFOLÓGICA:
a). Polo cefálico: calota craneal, ventrículos laterales, tercer ventrículo, cisterna magna, plexos coroideos, tálamos, cerebelo, cara (fosas orbitarias, huesos propios nasales, maxilares, labios, pabellones auriculares) y medida del diámetro biparietal.
b). Tórax: Diafragma, pulmones, corazón (cuatro cámaras, salida de grandes vasos y corte de tres vasos).
c). Abdomen: Estómago, hígado, sistema vascular hepático, riñones, intestino, vejiga, integridad de la pared abdominal y medición de circunferencia abdominal.
d). Extremidades: Biometría e identificación de miembros.
e). Columna vertebral: Puntos de osificación de cuerpos vertebrales e imagen sagital.

Tabla 20. Tabla de malformaciones (Eurofetus).**Anomalías del sistema nervioso central:**

Anencefalia, espina bífida con hidrocefalia, espina bífida sin hidrocefalia, encefalocele, microcefalia, deformidades cerebrales, hidrocefalia, anomalías inespecíficas del sistema nervioso central.

Corazón y grandes vasos:

Anomalías mayores: truncus común, transposición de grandes vasos, tetralogía de Fallot, ventrículo único, anomalías de la válvula pulmonar, atresia y estenosis tricuspídea, anomalía de Ebstein, estenosis aórtica, síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, coartación de aorta, otras anomalías de la aorta, otras anomalías severas cardíacas.

Anomalías menores: comunicación interventricular, comunicación interauricular, defectos inespecíficos del cierre septal, estenosis mitral, insuficiencia mitral, otras anomalías menores, anomalías inespecíficas del corazón, anomalías de la arteria pulmonar, anomalías de las grandes venas, otras anomalías específicas del sistema circulatorio, situs inversus.

Anomalías del sistema digestivo:

Obstrucción Anomalías menores: Anomalías linguales, Atresia y estenosis esofágica, Otras anomalías específicas del estómago, Divertículo de Meckel, Atresia de intestino delgado, Atresia de ano y recto, Distensión congénita del colon, Anomalía de la fijación intestinal, Otras anomalías intestinales, Anomalías de la vesícula biliar, conductos biliares e hígado.

Anomalías del tracto urinario:

Anomalías mayores: extrofia vesical, atresia y estenosis de la uretra, agenesia renal bilateral, riñones poliquísticos.

Anomalías menores: agenesia renal unilateral, quiste/s renales unilaterales, hidronefrosis, otras anomalías renales, otras anomalías específicas del uréter, otras anomalías específicas de la vejiga y uretra, anomalías inespecíficas del sistema urinario.

Anomalías musculoesqueléticas:

Anomalías mayores: distrofia muscular congénita, miotonía, artrogriposis, condrodistrofia, osteodistrofia, anomalías diafragmáticas (hernia), defectos congénitos de la pared abdominal, anomalías mayores de la piel.

Anomalías menores: deformidades del pie, deformidades torácicas y miembros superiores, polidactilia, sindactilia, reducción de miembros superiores, reducción de miembros inferiores, otras anomalías de miembros superiores, otras anomalías de miembros inferiores, otras anomalías inespecíficas de los miembros, anomalías costales y del esternón, otras anomalías musculoesqueléticas.

Miscelánea: fisura palatina, labio leporino, fisura palatina con paladar hendido.

Anomalías del sistema respiratorio:

Anomalías mayores: anomalías de la laringe, tráquea y bronquios, pulmón quístico congénito.

Anomalías menores: anomalías de la nariz, hipoplasia o displasia pulmonar, otras anomalías pulmonares.

Otras anomalías de cara y cuello:

Micrognatia, retrognatia, otras anomalías de cara y cuello.

Anomalías congénitas de oído y ojo: anoftalmos, microftalmos, anomalías palpebrales, sistema lacrimal y órbita, otras anomalías específicas del ojo, anomalías inespecíficas del ojo, anomalías del oído causantes de sordera, otras anomalías específicas del oído, anomalías inespecíficas del oído.

Hemangioma, linfangioma.

Miscelánea de neoplasias benignas.**Quiste de ovario.**

4.2.3 SONOGRAMA GENÉTICO MODIFICADO

A todas las gestantes se le aplica un sonograma genético simplificado durante la realización de la ecografía morfológica. Éste consiste en indicar técnica invasiva si se objetiva durante la exploración ecográfica morfológica un edema nucal ≥ 6 mm (valoración en el plano suboccípitobregmático medido desde externo a hueso occipital hasta sobre piel) o una malformación mayor (recogidas en tabla de malformaciones), ya que estos hallazgos modificarían el riesgo de cromosomopatías de partida para la gestante aplicando las distintas likelihood ratio (LR).

El sonograma genético modificado se realizó en centro terciario de referencia por 2 ecografistas con dedicación exclusiva en ecografía obstétrica de más de 10 años. La evaluación ecográfica es realizada con un ecógrafo G.E Expert 730 proV (GE Healthcare, Zipf, Austria) y Voluson E8 (GE Healthcare, Zipf, Austria) entre las 16-20 semanas de gestación y siguiendo las recomendaciones para la realización de la ecografía morfológica de la SEGO y del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists ^(161, 5).

En la siguiente **tabla 21** se recogen los cocientes de probabilidad o LR por los que se multiplicaría el riesgo de partida si diagnosticásemos una malformación mayor o un edema nucal aumentado.

Tabla 21. Cocientes de probabilidad.

	LR+	LR-	LR para marcador aislado
Malformación Mayor	32,9	0,79	5,2
Edema Nucal	53	0,67	9,8

4.2.4 METODOLOGÍA CONTINGENTE DE CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

Primera estrategia contingente (A). Se realiza un cálculo de riesgo asociando la edad materna con los marcadores bioquímicos maternos de primer trimestre (β -hCG y PAPP-A). Tras el resultado y siguiendo una política contingente se divide a los resultados según el riesgo en: grupo de alto riesgo con primer cribado $\geq 1/100$, grupo de riesgo intermedio con un resultado del primer cribado entre $1/101$ - $1/1.000$ y grupo de bajo riesgo con un resultado del primer cribado $< 1/1.000$. En los casos de grupo intermedio se realiza un segundo paso de cribado que consiste en incluir la evaluación de la TN. Se considera caso positivo en esta estrategia contingente los casos del grupo alto de riesgo ($\geq 1/100$) y los casos del grupos de riesgo intermedio que tras la evaluación de la TN presentan un riesgo $\geq 1/270$.

Segunda estrategia contingente (B). Se realiza un cálculo de riesgo asociando la edad materna a la TN. Tras el resultado y siguiendo una política contingente se divide a los resultados según el riesgo en: grupo de alto riesgo con primer cribado $\geq 1/100$, grupo de riesgo intermedio con un resultado del primer cribado entre $1/101$ - $1/1.000$ y grupo de bajo riesgo con un resultado del primer cribado > 1.000 . En los casos de grupo intermedio se realiza un segundo paso de cribado que consiste en incluir la evaluación de los marcadores bioquímicos maternos de primer trimestre (β -hCG y PAPP-A). Se considera caso positivo en esta estrategia contingente los casos del grupo alto de riesgo ($\geq 1/100$) y los casos del grupos de riesgo intermedio que tras la evaluación de los marcadores bioquímicos maternos (β -hCG y PAPP-A) presenta un riesgo $\geq 1/270$.

Tercera estrategia contingente (C). Se realiza un cálculo de riesgo asociando la edad materna, con los marcadores bioquímicos maternos de primer trimestre (β -hCG y PAPP-A) y la TN (test combinado). Tras el resultado y siguiendo una política contingente se divide a los resultados según el riesgo en: grupo de alto riesgo con primer cribado $\geq 1/100$, grupo de riesgo intermedio con un resultado del primer cribado entre $1/101$ - $1/1.000$ y grupo de bajo riesgo con un resultado del primer cribado > 1.000 . En los casos de grupo intermedio se realiza un segundo paso de cribado que consiste en

la realización de un sonograma genético modificado (malformación mayor o edema nucal $\geq 6\text{mm}$). Se considera caso positivo en esta estrategia contingente los casos del grupo alto de riesgo ($\geq 1/100$) y los casos del grupo de riesgo intermedio que presenten una evaluación positiva del sonograma genético modificado.

Cuarta estrategia contingente (D). Se realiza un cálculo de riesgo asociando la edad materna, con los marcadores bioquímicos maternos de primer trimestre (β -hCG y PAPP-A) y la TN (test combinado). Tras el resultado y siguiendo una política contingente se divide a los resultados según el riesgo en: grupo de alto riesgo con primer cribado $\geq 1/100$, grupo de riesgo intermedio con un resultado del primer cribado entre $1/101-1/1.000$ y grupo de bajo riesgo con un resultado del primer cribado > 1.000 . En los casos de grupo intermedio se evalúa un segundo paso de cribado que consiste en la evaluación entre las 11-13+6 semanas del hueso nasal (HN), ductus venoso (DV), regurgitación tricuspídea (RT). Se considera caso positivo en esta estrategia contingente los casos del grupo alto de riesgo ($\geq 1/100$) y los casos del grupo de riesgo intermedio que presenten una evaluación positiva de alguno de estos tres marcadores ecográficos secundarios de cromosomopatía.

Marcadores ecográficos secundarios

La valoración ecográfica de los marcadores ecográficos de segundo nivel: hueso nasal, ductus venoso y regurgitación tricuspídea es llevada a cabo en la unidad de medicina fetal del H. Valme con los mismos equipos empleados para realizar la ecografía morfológica de las 20 semanas y siguiendo las recomendaciones de la Fetal Medicine Foundation ⁽¹⁶⁸⁻¹⁷⁰⁾.

A) Hueso nasal (HN):

- Debe obtenerse un plano medio-sagital de la cabeza fetal, definido por la punta de la nariz, el paladar rectangular, el diencéfalo sonoluscente y la membrana nucal.
- El plano debe estar inclinado 45° respecto del eje medial del cráneo, con el feto enfrentando el transductor. El ángulo de insonación es fundamental porque si insonamos perpendicularmente al eje longitudinal del HN, no se ve, de modo que el transductor debe situarse paralelo a la nariz.

- La magnificación de la imagen debe ser suficiente para que en la pantalla sólo aparezcan la cabeza y el tórax fetales.
- La CRL debe estar entre 45 y 84 mm (idealmente entre 65-74 mm).

Se visualiza en este plano, en la nariz fetal, tres líneas ecogénicas, dos de ellas paralelas entre sí (“equal sign”). La línea superior representa la piel y la inferior, que es más gruesa y más ecogénica que la piel, corresponde al hueso nasal. Una tercera línea, casi en continuidad con la piel pero en un nivel más alto, es la punta de la nariz. El hueso se considera ausente si no se logra visualizar. La longitud del hueso no es relevante durante el primer trimestre de gestación.

A) Ductus venoso (DV):

La técnica correcta consiste en:

- Quiescencia fetal.
- Magnificación de la imagen de manera que sólo tórax y abdomen fetales ocupen la pantalla.
- Corte medio-sagital ventral del tronco fetal.
- Con Mapa Color visualizamos vena umbilical, DV y corazón; a continuación se introduce el Doppler pulsado con un volumen de muestra de 0,5-1 mm (para evitar contaminación de vasos adyacentes), sobre la zona de aliasing que corresponde al infundíbulo del DV y con un ángulo de insonación $<30^\circ$. El filtro debe tener baja frecuencia (50-70 Hz) para visualizar todo el espectro de la onda; la velocidad de barrido debe ser alta (2-3 cm/s) para permitir el estudio con detalle de su morfología.

La valoración de la onda en el primer trimestre es cualitativa; se considera normal si la onda A es positiva o ausente, y anormal si la onda A es reversa.

B) Regurgitación Tricuspídea (RT):

La técnica de valoración de la regurgitación tricuspídea requiere:

- Un corte de cuatro cámaras apical del corazón, cuando el feto esté lo suficientemente quieto.

- La ventana de Doppler pulsado situada a través de la válvula tricúspide, con un ángulo $<20^\circ$ y un volumen de muestra de 2-3 mm.

Para considerar la regurgitación positiva o patológica, ésta debe estar presente durante, al menos, la mitad de la sístole con una velocidad >60 cm/s (esto permite diferenciarla de una contaminación por el flujo del tracto de salida de la arteria pulmonar).

4.2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

TIPO DE ESTUDIO

Realizamos un estudio analítico observacional prospectivo.

TAMAÑO MUESTRAL

Para contrastar una disminución de la tasa de falsos positivos del 2% entre el test combinado y modelos contingentes (A, B, C y D), en una población de 19.440 son necesarios 822 embarazos sin patologías, asumiendo un error α del 5%, una potencia de la prueba $1-\beta$ del 80% y un porcentaje de pérdida del 10%. Este tamaño muestral sería suficiente para la estimación por intervalos de confianza al 95% de la diferencia de tasas de falsos positivos entre las pruebas diagnósticas, con un valor esperado de la diferencia de tasas del 2% y una precisión del 1%.

De forma análoga, para el análisis del crecimiento del 20% entre los valores de la sensibilidad entre el test combinado y modelos contingentes (A, B, C y D), serían necesarios 58 embarazos con patologías, asumiendo valores de α del 5%, una potencia de la prueba $1-\beta$ del 80% y un porcentaje de pérdida del 10%. Este tamaño muestral sería suficiente para la estimación por intervalos de confianza al 95% de la diferencia de sensibilidades entre las pruebas diagnósticas, con un valor esperado de la diferencia de sensibilidades del 20% y una precisión del 10%.

Estos tamaños muestrales permiten también la evaluación por separado de cada uno de los tests (sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos y negativos) mediante intervalos de confianza para proporciones al 95% de confianza.

El tamaño muestral fue determinado con el programa nQuery Advisor 7.0.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas o, si las distribuciones presentaban una acentuada asimetría, con medianas y percentiles (P_{25} y P_{75}), mientras que las variables cualitativas se describieron con frecuencias y porcentajes.

ANÁLISIS INFERENCIAL

Para la evaluación de los tests de cribado (test combinado y modelos contingentes) determinamos estimaciones puntuales y por intervalos de confianza al 95% de la sensibilidad, especificidad, proporción de falsos positivos, proporción de falsos negativos, así como los valores predictivos positivos y negativos y razones de verosimilitud para resultados positivos y negativos.

Para la comparación de la tasa de falsos positivos y la sensibilidad entre los tests, se utilizó el test de McNemar para la comparación de dos proporciones en muestras apareadas. Este resultado se complementó con los correspondientes intervalos de confianza al 95% de las diferencias de proporciones apareadas, que cuantificaron el decrecimiento en los valores de las tasas de falsos positivos y el crecimiento de los valores de la sensibilidad.

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 20 y con el programa de análisis estadístico G-STAT 2.0.

4.2.6 ANÁLISIS ECONÓMICO

En relación a la evaluación económica de los métodos de cribado, según el sistema de contabilidad de gestión hospitalaria COANh 2.011 del Servicio Andaluz de Salud ⁽¹⁷¹⁾, realizamos una comparación con la inclusión en los costes de:

- control ecográfico del primer trimestre con evaluación del CRL y TN
- marcadores bioquímicos (β -hCG y PAPP-A)
- gestión de resultados del test combinado
- evaluación ecográfica del segundo trimestre (sonograma genético modificado)
- realización de técnica invasiva
- cariotipo
- terminación voluntaria de la gestación

Anexo 4. Consentimiento informado del cribado de cromosomopatías.CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

Debe tener claro que:

- La decisión de someterse a una de estas pruebas preliminares y/u otras de diagnóstico prenatal que se pudieran derivar de ellas, debe ser tomada por la pareja, y en ultimo caso por la gestante, de forma totalmente personal, voluntaria y libre, siendo nosotros meros informadores.
- El resultado de estas pruebas analíticas y/o ecográficas, sólo informan sobre la mayor (por ejemplo 1 posibilidad de sdme. de De Down entre 200) o menor (por ejemplo 1 posibilidad entre 2.000) probabilidad de tener algunos de estos defectos. No dan seguridad, sino que simplemente nos pueden orientar sobre la mayor o menor conveniencia de someterse a otras pruebas de diagnóstico que sin ser seguras del todo, si que tienen una mayor fiabilidad como pueda ser la amniocentesis (de las cuales puede tener más información, si así lo desea).
- Un resultado de baja probabilidad de cromosomopatía en la prueba nunca asegura que el feto no tenga problemas, y un resultado de alta probabilidad no significa que el feto tenga el defecto.
- La confirmación (necesariamente por procedimiento invasivo como la amniocentesis) de una alteración fetal, como en el caso de una cromosomopatía como el S. de De Down, nos deja como únicas opciones el someterse a una interrupción voluntaria del embarazo (aborto) o seguir con la gestación sin mas.
- Algunos de estos defectos pueden sospecharse y/o diagnosticarse por otros medios como puede ser una ecografía, aunque a veces ello pueda ocurrir fuera del plazo legal para la interrupción de la gestación. El que en las ecografías de la gestación no se observe nada anormal, nunca asegura que el feto no vaya a tener algún problema.
- Cada pareja y cada gestante según su edad, antecedentes personales y antecedentes familiares tienen un riesgo propio de tener un feto con defecto, que en función de cada caso puede hacer más o menos indicadas estas pruebas.
- Hay defectos fetales que no se detectan con estas pruebas, por lo que su normalidad no implica que el feto no pueda estar afecto de ciertas alteraciones anatómicas (como malformaciones cardíacas, de extremidades...), genéticas (como hemofilia...) o de otra índole.

Habiendo sido informada, de las posibilidades y limitaciones de las pruebas, y teniendo ocasión de haber aclarado los aspectos que crea conveniente: Dña. _____.

_____, o en su defecto su representante Don/Dña _____.

Solicitud

solicita le sea practicado el diagnóstico prenatal de cromosomopatías.

.....,a....., de,de 20....

Fdo. gestante Fdo. d/dña

Denegación

No desea que le sea practicado el diagnóstico prenatal de cromosomopatías.

.....,a....., de,de 20....

Fdo. gestante Fdo. D/Dña

Anexo 5. Hoja informativa del cribado combinado del primer trimestre.CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS. HOJA INFORMATIVA

Se encuentra usted al inicio de su embarazo. Como ya sabe, existen algunas alteraciones congénitas debidas a defectos cromosómicos, en las que falta o sobra de forma parcial o total alguno de los cromosomas de sus células y esto puede conllevar un grave defecto físico y/o mental. Una de las más frecuentes es el síndrome de De Down, que se presenta con mayor frecuencia en mujeres mayores de 38 años. Sin embargo, dos de cada tres niños con síndrome de De Down nace de madres menores de 38 años, y, además, existen otras alteraciones de los cromosomas que no están tan íntimamente asociadas a la edad materna.

Actualmente pueden realizarse pruebas no diagnósticas tan pronto como entre el segundo y tercer mes del embarazo (10-14 semanas) cuyo resultado nos orientará a pensar si existe o no una cromosomopatía, es decir, una alteración en los cromosomas de su hijo. El objetivo final es conocer la integridad genética de su hijo y, de no existir ésta, permitirle a usted acogerse a la Ley de la Interrupción Voluntaria del Embarazo.

Estas pruebas no suponen ningún riesgo, y consisten en una extracción de sangre materna (entre las 9-11 semanas de gestación) y una ecografía (entre las 11-13 semanas de gestación).

Los resultados de este cribado de cromosomopatías no son definitivos, sino puramente orientativos. Se ofrecen en forma de cifras, exponiéndosele a usted un índice de riesgo, un número, que puede ser mayor o menor al riesgo que, de forma natural se tiene por la edad materna, de tener un niño con una anomalía cromosómica. Un informe de un riesgo de 1/1352 para sdme. de De Down, quiere decir de cada 1352 partos en esa situación 1 tendría el niño afecto.

Se considera que es positiva la prueba cuando el riesgo estimado en dicho análisis es igual o inferior a. 1 en 270 embarazos. En ese caso se le informará de la posibilidad de confirmar el diagnóstico mediante una segunda prueba (amniocentesis y/o biopsia corial), estas sí invasivas y con cierto riesgo para el embarazo. La decisión de realizar o no esta confirmación diagnóstica seguirá siendo de usted. Estas pruebas se realizan de forma voluntaria y siempre podrá usted rehusarlas.


Teóricamente, existe aproximadamente un 5% de probabilidades de que, siendo la prueba positiva, el feto sea cromosómicamente normal. También hay aproximadamente un 10-30% de posibilidades de que, siendo la prueba negativa, el feto sea cromosómicamente anormal.

Además hay aproximadamente un 05-1.5% de posibilidades de que el embarazo se interrumpa como consecuencia de la prueba definitiva (biopsia corial o amniocentesis). Además de otros riesgos asociados como son la inmunización Rh en casos de madres Rh negativas, la rotura o infección de la bolsa amniótica, etc.

Se aconseja la realización de este estudio orientativo de cromosomopatías a todas las gestantes, incluidas aquellas de más de 38 años, por ser inocuo para la gestación y muy informativa. En caso de gestantes de 38 o más años esta prueba es más orientativa de la probabilidad de tener un niño con problemas cromosómicos que la única valoración de la edad materna. Así si es usted igual o mayor de 38 años puede optar libremente por realizarse el estudio de cribado de cromosomopatías o una prueba invasiva (biopsia corial o amniocentesis).

Estos son, a grandes rasgos, los datos más importantes que debe usted conocer. Consulte con su matrona o médico cualquier duda respecto a esta información.

Anexo 6. Hoja de recogida de datos del cribado combinado del primer trimestre (triplicado).

 Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Área Hospitalaria de Valme
Ctra. Sevilla-Cádiz, Km. 548 - 41014 SEVILLA
Telf.: 955 015 271 Fax: 955 015 250

Unidad de Diagnóstico Prenatal

Solicitud de cribado de trisomías 21 y 18 en el Primer trimestre de embarazo

Datos de la paciente

Nombre: Apellido 1º: Apellido 2º:
Nº. Historia Clínica:
Fecha de Nacimiento: Teléfono: Raza:

Datos de la gestación

Fecha de la última regla: Peso (Kilos):
Fumadora: Diabetes: F.I.V.: Gemelos:
Fecha Toma de muestras:

Datos ecográficos

Fecha de la ecografía: Edad gestacional:
CRL1: TN1: Ecografista:
CRL2: TN2:


Médico solicitante: Enfermera/Matrona solicitante:
Centro sanitario solicitante:
Observaciones de interés:
Resultados bioquímicos: PAPP: HCG: Ecografista:

SOLICITUD DE CRIBADO 2º TRIMESTRE DE EMBARAZO:

PEGAR AQUÍ ETIQUETA DE PETICIÓN

IMPORTANTE: es imprescindible para poder emitir un informe sobre el riesgo de su paciente, disponer de todos los datos solicitados, pues el programa para el cálculo del riesgo los necesita. Es responsabilidad del solicitante la veracidad de los datos aportados.
No se admiten muestras bioquímicas de pacientes de menos de 8 semanas de gestación, ni de más de 13. Los CRL de las pacientes deben estar entre 38 y 84mm, que corresponden de 10.5 a 14.2 semanas.

ECOGRAFÍA

 Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Área Hospitalaria de Valme
Ctra. Sevilla-Cádiz, Km. 548 - 41014 SEVILLA
Telf.: 955 015 271 Fax: 955 015 250

Unidad de Diagnóstico Prenatal

Solicitud de cribado de trisomías 21 y 18 en el Primer trimestre de embarazo

Datos de la paciente

Nombre: Apellido 1º: Apellido 2º:
Nº. Historia Clínica:
Fecha de Nacimiento: Teléfono: Raza:

Datos de la gestación

Fecha de la última regla: Peso (Kilos):
Fumadora: Diabetes: F.I.V.: Gemelos:
Fecha Toma de muestras:

Datos ecográficos

Fecha de la ecografía: Edad gestacional:
CRL1: TN1: Ecografista:
CRL2: TN2:


Médico solicitante: Enfermera/Matrona solicitante:
Centro sanitario solicitante:
Observaciones de interés:
Resultados bioquímicos: PAPP: HCG: Ecografista:

SOLICITUD DE CRIBADO 2º TRIMESTRE DE EMBARAZO:

PEGAR AQUÍ ETIQUETA DE PETICIÓN

IMPORTANTE: es imprescindible para poder emitir un informe sobre el riesgo de su paciente, disponer de todos los datos solicitados, pues el programa para el cálculo del riesgo los necesita. Es responsabilidad del solicitante la veracidad de los datos aportados.
No se admiten muestras bioquímicas de pacientes de menos de 8 semanas de gestación, ni de más de 13. Los CRL de las pacientes deben estar entre 38 y 84mm, que corresponden de 10.5 a 14.2 semanas.

LABORATORIO

 Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Área Hospitalaria de Valme
Ctra. Sevilla-Cádiz, Km. 548 - 41014 SEVILLA
Telf.: 955 015 271 Fax: 955 015 250

Unidad de Diagnóstico Prenatal

Solicitud de cribado de trisomías 21 y 18 en el Primer trimestre de embarazo

Datos de la paciente

Nombre: Apellido 1º: Apellido 2º:
Nº. Historia Clínica:
Fecha de Nacimiento: Teléfono: Raza:

Datos de la gestación

Fecha de la última regla: Peso (Kilos):
Fumadora: Diabetes: F.I.V.: Gemelos:
Fecha Toma de muestras:

Datos ecográficos

Fecha de la ecografía: Edad gestacional:
CRL1: TN1: Ecografista:
CRL2: TN2:

Médico solicitante: Enfermera/Matrona solicitante:
Centro sanitario solicitante:
Observaciones de interés:
Resultados bioquímicos: PAPP: HCG: Ecografista:

SOLICITUD DE CRIBADO 2º TRIMESTRE DE EMBARAZO:

PEGAR AQUÍ ETIQUETA DE PETICIÓN

IMPORTANTE: es imprescindible para poder emitir un informe sobre el riesgo de su paciente, disponer de todos los datos solicitados, pues el programa para el cálculo del riesgo los necesita. Es responsabilidad del solicitante la veracidad de los datos aportados.
No se admiten muestras bioquímicas de pacientes de menos de 8 semanas de gestación, ni de más de 13. Los CRL de las pacientes deben estar entre 38 y 84mm, que corresponden de 10.5 a 14.2 semanas.

UNIDAD PETICIONARIA

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS PERINATALES

El Área Sur de Sevilla comprende los municipios de: Alcalá de Guadaíra, Dos Hermanas, El Arahál, Lebrija, Los Palacios y Villafranca, Morón de la Frontera, El Viso del Alcor y Mairena del Alcor. Se compone de un total de 385.382 habitantes (datos del censo municipal del año 2.011), con un número de ingresos hospitalarios en embarazo, parto y puerperio superior a 5.000 pacientes y una media de 3.500 partos anuales.

Hemos analizado los datos correspondientes a las gestantes con cribado de cromosopatías realizados durante el periodo de tiempo comprendido entre Julio del año 2.005 y Diciembre del año 2.011. Durante este tiempo ha habido un total de 23.381 gestaciones con 23.657 neonatos. En la **tabla 22** se exponen los datos globales referentes a las gestaciones acontecidas en este periodo de tiempo en nuestro centro hospitalario.

Tabla 22. Resultados obstétricos en el Hospital Universitario de Valme entre Julio del 2.005 a Diciembre de 2.011.

Número de Gestaciones	23.381
Número de Gestaciones Gemelares	549 (2,35%)
Edad Media de las Gestantes	30,03 +/- 5,3(14-47)
Edad Gestacional Media al Parto	38,97 +/-1,6 (24-42)
Tasa de Parto Prematuro:	
a) <37 semanas	a) 7,1%
b) <32 semanas)	b) 1,2%
Tasa de Cesárea	19,8%
Tasa de recién nacidos con peso \leq 2.500g	7,4%
Tasa de recién nacidos con peso \leq 1.000g	0,34%
Número de recién nacidos vivos	23.657
Número de recién nacidos muertos	91
Número de interrupción voluntaria del embarazo	177

De las 23.381 gestaciones ocurridas, 22.832 (97,65%) han sido gestaciones únicas y 549 (2,35%) han sido gestaciones múltiples. En cuanto a la vía de finalización del parto, el 55,6% se realizó de forma eutócica, el 24,6% fue vaginal operatorio y el porcentaje de cesáreas fue de 19,8%.

La edad media de las gestantes ha sido de 30 años. Se ha observado un 16,8% de mujeres con edad igual o mayor de 35 años, un 5,4% mayor o igual a 38 años y un 1,8% de mujeres mayores de 40 años.

La edad gestacional media al parto es de 38,97 semanas. El 85% de las gestaciones finalizan entre las 37 y 42 semanas, y el 15% antes de las 37 semanas (pretérmino). La estratificación de recién nacidos según la edad gestacional al parto es la siguiente:

- Finalización <28 semanas: 0,4%.
- Finalización entre 28 y 31+6 semanas: 0,8%.
- Finalización entre 32 y 33+6 semanas: 1,5%.
- Finalización entre 34 y 36+6 semanas: 12,3%.
- Finalización a partir de semana 37: 85%.

De los datos de los recién nacidos destacamos los siguientes: el 92,6% de los neonatos tenían un peso superior a los 2.500 gr y el 7,4% tenían un peso inferior o igual a dicha cifra. El 0,34% eran recién nacidos con muy bajo peso, es decir, por debajo de los 1.000grs.

5.2 PREVALENCIA DE DEFECTOS CONGÉNITOS. DETECCIÓN DE MALFORMACIONES ESTRUCTURALES

Del total de 23.381 gestaciones, 545 (2,33%) presentaban algún tipo de defecto congénito (malformación estructural y/o cromosomopatía). Si tenemos en cuenta el número total de fetos (n= 23.925), la prevalencia es de 2,27% para el mismo número de casos. Hubo 177 casos de interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) (78 por malformación estructural y 99 por cromosomopatías).

El total de recién nacidos vivos fue de 23.657 y la prevalencia de defectos congénitos en este grupo es del 1,55% (368 casos).

Se han contabilizado 110 casos de cromosomopatías, lo que supone el 20,18% de los defectos congénitos y su prevalencia es de 0,47%.

La prevalencia de malformación estructural es de 1,86% (435 casos). Como ya hemos comentado, del número total de IVE durante este período (177), 78 han sido por malformación estructural, lo que supone un 44% de las mismas. La prevalencia de las malformaciones estructurales en el total de recién nacidos es de 1,50% (357 casos). Si tenemos en cuenta el número total de fetos (n: 23.925), la prevalencia es del 1,49% para el mismo número de casos.

Durante este periodo, del total de 23.381 gestaciones, en el 0,27% de los casos no ha sido posible la realización de la ecografía morfológica; y en el 3,3% de las gestantes ha sido necesaria la repetición de la ecografía con posterioridad por no haber sido efectuado el estudio morfológico completo en la semana 20.

El número de malformaciones estructurales que hemos diagnosticado prenatalmente, es decir, la sensibilidad de la ecografía para la detección de defectos congénitos es de 79,77%. En la **tabla 23** vemos reflejada la tasa de diagnóstico o de casos

verdaderos positivos (sensibilidad), la tasa de falsos negativos (aquellos fetos portadores de alguna malformación y que no hemos diagnosticado por ecografía en periodo prenatal) y la tasa de falsos positivos (entendida estadísticamente como aquellos fetos sanos que detectamos como enfermos, del total de la población sana).

Tabla 23. Sensibilidad, tasa de falsos negativos y tasa de falsos positivos de la ecografía para la detección de malformaciones estructurales.

Nº total Malformaciones Estructurales	TASA V+ (total fetos afectados)	TASA F- (total fetos afectados)	FALSOS+ (total población sana)
435	347 (79,77%)	88 (20,23%)	6 (0,13%)

5.3 PREVALENCIA DE CROMOSOMOPATÍAS. TEST COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE. DOBLE TEST

Durante el periodo de estudio, la prevalencia de cromosomopatías en nuestra población de gestantes es de 0,47% (110 casos en total). Si tenemos en cuenta que el 90% de estos casos son gestaciones interrumpidas, la prevalencia de cromosomopatías en recién nacidos es de un 0,046%. La cromosomopatía más frecuente es el Síndrome de Down (T-21), que supone un 64,5% del total de las mismas (71 casos). En la **tabla 24** se recoge la distribución de las cromosomopatías en el periodo de estudio. Del total de cromosomopatías 109 casos aparecieron en gestaciones simples y hubo un solo caso de trisomía 18 en una gestación gemelar.

Tabla 24. Distribución de las cromosomopatías en el periodo de estudio.

Tipo de cromosomopatía	Número/Total (%)
T-21	71/110 (64,5%)
T-18	16/110 (14,5%)
T-13	9/110 (8,1%)
45X0	11/110 (10%)
Triploidía	3/110 (2,7%)
Total	110/110 (100%)

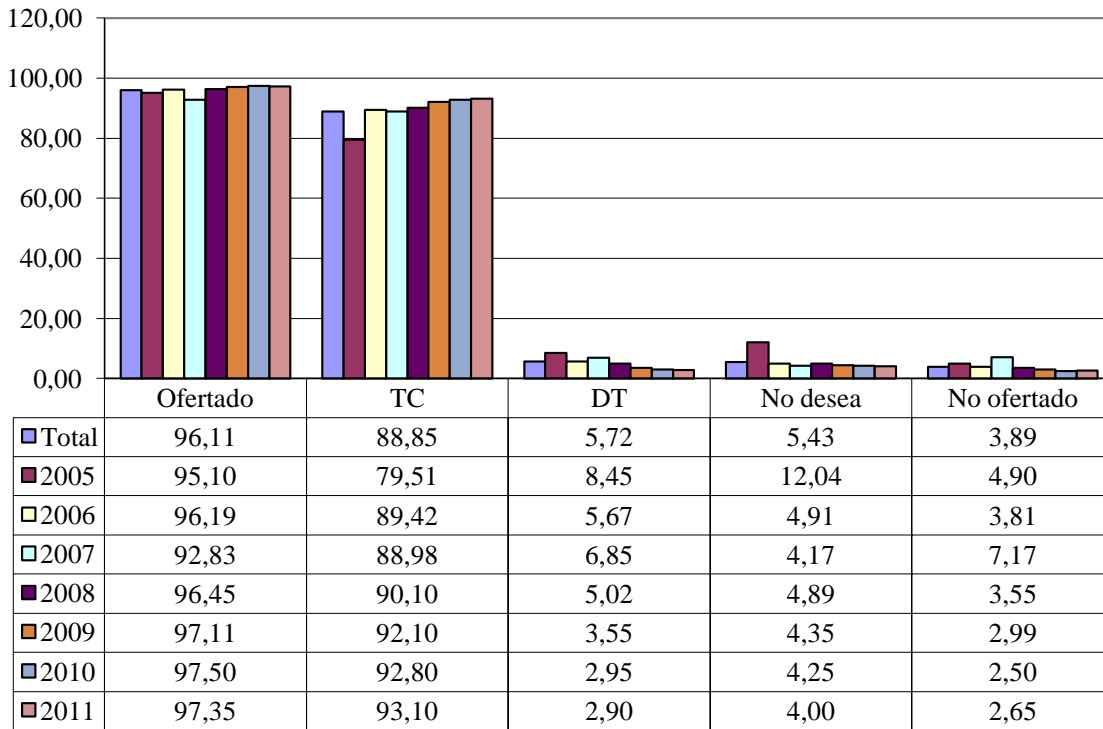
El periodo de prueba previo a la implantación del cribado de cromosomopatías va de Enero a Junio del 2.005. En este semestre se realizaron 619 test combinados (TC), con una tasa de falsos positivos (TFP) del 11,92% y sin ningún caso de T-21, ni diagnosticado prenatalmente ni al nacimiento.

En el periodo de estudio, se ha ofertado el cribado de cromosomopatías a 22.471 gestantes, es decir, el 96,11% de la población; y no ha sido ofrecido al 3,89% restante. Del total de la población cribada, se ha realizado un TC en el 88,85% de los casos (19.965 pacientes) y un doble test (DT) en el 5,72% (1.285 casos). El 5,43% de las gestantes (1.220 casos) han revocado el consentimiento informado para la realización del cribado de cromosomopatías (**tabla 25**).

De las 110 cromosomopatías, 2 casos de T-21 se incluyen en el grupo de gestantes que revocaron el cribado de cromosomopatías, 3 casos de T-21 y 1 caso de trisomía 13 (T-13) se incluyen en el grupo de cribado bioquímico del segundo trimestre. En el grupo de TC se incluyen 66 casos de T-21, 16 casos de trisomía 18 (T-18) (1 caso en una gestación gemelar), 8 casos de T-13, 11 casos de síndrome de Turner y 3 casos de triploidía. En la **tabla 26** se realiza una descripción de la distribución de gestantes según el cribado de cromosomopatías ofertado.

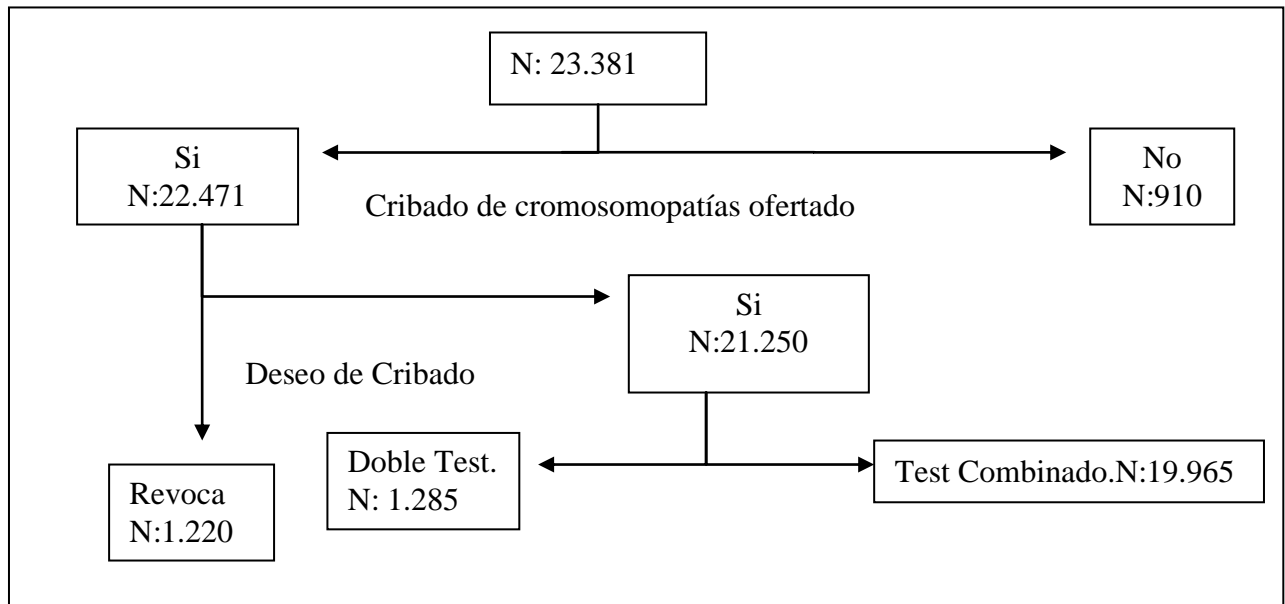
El TC se realiza de forma consecutiva con una edad gestacional media en la extracción bioquímica a las 9 semanas y en la valoración de la TN a las 12 semanas con un CRL medio de 52 mm. En un 1,6% de los casos ha sido necesaria la reevaluación ecográfica de la TN por imposibilidad técnica en la primera visita. Se observa que la valoración media de la TN a todas las edades gestacionales es de 0,91 MoM por debajo de la media que aporta el programa Prisca (**gráfica 7**).

Tabla 25. Tasa de Cobertura del Cribado de Cromosopatías en %.



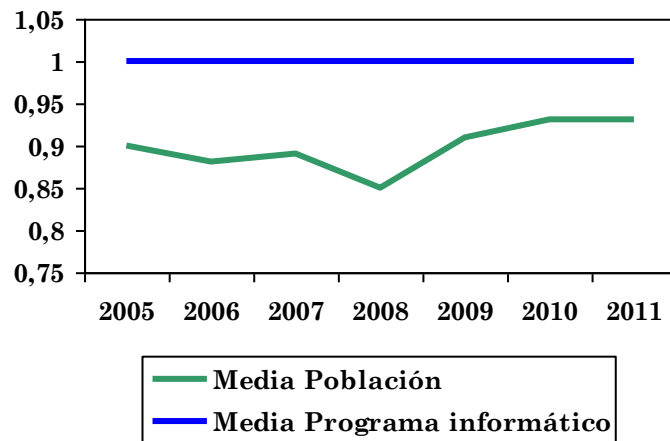
*TC: test combinado; DT: doble test.

Tabla 26. Distribución del cribado de cromosopatías en el grupo de estudio. (N:23.381).



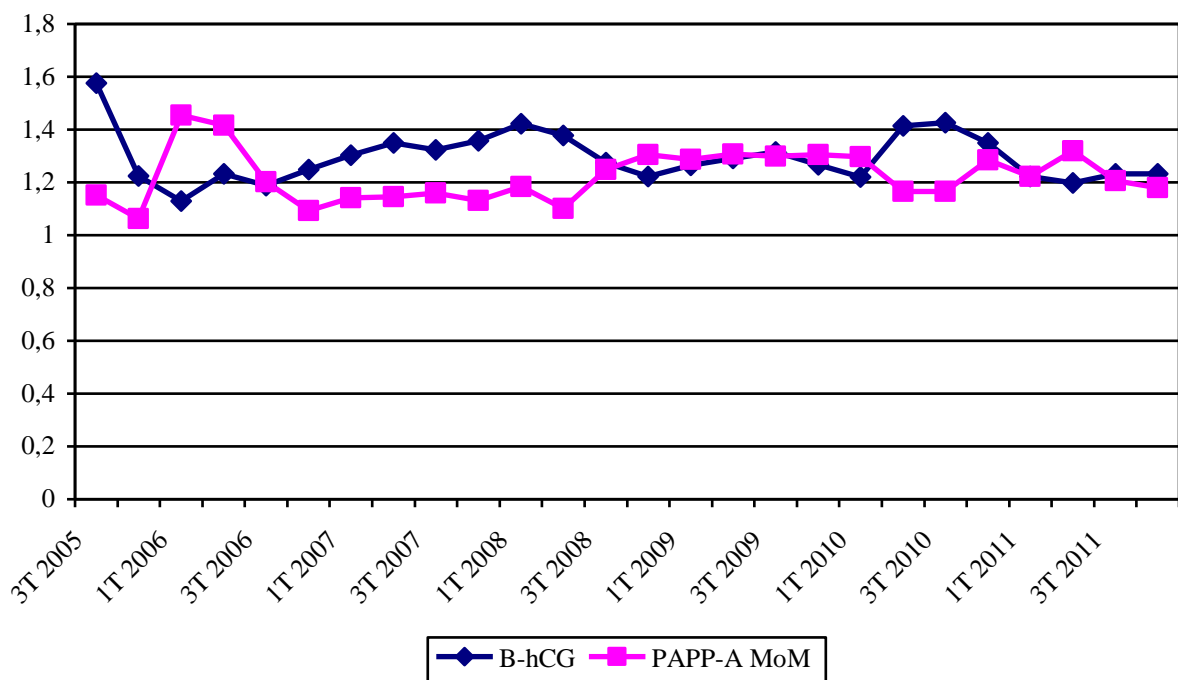
	No deseo de cribado de cromosopatías	Doble Test	Test combinado	cribado de cromosopatías no ofertado
Nº de casos totales	1.220	1.285	19.965	910
Nº de gestaciones gemelares	50	41	450	3
Nº de casos perdidos	4	6	51	2
Nº de cromosopatías	2	4	104	0
Nº de cromosopatías en gestaciones gemelares	0	0	1	0

Gráfica 7. Media (MoM) de la TN durante el período de estudio.

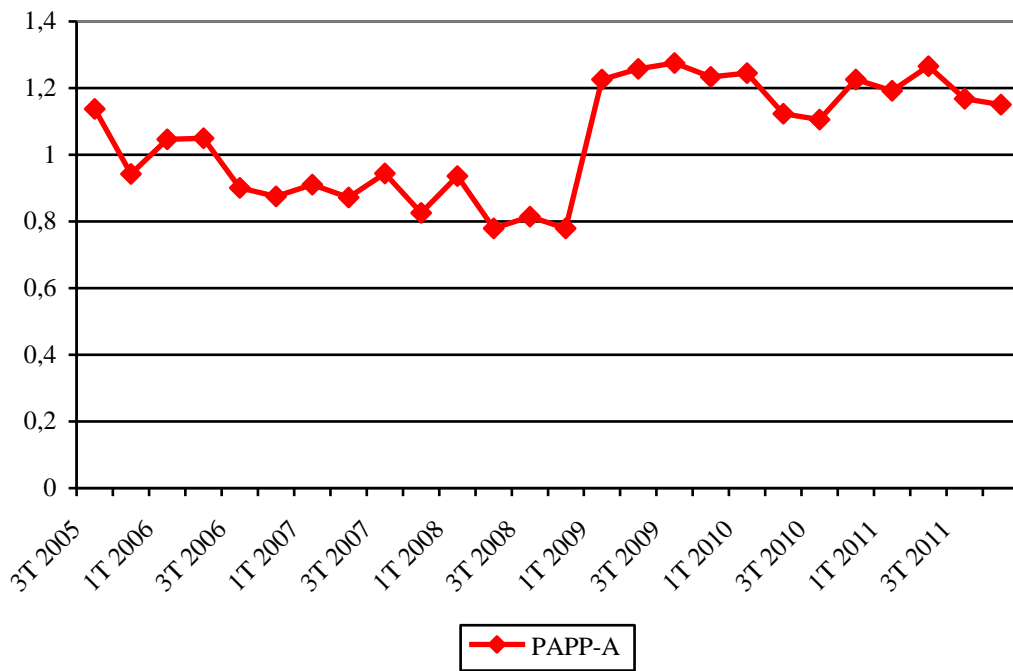


En cuanto a los valores de los marcadores bioquímicos, en las siguientes gráficas se ven reflejadas las medias de la β -hCG y las de la PAPP-A corregidas a sus MoM (**gráfica 8**), las medias sin corregir (**gráfica 9 y 10**) en los distintos trimestres del periodo de estudio, y las curvas de regresión de las medianas de ambos marcadores bioquímicos (**gráfica 11 y 12**).

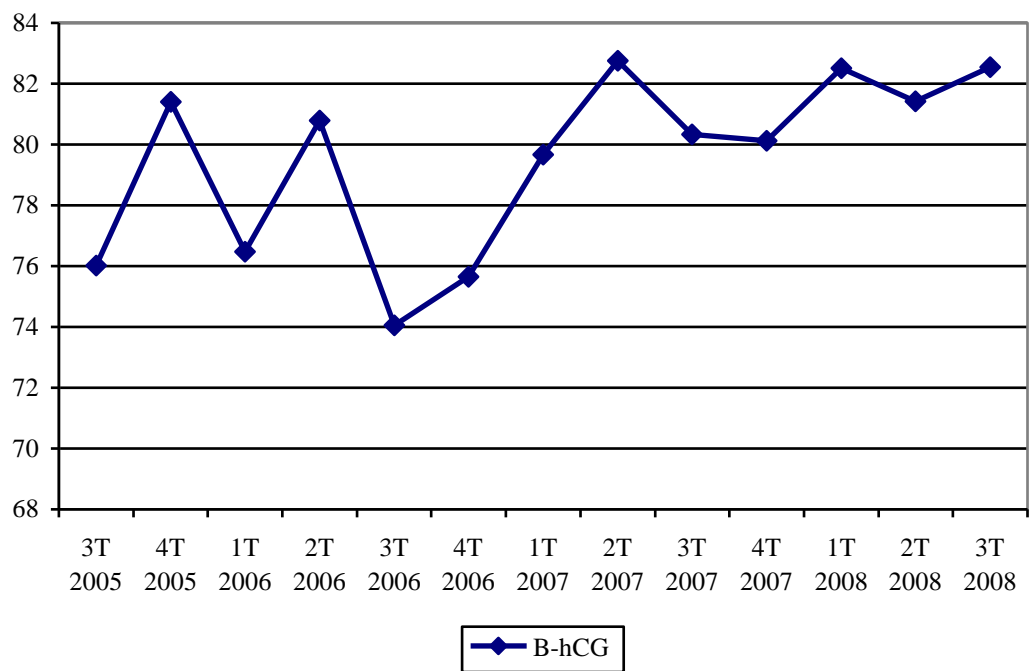
Gráfica 8. Medias de la fracción β -hCG y de la PAPP-A corregidas a MoM.



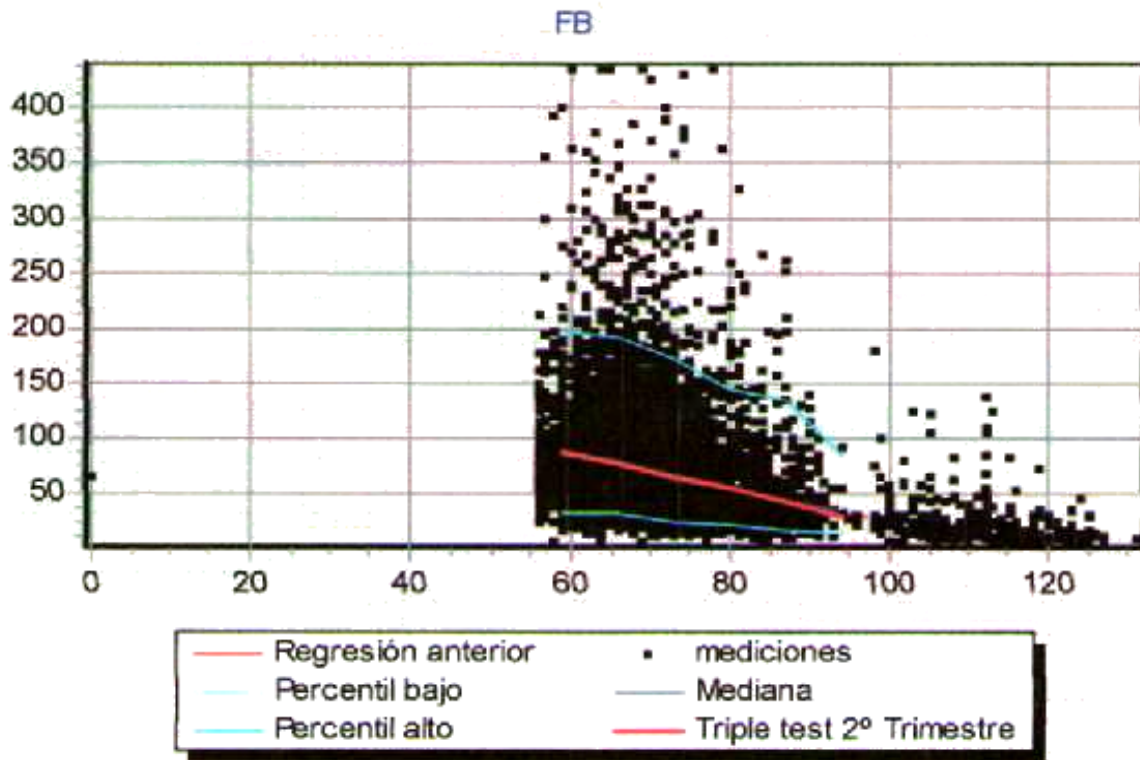
Gráfica 9. Medias de la PAPP-A.



Gráfica 10. Medias de la fracción β -hCG.

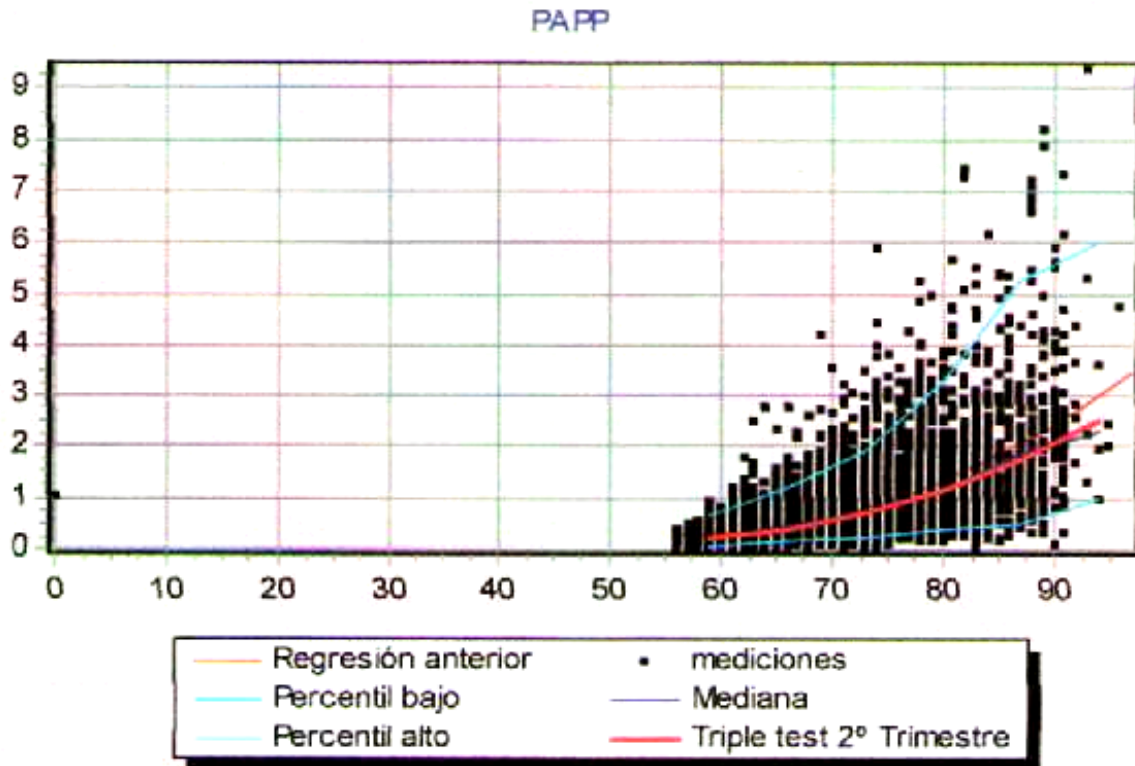


Gráfica 11. Curva de regresión de las medianas de la fracción β -hCG.



SEMANA	REGRESION	5%	MEDIANA	95%	#	MoM
8	85,83	30,39	83,20	198,10	660	1,03
9	75,40	30,76	77,80	191,40	1947	0,97
10	64,40	23,60	62,30	173,00	1814	1,03
11	52,85	20,38	53,80	145,15	778	0,98
12	40,73	16,04	40,50	133,80	323	1,01
13	28,06	14,20	32,60	83,58	45	0,86

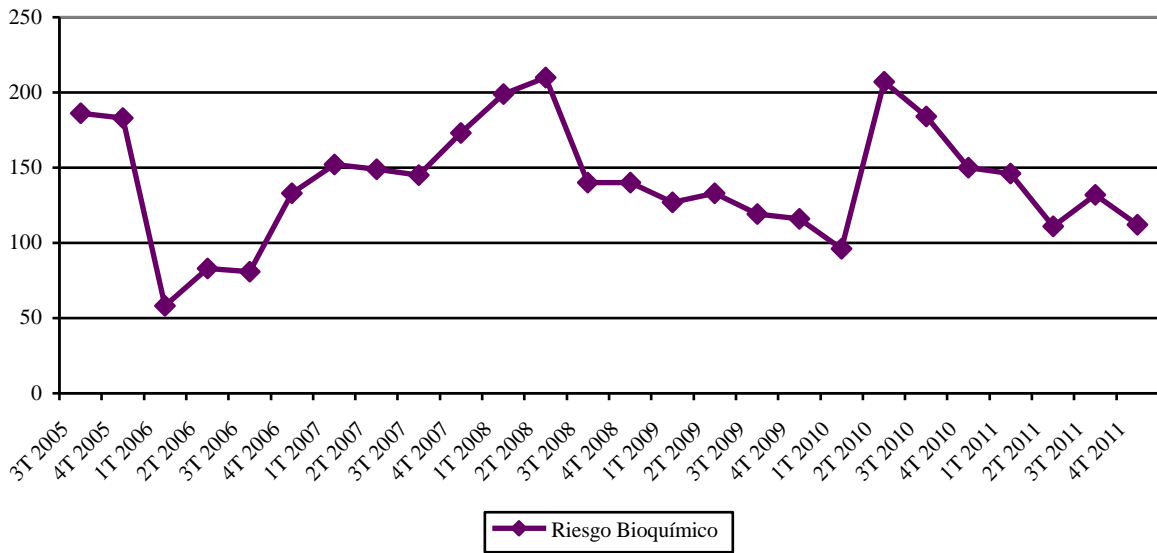
Gráfica 12. Curva de regresión de las medianas de la PAPP-A.



SEMANA	REGRESION	5%	MEDIANA	95%	#	MoM
8	0,24	0,07	0,21	0,66	660	1,12
9	0,40	0,15	0,42	1,19	1947	0,94
10	0,71	0,24	0,69	1,92	1814	1,02
11	1,16	0,39	1,13	3,29	778	1,03
12	1,76	0,52	1,86	5,24	323	0,95
13	2,50	0,96	2,28	6,04	44	1,10

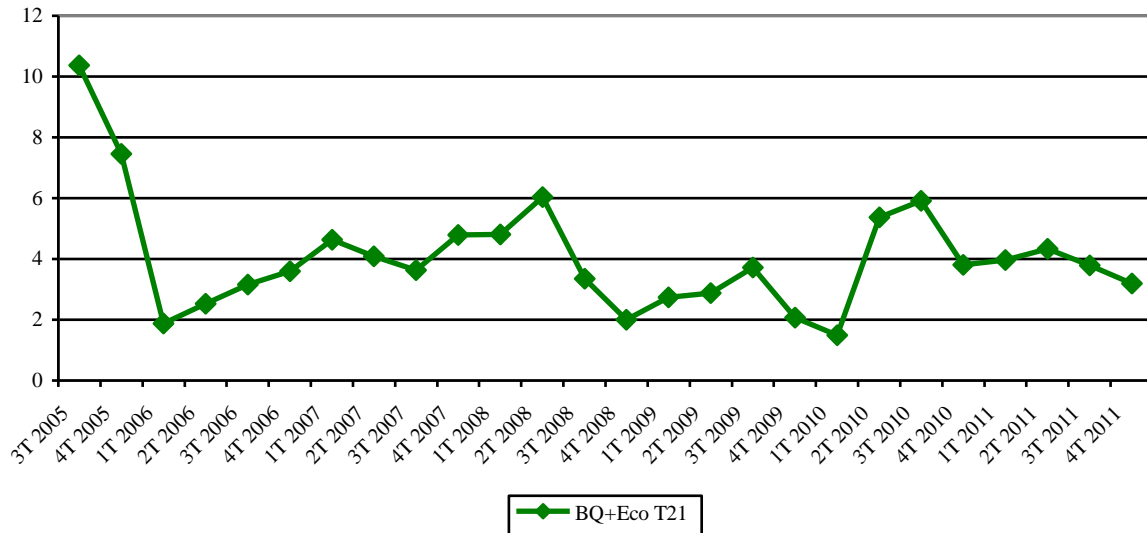
Teniendo en cuenta sólo el valor del cribado bioquímico (β -hCG y PAPP-A) los resultados positivos del mismo para la trisomía 21 han tenido la siguiente distribución por trimestres (**gráfica 13**).

Gráfica 13. Distribución por trimestres de los resultados positivos del cribado bioquímico para trisomía 21.



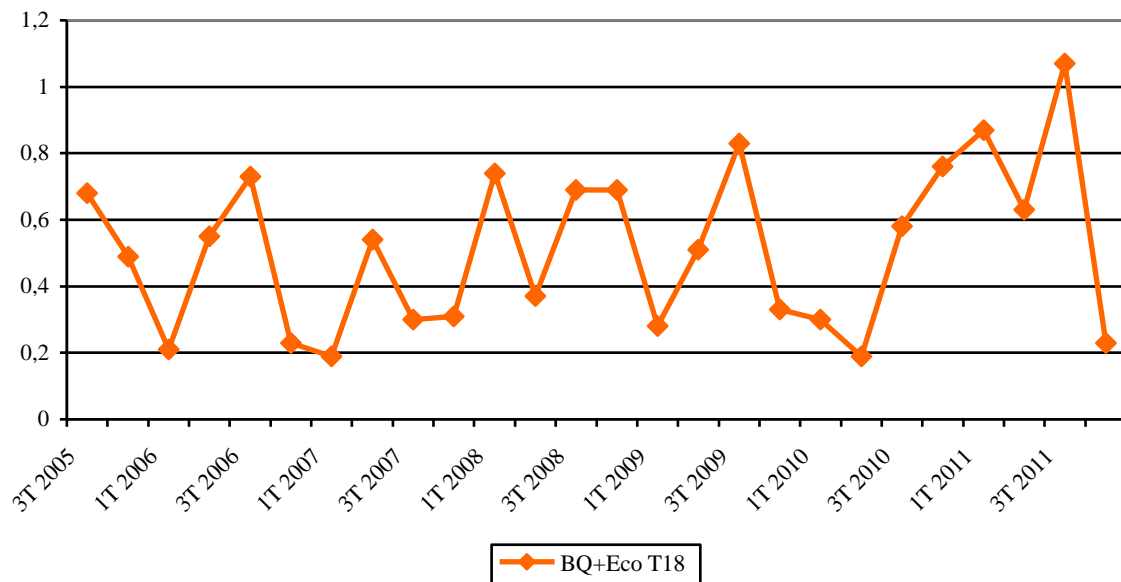
Combinando los datos ecográficos y bioquímicos, la distribución de los resultados positivos para trisomía 21 por trimestres del período de estudio se refleja en la **gráfica 14**.

Gráfica 14. Distribución por trimestres de los resultados positivos de la combinación de los datos ecográficos con los bioquímicos para la trisomía 21 (%).



Para la trisomía 18, los resultados positivos combinando datos ecográficos y bioquímicos tienen la distribución por trimestres que se representa en la **gráfica 15**.

Gráfica 15. Distribución por trimestres de los resultados positivos de la combinación de los datos ecográficos con los bioquímicos para la trisomía 18 (%).

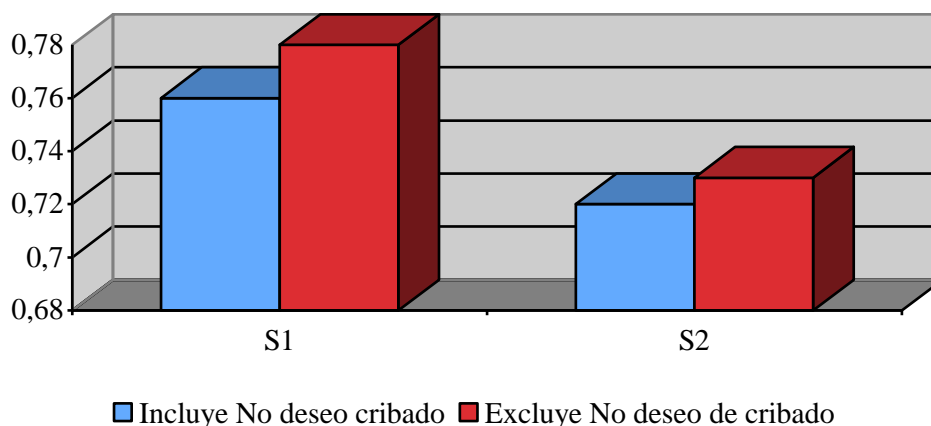


Durante el periodo de estudio se han observado 110 cromosomopatías de las cuales se han diagnosticado prenatalmente con el test combinado o con el doble test 79 casos.

En la **tabla 27 y 28** se expone de forma resumida y ampliada los datos del cribado de los casos de trisomía 21. En la **tabla 29 y 30** se expone de forma resumida y ampliada los datos del cribado de las cromosomopatías diferentes a la trisomía 21. En la **tabla 31 y 32** se presentan de forma resumida los casos de trisomía 21 diagnosticados y no diagnosticados por el cribado de cromosomopatías (TC y DT). En la **tabla 33 y 34** se presentan de forma resumida los casos cromosomopatías diferentes a la trisomía 21 diagnosticados y no diagnosticados por el cribado de cromosomopatías (TC y DT).

El test combinado para trisomía 21, ha obtenido una sensibilidad del 78,3% (54/69) para la trisomía 21 y del 73% (79/108), para todas las cromosomopatías. Si se incluyen 2 casos de cromosomopatías (T-21) que se dieron en gestantes que no desearon cribado, la tasa de diagnóstico para T-21 es del 76% (54/71) y para todas las cromosomopatías del 72% (79/110). En la **gráfica 16** se resumen las tasas de diagnóstico del test combinado, para trisomía 21 y cromosomopatías en general.

Grafica 16. Resumen de las tasas de diagnóstico de TC para trisomía 21 y cromosomopatías en general.

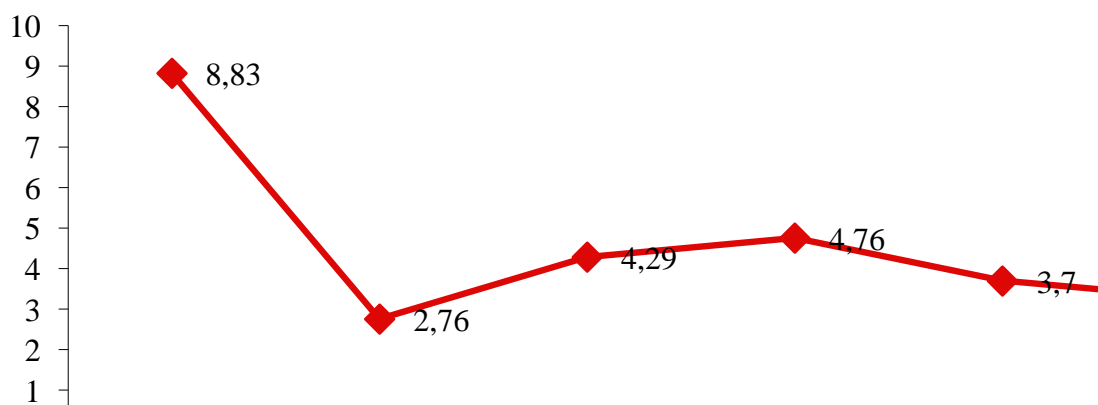


S1: Sensibilidad del TC para T-21.

S2: Sensibilidad del TC para todas las cromosomopatías.

La tasa media de falsos positivos del test combinado en el periodo de estudio es de un 3,9% (779/19.965). Desde Julio de 2.005 hasta Diciembre del 2.005 la TFP media fue del 8,83%, para pasar durante el 2.006 a un 2,76%, en 2.007 a un 4,29%, en el 2.008 a un 4,76 % y en los años 2.009 y 2.010 la tasa de falsos positivos es de un 3,70% y 3,25% respectivamente (**gráfica 17**).

Gráfica 17. Evolución de las medias anuales de Tasa de F+ del test combinado.



En cuanto al doble test, durante el período de estudio la media de los cribados de este tipo realizados es de 5,72% (1.285 casos). En aquellas gestantes en las que se ha aplicado el DT, se han observado 4 casos de cromosopatía, de los cuales solo se ha diagnosticado por este método de cribado 1 caso. El DT ha presentado para trisomía 21 una sensibilidad del 33,3% y para todas las cromosopatías de 25%.

La tasa de falsos positivos para el DT ha sido del 14,6% (188) y ha seguido la evolución que se muestra en la **gráfica 18**.

Gráfica 18. Evolución de la tasa (%) de FP del doble test por trimestres.

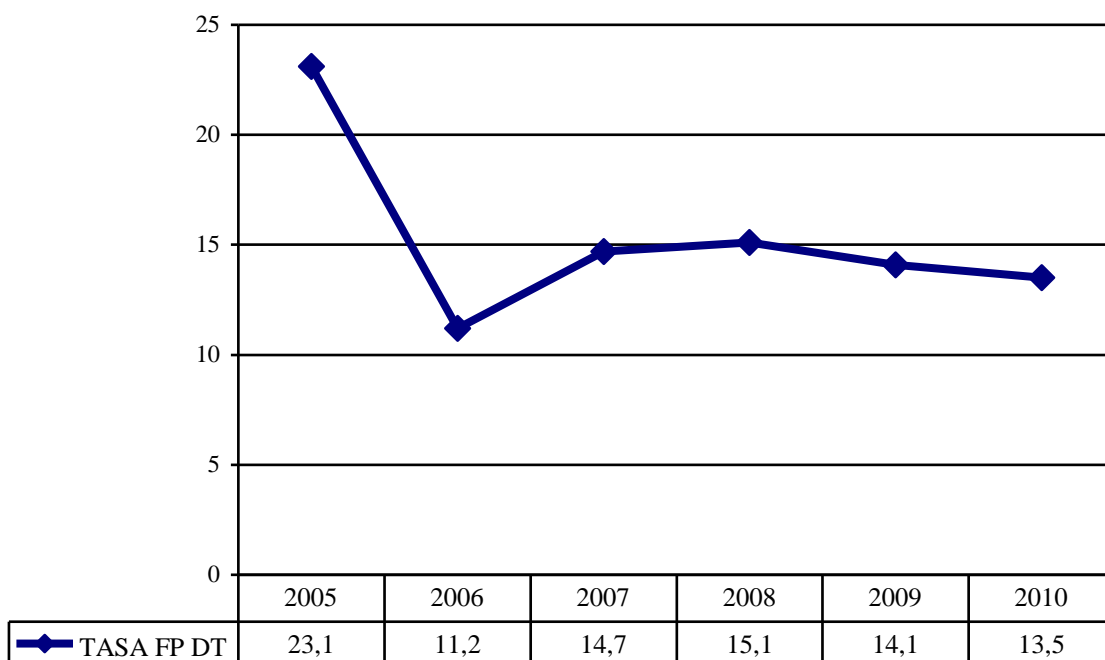


Tabla 27. Casos de Trisomía 21. Resumida.

NºID	Edad (años)	TN (mm)	Riesgo Test Combinado (1:)	Riesgo Doble Test (1:)	Evolución	Observación	EG*. Diagnóstico ecográfico
1	41	3,5	50		IVE*		
2	38	1,0	131		IVE	CIV*	16
3	33	1,1	50		IVE		
4	32	1,2	142		IVE	Ventriculomegalia	16
5	39	2,6	113		IVE		
6	27	4,4	50		IVE	Prune Belly	15
7	19	2,4	214		IVE	Hidrops fetal	15
8	42	1,5	362		IVE	Canal AV*	19
9	37	3,1	50		IVE		
10	33	1,9	109		IVE	Ventriculomegalia	16
11	33	3,3	50		IVE		
12	39	6,0	50		IVE	Canal AV+Higroma quístico	13
13	19	3,0	50		IVE		
14	35	1,6	50		IVE		
15	43	2,6	50		IVE		
16	17	3,5	50		IVE		
17	41	2,0	50		IVE	Canal AV	16
18	37	0,8	2405		IVE	CIV+ventriculomegalia cerebral	20
19	30	1,3	347		IVE	Canal AV	19
20	35	3,2	50		IVE		
21	35	1,1	50		IVE		
22	36	2,2	50		IVE	CIV amplia+edema generalizado	15
23	36	2,7	50		IVE		
24	32	0,8	2001		IVE	Canal AV+ dilatacion pielocalicial bilateral	21
25	29			168	IVE		
26	42	3,2	50		IVE	Cardiopatía compleja (DT+/-Truncus)*	16
27	35	2,6	50		IVE	Leve edema craneal+ FOCI en VD y VI*	15
28	33	4,7	50		IVE		
29	36	2,3	50		IVE		
30	31	1,7	252		IVE		
31	34	1,0	1304		IVE	CIV	20
32	37	1,8	50		IVE		
33	44	1,9	50		IVE		
34	39	1,8	52		IVE		
35	34	4,1	50		IVE		
36	24	3,5	1642		Normal a los 6 meses	Canal AV + VIH*	18

RESULTADOS

37	38	1,8	50		IVE		
38	40	1,5	50		IVE		
39	36	1,5	55		IVE		
40	37	1,4	50		IVE	TGV* + hipoplasia pulmonar	20
41	32	6,0	50		IVE		
42	40	1,3	50		IVE		
43	31	1,4	522		Normal a los 6 meses		
44	34	1,3	788		Normal a los 6 meses		
45	29	1,4	875		Normal a los 6 meses	Pies Zambos+CIA*	
46	17	1,6	50		IVE		
47	33	0,8	222		IVE		
48	38	1,2	60		Normal a los 6 meses	Coartación Aórtica	20
49	30	6,0	50		IVE		
50	30	2,3	50		IVE		
51	37	2,1	50		IVE		
52	41	1,5	50		IVE	Canal AV + malposición de pies	16
53	28	1,3	984		IVE	Arco Aórtico derecho	20
54	38	3,1	50		IVE		
55	42	3,5	50		IVE	Canal AV	18
56	33	2,3	191		IVE	Canal AV	16
57	36	6,0	50		IVE		
58	34	4,5	50		IVE		
59	37	1,28	50		IVE		
60	34	1,6	80		IVE		
61	41	2,0	50		IVE		
62	33	1,9	95		IVE		
63	33	0,8	389		IVE	Cardiopatía Compleja	
64	35	1,4	447		Normal a los 6 meses		18
65	36			1353	Normal a los 6 meses		
66	35	2,4	679		Normal a los 6 meses		
67	45				Normal a los 6 meses	Revoca Cribado de Cromosomopatías	
68	32				Normal a los 6 meses	Revoca Cribado de Cromosomopatías	
69	21			1048	Normal a los 6 meses		

RESULTADOS

70	33	5,0	50		IVE	Higroma quístico, hidrops	16
71	15	4,0	54		IVE	Ventriculomegalia + Pie en sandalia	20

*IVE: interrupción voluntaria del embarazo; EG: Edad gestacional; CIV: comunicación interventricular; Canal AV: canal aurículoventricular; DT+/-Truncus: Doble tracto de salida o truncus; FOCI: foco hiperecogénico intracardíaco; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VIH: Ventrículo izquierdo hipoplásico; TGV: transposición de los grandes vasos; CIA: comunicación interauricular.

Tabla 28. Casos de Trisomía 21. Ampliada.

NºID	Edad (años)	Riesgo Edad (1:)	F β-hCG* (MoM)	PAPP-A (MoM)	Riesgo Bioquímico (1:)	CRL (mm)	TN (mm)	Riesgo Test Combinado (1:)	Cariotipo	Evolución	Observación	EG*. Diagnóstico ecográfico
1	41	48	4,39	0,41	50	55	3,5	50	47,XX,+21	IVE [†]		
2	38	9	1,61	0,39	50	72	1,0	131	47,XY,+21	IVE	CIV [†]	16
3	33	326	2,99	0,18	50	51	1,1	50	47,XY,+21	IVE		
4	32	412	1,27	0,13	50	58	1,2	142	47,XX,+21	IVE	Ventriculomegalia	16
5	39	75	0,24	0,38	380	56	2,6	113	47,XY,+21	IVE		
6	27	679	1,06	0,30	168	62	4,4	50	47,XY,+21	IVE	Prune Belly	15
7	19	1099	1,77	0,46	272	63	2,4	214	47,XY,+21	IVE	Hidrops fetal	15
8	42	39	0,95	0,65	99	53	1,5	362	47,XY,+21	IVE	Canal AV [†]	19
9	37	143	2,02	0,57	50	69	3,1	50	47,XX,+21	IVE		
10	33	335	5,44	0,89	50	62	1,9	109	47,XX,+21	IVE	Ventriculomegalia	16
11	33	376	1,21	0,36	115	59	3,3	50	47,XX,+21	IVE		
12	39	86	1,43	1,12	295	67	6,0	50	47,XX,+21	IVE	Canal AV+Hígroma quístico	13
13	19	1010	1,60	0,25	55	60	3,0	50	47,XY,+21	IVE		
14	35	196	2,28	0,29	50	54	1,6	50	47,XY,+21	IVE		
15	43	25	2,01	0,31	50	63	2,6	50	47,XY,+21	IVE		
16	17	961	2,64	0,25	50	54	3,5	50	47,XY,+21	IVE		
17	41	47	1,78	0,20	50	58	2,0	50	47,XX,+21	IVE	Canal AV	16
18	37	136	1,69	1,41	489	45	0,8	2405	47,XY,+21	IVE	CIV+ventriculomegalia cerebral	20
19	30	588	0,97	0,10	50	61	1,3	347	47,XY,+21	IVE	Canal AV	19
20	35	240	4,80	0,25	50	62	3,2	50	47,XY,+21	IVE		
21	35	205	1,84	0,21	50	53	1,1	50	47,XX,+21	IVE		
22	36	176	1,28	0,35	50	47	2,2	50	47,XY,+21	IVE	CIV amplia+edema generalizado	15
23	36	194	2,95	0,52	50	75	2,7	50	47,XX,+21	IVE		
24	32	387	1,29	0,55	332	65	0,8	2001	47,XX,+21	IVE	Canal AV+ dilatacion pielocalicial bilateral	21
25	29	745	1,42		168				47,XX,+21	IVE		
26	42	35	2,48	1,31	50	61	3,2	50	47,XX,+21	IVE	Cardiopatía compleja (DT+/-Truncus)*	16
27	35	226	0,8	0,22	50	59	2,6	50	47,XY,+21	IVE	Leve edema craneal+ FOCI en VD y VI [†]	15
28	33	341	1,05	0,71	890	60	4,7	50	47,XX,+21	IVE		
29	36	200	6,74	1,06	50	67	2,3	50	47,XY,+21	IVE		
30	31	461	2,03	0,38	50	70	1,7	252	47,XX,+21	IVE		

RESULTADOS

31	34	255	0,39	0,23	204	59	1,0	1304	47,XX,+21	IVE	CIV	20
32	37	142	1,65	0,22	50	60	1,8	50	47,XY,+21	IVE		
33	44	26	2,39	0,85	50	58.2	1,9	50	47,XX,+21	IVE		
34	39	93	2,23	0,43	50	73	1,8	52	47,XY,+21	IVE		
35	34	120	1,06	0,36	50	75	4,1	50	47,XY,+21	IVE		
36	24	959	1,18	3,74	10000	72	3,5	1642	47,XX,+21	Normal a los 6 meses	Canal AV + VIH*	18
37	38	50	2,71	0,44	50	62	1,8	50	47,XY,+21	IVE		
38	40	50	3,03	0,24	50	63	1,5	50	47,XX,+21	IVE		
39	36	183	2,07	0,33	50	55	1,5	55	47,XY,+21	IVE		
40	37	157	3,37	0,44	50	53	1,4	50	47,XX,+21	IVE	TGV ⁺ + hipoplasia pulmonar	20
41	32	416	1,36	0,23	50	54	6,0	50	47,XY,+21	IVE		
42	40	55	0,90	0,13	50	59	1,3	50	47,XX,+21	IVE		
43	31	491	0,95	0,35	237	39	1,4	522	47,XX,+21	Normal a los 6 meses		
44	34	265	1,02	0,38	134	55	1,3	788	47,XY,+21	Normal a los 6 meses		
45	29	616	1,38	0,36	144	60	1,4	875	47,XX,+21	Normal a los 6 meses	Pies Zambos+CIA*	
46	17	903	2,17	0,16	50	55.8	1,6	50	47,XY,+21	IVE		
47	33	379	4,06	0,72	50	69.9	0,8	222	47,XX,+21	IVE		
48	38	106	2,27	0,38	50	57	1,2	60	47,XY,+21	Normal a los 6 meses	Coartación Aortica	20
49	30	574	2,0	0,4	66	66	6,0	50	47,XY,+21	IVE		
50	30	577	1,7	0,3	61	39	2,3	50	47,XY,+21	IVE		
51	37	138	1,93	0,14	50	62	2,1	50	47,XX,+21	IVE		
52	41	51	1,19	0,21	50	59	1,5	50	47,XX,+21	IVE	Canal AV + malposición de pies	16
53	28	753	7,89	1,11	174	62	1,3	984	47,XX,+21	IVE	Arco aórtico derecho	20
54	38	94	3,41	0,64	50	71	3,1	50	47,XX,+21	IVE		
55	42	34	3,23	0,69	50	51	3,5	50	47,XX,+21	IVE	Canal AV	18
56	33	357	1,85	0,89	395	58	2,3	191	47,XX,+21	IVE	Canal AV	16
57	36	186	2,0	0,20	50	72	6,0	50	47,XX,+21	IVE		
58	34	247	2,01	0,36	50	50	4,5	50	47,XY,+21	IVE		
59	37	164	5,76	0,25	50	57	1,28	50	47,XX,+21	IVE		
60	34	279	3,38	0,49	50	67	1,6	80	47,XX,+21	IVE		
61	41	52	0,63	0,13	50	59	2,0	50	47,XY,+21	IVE		
62	33	334	2,42	0,52	51	60	1,9	95	47,XY,+21	IVE		
63	33	340	1,30	0,31	55	56	0,8	389	47,XX,+21	IVE	Cardiopatía Compleja	18
64	35	234	2,65	0,82	87	59	1,4	447	47,XY,+21	Normal a los 6 meses		
65	36	206	1,36		1353				47,XX,+21	Normal a los 6 meses		

RESULTADOS

66	35	223	0,45	0,38	638	67	2,4	679	47,XX,+21	Normal a los 6 meses		
67	45	20							47,XY,+21	Normal a los 6 meses	Revoca Cribado de Cromosopatías	
68	32	412							47,XY,+21	Normal a los 6 meses	Revoca Cribado de Cromosopatías	
69	21	1175	1,18		1048				47,XX,+21	Normal a los 6 meses		
70	33	341	1,01	0,69	890	66	5,0	50	47,XY,+21	IVE	Higroma quístico, hidrops	16
71	15	1150	2,01	0,36	50	53	4,0	54	47,XX,+21	IVE	Ventriculomegalia + Pie en sandalia	20

*fβ-hCG: fracción libre de la beta gonadotropina coriónica humana; IVE: interrupción voluntaria del embarazo; EG: Edad gestacional; CIV: comunicación interventricular; Canal AV: canal aurículoventricular; DT+/-Truncus: Doble tracto de salida o truncus; FOCI: foco hiperecogénico intracardíaco; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VIH: Ventrículo izquierdo hipoplásico; TGV: transposición de los grandes vasos; CIA: comunicación interauricular.

Tabla 29. Casos de otras cromosopatías diferentes a la trisomía 21. Resumen.

NºID	Edad (años)	CRL	TN (mm)	Riesgo Test Combinado (1:)	Cariotipo	Evolución	Observación	EG*
1	39	43	2,6	114(T21) 50(T18)	47,XY,+18	IVE*	Truncus+CIV*	16
2	33	47	6,0	50 (T21) 50(T18)	47,XX,+18	IVE	Hidrops fetal severo	14
3	34	41	5,0	50 (T21) 50(T18)	47,XY,+18	IVE	Onfalocele + edema generalizado	14
4	33	71	6,0	50 (T21) 50(T18)	47,XY,+18	IVE	Hidrops fetal	14
5	31	39,8	0,7	1870(T21) 50(T18)	47,XX,+18	IVE	Cardiopatía + malf SNC*	15
6	36	52	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE		
7	32	45	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE		
8	30	62	2,4	10000(T21) 318(T18)	47,XY,+18	IVE	Cardiopatía + S. Dandy Walker + Quiste-Onfalocele	15
9	33	63	4,6	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE		
10	35	56,6	5,7	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Hidrops fetal	14
11	33	48/52	1,2/1,3	4985/4368 (T21) 10000/10000 (T18)	47,XX,+18	Muere al mes. Gemelar. FIV-ICSI	DWalker + cardiopatía	16
12	40	44	5,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Holoprosencefalia	16
13	38	58	1,5	1007(T21) 98(T18)	47,XX,+18	IVE	Fallot + DWalker + Pies en mecedora	16
14	40	61	1,4	261(T21) 50(T18)	47,XY,+18	IVE	Malposición de manos-pies, c.compleja	16
15	45	53	1,4	50(T21) 50(T18)	47,XX,+18	IVE		
16	32	55	4,5	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	Hidrops + onfalocele	18
17	24				47,XY,+13	IVE	Defecto cierre facial + VIH ⁺ + D.Walker	19
18	43	46	0,7	542 (T21) 585 (T18)	47,XY,+13	IVE	Cíclope, Holoprosencefalia, C.Compleja	18
19	36	69	0,9	3664 (T21) 10000 (T18)	47,XX,+13	IVE	L.leporino* bilateral + hendidura palatina +C.compleja (DSVD +CIV+Hipop.cavs izqdas*)	19
20	32	59	1,4	3973(T21) 10000(T18)	47,XX,+13	IVE	L.Leporino + Ventriculomegalia + CIV	18
21	34	62	4,5	50(T21) 50(T18)	47,XY,+13	IVE		
22	25	72	5,0	50(T21) 50(T18)	47,XY,+13	IVE		
23	38	49	1,3	2155 (T21) 2760 (T18)	47,XY,+13	IVE	Asimetrías Cavidades Cardiacas	20
24	21	46	1,1	1012 (T21) 10000 (T18)	47,XX,+13	IVE	Holoprosencefalia, L.leporino, aniria, cardiopatia compleja	18
25	38	45	1,9	860 (T21) 544 (T18)	47,XY,+13	IVE	Ciclope, DSVD	16
26	29	45	0,7	123 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	CIV	16
27	39	73	2,0	50 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE		
28	34	57	1,0	153 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE		
29	29	57	1,0	10000 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops + hipoplasia cavs izqdas y canal AV* amplio	16
30	28	58	6,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops fetal	
31	21	55	1,8	4669 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops + acortamiento de miembros	15
32	28	48	6,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0/46,XY	IVE	Hidrops + canal AV+ hipoplasia VI*	16

RESULTADOS

33	28	57	5,0	50(T21) 50(T18)	45,X0,t(13:14)	IVE	Hipoplasia VD* y holoprosencefalia	18
34	21	55	6,0	52 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE		
35	33	51	6,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops fetal	16
36	30	70	8,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops fetal severo	14
37	30	57	1,3	4354 (T21) 10000 (T18)	69,XXX	IVE	Polimalforado:C.Compleja, malposición de miembros	18
38	28	47	1,0	2294 (T21) 50 (T18)	69,XXX	IVE	Polimalformado: Hipoplasia tórax, CIV, cardiomegalia, polisindactilia manos y pies, riñones hiperecogénicos	18
39	36	57	1,7	3234 (T21) 10000 (T18)	69,XXX	IVE	Lesión de macizo facial	20

*EG: edad gestacional; IVE: interrupción voluntaria del embarazo; CIV: comunicación interventricular; SNC: sistema nervioso central; C. compleja: cardiopatía compleja; L. leporino: labio leporino; DSVD: doble salida del ventrículo derecho; Hipop.cavs.izqdas: hipoplasia de cavidades izquierdas; Canal AV: canal aurículo-ventricular; VI: ventrículo izquierdo.

Tabla 30. Casos de otras cromosopatías diferentes a la trisomía 21. Ampliada.

NºID	Edad (años)	Riesgo Edad (1:)	f β-hCG*	PAPP-A	Riesgo Bioquímico (1:)	CRL (mm)	TN (mm)	Riesgo Test Combinado (1:)	Cariotipo	Evolución	Observación
1	39	75	0,33	0,74	1493	43	2,6	114 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE*	Truncus + CIV*
2	33	309	0,29	0,50	3282	47	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	Hidrops fetal severo
3	34	292	0,12	0,23	292	41	5,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Onfalocele + edema generalizado
4	33	334	0,19	0,42	2185	71	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Hidrops fetal
5	31	451	0,32	0,13	287	39.8	0,7	1870 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	Cardiopatía + malf SNC*
6	36	50	1,98	0,42	50	52	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	
7	32	361	0,36	0,32	940	45	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	
8	30	541	0,19	0,70	10000	62	2,4	10000 (T21) 316 (T18)	47,XY,+18	IVE	Cardiopatía + DWalker + Quiste-Onfalocele
9	33	304	0,61	0,74	2759	63	4,6	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	
10	35	219	0,14	0,08	139	56.6	5,7	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Hidrops fetal
11	33	311	0,97	1,08	2439	48/52	1,2/1,3	4985/4368 (T21) 10000/10000 (T18)	47,XX,+18	Nace y muere al mes. Gemelar	DWalker + cardiopatía
12	40	61	0,11	0,08	50	44	5,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Holoprosencefalia
13	38	99	0,28	0,29	210	58	1,5	1007 (T21) 98 (T18)	47,XX,+18	IVE	Fallot + DWalker + Pies en mecedora
14	40	66	0,07	0,15	50	61	1,4	261 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Malposicion de manos-pies, c.compleja
15	45	15	0,15	0,17	50	53	1,4	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	
16	32	427	0,13	0,13	272	55	4,5	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	Hidrops+ onfalocele
17	24	1108	4,38		318				47,XY,+13	IVE	Defecto cierre facial + VIH +D.Walker
18	43	27	0,19	1,12	542	46	0,7	542 (T21) 585 (T18)	47,XY,+13	IVE	Ciclope, holoprosencefalia, C. Compleja
19	36	183	0,52	1,31	3664	69	0,9	3664 (T21) 10000 (T18)	47,XX,+13	IVE	L.leporino* bilateral + hendidura palatina + C.compleja (DSVD*+CIV+Hipop.cavs izqdas)
20	32	441	1,39	0,81	815	59	1,4	3973 (T21) 10000 (T18)	47,XX,+13	IVE	L.leporino + Ventriculomegalia+ CIV

RESULTADOS

21	34	285	0,45	0,39	50	62	4,5	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+13	IVE	
22	25	920	0,39	0,42	50	72	5,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+13	IVE	
23	38	108	0,3	0,6	108	49	1,3	2155 (T21) 2760 (T18)	47,XY,+13	IVE	Asimetrías Cavidades Cardiacas
24	21	1057	0,95	0,24	151	46	1,1	1012 (T21) 10000 (T18)	47,XX,+13	IVE	Holoprosencefalia, l.leporino, aniria, cardiopatía compleja
25	38	111	0,40	0,79	2226	45	1,9	860 (T21) 544 (T18)	47,XY,+13	IVE	Ciclope + Doble SVD
26	29	563	3,04	0,35	50	45	0,7	123 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	CIV
27	39	89	3,81	0,79	50	73	2,0	50 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	
28	34	293	6,79	0,68	50	57	1,0	153 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	
29	29	581	0,99	0,90	2917	57	1,0	10000 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops + hipoplasia cavs izqdas y canal AV* amplio
30	28	693	5,83	1,27	208	58	6,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops fetal
31	21	923	2,38	3,2	2519	55	1,8	4669 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops acortamiento de miembros
32	28	688	0,9	0,7	2964	48	6,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0/46,XY	IVE	Hidrops canal av, hipoplasia VI*
33	28	656	0,11	0,54	8651	57	5,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0,t(13:14)	IVE	Hipoplasia VD y holoprosencefalia
34	21	1044	2,91	0,37	52	55	6,0	52 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	
35	33	333	1,26	1,30	2095	51	6,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops fetal
36	30	476	1,54	0,90	855	70	8,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops fetal severo
37	30	510	1,09	0,60	794	57	1,3	4354 (T21) 10000 (T18)	69,XXX	IVE	Polimalformado: C.compleja, malpos.miembros
38	28	731	0,08	0,09	466	47	1,0	2294 (T21) 50 (T18)	69,XXX	IVE	Polimalformado: Hipoplasia torax, CIV, cardiomegalia, polisindactilia manos y pies, riñones hiperecogénicos
39	36	162	0,49	1,05	3234	57	1,7	3234 (T21) 10000 (T18)	69,XXX	IVE	Lesión de macizo facial

*fβ-hCG: fracción libre de la beta gonadotropina coriónica humana; EG: edad gestacional; IVE: interrupción voluntaria del embarazo; CIV: comunicación interventricular; SNC: sistema nervioso central; C. compleja: cardiopatía compleja; L. leporino: labio leporino; DSVD: doble salida del ventrículo derecho; Hipop.cavs.izqdas: hipoplasia de cavidades izquierdas; Canal AV: canal aurículo-ventricular; VI: ventrículo izquierdo.

Tabla 31. Casos de Trisomía 21 diagnosticados con el Test Combinado o el Doble Test.

NºID	Edad (años)	TN (mm)	Riesgo del Test Combinado (1:)	Riesgo del Doble test (1:)	Evolución	Observación	EG*. Diagnóstico ecográfico
1	41	3,5	50		IVE*		
2	38	1,0	131		IVE	CIV*	16
3	33	1,1	50		IVE		
4	32	1,2	142		IVE	Ventriculomegalia	16
5	39	2,6	113		IVE		
6	27	4,4	50		IVE	Prune Belly	15
7	19	2,4	214		IVE	Hidrops fetal	15
9	37	3,1	50		IVE		
10	33	1,9	109		IVE	Ventriculomegalia	16
11	33	3,3	50		IVE		
12	39	6,0	50		IVE	Canal AV*+Higroma quístico	13
13	19	3,0	50		IVE		
14	35	1,6	50		IVE		
15	43	2,6	50		IVE		
16	17	3,5	50		IVE		
17	41	2,0	50		IVE	Canal AV	16
20	35	3,2	50		IVE		
21	35	1,1	50		IVE		
22	36	2,2	50		IVE	CIV amplia+edema generalizado	15
23	36	2,7	50		IVE		
25	29			168	IVE		
26	42	3,2	50		IVE	Cardiopatía compleja (DT+/-Truncus)*	16
27	35	2,6	50		IVE	Leve edema craneal+FOCI en VD y VI*	15
28	33	4,7	50		IVE		
29	36	2,3	50		IVE		
30	31	1,7	252		IVE		
32	37	1,8	50		IVE		
33	44	1,9	50		IVE		
34	39	1,8	52		IVE		
35	34	4,1	50		IVE		
37	38	1,8	50		IVE		
38	40	1,5	50		IVE		
39	36	1,5	55		IVE		
40	37	1,4	50		IVE	TGV* + hipoplasia pulmonar	20
41	32	6,0	50		IVE		

RESULTADOS

42	40	1,3	50		IVE		
46	17	1,6	50		IVE		
47	33	0,8	222		IVE		
48	38	1,2	60		Normal a los 6 meses	Coartación Aórtica	20
49	30	6,0	50		IVE		
50	30	2,3	50		IVE		
51	37	2,1	50		IVE		
52	41	1,5	50		IVE	Canal AV + malposición de pies	16
54	38	3,1	50		IVE		
55	42	3,5	50		IVE	Canal AV	18
56	33	2,3	191		IVE	Canal AV	16
57	36	6,0	50		IVE		
58	34	4,5	50		IVE		
59	37	1,2	50		IVE		
60	34	1,6	80		IVE		
61	41	2,0	50		IVE		
62	33	1,9	95		IVE		
70	33	5,0	50		IVE	Higroma quístico, hidrops	16
71	15	4,0	54		IVE	Ventriculomegalia + Pie en sandalia	20

*EG: edad gestacional; IVE: interrupción voluntaria de embarazo; CIV: comunicación interventricular; Canal AV: canal aurículo-ventricular; DT+/-truncus: doble tracto de salida o truncus; FOCI: foco hiperecogénico intracardiaco; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; TGV: transposición de los grandes vasos.

Tabla 32. Casos de Trisomía 21 no diagnosticados con el Test Combinado o el Doble Test. Se incluyen los casos de gestantes con Trisomía 21 que revocaron el cribado de cromosomopatías.

NºID	Edad (años)	TN (mm)	Riesgo Test Combinado (1:)	RiesgoDoble test (1:)	Evolución	Observación	EG*. Diagnóstico ecográfico
8	42	1,5	362		IVE*	Canal AV*	19
18	37	0,8	2405		IVE	CIV*+ventriculomegalia cerebral	20
19	30	1,3	347		IVE	Canal AV	19
24	32	0,8	2001		IVE	Canal AV+ dilatacion pielocalicial bilateral	21
31	34	1,0	1304		IVE	CIV	20
36	24	3,5	1642		Normal a los 6 meses	Canal AV + VIH*	18
43	31	1,4	522		Normal a los 6 meses		
44	34	1,3	788		Normal a los 6 meses		
45	29	1,4	875		Normal a los 6 meses Pies Zambos+CIA*		
53	28	1,3	984		IVE	Arco aórtico derecho	20
63	33	0,8	389		IVE	Cardiopatía Compleja	
64	35	1,4	447		Normal a los 6 meses		18
65	36			1353	Normal a los 6 meses		
66	35	2,4	679		Normal a los 6 meses		
67	45				Normal a los 6 meses	Revoca Cribado de Cromosomopatías	
68	32				Normal a los 6 meses	Revoca Cribado de Cromosomopatías	
69	21			1048	Normal a los 6 meses		

*EG: edad gestacional; IVE: interrupción voluntaria de embarazo; Canal AV; canal aurículo-ventricular; CIV: comunicación interventricular; VIH: ventrículo izquierdo hipoplásico; CIA: comunicación interauricular.

Tabla 33. Casos de otras cromosopatías diferentes a la Trisomía 21 diagnosticados con el Test Combinado o el Doble Test.

NºID	Edad (años)	CRL	TN (mm)	Riesgo Test Combinado (1:)	Riesgo Doble test (1:)	Tipo de Cromosopatía	Evolución	Observación	EG* diagnóstico ecográfico
1	39	43	2,6	114 (T21) 50 (T18)		47,XY,+18	IVE*	Truncus + CIV*	16
2	33	47	6,0	50 (T21) 50 (T18)		47,XX,+18	IVE	Hidrops fetal severo	14
3	34	41	5,0	50 (T21) 50 (T18)		47,XY,+18	IVE	Onfalocele + edema generalizado	14
4	33	71	6,0	50 (T21) 50 (T18)		47,XY,+18	IVE	Hidrops fetal	14
5	31	39.8	0,7	1870 (T21) 50 (T18)		47,XX,+18	IVE	Cardiopatía + malf SNC*	15
6	36	52	6,0	50 (T21) 50 (T18)		47,XX,+18	IVE		
7	32	45	6,0	50 (T21) 50 (T18)		47,XY,+18	IVE		
9	33	63	4,6	50 (T21) 50 (T18)		47,XY,+18	IVE		
10	35	56.6	5,7	50 (T21) 50 (T18)		47,XY,+18	IVE	Hidrops fetal	14
12	40	44	5,0	50 (T21) 50 (T18)		47,XY,+18	IVE	Holoprosencefalia	16
13	38	58	1,5	1007 (T21) 98 (T18)		47,XX,+18	IVE	Fallot + DWalker+ Pies en mecedora	16
14	40	61	1,4	261 (T21) 50 (T18)		47,XY,+18	IVE	Malposición de manos-pies, c.compleja	16
15	45	53	1,4	50 (T21) 50 (T18)		47,XX,+18	IVE		
16	32	55	4,5	50 (T21) 50 (T18)		47,XX,+18	IVE	Hidrops + onfalocele	18
21	34	62	4,5	50 (T21) 50 (T18)		47,XY,+13	IVE		
22	25	72	5,0	50 (T21) 50 (T18)		47,XY,+13	IVE		
26	29	45	0,7	123 (T21) 10000 (T18)		45,X0	IVE	CIV	16
27	39	73	2,0	50 (T21) 10000 (T18)		45,X0	IVE		
28	34	57	1,0	153 (T21) 10000 (T18)		45,X0	IVE		
30	28	58	6,0	50 (T21) 50 (T18)		45,X0	IVE	Hidrops fetal	
32	28	48	6,0	50 (T21) 50 (T18)		45,X0/46,XY	IVE	Hidrops canal AV*, hipoplasia VI	16
33	28	57	5,0	50 (T21) 50 (T18)		45,X0,t(13:14)	IVE	Hipoplasia VD* y holoprosencefalia	18
34	21	55	6,0	52 (T21) 50 (T18)		45,X0	IVE		
35	33	51	6,0	50 (T21) 50 (T18)		45,X0	IVE	Hidrops fetal	16
36	30	70	8,0	50 (T21) 50 (T18)		45,X0	IVE	Hidrops fetal severo	14

*EG: edad gestacional; IVE: interrupción voluntaria del embarazo; CIV: comunicación interventricular; SNC: sistema nervioso central; C. compleja: cardiopatía compleja; Canal AV: canal aurículo-ventricular; VD: ventrículo derecho.

Tabla 34. Casos de otras cromosomopatías diferentes a la Trisomía 21 no diagnosticados con el Test Combinado o el Doble Test. Se incluyen los casos de gestantes con Trisomía 21 que revocaron el cribado de cromosomopatías.

NºID	Edad (años)	CRL (mm)	TN (mm)	Riesgo Test Combinado (1:)	Riesgo Doble test (1:)	Tipo de Cromosomopatía	Evolución	Observación	EG* diagnóstico ecográfico
8	30	62	2,4	10000 (T21) 318 (T18)		47,XY,+18	IVE*	Cardiopatía + S. Dandy Walker +Quiste-Onfalocoele	15
11	33	48/52	1,2/1,3	4985/4368 (T21) 10000/10000 (T18)		47,XX,+18	Muere al mes. Gemelar. FIV-ICSI	D-Walker cardiopatía	16
17	24				318	47,XY,+13	IVE	Defecto cierre facial + VIH + D.Walker	19
18	43	46	0,7	542 (T21) 585 (T18)		47,XY,+13	IVE	Cíclope, Holoprosencefalia, C.Compleja*	18
19	36	69	0,9	3664 (T21) 10000 (T18)		47,XX,+13	IVE	L.leporino* bilateral + hendidura palatina + C.compleja (DSVD*+CIV+Hipop.cavs izqdas*)	19
20	32	59	1,4	3973 (T21) 10000 (T18)		47,XX,+13	IVE	L.Leporino + Ventriculomegalia + CIV	18
23	38	49	1,3	2155 (T21) 2760 (T18)		47,XY,+13	IVE	Asimetrías Cavidades Cardiacas	20
24	21	46	1,1	1012 (T21) 10000 (T18)		47,XX,+13	IVE	Holoprosencefalia, L.leporino, aniria, cardiopatía compleja	18
25	38	45	1,9	860 (T21) 544 (T18)		47,XY,+13	IVE	Cíclope, DSVD	16
29	29	57	1,0	10000 (T21) 10000 (T18)		45,X0	IVE	Hidrops + hipoplasia cavs izqdas y canal AV amplio	16
31	21	55	1,8	4669 (T21) 10000 (T18)		45,X0	IVE	Hidrops acortamiento de miembros	15
37	30	57	1,3	4354 (T21) 10000 (T18)		69,XXX	IVE	Polimalforado: C.Compleja, malposición de miembros	18
38	28	47	1,0	2294 (T21) 50 (T18)		69,XXX	IVE	Polimalformado: Hipoplasia torax, CIV, cardiomegalia, polisindactilia manos y pies, riñones hiperecogénicos	18
39	36	57	1,7	3234 (T21) 10000 (T18)		69,XXX	IVE	Lesion de macizo facial	20

*EG: edad gestaciona; IVE: interrupción voluntaria de embarazo; C. compleja: cardiopatía compleja; L. leporino: labio leporino; DSVD: doble salida del ventrículo derecho; Hipop.cavs.izqdas: hipoplasia de cavidades izquierdas.

5.4 CRIBADO DE CROMOSOMOPATIAS EN FORMA SECUENCIAL. PRIMER PASO: TEST COMBINADO O DOBLE TEST. SEGUNDO PASO: SONOGRAMA GENÉTICO MODIFICADO

En la **tabla 35** se exponen el número de gestantes y casos de cromosomopatías a las que se les realiza como segundo paso del cribado de cromosomopatías un sonograma genético modificado.

Tabla 35. Evaluación del sonograma genético modificado en la población de estudio.

	No deseo de cribado de cromosomopatías	Doble Test	Test combinado	Cribado de cromosomopatías no ofertado
Nº de casos a los que se le realiza SGM*	1.216	1.278	19.857	908
Nº de cromosomopatías	2	3	25	0
Nº de casos SGM positivo	1	3	138	2
Nº casos de cromosomopatías con SGM positivo	0	1	21	0

*SGM: sonograma genético modificado.

En la **tabla 36 y 37** presentamos los resultados del sonograma genético modificado en el grupo de T-21 y otras cromosomopatías que no han sido diagnosticadas con el TC y con el DT .

El cribado secuencial para trisomía 21, ha obtenido una sensibilidad del 89,8% (62/69) para la trisomía 21 y del 93,5% (101/108), para todas las cromosomopatías. Si se incluyen 2 casos de cromosomopatías (T-21) que se presentaron en gestantes que no desearon cribado, la tasa de diagnóstico para T-21 es del 87,3% (62/71) y para todas las cromosomopatías del 91,8% (101/110).

La tasa de falsos positivos del modelo secuencial es de un 4,6% (1.086/23.381). En la **tabla 38** se exponen los motivos del Sonograma Genético Modificado indicativo de la realización de una técnica invasiva (caso positivo).

Tabla 36. Casos diagnosticados y no diagnosticados de Trisomía 21 con el Sonograma Genético Modificado. Se incluyen los casos de gestantes con Trisomía 21 que revocaron el cribado de cromosopatías.

NºID	Edad (años)	TN (mm)	Riesgo Test Combinado (1:)	Riesgo Doble test (1:)	Evolución	Observación	EG*. Diagnóstico ecográfico
Casos diagnosticados con el Sonograma Genético Modificado							
8	42	1,5	362		IVE*	Canal AV*	19
18	37	0,8	2405		IVE	CIV*+ventriculomegalia cerebral	20
19	30	1,3	347		IVE	Canal AV	19
24	32	0,8	2001		IVE	Canal AV+ dilatacion pielocalicial bilateral	21
31	34	1,0	1304		IVE	CIV	20
36	24	3,5	1642		Normal a los 6 meses	Canal AV + VIH*	18
53	28	1,3	984		IVE	Arco aórtico derecho	20
63	33	0,8	389		IVE	Cardiopatía Compleja	
Casos no diagnosticados con el Sonograma Genético Modificado							
43	31	1,4	522		Normal a los 6 meses		
44	34	1,3	788		Normal a los 6 meses		
45	29	1,4	875		Normal a los 6 meses	Pies Zambos+CIA*	
64	35	1,4	447		Normal a los 6 meses		18
65	36			1353	Normal a los 6 meses		
66	35	2,4	679		Normal a los 6 meses		
67	45				Normal a los 6 meses	Revoca Cribado de Cromosopatías	
68	32				Normal a los 6 meses	Revoca Cribado de Cromosopatías	
69	21			1048	Normal a los 6 meses		

*EG: edad gestacional; IVE: interrupción voluntaria de embarazo; Canal AV: canal aurículo-ventricular; CIV: comunicación interventricular; VIH: ventrículo izquierdo hipoplásico; CIA: comunicación interauricular.

Tabla 37. Casos diagnosticados con el sonograma genético modificado de otras cromosomopatía diferente a la trisomía 21.

NºID	Edad (años)	CRL (mm)	TN (mm)	Riesgo Test Combinado (1:)	Riesgo Doble Test (1:)	Tipo de Cromosomopatía	Evolución	Observación	EG* diagnóstico ecográfico
Casos diagnosticados con el Sonograma Genético Modificado									
8	30	62	2,4	10000 (T21) 318 (T18)		47,XY,+18	IVE*	Cardiopatía + S.Dandy Walker + Quiste-Onfalocelo	15
11	33	48/52	1,2/1,3	4985/4368 (T21) 10000/10000 (T18)		47,XX,+18	Muere al mes. Gemelar.	D-Walker + cardiopatía	16
17	24				318	47,XY,+13	IVE	Defecto cierre facial + VIH*+D.Walker	19
18	43	46	0,7	542 (T21) 585 (T18)		47,XY,+13	IVE	Cíclope, Holoprosencefalia, C.Compleja*	18
19	36	69	0,9	3664 (T21) 10000 (T18)		47,XX,+13	IVE	L.leporino* bilateral + hendidura palatina + C.compleja (DSVD*+CIV+ Hipop.cavs izqdas*)	19
20	32	59	1,4	3973 (T21) 10000 (T18)		47,XX,+13	IVE	L.Leporino + Ventriculomegalia + CIV	18
23	38	49	1,3	2155 (T21) 2760 (T18)		47,XY,+13	IVE	Asimetrías Cavidades Cardiacas	20
24	21	46	1,1	1012 (T21) 10000 (T18)		47,XX,+13	IVE	Holoprosencefalia, L.leporino, aniria, cardiopatía compleja	18
25	38	45	1,9	860 (T21) 544 (T18)		47,XY,+13	IVE	Ciclope, DSVD	16
29	29	57	1,0	10000 (T21) 10000 (T18)		45,X0	IVE	Hidrops + hipoplasia cavs izqdas y canal AV amplio	16
31	21	55	1,8	4669 (T21) 10000 (T18)		45,X0	IVE	Hidrops acortamiento de miembros	15
37	30	57	1,3	4354 (T21) 10000 (T18)		69,XXX	IVE	Polimalformado: C.Compleja, malposición de miembros	18
38	28	47	1,0	2294 (T21) 50 (T18)		69,XXX	IVE	Polimalformado: Hipoplasia torax, CIV, cardiomegalia, polisindactilia manos y pies, riñones hiperecogénicos	18
39	36	57	1,7	3234 (T21) 10000 (T18)		69,XXX	IVE	Lesion de macizo facial	20

*EG: edad gestacional; IVE: interrupción voluntaria de embarazo; VIH: ventrículo izquierdo hipoplásico; C. compleja: cardiopatía compleja; L. leporino: labio leporino; DSVD: doble salida de ventrículo derecho; Hipop.cavs.izqdas: hipoplasia de cavidades izquierdas.

Tabla 38. Casos positivos en el sonograma genético modificado. Indicaciones de Técnica invasiva por sonograma genético modificado.

Sistema Malformativo	Número
Sistema Nervioso Central	28
Cara-Cuello	8
Sistema Cardiovascular	58
Hernia Diafragmática	4
Pared Abdominal Anterior	6
Tracto Gastrointestinal	1
Renal	7
Malformaciones multiples malformations, hidrops	20
Edema Nucal	12

5.5 CRIBADO DE CROMOSOMOPATIAS EN FORMA CONTINGENTE A, B y C

5.5.1 PREVALENCIA DE CROMOSOMOPATÍAS

De las 23.381 gestaciones se evalúan en el modelo contingente 19.440 casos. Se excluyen 1.220 casos que revocaron un cribado de cromosomopatías, 1.285 casos a los que se les realiza un cribado bioquímico del segundo trimestre, 450 casos de gestación gemelar y 987 casos a los que no se les completa un modelo contingente de cribado de cromosomopatías (**tabla 39**).

Tabla 39. Grupo de estudio de modelos contingentes.

	Número
Casos del test combinado	19.965
Total de cromosomopatías en casos del test combinado (T21/Otras)	104 (66/38)
Gestaciones gemelares	450
Cromosomopatías en gestaciones gemelares	1
Casos perdidos	77
Casos evaluados en modelos contingentes A, B y C	19.440
Cromosomopatías evaluados en modelos contingentes A, B y C (T21/Otras)	103(66/37)

A) Cribado bioquímico del primer trimestre asociado en forma contingente al cribado ecográfico del primer trimestre (TN).

B) Cribado ecográfico del primer trimestre (TN) asociado en forma contingente al cribado bioquímico del primer trimestre.

C) Test combinado asociado en forma contingente al sonograma genético modificado.

En la **tabla 40** se describe la distribución de las 103 cromosomopatías que hay en este grupo de estudio.

Tabla 40. Distribución de las cromosomopatías en el modelo contingente en el periodo de estudio.

Tipo de Cromosomopatía	Número/Total (%)
T-21	66/103 (64%)
T-18	15/103 (14,5%)
T-13	8/103 (7,7%)
45X0	11/103 (10,6%)
Triploidia	3/103(2,9%)
Total	103/103(100%)

5.5.2 CRIBADO DE CROMOSOMOPATIAS EN FORMA CONTINGENTE “A”. PRIMER PASO: TEST BIOQUÍMICO DEL PRIMER TRIMESTRE. SEGUNDO PASO: CRIBADO ECOGRÁFICO DEL PRIMER TRIMESTRE (TN)

En la **tabla 41** se realiza una descripción de la distribución de los 19.440 casos evaluados según el modelo contingente A (cribado bioquímico del primer trimestre asociado en forma contingente a la medición de la traslucencia nugal).

Tabla 41. Distribución en grupo de riesgo de los 19.440 casos según el modelo contingente A.

	Número (%)	T-21	Otras Cromosomopatias
Grupo de alto riesgo (>1/100)	1.049 (5,4%)	49 (74,2%)	11 (29,7%)
Grupo de riesgo intermedio (1/100-1/1.000)	5.618 (28,9%)	16 (24,2%)	14 (37,8%)
Grupo de bajo riesgo (< 1.000)	12.772 (65,7%)	1 (1,5%)	12 (32,4%)
Total	19.440 (100%)	66 (100%)	37 (100%)

En las **tablas 42, 43, 44 y 45** se realiza una descripción de los casos diagnosticados y no diagnosticados, de T-21 y de otras cromosomopatías diferentes a la T-21, con el modelo contingente A.

El modelo contingente A presenta una sensibilidad para la T-21 del 86,36% (57/66) y para el total de cromosomopatías del 73,78% (76/103). La tasa de falsos positivos del modelo contingente A es de un 5,7% (1.125/19.440) (**tabla 46**).

Tabla 46. Casos de Falsos positivos y verdaderos positivos del modelo contingente A.

	Verdadero +	Falsos +
Grupo de alto riesgo (>1/100)	60	989
Grupo de riesgo intermedio (1/100-1/1.000)	17	136
Total	77/19.440 (0,4%)	1.125/19.440 (5,7%)

Tabla 42. Casos de T-21 diagnosticados con el modelo contingente A.

NºID	Edad (años)	Riesgo Edad (1:)	β-hCG* (MoM)	PAPP-A (MoM)	Riesgo Bioquímico (1:)	CRL (mm)	TN (mm)	Riesgo test Combinado (1:)	Cariotipo	Evolución	Observación	EG*.
Casos diagnosticados con el primer paso del modelo contingente A. Cribado bioquímico del primer trimestre												
1	41	48	4,39	0,41	50	55	3,5	50	47,XX,+21	IVE*		
2	38	9	1,61	0,39	50	72	1,0	131	47,XY,+21	IVE	CIV*	16
3	33	326	2,99	0,18	50	51	1,1	50	47,XY,+21	IVE		
4	32	412	1,27	0,13	50	58	1,2	142	47,XX,+21	IVE	Ventriculomegalia	16
8	42	39	0,95	0,65	99	53	1,5	362	47,XY,+21	IVE	Canal AV*	19
9	37	143	2,02	0,57	50	69	3,1	50	47,XX,+21	IVE		
10	33	335	5,44	0,89	50	62	1,9	109	47,XX,+21	IVE	Ventriculomegalia	16
13	19	1010	1,60	0,25	55	60	3,0	50	47,XY,+21	IVE		
14	35	196	2,28	0,29	50	54	1,6	50	47,XY,+21	IVE		
15	43	25	2,01	0,31	50	63	2,6	50	47,XY,+21	IVE		
16	17	961	2,64	0,25	50	54	3,5	50	47,XX,+21	IVE		
17	41	47	1,78	0,20	50	58	2,0	50	47,XX,+21	IVE	Canal AV	16
19	30	588	0,97	0,10	50	61	1,3	347	47,XY,+21	IVE	Canal AV	19
20	35	240	4,80	0,25	50	62	3,2	50	47,XY,+21	IVE		
21	35	205	1,84	0,21	50	53	1,1	50	47,XX,+21	IVE		
22	36	176	1,28	0,35	50	47	2,2	50	47,XY,+21	IVE	CIV amplia + edema generalizado	15
23	36	194	2,95	0,52	50	75	2,7	50	47,XX,+21	IVE		
26	42	35	2,48	1,31	50	61	3,2	50	47,XX,+21	IVE	C.Compleja (DT+/- Truncus)	16
27	35	226	0,8	0,22	50	59	2,6	50	47,XY,+21	IVE	Leve edema craneal + FOCI en VD y VI	15
29	36	200	6,74	1,06	50	67	2,3	50	47,XY,+21	IVE		
30	31	461	2,03	0,38	50	70	1,7	252	47,XX,+21	IVE		
32	37	142	1,65	0,22	50	60	1,8	50	47,XY,+21	IVE		
33	44	26	2,39	0,85	50	58.2	1,9	50	47,XX,+21	IVE		
34	39	93	2,23	0,43	50	73	1,8	52	47,XY,+21	IVE		
35	34	120	1,06	0,36	50	75	4,1	50	47,XY,+21	IVE		
37	38	50	2,71	0,44	50	62	1,8	50	47,XY,+21	IVE		
38	40	50	3,03	0,24	50	63	1,5	50	47,XX,+21	IVE		
39	36	183	2,07	0,33	50	55	1,5	55	47,XY,+21	IVE		

RESULTADOS

40	37	157	3,37	0,44	50	53	1,4	50	47,XX,+21	IVE	TGV* + hipoplasia pulmonar	20
41	32	416	1,36	0,23	50	54	6,0	50	47,XY,+21	IVE		
42	40	55	0,90	0,13	50	59	1,3	50	47,XX,+21	IVE		
46	17	903	2,17	0,16	50	55.8	1,6	50	47,XY,+21	IVE		
47	33	379	4,06	0,72	50	69.9	0,8	222	47,XX,+21	IVE		
48	38	106	2,27	0,38	50	57	1,2	60	47,XY,+21	Normal a los 6 meses	Coartación aórtica	20
49	30	574	2,0	0,4	66	66	6,0	50	47,XY,+21	IVE		
50	30	577	1,7	0,3	61	39	2,3	50	47,XY,+21	IVE		
51	37	138	1,93	0,14	50	62	2,1	50	47,XX,+21	IVE		
52	41	51	1,19	0,21	50	59	1,5	50	47,XX,+21	IVE	Canal AV + malposición de pies	16
54	38	94	3,41	0,64	50	71	3,1	50	47,XX,+21	IVE		
55	42	34	3,23	0,69	50	51	3,5	50	47,XX,+21	IVE	Canal AV	18
57	36	186	2,0	0,20	50	72	6,0	50	47,XX,+21	IVE		
58	34	247	2,01	0,36	50	50	4,5	50	47,XY,+21	IVE		
59	37	164	5,76	0,25	50	57	1,28	50	47,XX,+21	IVE		
60	34	279	3,38	0,49	50	67	1,6	80	47,XX,+21	IVE		
61	41	52	0,63	0,13	50	59	2,0	50	47,XY,+21	IVE		
62	33	334	2,42	0,52	51	60	1,9	95	47,XY,+21	IVE		
63	33	340	1,30	0,31	55	56	0,8	389	47,XX,+21	IVE	Cardiopatía Compleja	18
64	35	234	2,65	0,82	87	59	1,4	447	47,XY,+21	Normal a los 6 meses		
71	15	1150	2,01	0,36	50	53	4,0	54	47,XX,+21	IVE	Ventriculomegalia + Pie en sandalia	20
Casos diagnosticados con el segundo paso del modelo contingente A. Medición de la TN												
5	39	75	0,24	0,38	380	56	2,6	113	47,XY,+21	IVE		
6	27	679	1,06	0,30	168	62	4,4	50	47,XY,+21	IVE	Prune Belly	15
7	19	1099	1,77	0,46	272	63	2,4	214	47,XY,+21	IVE	Hidrops fetal	15
11	33	376	1,21	0,36	115	59	3,3	50	47,XX,+21	IVE		
12	39	86	1,43	1,12	295	67	6,0	50	47,XX,+21	IVE	Canal AV+Higroma quístico	13
28	33	341	1,05	0,71	890	60	4,7	50	47,XX,+21	IVE		
56	33	357	1,85	0,89	395	58	2,3	191	47,XX,+21	IVE	Canal AV	16
70	33	341	1,01	0,69	890	66	5,0	50	47,XY,+21	IVE	Higroma quístico, hidrops	16

*fβ-hCG: fracción libre de la beta gonadotropina coriónica humana; EG: edad gestacional; IVE: interrupción voluntaria de embarazo; CIV: comunicación interventricular; Canal AV: canal aurículo-ventricular; DT+/-truncus: doble tracto de salida o truncus; FOCI: foco hiperecogénico intracardíaco; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; TGV: transposición de los grandes vasos.

Tabla 43. Casos de T-21 no diagnosticados con el modelo contingente A.

NºID	Edad (años)	Riesgo Edad (1:)	β-hCG* (MoM)	PAPP-A (MoM)	Riesgo Bioquímico (1:)	CRL (mm)	TN (mm)	Riesgo test Combinado (1:)	Cariotipo	Evolución	Observación	EG*. Diagnóstico ecográfico
18	37	136	1,69	1,41	489	45	0,8	2405	47,XY,+21	IVE*	CIV+ ventriculomegalia cerebral	20
24	32	387	1,29	0,55	332	65	0,8	2001	47,XX,+21	IVE	Canal AV+ dilatación pielocalicial bilateral	21
31	34	255	0,39	0,23	204	59	1,0	1304	47,XX,+21	IVE	CIV	20
43	31	491	0,95	0,35	237	39	1,4	522	47,XX,+21	Normal a los 6 meses		
44	34	265	1,02	0,38	134	55	1,3	788	47,XY,+21	Normal a los 6 meses		
45	29	616	1,38	0,36	144	60	1,4	875	47,XX,+21	Normal a los 6 meses	Pies Zambos + CIA*	
53	28	753	7,89	1,11	174	62	1,3	984	47,XX,+21	IVE	Arco aórtico derecho	20
66	35	223	0,45	0,38	638	67	2,4	679	47,XX,+21	Normal a los 6 meses		
36	24	959	1,18	3,74	10000	72	3,5	1642	47,XX,+21	Normal a los 6 meses	Canal AV + VIH*	18

*β-hCG: fracción libre de la beta gonadotropina coriónica humana; EG:edad gestacional; IVE: interrupción voluntaria de embarazo; CIV: comunicación interventricular; Canal AV: canal aurículo-ventricular; CIA: comunicación interauricular.

Tabla 44. Casos de cromosopatías diferentes de T-21 diagnosticados con el modelo contingente A.

NºID	Edad (años)	Riesgo Edad (1:)	fb-hCG*	PAPP-A	Riesgo Bioquímico (1:)	CRL (mm)	TN (mm)	Riesgo Test Combinado (1:)	Cariotipo	Evolución	Observación	EG*
Casos diagnosticados con el primer paso del modelo contingente A. Cribado bioquímico del primer trimestre												
6	36	50	1,98	0,42	50	52	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE*		
12	40	61	0,11	0,08	50	44	5,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Holoprosencefalia	16
14	40	66	0,07	0,15	50	61	1,4	261 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Malposicion de manos-pies, c.compleja*	16
15	45	15	0,15	0,17	50	53	1,4	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE		
21	34	285	0,45	0,39	50	62	4,5	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+13	IVE		
22	25	920	0,39	0,42	50	72	5,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+13	IVE		
26	29	563	3,04	0,35	50	45	0,7	123 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	CIV*	16
27	39	89	3,81	0,79	50	73	2,0	50 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE		
28	34	293	6,79	0,68	50	57	1,0	153 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE		
34	21	1044	2,91	0,37	52	55	6,0	52 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE		
Casos Diagnosticados con el segundo paso del modelo contingente A. Medición de la TN.												
3	34	292	0,12	0,23	292	41	5,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Onfalocele+edema generalizado	14
5	31	451	0,32	0,13	287	39,8	0,7	1870 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	Cardiopatía + malf SNC*	15
7	32	361	0,36	0,32	940	45	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE		
10	35	219	0,14	0,08	139	56,6	5,7	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Hidrops fetal	14
13	38	99	0,28	0,29	210	58	1,5	1007 (T21) 98 (T18)	47,XX,+18	IVE	Fallot + DWalker+ Pies en mecedora	16
16	32	427	0,13	0,13	272	55	4,5	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	Hidrops+onfalocele	18
30	28	693	5,83	1,27	208	58	6,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops fetal	
36	30	476	1,54	0,90	855	70	8,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops fetal severo	14
38	28	731	0,08	0,09	466	47	1,0	2294 (T21) 50 (T18)	69,XXX	IVE	Polimalformado: Hipoplasia torax, CIV, cardiomegalia, polisindactilia manos y pies, riñones hiperecogénicos	18

*fb-hCG: fracción beta de la gonadotropina coriónica humana; EG: edad gestacional; IVE: interrupción voluntaria del embarazo; C. compleja: cardiopatía compleja; CIV: comunicación interventricular; SNC: sistema nervioso central.

Tabla 45. Casos de cromosopatías diferentes de T-21 no diagnosticados con el modelo contingente A.

Nº ID	Edad (años)	Riesgo Edad (1:)	fb-hCG*	PAPP-A	Riesgo Bioquímico (1:)	CRL (mm)	TN (mm)	Riesgo Test Combinado (1:)	Cariotipo	Evolución	Observación	EG.*
18	43	27	0,19	1,12	542	46	0,7	542 (T21) 585 (T18)	47,XY,+13	IVE*	Ciclope,holoprosencefalia, C.Compleja	18
20	32	441	1,39	0,81	815	59	1,4	3973 (T21) 10000 (T18)	47,XX,+13	IVE	L.leporino + Ventriculomegalia + CIV*	18
23	38	108	0,3	0,6	108	49	1,3	2155 (T21) 2760 (T18)	47,XY,+13	IVE	Asimetrías Cavidades Cardiacas	20
24	21	1057	0,95	0,24	151	46	1,1	1012 (T21) 10000 (T18)	47,XX,+13	IVE	Holoprosencefalia,Il eporino,aniria,cardio patia compleja	18
37	30	510	1,09	0,60	794	57	1,3	4354 (T21) 10000 (T18)	69,XXX	IVE	Polimalf: C.compleja, malpos.miembros	18
1	39	75	0,33	0,74	1493	43	2,6	114 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Truncus + CIV	16
2	33	309	0,29	0,50	3282	47	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	Hidrops fetal severo	14
4	33	334	0,19	0,42	2185	71	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Hidrops fetal	14
8	30	541	0,19	0,70	10000	62	2,4	10000 (T21) 316 (T18)	47,XY,+18	IVE	Cardiopatía + S. Dandy Walker + Quiste-Onfalocoele	15
9	33	304	0,61	0,74	2759	63	4,6	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE		
19	36	183	0,52	1,31	3664	69	0,9	3664 (T21) 10000 (T18)	47,XX,+13	IVE	L.leporino bilateral + hendidura palatina + C.compleja (DSVD*+CIV+Hipo p.cavs izqdas*)	19
25	38	111	0,40	0,79	2226	45	1,9	860 (T21) 544 (T18)	47,XY,+13	IVE	Ciclope + DSVD	16
29	29	581	0,99	0,90	2917	57	1,0	10000 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops + hipoplasia cavs izqdas y canal AV* amplio	16
31	21	923	2,38	3,2	2519	55	1,8	4669 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops acortamiento de miembros	15
32	28	688	0,9	0,7	2964	48	6,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0/46,XY	IVE	Hidrops canal AV, hipoplasia VI*	16
33	28	656	0,11	0,54	8651	57	5,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0,t(13:1 4)	IVE	Hipoplasia VD* y holoprosencefalia	18
35	33	333	1,26	1,30	2095	51	6,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops fetal	16
39	36	162	0,49	1,05	3234	57	1,7	3234 (T21) 10000 (T18)	69,XXX	IVE	Lesion de macizo facial	20

*fb-hCG: fracción libre de la beta gonadotropina coriónica humana; EG: edad gestacional; IVE: interrupción voluntaria de embarazo; C. compleja: cardiopatía compleja; L.leporino: labio leporino; CIV: comunicación interventricular; DSVD: doble salida de ventrículo derecho; hipop.cavs.izqdas: hipoplasia de cavidades izquierdas; Canal AV: canal aurículo-ventricular; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

5.5.3 CRIBADO DE CROMOSOMOPATIAS EN FORMA CONTINGENTE “B”. PRIMER PASO: EVALUACIÓN ECOGRÁFICA DEL PRIMER TRIMESTRE (TN). SEGUNDO PASO: TEST BIOQUÍMICO DEL PRIMER TRIMESTRE

En la **tabla 47** se realiza una descripción de la distribución de los 19.440 casos evaluados según el modelo contingente B (cribado del primer trimestre ecográfico (translucencia nugal) asociado en forma contingente al test bioquímico de primer trimestre ($\text{f}\beta\text{-hCG}$, PAPP-A)).

Tabla 47. Distribución en grupo de riesgo de los 19.440 casos según el modelo contingente B.

	Número (%)	T-21	Otras Cromosomopatias
Grupo de alto riesgo (>1/100)	350 (1,8%)	28 (42,4%)	20 (54%)
Grupo de riesgo intermedio (1/100-1/1.000)	5.424(27,9%)	23 (34,8%)	8 (21,6%)
Grupo de bajo riesgo (< 1.000)	13.666(70,3%)	15 (22,7%)	9 (24,3%)
Total	19.440(100%)	66 (%)	37 (100%)

En las **tablas 48 y 49** se realiza una descripción de los casos diagnosticados y no diagnosticados, de T-21 y de otras cromosomopatías diferentes a la T-21, con el modelo contingente B.

El modelo contingente B presenta una sensibilidad para la T-21 del 71,21%(47/66) y para el total de cromosomopatías del 67,96%(70/103). La tasa de falsos positivos del modelo contingente B es de un 3,1% (615/19.440) (**tabla 50**).

Tabla 50. Casos de Falsos positivos y verdaderos positivos del modelo contingente A.

	Verdadero +	Falsos +
Grupo de alto riesgo (>1/100)	48	302
Grupo de riesgo intermedio (1/100-1/1.000)	22	313
Total	70/19.440 (0,36%)	615/19.440 (3,1%)

Tabla 48. Casos de T-21 diagnosticados y no diagnosticados con el modelo contingente B.

Nº ID	Edad (años)	Riesgo Edad (1:)	fb-hCG* (MoM)	PAPP-A (MoM)	Riesgo Bioquímico (1:)	CRL (mm)	TN (mm)	Riesgo Ecográfico (1:)	Riesgo test Combinado (1:)	Cariotipo	Evolución	Observación
Casos diagnosticados con el primer paso del modelo contingente B. Medición de la TN.												
1	41	48	4,39	0,41	50	55	3,5	50	50	47,XX,+21	IVE*	
5	39	75	0,24	0,38	380	56	2,6	50	113	47,XY,+21	IVE	
6	27	679	1,06	0,30	168	62	4,4	50	50	47,XY,+21	IVE	Prune Belly
9	37	143	2,02	0,57	50	69	3,1	50	50	47,XX,+21	IVE	
11	33	376	1,21	0,36	115	59	3,3	50	50	47,XX,+21	IVE	
12	39	86	1,43	1,12	295	67	6,0	50	50	47,XX,+21	IVE	Canal AV ⁺ +Higroma quístico
13	19	1010	1,60	0,25	55	60	3,0	100	50	47,XY,+21	IVE	
15	43	25	2,01	0,31	50	63	2,6	50	50	47,XY,+21	IVE	
16	17	961	2,64	0,25	50	54	3,5	50	50	47,XY,+21	IVE	
17	41	47	1,78	0,20	50	58	2,0	66	50	47,XX,+21	IVE	Canal AV
20	35	240	4,80	0,25	50	62	3,2	50	50	47,XY,+21	IVE	
22	36	176	1,28	0,35	50	47	2,2	50	50	47,XY,+21	IVE	CIV* amplia+edema generalizado
26	42	35	2,48	1,31	50	61	3,2	50	50	47,XX,+21	IVE	Cardiopatía compleja (DT+/- Truncus)*
27	35	226	0,8	0,22	50	59	2,6	64	50	47,XY,+21	IVE	Leve edema craneal+ FOCI en VD y VI*
28	33	341	1,05	0,71	890	60	4,7	50	50	47,XX,+21	IVE	
33	44	26	2,39	0,85	50	58.2	1,9	50	50	47,XX,+21	IVE	
35	34	120	1,06	0,36	50	75	4,1	50	50	47,XY,+21	IVE	
36	24	959	1,18	3,74	10000	72	3,5	95	1642	47,XX,+21	Normal a los 6 meses	Canal AV + VIH*
41	32	416	1,36	0,23	50	54	6,0	50	50	47,XY,+21	IVE	
49	30	574	2,0	0,4	66	66	6,0	50	50	47,XY,+21	IVE	
50	30	577	1,7	0,3	61	39	2,3	50	50	47,XY,+21	IVE	
54	38	94	3,41	0,64	50	71	3,1	50	50	47,XX,+21	IVE	
55	42	34	3,23	0,69	50	51	3,5	50	50	47,XX,+21	IVE	Canal AV
57	36	186	2,0	0,20	50	72	6,0	50	50	47,XX,+21	IVE	
58	34	247	2,01	0,36	50	50	4,5	50	50	47,XY,+21	IVE	
61	41	52	0,63	0,13	50	59	2,0	71	50	47,XY,+21	IVE	
70	33	341	1,01	0,69	890	66	5,0	50	50	47,XY,+21	IVE	Higroma quístico, hidrops
71	15	1150	2,01	0,36	50	53	4,0	50	54	47,XX,+21	IVE	Ventriculomegalia + Pie en sandalia
2	38	9	1,61	0,39	50	72	1,0	367	131	47,XY,+21	IVE	CIV
7	19	1099	1,77	0,46	272	63	2,4	840	214	47,XY,+21	IVE	Hidrops fetal
10	33	335	5,44	0,89	50	62	1,9	677	109	47,XX,+21	IVE	Ventriculomegalia
14	35	196	2,28	0,29	50	54	1,6	620	50	47,XY,+21	IVE	
23	36	194	2,95	0,52	50	75	2,7	138	50	47,XX,+21	IVE	

RESULTADOS

29	36	200	6,74	1,06	50	67	2,3	216	50	47,XY,+21	IVE	
32	37	142	1,65	0,22	50	60	1,8	341	50	47,XY,+21	IVE	
34	39	93	2,23	0,43	50	73	1,8	330	52	47,XY,+21	IVE	
37	38	50	2,71	0,44	50	62	1,8	298	50	47,XY,+21	IVE	
38	40	50	3,03	0,24	50	63	1,5	291	50	47,XX,+21	IVE	
39	36	183	2,07	0,33	50	55	1,5	627	55	47,XY,+21	IVE	
40	37	157	3,37	0,44	50	53	1,4	542	50	47,XX,+21	IVE	TGV ⁺ + hipoplasia pulmonar
42	40	55	0,90	0,13	50	59	1,3	316	50	47,XX,+21	IVE	
48	38	106	2,27	0,38	50	57	1,2	552	60	47,XY,+21	Normal a los 6 meses	Coartación aórtica
51	37	138	1,93	0,14	50	62	2,1	199	50	47,XX,+21	IVE	
52	41	51	1,19	0,21	50	59	1,5	111	50	47,XX,+21	IVE	Canal AV + malposición de pies
56	33	357	1,85	0,89	395	58	2,3	209	191	47,XX,+21	IVE	Canal AV
59	37	164	5,76	0,25	50	57	1,2	711	50	47,XX,+21	IVE	
62	33	334	2,42	0,52	51	60	1,9	671	95	47,XY,+21	IVE	
3	33	326	2,99	0,18	50	51	1,1	1575	50	47,XY,+21	IVE	
4	32	412	1,27	0,13	50	58	1,2	1920	142	47,XX,+21	IVE	Ventriculomegalia
8	42	39	0,95	0,65	99	53	1,5	103	362	47,XY,+21	IVE	Canal AV
18	37	136	1,69	1,41	489	45	0,8	597	2405	47,XY,+21	IVE	CIV+ventrículo megalia cerebral
19	30	588	0,97	0,10	50	61	1,3	2861	347	47,XY,+21	IVE	Canal AV
21	35	205	1,84	0,21	50	53	1,1	1149	50	47,XX,+21	IVE	
24	32	387	1,29	0,55	332	65	0,8	1530	2001	47,XX,+21	IVE	Canal AV+ dilatación pielocalicial bilateral
30	31	461	2,03	0,38	50	70	1,7	2012	252	47,XX,+21	IVE	
31	34	255	0,39	0,23	204	59	1,0	1213	1304	47,XX,+21	IVE	CIV
43	31	491	0,95	0,35	237	39	1,4	828	522	47,XX,+21	Normal a los 6 meses	
44	34	265	1,02	0,38	134	55	1,3	1309	788	47,XY,+21	Normal a los 6 meses	
45	29	616	1,38	0,36	144	60	1,4	2947	875	47,XX,+21	Normal a los 6 meses Pies Zampos+CIA	
46	17	903	2,17	0,16	50	55.8	1,6	3128	50	47,XY,+21	IVE	
47	33	379	4,06	0,72	50	69.9	0,8	1276	222	47,XX,+21	IVE	
53	28	753	7,89	1,11	174	62	1,3	3600	984	47,XX,+21	IVE	Arco aórtico derecho
60	34	279	3,38	0,49	50	67	1,6	1232	80	47,XX,+21	IVE	
63	33	340	1,30	0,31	55	56	0,8	1251	389	47,XX,+21	IVE	Cardiopatía Compleja

RESULTADOS

64	35	234	2,65	0,82	87	59	1,4	1026	447	47,XY,+21	Normal a los 6 meses
66	35	223	0,45	0,38	638	67	2,4	215	679	47,XX,+21	Normal a los 6 meses

*f β -hCG: fracción libre de la beta gonadotropina coriónica humana; IVE: interrupción voluntaria de embarazo; Canal AV: canal aurículo-ventricular; CIV: comunicación interventricular; DT+/-truncus: doble tracto de salida o truncus; FOCI: foco hiperecogénico intracardiaco; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VIH: ventrículo izquierdo hipoplásico; TGV: trasposición de los grandes vasos.

Tabla 49. Casos diferentes a T-21 diagnosticados y no diagnosticados con el modelo contingente B.

NºID	Edad (años)	Riesgo Edad (1:)	fp-hCG*	PAPP-A	Riesgo Bioquímico (1:)	CRL (mm)	TN (mm)	Riesgo Ecográfico (1:)	Riesgo Test Combinado (1:)	Cariotipo	Evolución	Observación
Casos diagnosticados con el primer paso del modelo contingente B. Medición de la TN												
1	39	75	0,33	0,74	1493	43	2,6	50	114 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE*	Truncus + CIV*
2	33	309	0,29	0,50	3282	47	6,0	50	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	Hidrops fetal severo
3	34	292	0,12	0,23	292	41	5,0	50	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Onfalocele + edema generalizado
4	33	334	0,19	0,42	2185	71	6,0	50	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Hidrops fetal
6	36	50	1,98	0,42	50	52	6,0	50	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	
7	32	361	0,36	0,32	940	45	6,0	50	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	
9	33	304	0,61	0,74	2759	63	4,6	50	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	
10	35	219	0,14	0,08	139	56.6	5,7	50	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Hidrops fetal
12	40	61	0,11	0,08	50	44	5,0	50	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Holoprosencefalia
15	45	15	0,15	0,17	50	53	1,4	60	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	
16	32	427	0,13	0,13	272	55	4,5	50	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	Hidrops + onfalocele
21	34	285	0,45	0,39	50	62	4,5	50	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+13	IVE	
22	25	920	0,39	0,42	50	72	5,0	50	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+13	IVE	
25	38	111	0,40	0,79	2226	45	1,9	62	860 (T21) 544 (T18)	47,XY,+13	IVE	Ciclope + DSVD*
30	28	693	5,83	1,27	208	58	6,0	50	50 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops fetal
32	28	688	0,9	0,7	2964	48	6,0	50	50 (T21) 50 (T18)	45,X0/46,XY	IVE	Hidrops canal AV*, hipoplasia VI*
33	28	656	0,11	0,54	8651	57	5,0	50	50 (T21) 50 (T18)	45,X0,t(13:14)	IVE	Hipoplasia VD* y holoprosencefalia
34	21	1044	2,91	0,37	52	55	6,0	50	52 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	
35	33	333	1,26	1,30	2095	51	6,0	50	50 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops fetal
36	30	476	1,54	0,90	855	70	8,0	50	50 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops fetal severo
Casos Diagnosticados con el segundo paso del modelo contingente B. Cribado bioquímico del primer trimestre												
13	38	99	0,28	0,29	210	58	1,5	424	1007 (T21) 98 (T18)	47,XX,+18	IVE	Fallot + DWalker + Pies en mecedora
14	40	66	0,07	0,15	50	61	1,4	302	261 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Malposicion de manos-pies, c.compleja*
27	39	89	3,81	0,79	50	73	2,0	245	50 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	

RESULTADOS

Casos no diagnosticados con el modelo contingente B												
5	31	451	0,32	0,13	287	39,8	0,7	1891	1870 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	Cardiopatía + malf SNC
8	30	541	0,19	0,70	10000	62	2,4	369	10000 (T21) 316 (T18)	47,XY,+18	IVE	Cardiopatía + S. Dandy Walker + Quiste-Onfalocele
18	43	27	0,19	1,12	542	46	0,7	102	542 (T21) 585 (T18)	47,XY,+13	IVE	Ciclope, holoprosencefalia, C. Compleja
19	36	183	0,52	1,31	3664	69	0,9	668	3664 (T21) 10000 (T18)	47,XX,+13	IVE	L.leporino bilateral + hendidura palatina + C.compleja (DSVD+CIV+Hipop.cavs izqdas)
20	32	441	1,39	0,81	815	59	1,4	1877	3973 (T21) 10000 (T18)	47,XX,+13	IVE	L.leporino + Ventriculomegalia+ CIV
23	38	108	0,3	0,6	108	49	1,3	416	2155 (T21) 2760 (T18)	47,XY,+13	IVE	Asimetrías Cavidades Cardiacas
24	21	1057	0,95	0,24	151	46	1,1	4755	1012 (T21) 10000 (T18)	47,XX,+13	IVE	Holoprosencefalia, L.leporino, aniria, cardiopatía compleja
26	29	563	3,04	0,35	50	45	0,7	2317	123 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	CIV
28	34	293	6,79	0,68	50	57	1,0	1269	153 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	
29	29	581	0,99	0,90	2917	57	1,0	2877	10000 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops + hipoplasia cavs izqdas y canal AV amplio
31	21	923	2,38	3,2	2519	55	1,8	1808	4669 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops acortamiento de miembros
37	30	510	1,09	0,60	794	57	1,3	2709	4354 (T21) 10000 (T18)	69,XXX	IVE	Polimalf: C.compleja, malpos.miembros
38	28	731	0,08	0,09	466	47	1,0	3593	2294 (T21) 50 (T18)	69,XXX	IVE	Polimalfomado: Hipoplasia torax, CIV, cardiomegalia, polisindactilia manos y pies, riñones hiperecogénicos
39	36	162	0,49	1,05	3234	57	1,7	462	3234 (T21) 10000 (T18)	69,XXX	IVE	Lesion de macizo facial

*fβ-hCG: fracción beta de la gonadotropina coriónica humana; IVE: interrupción voluntaria de embarazo; CIV: comunicación interventricular; DSVD: doble salida del ventrículo derecho; canal AV: canal aurículo-ventricular; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; c. compleja: cardiopatía compleja; SNC: sistema nervioso central; L.leporino: labio leporino; hipop.cavs.izqdas: hipoplasia de cavidades izquierdas.

5.5.4 CRIBADO DE CROMOSOMOPATIAS EN FORMA CONTINGENTE “C”. PRIMER PASO: TEST COMBINADO. SEGUNDO PASO: SONOGRAMA GENÉTICO MODIFICADO

En la **tabla 51** se realiza una descripción de la distribución de los 19.440 casos evaluados según el modelo contingente C (test combinado asociado en forma contingente al sonograma genético modificado).

Tabla 51. Distribución en grupo de riesgo de los 19.440 casos según el modelo contingente C.

	Número (%)	T-21	Otras Cromosomopatias
Grupo de alto riesgo (>1/100)	272 (1,4%)	45 (68,2%)	24 (64,8%)
Grupo de riesgo intermedio (1/100-1/1.000)	2.197 (11,3%)	17 (25,8%)	5 (13,5%)
Grupo de bajo riesgo (< 1.000)	16.971 (87,2%)	4 (6%)	8 (21,6%)
Total	19.440(100%)	66 (100%)	37 (100%)

En las **tablas 52, 53, 54 y 55** se realiza una descripción de los casos diagnosticados y no diagnosticados, de T-21 y de otras cromosomopatías diferentes a la T-21, con el modelo contingente C.

El modelo contingente C presenta una sensibilidad para la T-21 del 81,81% (54/66) y para el total de cromosomopatías del 79,61% (82/103). La tasa de falsos positivos del modelo contingente C es de un 1,15% (224/19.440) (**tabla 56**).

En la **tabla 57** se exponen los motivos del sonograma genético modificado indicativo caso positivo del modelo contingente C.

Tabla 56. Casos de Falsos positivos y verdaderos positivos del modelo contingente C.

	Verdadero +	Falsos +
Grupo de alto riesgo (>1/100)	69	203
Grupo de riesgo intermedio (1/100-1/1.000)	13	21
Total	82/19.440 (0,42%)	224/19.440 (1,15%)

Tabla 57. Casos positivos en el segundo paso del modelo contingente C. (N= 34). (sonograma genético modificado).

SISTEMA MALFORMATIVO	NÚMERO
Sistema Nervioso Central	6
Cara-Cuello	1
Sistema Cardiovascular	10
Hernia Diafragmática	3
Pared Abdominal Anterior	2
Tracto Gastrointestinal	0
Renal	1
Malformaciones multiples, hidrops	11
Edema Nucal	0

Tabla 52. Casos de T-21 diagnosticados con el modelo contingente C.

NºID	Edad (años)	Riesgo Edad (1:)	βhCG* (MoM)	PAPP-A (MoM)	Riesgo Bioquímico (1:)	CRL (mm)	TN (mm)	Riesgo test Combinado (1:)	Cariotipo	Evolución	Observación	EG*. Diagnóstico ecográfico
Casos diagnosticados con el primer paso del modelo contingente C. Test combinado												
1	41	48	4,39	0,41	50	55	3,5	50	47,XX,+21	IVE ⁺		
3	33	326	2,99	0,18	50	51	1,1	50	47,XY,+21	IVE		
6	27	679	1,06	0,30	168	62	4,4	50	47,XY,+21	IVE	Prune Belly	15
9	37	143	2,02	0,57	50	69	3,1	50	47,XX,+21	IVE		
11	33	376	1,21	0,36	115	59	3,3	50	47,XX,+21	IVE		
12	39	86	1,43	1,12	295	67	6,0	50	47,XX,+21	IVE	Canal AV ⁺ + Higroma quístico	13
13	19	1010	1,60	0,25	55	60	3,0	50	47,XY,+21	IVE		
14	35	196	2,28	0,29	50	54	1,6	50	47,XY,+21	IVE		
15	43	25	2,01	0,31	50	63	2,6	50	47,XY,+21	IVE		
16	17	961	2,64	0,25	50	54	3,5	50	47,XY,+21	IVE		
17	41	47	1,78	0,20	50	58	2,0	50	47,XX,+21	IVE	Canal AV	16
20	35	240	4,80	0,25	50	62	3,2	50	47,XY,+21	IVE		
21	35	205	1,84	0,21	50	53	1,1	50	47,XX,+21	IVE		
22	36	176	1,28	0,35	50	47	2,2	50	47,XY,+21	IVE	CIV ⁺ amplia + edema generalizado	15
23	36	194	2,95	0,52	50	75	2,7	50	47,XX,+21	IVE		
26	42	35	2,48	1,31	50	61	3,2	50	47,XX,+21	IVE	C.Compleja (DT+/-Truncus)	16
27	35	226	0,8	0,22	50	59	2,6	50	47,XY,+21	IVE	Leve edema craneal+ FOCI en VD y VI ⁺	15
28	33	341	1,05	0,71	890	60	4,7	50	47,XX,+21	IVE		
29	36	200	6,74	1,06	50	67	2,3	50	47,XY,+21	IVE		
32	37	142	1,65	0,22	50	60	1,8	50	47,XY,+21	IVE		
33	44	26	2,39	0,85	50	58,2	1,9	50	47,XX,+21	IVE		
34	39	93	2,23	0,43	50	73	1,8	52	47,XY,+21	IVE		
35	34	120	1,06	0,36	50	75	4,1	50	47,XY,+21	IVE		
37	38	50	2,71	0,44	50	62	1,8	50	47,XY,+21	IVE		
38	40	50	3,03	0,24	50	63	1,5	50	47,XX,+21	IVE		
39	36	183	2,07	0,33	50	55	1,5	55	47,XY,+21	IVE		
40	37	157	3,37	0,44	50	53	1,4	50	47,XX,+21	IVE	TGV ⁺ + hipoplasia pulmonar	20
41	32	416	1,36	0,23	50	54	6,0	50	47,XY,+21	IVE		
42	40	55	0,90	0,13	50	59	1,3	50	47,XX,+21	IVE		
46	17	903	2,17	0,16	50	55,8	1,6	50	47,XY,+21	IVE		
48	38	106	2,27	0,38	50	57	1,2	60	47,XY,+21	Normal a los 6 meses	Coartación aórtica	20
49	30	574	2,0	0,4	66	66	6,0	50	47,XY,+21	IVE		
50	30	577	1,7	0,3	61	39	2,3	50	47,XY,+21	IVE		
51	37	138	1,93	0,14	50	62	2,1	50	47,XX,+21	IVE		
52	41	51	1,19	0,21	50	59	1,5	50	47,XX,+21	IVE	Canal AV + malposición de pies	16

RESULTADOS

54	38	94	3,41	0,64	50	71	3,1	50	47,XX,+21	IVE		
55	42	34	3,23	0,69	50	51	3,5	50	47,XX,+21	IVE	Canal AV	18
57	36	186	2,0	0,20	50	72	6,0	50	47,XX,+21	IVE		
58	34	247	2,01	0,36	50	50	4,5	50	47,XY,+21	IVE		
59	37	164	5,76	0,25	50	57	1,28	50	47,XX,+21	IVE		
60	34	279	3,38	0,49	50	67	1,6	80	47,XX,+21	IVE		
61	41	52	0,63	0,13	50	59	2,0	50	47,XY,+21	IVE		
62	33	334	2,42	0,52	51	60	1,9	95	47,XY,+21	IVE		
70	33	341	1,01	0,69	890	66	5,0	50	47,XY,+21	IVE	Higroma quístico, hidrops	16
71	15	1150	2,01	0,36	50	53	4,0	54	47,XX,+21	IVE	Ventriculomegalia + Pie en sandalia	20
Casos Diagnosticados con el segundo paso del modelo contingente C. Sonograma genético modificado.												
2	38	9	1,61	0,39	50	72	1,0	131	47,XY,+21	IVE	CIV	16
4	32	412	1,27	0,13	50	58	1,2	142	47,XX,+21	IVE	Ventriculomegalia	16
7	19	1099	1,77	0,46	272	63	2,4	214	47,XY,+21	IVE	Hidrops fetal	15
8	42	39	0,95	0,65	99	53	1,5	362	47,XY,+21	IVE	Canal AV	19
10	33	335	5,44	0,89	50	62	1,9	109	47,XX,+21	IVE	Ventriculomegalia	16
19	30	588	0,97	0,10	50	61	1,3	347	47,XY,+21	IVE	Canal AV	19
53	28	753	7,89	1,11	174	62	1,3	984	47,XX,+21	IVE	Arco aórtico derecho	20
56	33	357	1,85	0,89	395	58	2,3	191	47,XX,+21	IVE	Canal AV	16
63	33	340	1,30	0,31	55	56	0,8	389	47,XX,+21	IVE	Cardiopatía Compleja	18

* β -hCG: fracción beta de la gonadotropina coriónica humana; EG: edad gestacional; IVE: interrupción voluntaria de embarazo; canal AV: canal aurículo-ventricular; CIV: comunicación interventricular; DT+/-truncus: doble tracto de salida o truncus; FOCI: foco hiperecogénico intracardíaco; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Tabla 53. Casos de T-21 no diagnosticados con el modelo contingente C.

NºID	Edad (años)	Riesgo Edad (1:)	βhCG* (MoM)	PAPP-A (MoM)	Riesgo Bioquímico (1:)	CRL (mm)	TN (mm)	Riesgo test Combinado (1:)	Cariotipo	Evolución	Observación	EG*
5	39	75	0,24	0,38	380	56	2,6	113	47,XY,+21	IVE*		
30	31	461	2,03	0,38	50	70	1,7	252	47,XX,+21	IVE		
43	31	491	0,95	0,35	237	39	1,4	522	47,XX,+21	Normal a los 6 meses		
44	34	265	1,02	0,38	134	55	1,3	788	47,XY,+21	Normal a los 6 meses		
45	29	616	1,38	0,36	144	60	1,4	875	47,XX,+21	Normal a los 6 meses	Pies ZambosCIA*	
47	33	379	4,06	0,72	50	69.9	0,8	222	47,XX,+21	IVE		
64	35	234	2,65	0,82	87	59	1,4	447	47,XY,+21	Normal a los 6 meses		
66	35	223	0,45	0,38	638	67	2,4	679	47,XX,+21	Normal a los 6 meses		
18	37	136	1,69	1,41	489	45	0,8	2405	47,XY,+21	IVE	CIV*+ventriculomegalia cerebral	20
24	32	387	1,29	0,55	332	65	0,8	2001	47,XX,+21	IVE	Canal AV*+dilatacion pielocalicial bilateral	21
31	34	255	0,39	0,23	204	59	1,0	1304	47,XX,+21	IVE	CIV	20
36	24	959	1,18	3,74	10000	72	3,5	1642	47,XX,+21	Normal a los 6 meses	Canal AV + VIH*	18

*βhCG: fracción beta de la gonadotropina coriónica humana; EG: edad gestacional; IVE: interrupción voluntaria de embarazo; CIV: comunicación interventricular; CIA: comunicación interauricular; canal AV: canal aurículo-ventricular; VIH: ventrículo izquierdo hipoplásico.

Tabla 54. Casos de cromosopatías diferentes de T-21 diagnosticados con el modelo contingente C.

Nº ID	Edad (años)	Riesgo Edad (1:)	fb-hCG*	PAPP-A	Riesgo Bioquímico (1:)	CRL (mm)	TN (mm)	Riesgo Test Combinado (1:)	Cariotipo	Evolución	Observación	EG*.
Casos Diagnosticados con el primer paso del modelo contingente C. Test combinado												
1	39	75	0,33	0,74	1493	43	2,6	114 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE*	Truncus+CIV*	16
2	33	309	0,29	0,50	3282	47	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	Hidrops fetal severo	14
3	34	292	0,12	0,23	292	41	5,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Onfalocele+edema generalizado	14
4	33	334	0,19	0,42	2185	71	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Hidrops fetal	14
5	31	451	0,32	0,13	287	39.8	0,7	1870 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	Cardiopatía+ malf SNC*	15
6	36	50	1,98	0,42	50	52	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE		
7	32	361	0,36	0,32	940	45	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE		
9	33	304	0,61	0,74	2759	63	4,6	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE		
10	35	219	0,14	0,08	139	56.6	5,7	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Hidrops fetal	14
12	40	61	0,11	0,08	50	44	5,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Holoprosencefalia	16
13	38	99	0,28	0,29	210	58	1,5	1007 (T21) 98 (T18)	47,XX,+18	IVE	Fallot+DWalker+ Pies en mecedora	16
14	40	66	0,07	0,15	50	61	1,4	261 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE	Malposicion de manos-pies, c.compleja*	16
15	45	15	0,15	0,17	50	53	1,4	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE		
16	32	427	0,13	0,13	272	55	4,5	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE	Hidrops+onfalocele	18
21	34	285	0,45	0,39	50	62	4,5	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+13	IVE		
22	25	920	0,39	0,42	50	72	5,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+13	IVE		
27	39	89	3,81	0,79	50	73	2,0	50 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE		
30	28	693	5,83	1,27	208	58	6,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops fetal	
32	28	688	0,9	0,7	2964	48	6,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0/46, XY	IVE	Hidrops canal AV*, hypoplasia VI*	16
33	28	656	0,11	0,54	8651	57	5,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0,t(13 :14)	IVE	Hipoplasia VD* y holoprosencefalia	18
34	21	1044	2,91	0,37	52	55	6,0	52 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE		
35	33	333	1,26	1,30	2095	51	6,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops fetal	16
36	30	476	1,54	0,90	855	70	8,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops fetal severo	14
38	28	731	0,08	0,09	466	47	1,0	2294 (T21) 50 (T18)	69,XXX	IVE	Polimalformado: Hipoplasia torax, CIV, cardiomegalia, polisindactilia manos y pies, riñones hiperecogénicos	18

RESULTADOS

Casos Diagnosticados con el segundo paso del modelo contingente C. Sonograma genético modificado.												
8	30	541	0,19	0,70	10000	62	2,4	10000 (T21) 316 (T18)	47,XY,+18	IVE	Cardiopatía + S. Dandy Walker+Quiste- Onfalocele	15
18	43	27	0,19	1,12	542	46	0,7	542 (T21) 585 (T18)	47,XY,+13	IVE	Ciclope,holoprosenc efalia,C.Compleja	18
25	38	111	0,40	0,79	2226	45	1,9	860 (T21) 544 (T18)	47,XY,+13	IVE	Ciclope DSVD	16
26	29	563	3,04	0,35	50	45	0,7	123 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	CIV	16

* β -hCG: fracción beta de la gonadotropina coriónica humana; EG: edad gestacional; IVE: interrupción voluntaria de embarazo; CIV: comunicación interventricular; SNC: sistema nervioso central; C.compleja: cardiopatía compleja; Canal AV: canal aurículo-ventricular; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; DSVD: doble salida de ventrículo derecho.

Tabla 55. Casos de cromosopatías diferentes de T-21 no diagnosticados con el modelo contingente C.

Nº ID	Edad (años)	Riesgo Edad (1:)	Fβ-hCG*	PAPP-A	Riesgo Bioquímico (1:)	CRL (mm)	TN (mm)	Riesgo Test Combinado (1:)	Cariotipo	Evolución	Observación	EG*
28	34	293	6,79	0,68	50	57	1,0	153 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE*		
19	36	183	0,52	1,31	3664	69	0,9	3664 (T21) 10000 (T18)	47,XX,+13	IVE	L.leporino ^b bilateral + hendidura palatina + C.compleja(DSVD+CI V+Hipop.cavs izqdas)*	19
20	32	441	1,39	0,81	815	59	1,4	3973 (T21) 10000 (T18)	47,XX,+13	IVE	L.leporino+Ventriculo megalia+CIV	18
23	38	108	0,3	0,6	108	49	1,3	2155 (T21) 2760 (T18)	47,XY,+13	IVE	Asimetrías Cavidades Cardiacas	20
24	21	1057	0,95	0,24	151	46	1,1	1012 (T21) 10000 (T18)	47,XX,+13	IVE	Holoprosencefalia,llepo rino,aniria,cardiopatía compleja	18
29	29	581	0,99	0,90	2917	57	1,0	10000 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops+hipoplasia cavs izqdas y canal AV ^a amplio	16
31	21	923	2,38	3,2	2519	55	1,8	4669 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	Hidrops acortamiento de miembros	15
37	30	510	1,09	0,60	794	57	1,3	4354 (T21) 10000 (T18)	69,XXX	IVE	Polimalformado. C.compleja,malposició n miembros	18
39	36	162	0,49	1,05	3234	57	1,7	3234 (T21) 10000 (T18)	69,XXX	IVE	Lesion de macizo facial	20

*fβ-hCG: fracción beta de la gonadotropina coriónica humana; EG: edad gestacional; IVE: interrupción voluntaria de embarazo; L.Leporino: labio leporino; C. compleja: cardiopatía compleja; DSVD: doble salida de ventrículo derecho; CIV: comunicación interventricular; Hipop.cavs.izqdas: hipoplasia de cavidades izquierdas; Canal AV: canal aurículo-ventricular.

5.6 CRIBADO DE CROMOSOMOPATIAS EN FORMA CONTINGENTE “D”. PRIMER PASO: TEST COMBINADO. SEGUNDO PASO: MARCADORES ECOGRÁFICOS DE SEGUNDO NIVEL DEL PRIMER TRIMESTRE (HUESO NASAL, DUCTUS VENOSO, REGURGITACION TRICUSPIDEA)

5.6.1 PREVALENCIA DE CROMOSOMOPATÍAS

De las 23.381 gestaciones se evalúan, entre Julio de 2.005 y Abril de 2.008, a 10.625 gestantes con el modelo contingente D . Se excluyen los casos que revocaron un cribado de cromosomopatías, los que se les realiza un cribado bioquímico del segundo trimestre, los casos de gestación gemelar y los casos a los que no se les completa un modelo contingente de cribado de cromosomopatías (**tabla 58**).

Tabla 58. Grupo de estudio de modelos contingentes D.

	Número
Casos del test combinado	19.965
Total de cromosomopatías en casos del test combinado (T21/Otras)	104 (66/38)
Gestaciones gemelares	450
Cromosomopatías en gestaciones gemelares	1
Casos perdidos	77
Casos evaluados en modelos contingentes D	10.625
Cromosomopatías evaluados en modelos contingentes D (T21/Otras)	42(28/14)

En la **tabla 59** se describe la distribución de las 42 cromosomopatías que hay en este grupo de estudio.

Tabla 59. Distribución de las cromosomopatías en el modelo contingente en el periodo de estudio.

Tipo de Cromosomopatía	Número/Total (%)
T-21	28/42 (66,6%)
T-18	6/42 (14,2%)
T-13	3/42 (7,1%)
45X0	3/42 (7,1%)
Triploidia	2/(4,7%)
Total	42/42(100%)

5.6.2 CRIBADO DE CROMOSOMOPATIAS EN FORMA CONTINGENTE “D”. PRIMER PASO: TEST COMBINADO. SEGUNDO PASO: MARCADORES ECOGRÁFICOS DE SEGUNDO NIVEL DEL PRIMER TRIMESTRE (HUESO NASAL, DUCTUS VENOSO, REGURGITACION TRICUSPIDEA)

En la **tabla 60** se realiza una descripción de la distribución de los 10.625 casos evaluados según el modelo contingente D (test combinado asociado a marcadores ecográficos de segundo nivel del primer trimestre (HN,DV,RT)).

Tabla 60. Distribución en grupo de riesgo de los 10.625 casos según el modelo contingente D.

	Número (%)	T-21	Otras cromosomopatias
Grupo de alto riesgo (>1/100)	95 (0,9%)	19 (67,8%)	9 (64,2%)
Grupo de riesgo intermedio (1/100-1/1.000)	1.062 (10%)	7 (25%)	2 (14,2%)
Grupo de bajo riesgo (< 1.000)	9.468 (89,1%)	2 (7,1%)	3 (21,4%)
Total	10.625(100%)	28 (100%)	14 (100%)

En las **tablas 61 y 62** se realiza una descripción de los casos diagnosticados y no diagnosticados, de T-21 y de otras cromosomopatías diferentes a la T-21, con el modelo contingente D.

El modelo contingente D presenta una sensibilidad para la T-21 del 75%(21/28) y para el total de cromosomopatías del 76,19%(32/42). La tasa de falsos positivos del modelo contingente D es de un 2,6%(278/10.625) (**tabla 63**).

Tabla 63. Casos de Falsos positivos y verdaderos positivos del modelo contingente D.

	Verdadero +	Falsos +
Grupo de alto riesgo (>1/100)	28	67
Grupo de riesgo intermedio (1/100-1/1.000)	4	211
Total	31/10.625 (0,29%)	278/10.625 (2,6%)

Tabla 61. Casos de T-21 diagnosticados y no diagnosticados con el modelo contingente D.

NºID	Edad (años)	Riesgo Edad (1:)	fβ-hCG* (MoM)	PAPP-A (MoM)	Riesgo Bioquímico (1:)	CRL (mm)	TN (mm)	Riesgo test Combinado (1:)	Cariotipo	Evolución	Marcadores Ecográficos de 2º nivel del primer trimestre		
											HN*	DV*	RT*
Casos Diagnosticados con el primer paso del modelo contingente D. Test combinado											HN*	DV*	RT*
1	41	48	4,39	0,41	50	55	3,5	50	47,XX,+21	IVE*			
3	33	326	2,99	0,18	50	51	1,1	50	47,XY,+21	IVE			
6	27	679	1,06	0,30	168	62	4,4	50	47,XY,+21	IVE			
9	37	143	2,02	0,57	50	69	3,1	50	47,XX,+21	IVE			
11	33	376	1,21	0,36	115	59	3,3	50	47,XX,+21	IVE			
12	39	86	1,43	1,12	295	67	6,0	50	47,XX,+21	IVE			
13	19	1010	1,60	0,25	55	60	3,0	50	47,XY,+21	IVE			
14	35	196	2,28	0,29	50	54	1,6	50	47,XY,+21	IVE			
15	43	25	2,01	0,31	50	63	2,6	50	47,XY,+21	IVE			
16	17	961	2,64	0,25	50	54	3,5	50	47,XY,+21	IVE			
17	41	47	1,78	0,20	50	58	2,0	50	47,XX,+21	IVE			
20	35	240	4,80	0,25	50	62	3,2	50	47,XY,+21	IVE			
21	35	205	1,84	0,21	50	53	1,1	50	47,XX,+21	IVE			
22	36	176	1,28	0,35	50	47	2,2	50	47,XY,+21	IVE			
23	36	194	2,95	0,52	50	75	2,7	50	47,XX,+21	IVE			
26	42	35	2,48	1,31	50	61	3,2	50	47,XX,+21	IVE			
27	35	226	0,8	0,22	50	59	2,6	50	47,XY,+21	IVE			
28	33	341	1,05	0,71	890	60	4,7	50	47,XX,+21	IVE			
29	36	200	6,74	1,06	50	67	2,3	50	47,XY,+21	IVE			
Casos diagnosticados con el segundo paso del modelo contingente D. Marcadores ecográficos de segundo nivel del primer trimestre (Hueso Nasal, Ductus Venoso, Regurgitación Tricuspídea)											HN	DV	RT
8	42	39	0,95	0,65	99	53	1,5	362	47,XY,+21	IVE	P	P	NV
19	30	588	0,97	0,10	50	61	1,3	347	47,XY,+21	IVE	N	P	N
Casos no diagnosticados con el modelo contingente D											HN	DV	RT
2	38	9	1,61	0,39	50	72	1,0	131	47,XY,+21	IVE	N	N	NV
4	32	412	1,27	0,13	50	58	1,2	142	47,XX,+21	IVE	N	N	N
5	39	75	0,24	0,38	380	56	2,6	113	47,XY,+21	IVE	N	N	N
7	19	1099	1,77	0,46	272	63	2,4	214	47,XY,+21	IVE	N	N	N
10	33	335	5,44	0,89	50	62	1,9	109	47,XX,+21	IVE	N	N	N
18	37	136	1,69	1,41	489	45	0,8	2405	47,XY,+21	IVE	-	-	-
24	32	387	1,29	0,55	332	65	0,8	2001	47,XX,+21	IVE	-	-	-

*fβ-hCG: fracción beta de la gonadotropina coriónica humana; HN: hueso nasal; DV: ductus venoso; RT: regurgitación tricuspídea; IVE: interrupción voluntaria de embarazo.

Tabla 62. Casos de cromosopatías diferentes a T-21 diagnosticados y no diagnosticados con el modelo contingente D.

Nº ID	Edad (años)	Riesgo Edad (1:)	fβ-hCG* (MoM)	PAPP-A (MoM)	Riesgo Bioquímico (1:)	CRL (mm)	TN (mm)	Riesgo test Combinado (1:)	Cariotipo	Evolución	Marcadores ecográfico de 2º nivel			
											HN*	DV*	RT*	
Casos diagnosticados con el primer paso del modelo contingente D. Test combinado												HN*	DV*	RT*
1	39	75	0,33	0,74	1493	43	2,6	114 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE*				
2	33	309	0,29	0,50	3282	47	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE				
3	34	292	0,12	0,23	292	41	5,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE				
4	33	334	0,19	0,42	2185	71	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XY,+18	IVE				
5	31	451	0,32	0,13	287	39.8	0,7	1870 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE				
6	36	50	1,98	0,42	50	52	6,0	50 (T21) 50 (T18)	47,XX,+18	IVE				
27	39	89	3,81	0,79	50	73	2,0	50 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE				
36	30	476	1,54	0,90	855	70	8,0	50 (T21) 50 (T18)	45,X0	IVE				
38	28	731	0,08	0,09	466	47	1,0	2294 (T21) 50 (T18)	69,XXX	IVE				
Casos diagnosticados con el segundo paso del modelo contingente D. Marcadores ecográficos de segundo nivel del primer trimestre (Hueso Nasal, Ductus Venoso, Regurgitación Tricuspídea)												HN	DV	RT
18	43	27	0,19	1,12	542	46	0,7	542 (T21) 585 (T18)	47,XY,+13	IVE	N	P	NV	
28	34	293	6,79	0,68	50	57	1,0	153 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE	N	N	N	
Casos no diagnosticados con el modelo contingente D												HN	DV	RT
19	36	183	0,52	1,31	3664	69	0,9	3664 (T21) 10000 (T18)	47,XX,+13	IVE				
29	29	581	0,99	0,90	2917	57	1,0	10000 (T21) 10000 (T18)	45,X0	IVE				
37	30	510	1,09	0,60	794	57	1,3	4354 (T21) 10000 (T18)	69,XXX	IVE				

*fβ-hCG: fracción beta de la gonadotropina coriónica humana; HN: hueso nasal; DV: ductus venoso; RT: regurgitación tricuspídea; IVE: interrupción voluntaria de embarazo.

5.7 ANÁLISIS ECONÓMICO

En la **tabla 64** se puede ver la comparativa de todos los modelos evaluados; los costes oscilan desde 681.034 € del modelo contingente “A”, hasta 968.688 € del test combinado.

Tabla 64. Comparativa de costes de todos los modelos evaluados en el estudio.

	Coste de la unidad (€)	Test combinado (Nº/€)*	Modelos contingentes			
			A (Nº/€)	B (Nº/€)	C (Nº/€)	D (Nº/€)
Marcadores bioquímicos ((β -hCG* y PAPP-A) y gestión de resultados)	13,2	0/0	19.440/256.608	5,424/71.596	0/0	
TN y gestión de resultados	27	0/0	5.618/151.686	19,440/524.880	0/0	
Marcadores bioquímicos ((β -hCG y PAPP-A), TN y gestión de resultados)	40,2	19.440/781.488	0/0	0/0	19.440/781.488	10.625/427.125
Evaluación ecográfica del primer trimestre (HN, DV,RT)*	40	0/0	0/0	0/0	0/0	1.062/42.480
Evaluación ecográfica del segundo trimestre (sonograma genético modificado)	40		0/0	0/0	2.197/87.880	
Técnica Invasiva	182	720/131.040	1.049/190.918	350/63.700	272/49.504	95/17.290
Cariotipo	78	720/56.160	1.049/81.822	350/27.300	272/21.216	95/7.410
IVE*	1.500	-	-	-	-	-
COSTE TOTAL		968.688	681.034	687.476	940.088	904.403 (para 19.440)^a 494.305 (para 10.626)^b

* β -hCG: fracción libre de beta gonadotropina coriónica humana; HN: hueso nasal; DV: ductus venoso; RT: regurgitación tricuspídea; IVE: interrupción voluntaria de embarazo; Nº/€: número/coste.

^{a)} Cálculo para una población de 19.440 gestantes.

^{b)} Cálculo para una población de 10.626 gestantes.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El análisis abarca un total de 6 años consecutivos (Julio 2.005- Diciembre 2.011). La población de estudio engloba a todas las gestantes de nuestra área sanitaria en este período, es decir 23.381 gestaciones (23.657 recién nacidos).

Teniendo en cuenta la población que utiliza ECEMC para la valoración de la prevalencia de malformaciones congénitas, con un número de recién nacidos de 12.050 y una cobertura de 12,69%, observamos que nuestra población supone casi el doble de la registrada para Andalucía en 2.009 ⁽³²⁾ y nosotros aportamos en nuestro análisis una cobertura del 96,11% de los nacimientos ocurridos en nuestro centro hospitalario.

La edad media de las gestantes es de 30 años y el porcentaje de madres con edad igual o superior a los 35 años es del 16,8%, ambos datos similares a la media nacional y andaluza ⁽³³⁾.

En cuanto a los datos gestacionales, decir que el porcentaje de embarazos múltiples es del 2,35% y que la tasa de cesáreas es del 19,8%. El 92,6% de los recién nacidos tienen un peso superior a 2.500 gramos y la tasa de los neonatos con peso inferior a 1.000 gramos es del 0,34%, datos semejantes a los que se recogen en registros internacionales de malformaciones ^(16, 32).

Según estos datos podemos observar que se trata de una población de bajo riesgo para la prevalencia de defectos congénitos.

6.2 PREVALENCIA DE DEFECTOS CONGÉNITOS. DETECCIÓN DE MALFORMACIONES ESTRUCTURALES

La prevalencia de defectos congénitos (malformaciones estructurales y cromosomopatías) en nuestro centro fue de 2,33% (545 casos) para el total de gestaciones, si tenemos en cuenta el número total de fetos (recién nacidos vivos más recién nacidos muertos más IVEs; 23.925) la prevalencia es de 2,27% para el mismo número de casos. La prevalencia de defectos congénitos al nacimiento es de 1,45% (368 casos) en nuestro centro.

La prevalencia de malformaciones estructurales al nacimiento (recién nacidos vivos más recién nacidos muertos) es de 1,5% (357 casos). De las 177 IVEs que se registraron, 78 fueron por malformaciones estructurales identificadas (44%). La prevalencia de malformaciones estructurales fetales (incluyendo las IVEs) es de 1,49% (435 casos) y de 1,86% para todas las gestantes.

Estos datos son comparables a los que aporta el registro europeo de malformaciones congénitas (EUROCAT) ⁽¹⁸⁾. En los datos de EUROCAT desde 1.980 a 2.010 (**tabla 65**), la prevalencia global de defectos congénitos (recién nacidos vivos más recién nacidos muertos más IVEs) es de 2,33%, la prevalencia de malformaciones estructurales (excluyendo las cromosomopatías) en la misma población fue del 2,01%. Si nos fijamos en el resumen de datos que presentan desde 2.006 a 2.010, las prevalencias pasarían a 2,09% y 1,79% respectivamente.

En los datos publicados por el ECEMC ⁽³²⁾ (**tabla 66**) con una cobertura poblacional en torno al 20%, podemos observar que la prevalencia de defectos congénitos (recién nacidos más IVEs) en España para el año 2.009, 2.010 y el resumen de 1.986 a 2.009 es respectivamente de 1,05%, 1,18% y 1,46%. Para Andalucía esta prevalencia es aún más baja: 0,82%, 0,93% y 1,11% respectivamente.

En nuestro estudio observamos el impacto que el diagnóstico prenatal ejerce sobre la prevalencia de los defectos congénitos. Así vemos como la prevalencia de los defectos congénitos pasa del 2,27% al 1,45% tras aplicar el cribado ecográfico de malformaciones estructurales y el cribado de cromosomopatías.

Según Withlow ⁽¹⁷²⁾, la sensibilidad de la ecografía para la detección de anomalías estructurales congénitas graves debe ser de un 60-80%, lo que se considera el mínimo estándar aceptable para los centros que ofrecen diagnóstico prenatal. Si comparamos estos, con los datos aportados por nuestro centro (79,77%), observamos que nuestra tasa de diagnóstico prenatal de malformaciones estructurales es adecuada con respecto a lo publicado hasta ahora ⁽¹⁷³⁾.

Tabla 65. Comparativa de datos de prevalencia de defectos congénitos EUROCAT y Hospital de Valme.

	Prevalencia de DC (%) (RN+IVE)		Prevalencia de ME (%) (RN+IVE)	
	1.980-2.010	2.006-2.010	1.980-2.010	2.006-2.010
EUROCAT	2,33	2,09	2,01	1,79
H.VALME	Julio 2.005- Diciembre 2.011		Julio 2.005 – Diciembre 2.011	
	2,27		1,49	

*DC: defectos congénitos; RN: recién nacidos; IVE: interrupción voluntaria del embarazo; ME: malformaciones estructurales (Defectos congénitos excluyendo cromosomopatías).

Tabla 66. Comparativa de datos de prevalencia de defectos congénitos ECEMC y Hospital de Valme.

Prevalencia de DC (%) (RN+IVE)	ECEMC ESPAÑA			ECEMC ANDALUCÍA			H.VALME
	2.009	2.010	1.986-2.010	2.009	2.010	1.986-2.010	2.005-2.011
	1,05	1,18	1,46	0,82	0,93	1,11	2,27

*DC: defectos congénitos; RN: recién nacidos; IVE: interrupción voluntaria del embarazo.

6.3 PREVALENCIA DE CROMOSOMOPATÍAS. TEST COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE. DOBLE TEST

Durante el período de estudio, la prevalencia de cromosomopatías en nuestra población es de 0,47% (110 casos en total). Si tenemos en cuenta que el 90% son casos de gestaciones interrumpidas (99 casos de IVE por cromosomopatías), la prevalencia de cromosomopatías en recién nacidos es de 0,046%. La cromosomopatía más frecuente es la trisomía 21 (T-21), que supone un 64,5% del total (71 casos) y un 13% del total de defectos congénitos.

La prevalencia de la T-21 al nacimiento es de 0,05%, o lo que es lo mismo 5 de cada 10.000 nacimientos. Estos datos comparados con los últimos aportados por el ECEMC sobre el año 2.010, donde se resume una prevalencia en Andalucía de 14,67 T-21 por cada 10.000 recién nacidos, confirma que en nuestro área sanitaria hay implementado un cribado de cromosomopatías de calidad que consigue disminuir la prevalencia de T-21 al nacimiento.

En el período de estudio se ha ofertado el cribado de cromosomopatías a 22.471 gestantes, es decir el 96,11% de la población; y no ha sido ofrecido al 3,89% restante. Del total de la población cribada, se ha realizado un test combinado de primer trimestre en el 88,85% de los casos (19.965) y un doble test en el 5,72% (1.285 casos). El 5,43% de las gestantes revocaron la realización del cribado de cromosomopatías. Un aspecto importante en todo método de cribado en medicina es la cobertura o tasa de implementación, ya que si se aplica un método de cribado con buena sensibilidad pero con baja cobertura, no se logrará identificar los casos patológicos, que es el objetivo real. Nuestro estudio presenta una cobertura mayor del 90% por lo que cumple los criterios más estrictos de implantación universal de cribado poblacional.

Hay datos sobre la dificultad de llegar a una cobertura mayor del 60-70% con el test combinado ⁽³⁾, el NHS en 2.011 realiza un intento de implementar el test combinado como gold estándar universal, pero solo consigue una cobertura del 60% ⁽¹⁷⁴⁾. Es por ello por lo que propuestas de metodología de implantación de test combinado en dos pasos, como el que nosotros realizamos, con extracción de marcadores bioquímicos entre las 8-13

semanas y la evaluación de TN entre las semanas 11-13+6, además de presentar una sensibilidad adecuada mejoran la cobertura a cifras superiores al 90% ⁽¹⁷⁵⁾. Además actualmente se propone que para mantener una tasa de cobertura alta del cribado de cromosomopatías, se puede ofertar un cribado de segundo trimestre de rescate, el cuádruple test, ya que es el único que mantiene tasas de cobertura por encima del 75% ⁽³⁾. En nuestro caso hemos ofertado el doble test como segunda opción a las gestantes con deseo de cribado pero inicio tardío del control de la gestación apoyándonos en datos publicados por SURUSS y FASTER, obteniendo una sensibilidad para la T-21 del 33,3% y para todas las cromosomopatías de 25% y, siempre manteniendo una tasa de doble test por debajo del 10% como nos proponíamos en los objetivos secundarios. No obstante creemos que lo mejor sería ofrecer un cuádruple test, aunque actualmente son criterios económicos los que nos limitan esta estrategia de cribado.

Es importante para mantener la calidad de nuestro cribado de cromosomopatías, el realizar controles periódicos del proceso. De esencial interés es controlar los valores de los marcadores bioquímicos empleados en el cribado del primer trimestre, y adaptarlos mediante MoM a nuestra población, ya que éstos sufren variaciones que dependen de las características de la población y es necesario adaptarlos a las nuestras. En nuestro caso las medianas empleadas hasta enero del 2.006 fueron las suministradas por el proveedor del software (PRISCA Typolog versión 4.0) y desde este momento hasta el final del periodo considerado se han empleado las obtenidas de nuestra población de gestantes, ajustándose dichas medianas cada 4-6 meses.

Igualmente se deben controlar los valores de la TN. El programa usado en nuestro centro no realiza control exhaustivo de este marcador (está ajustado conforme a la curvas presentadas por el grupo de la FMF en 1.999 ⁽¹²¹⁾) de hecho, nuestra media poblacional está 0,91 MoM por debajo de la media que aporta el programa PRISCA, lo que conlleva que nuestras medidas de TN tiendan a subestimar, con el consiguiente efecto negativo sobre el cribado.

La NHS England en 2.007 ⁽³⁾, refiere que cualquier método de cribado de cromosomopatías implementado en la actualidad debe de presentar una sensibilidad mínima del 75%, pero en el último Annual Report de 2.011⁽¹⁷⁴⁾ se plantean ya una

sensibilidad mínima del 90% para considerar un cribado de calidad, aunque ellos no lo alcancen hay que resaltar el alto nivel de exigencia en cuanto a la calidad del cribado. La SEGO refiere que ésta debe ser al menos del 75% ⁽³⁵⁾. En cuanto a la sensibilidad del cribado combinado, durante el período de estudio ha llegado a un 78,3% para la T-21 y a 73% para todas las cromosopatías. Si incluimos los 2 casos de T-21 que se dieron en gestantes que no desearon cribado, la tasa de diagnóstico del test combinado es de 76% para la T-21 y de 72% para todas las cromosopatías. Por tanto, las sensibilidades alcanzadas en el período de estudio por el test combinado, tanto para la T-21 como para cromosopatías en general, confirman un cribado universal y de calidad ⁽¹⁷⁵⁾.

No podemos hablar de calidad de cribado sin haber revisado los datos sobre la tasa de falsos positivos; durante el período de estudio la media de la TFP del test combinado es de un 3,9%. En principio esta tasa superaba el 8%, pero conforme se fueron adaptando a nuestra población los valores de PAPP-A y β -hCG, la TFP fue disminuyendo hasta llegar al valor actual (3,25%). Tanto las guías NICE ⁽⁴⁾ como la SEGO ⁽⁸⁾ determinan que un cribado de calidad es aquel que además de una sensibilidad por encima del 75% mantiene una TFP por debajo del 5%; por tanto mantenemos los criterios de calidad también respecto a la TFP.

Todos estos datos nos informan de que en el Área sur de Sevilla hay implementado un cribado de cromosopatías basado en un test combinado universal y de calidad.

6.4 CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS EN FORMA SECUENCIAL

El modelo secuencial de cribado de cromosomopatías es propuesto por numerosos autores como uno de los modelos para mejorar el cribado de cromosomopatías.

El papel de la ecografía morfológica sabemos que es fundamental para el diagnóstico de malformaciones estructurales, pero lo que no está claro es la forma de asociarla al cribado gold estándar de cromosomopatías. Benacerraf en 2.010 ⁽⁸⁰⁾ en su revisión de marcadores ecográficos de segundo trimestre de Síndrome de Down deja claro que una de las consecuencias fundamentales de aplicar el sonograma genético es que en caso de ser normal, reduce hasta en un 80% el riesgo inicial de Síndrome de Down. Actualmente no existe consenso en los marcadores ecográficos que debemos utilizar, y aunque hay estudios con buenos resultados incluyendo marcadores blandos ^(176, 149, 81), basándonos en la evaluación y los resultados obtenidos por Sainz ⁽¹⁴⁸⁾ nosotros, aplicamos un sonograma genético modificado.

Rozemberg en 2.006 ⁽¹⁴⁷⁾ presenta un estudio en el que evalúa un modelo secuencial que integra el test combinado con sonograma genético modificado para una población de bajo riesgo. Aplica el sonograma genético modificado como segundo paso del modelo secuencial a 13.935 gestantes, en 200 casos se indicó técnica invasiva. Presentan una sensibilidad para la T-21 de 89,7% y una TFP de 4,2% lo que supone un incremento de la sensibilidad de un 12% respecto al test combinado y un aumento de un 1% de la TFP. Aagaard-Tillery ⁽¹⁴⁶⁾ aporta resultados similares al asociar el sonograma genético modificado al test combinado, con un aumento de 9% de la sensibilidad para una TFP del 5%.

Tras la revisión nos planteamos qué aportaría esta modalidad al aplicarla en nuestra población asociando al test combinado un sonograma genético modificado como segundo paso del modelo secuencial y obtenemos resultados comparables a la bibliografía. Así, en el período de estudio a 23.259 gestantes se les aplica como segundo paso del cribado un

sonograma genético modificado, en 144 casos resultó positivo (identificación de malformación mayor o edema nuchal >6 mm) a los que se ofreció técnica invasiva; 22 casos fueron cromosomopatías, 8 de ellas T-21. Obtuvimos una tasa de diagnóstico para T-21 de 89,8% y de 93,5% para todas las cromosomopatías. La TFP para nuestro modelo secuencial es de 4,6%, 0,7% mayor que el test combinado que utilizamos en la actualidad.

De los 22 casos de cromosomopatías diagnosticadas por sonograma genético modificado, en un 40% de los casos (58) la causa de positivo del sonograma fueron anomalías del sistema cardiovascular, un 19% (28 casos) alteraciones del SNC y un 14% (20 casos) malformaciones múltiples o hidrops, siendo estos los tres grupos fundamentales de malformaciones identificadas. Así, como refiere Devore ⁽¹⁷⁷⁾ destacamos la necesidad de la realización de una exhaustiva evaluación cardíaca fetal en la aplicación del sonograma genético.

Aunque obtenemos unos resultados equiparables a la literatura y conseguimos elevar la sensibilidad por encima del 80% en todos los casos uno de nuestros objetivos secundarios, el aumento de la TFP objetivo principal de nuestro trabajo, supone un peso que no debemos menospreciar, por lo tanto pensamos hay que seguir investigando modelos que logren mayor tasa diagnóstica sin este coste adicional.

6.5 CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS EN FORMA CONTINGENTE

El modelo contingente de cribado es defendido por vez primera por K. Nicolaides en el año 2.005⁽¹³⁷⁾, observa que el 80% de las aneuploidías (81,5% de las T-21 y 72,6% de todas las cromosomopatías) están en un grupo de riesgo alto tras el test combinado ($\leq 1/100$), y que el 16% restante está en un grupo de riesgo intermedio (1/101-1/1.000) al que le propone realizar una segunda evaluación de marcadores ecográficos del primer trimestre: hueso nasal, flujo del ductus venoso y flujo de la válvula tricuspídea. Este modelo contingente aplicado por el grupo de trabajo de la FMF presenta una sensibilidad del 92% para una tasa de falsos positivos del 3%.

A partir de estos resultados muchos autores publican estudios para intentar mejorar el cribado de cromosomopatías aplicando la metodología contingente, la diferencia está en el tipo de test que utilizan: tests serológicos, marcadores ecográficos, primero o segundo trimestre...

Nosotros tras aplicar cuatro metodologías contingentes en 19.440 gestaciones simples durante 6 años, hemos obtenido los resultados que resumimos en la **tabla 67**. Observamos como con los modelos contingentes B, C y D logramos disminuir la tasa de falsos positivos al 3%, pero los modelos B y D presentan una disminución de la sensibilidad muy importante como para ser aplicados. Ningún modelo contingente logra incrementar hasta cifras del 90% la sensibilidad en relación al gold estándar, test combinado.

Tabla 67. Resultado de los diferentes modelos de cribados de cromosopatías de T-21 en forma contingentes en el Hospital Universitario de Valme.

	Sensibilidad (%)	TFP (%)
Modelo contingente A	86,36%	5,7%
Modelo contingente B	71,21%	3,1%
Modelo contingente C	81,81%	1,1%
Modelo contingente D	75,00%	2,6%

Modelo contingente A: Primer paso: Test bioquímico del primer trimestre. Segundo paso: cribado ecográfico del primer trimestre (TN).

Modelo contingente B: Primer paso: cribado ecográfico del primer trimestre (TN). Segundo paso: test bioquímico del primer trimestre.

Modelo contingente C: Primer paso: test combinado. Segundo paso: sonograma genético modificado.

Modelo contingente D: Primer paso: test combinado. Segundo paso: marcadores ecográficos de segundo nivel del primer trimestre (hueso nasal, ductus venoso, regurgitación tricuspídea)

.

6.5.1 MODELO CONTINGENTE A. PRIMER PASO: TEST BIOQUÍMICO DEL PRIMER TRIMESTRE. SEGUNDO PASO CRIBADO ECOGRÁFICO DEL PRIMER TRIMESTRE (TN)

Durante el período de estudio aplicamos a 19.440 gestantes un cribado de cromosomopatías basado en la estrategia contingente, con un primer paso bioquímico en el que determinamos la fracción libre de la β -hCG y la PAPP-A en suero materno, recalculamos el riesgo inicial de T-21 y dividimos en tres grupos: alto riesgo, riesgo intermedio y riesgo bajo. Como segundo paso medimos la TN al grupo de riesgo intermedio. Con este modelo observamos una sensibilidad para T-21 de 86,36% y para el total de cromosomopatías del 73,78%; la TFP sería de 5,7%.

Nuestros resultados son equiparables a los de autores que presentan estudios similares. Sahota ⁽¹⁵⁵⁾ en 2.010 presenta un estudio en el que compara varias estrategias contingentes obteniendo para el modelo equivalente al nuestro una sensibilidad para T-21 de 87,5% y una TFP 5%. Kagan ⁽¹⁵⁸⁾ en el mismo año hace una comparativa de cinco estrategias entre ellas una contingente con primer paso bioquímico consiguiendo una sensibilidad > 90% pero con TFP > 5%. Koster ⁽¹⁵⁹⁾ en 2.011 plantea la introducción de nuevos marcadores bioquímicos al test combinado y estudia una estrategia contingente con un primer paso serológico obteniendo una sensibilidad máxima de 89% para una TFP fija del 5%.

Nuestro trabajo es comparable a la bibliografía en resultados, pero a pesar de que conseguimos reducir el número de ecografías pues sólo se realizarían en las gestaciones del grupo intermedio y con ello algunos autores justifican una facilidad de implantación del modelo de cribado en sus poblaciones, nosotros pensamos que además de aumentar de manera no despreciable la TFP, no sería adecuado un seguimiento de embarazo en el que no se realice una evaluación ecográfica hasta el segundo trimestre ya que una gran variedad de patología gestacional no sería identificada de forma precoz.

6.5.2 MODELO CONTINGENTE B. PRIMER PASO: CRIBADO ECOGRÁFICO DEL PRIMER TRIMESTRE (TN). SEGUNDO PASO: TEST BIOQUÍMICO DEL PRIMER TRIMESTRE

Este tipo de modelo es muy desarrollado por el grupo de Nicolaidis ^(158, 170), casi siempre añadiendo marcadores ecográficos de primer trimestre al test combinado. Así, en un estudio en 2.009 comparan un modelo contingente en el que clasifican en tres grupos de riesgo según el test combinado y al grupo de riesgo intermedio realizan el estudio del flujo tricuspídeo, con la opción en un solo paso (a toda la población test combinado y flujo tricuspídeo), obteniendo una sensibilidad para la T-21 de 96% en ambos casos con una reducción de la TFP en el contingente del 3 al 2,4% y disminuyendo el número de estudios tricuspídeos al 15% de la población inicial. En 2.010 el mismo grupo compara 5 estrategias (tres de ellas contingentes) y obtienen los mejores resultados en aquella que de manera contingente asocia el test combinado y el estudio de varios marcadores ecográficos (ductus venoso, hueso nasal y regurgitación tricuspídea) en primer paso y un test bioquímico (β -hCG y PAPP-A) como segundo paso (sólo a grupo de riesgo intermedio), con una sensibilidad del 95% y TFP 2,5%. Otra de las estrategias contingentes presentadas divide en los mismos grupos de riesgo tras el test combinado, y al grupo intermedio aplica el test bioquímico observando una sensibilidad para T-21 de 89% y TFP 3%.

En nuestro caso, durante el período de estudio aplicamos a 19.440 gestantes un cribado de cromosopatías basado en la estrategia contingente, con un primer paso consistente en la medición de la TN y como segundo paso al grupo de riesgo intermedio realizamos un análisis bioquímico en el que determinamos la fracción libre de la β -hCG y la PAPP-A en suero materno. Con este modelo observamos una sensibilidad para T-21 de 71,21% y para el total de cromosopatías del 67,96%; la TFP sería de 3,1%.

No conseguimos con este modelo mejorar los resultados que obtenemos con el test combinado. Sin embargo se observa una ligera disminución de la TFP comparable a los modelos similares del grupo de Nicolaidis. Una importante limitación a tener en cuenta a la hora de aplicar modelos que añaden a la ecografía los marcadores sugeridos por este grupo, es la necesidad de capacitar a ecografistas para su correcta realización y el aumento

considerable del tiempo estimado de esta ecografía, lo que podría impedir su inclusión en el actual protocolo de seguimiento de embarazo normal.

6.5.3 MODELO CONTINGENTE C. PRIMER PASO: TEST COMBINADO. SEGUNDO PASO: SONOGRAMA GENÉTICO MODIFICADO

Dentro de las propuestas de modelos contingentes, son muy interesantes aquellas que parten de la aplicación del test combinado ^(137, 149, 155, 156, 158), ya que éste es el método gold estándar de cribado de T-21 recomendado por las diferentes sociedades científicas ^(161, 5).

Nosotros hemos aplicado la metodología contingente dividiendo en tres grupos de riesgo tras aplicar el test combinado en 19.440 gestantes, el grupo de riesgo intermedio (1/101-1/1.000) supuso el 11,3% de la población inicial de cribado y en este grupo se haya el 25,8% de las T-21. Estos datos coinciden con los aportados por el estudio de Nicolaidis ⁽¹³⁷⁾ que determina que un 16% de la población será candidata al segundo paso del modelo por estar en el grupo intermedio y observa una alta tasa de T-21 en este grupo.

Como segundo paso del modelo aplicamos un sonograma genético modificado (malformación mayor y edema nucal) basándonos en estudios previos elaborados por nuestro grupo ^(148, 178) en el que asociado de manera secuencial al test combinado mejoraba en 14,3% la sensibilidad y en su sencilla aplicación clínica. Con esta propuesta logramos evaluar al 99,6% de las gestantes del grupo intermedio y observamos una sensibilidad del 81,81% para la T-21 y de 79,61% para todas las cromosomopatías (similar a la que obtenemos con el test combinado), con una disminución del 2,8% en la TFP (1,15%). Otros autores como Salomon ⁽¹⁵⁷⁾ proponen un modelo contingente similar pero añadiendo la longitud femoral como marcador ecográfico asociado a la ecografía morfológica de segundo trimestre, sin embargo no consigue una disminución de la TFP significativa.

Una limitación importante a achacar a este prometedor modelo, es la realización del sonograma genético modificado entre las 16-20 semanas de gestación, lo que retrasa al segundo trimestre la segunda fase del cribado. Sin embargo, ya hay estudios prometedores sobre la evaluación morfológica precoz con adecuadas tasas de detección para la T-21 ^(179, 180).

6.5.4 MODELO CONTINGENTE D. PRIMER PASO: TEST COMBINADO. SEGUNDO PASO: MARCADORES ECOGRÁFICOS DE SEGUNDO NIVEL DEL PRIMER TRIMESTRE (HUESO NASAL, DUCTUS VENOSO, REGURGITACIÓN TRICUSPÍDEA)

Durante el período de estudio realizamos este modelo de cribado en 10.625 gestantes, dividiendo en tres grupos de riesgo según el test combinado y realizando la evaluación ecográfica de estos tres marcadores en el grupo intermedio constituido por el 10% de la población y conteniendo el 25% de las T-21 totales. Conseguimos una ligera disminución de la TFP de un 3,9% a un 2,6%, pero la sensibilidad disminuye, siendo de 75% para las T-21 y 76,19% para todas las cromosopatías. Nosotros con estos marcadores aplicados en modelo contingente, no conseguimos tan buenos resultados como el grupo de Nicolaides ⁽¹³⁷⁾.

En el año 2.012 el grupo de Borrell publica un estudio multicéntrico que desarrolla el modelo contingente completo en primer trimestre aplicando los marcadores ecográficos de segundo nivel (hueso nasal, ductus venoso y regurgitación tricuspídea) ⁽¹⁵⁴⁾, obtienen una sensibilidad de 75% para una TFP 1,3% y de 79% para una TFP del 1,8%. Aunque refieren observar una disminución de la TFP, también informan de que sólo logran realizar el segundo paso del modelo de cribado al 45% de las pacientes del grupo intermedio. Esto es algo que nosotros experimentamos al intentar emplear estos marcadores, lo que conlleva gran dificultad de alcanzar una cobertura adecuada, algo fundamental en la implantación de un modelo de cribado poblacional.

6.6 ANÁLISIS ECONÓMICO

En relación a la evaluación económica de los métodos de cribado, realizamos una comparación con la inclusión en los costes de: control ecográfico del primer trimestre con evaluación del CRL y la TN, marcadores bioquímicos (fβ-hCG y PAPP-A), gestión de resultados del test combinado, evaluación ecográfica del segundo trimestre (sonograma genético modificado), realización de técnica invasiva, cariotipo y terminación voluntaria de la gestación; según el sistema de contabilidad de gestión hospitalaria COANh 2.011 del Servicio Andaluz de Salud ⁽¹⁷¹⁾. En la **tabla 64** de nuestros resultados se puede ver la comparativa.

Tabla 64. Comparativa de costes de todos los modelos evaluados en el estudio.

	Coste de la unidad (€)	Test combinado (Nº/€) ^a	Modelos contingentes			
			A (Nº/€)	B (Nº/€)	C (Nº/€)	D (Nº/€)
Marcadores bioquímicos ((fβ-hCG [*] y PAPP-A) y gestión de resultados)	13,2	0/0	19.440/256.608	5.424/71.596	0/0	
TN y gestión de resultados	27	0/0	5.618/151.686	19.440/524.880	0/0	
Marcadores bioquímicos ((fβ-hCG y PAPP-A), TN y gestión de resultados)	40,2	19.440/781.488	0/0	0/0	19.440/781.488	10.625/427.125
Evaluación ecográfica del primer trimestre (HN, DV,RT) [*]	40	0/0	0/0	0/0	0/0	1.062/42.480
Evaluación ecográfica del segundo trimestre (sonograma genético modificado)	40		0/0	0/0	2.197/87.880	
Técnica Invasiva	182	720/131.040	1.049/190.918	350/63.700	272/49.504	95/17.290
Cariotipo	78	720/56.160	1.049/81.822	350/27.300	272/21.216	95/7.410
IVE [*]	1.500	-	-	-	-	
COSTE TOTAL		968.688	681.034	687.476	940.088	904.403 (para 19.440)^a 494.305 (para 10.626)^b

*fβ-hCG: fracción libre de beta gonadotropina coriónica humana; HN: hueso nasal; DV: ductus venoso; RT: regurgitación tricuspídea; IVE: interrupción voluntaria de embarazo; Nº/€: número/coste.

^{a)} Cálculo para una población de 19.440 gestantes.

^{b)} Cálculo para una población de 10.626 gestantes.

El más barato sería el modelo contingente “A” (análisis bioquímico asociado a traslucencia nugal) que supondría un coste de 968.688 € en total; pero dado que presenta una tasa de falsos positivos inasumible (5,8%) no debe considerarse modelo de elección basándose en el coste. Así mismo, los modelos contingentes “B” (traslucencia nugal asociada a análisis bioquímico) y “D” (test combinado asociado a valoración de marcadores ecográficos en primer trimestre), aun siendo más baratos en su coste final, esto no debe suponer un hallazgo significativo desde el punto de vista de su aplicación real, ya que ambos presentan una sensibilidad para Síndrome de Down inferior al 80% (71,2% y 75% respectivamente) e inferior que la que presenta el modelo “test combinado” aplicado en la actualidad.

Se consigue un abaratamiento de costes con el método contingente que hemos denominado “C” (test combinado asociado a sonograma genético modificado), gracias a la reducción del número de técnicas invasivas y cariotipos realizados, a expensas de la realización de una ecografía más para la realización del sonograma genético modificado cuyo coste por unidad es inferior al de la técnica invasiva, y en este caso la sensibilidad para Síndrome de Down es superior a 80% (81,8%, discretamente superior a la que obtenemos con el actual test combinado) y se estima una tasa de falsos positivos inferior a la que actualmente asumimos (1,1% vs 3,79%).

En la **tabla 68** se puede ver la comparación con el test combinado (actual “gold estándar”) con el modelo contingente “C” desglosada en función del número de técnicas invasivas y cariotipos que implican la aplicación de cada modelo. En este sentido Gekas⁽¹⁸¹⁾, realiza una evaluación comparativa del test combinado y la metodología contingente observando que esta segunda metodología supera en eficiencia al test combinado y llega a preguntarse si debe ser el test combinado el método de cribado implementado actualmente.

Tabla 68. Comparación del test combinado y el modelo contingente C.

	Coste de la unidad (€)	Test combinado		Modelo contingente C	
		Nº de casos	Coste total (€)	Nº de casos	Coste total (€)
Marcadores bioquímicos (fβ-hCG* y PAPP-A), TN y gestión de resultados	40,2	19.440	781.488	19.440	781.488
Evaluación ecográfica del segundo trimestre (sonograma genético modificado)	40	0	0	2.197	87.880
Técnica Invasiva	182	720	131.040	272	49.504
Cariotipo	78	720	56.160	272	21.216
IVE*	1.500	-	-	-	-
COSTE TOTAL			968.688		940.088

*fβ-hCG: fracción libre de beta gonadotropina coriónica humana; IVE: interrupción voluntaria de embarazo.

6.7 PROPUESTAS FUTURAS DE CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

Al igual que la propuesta del modelo contingente de cribado de Síndrome de Down, existen en la actualidad otros caminos abiertos para mejorar los resultados del cribado poblacional del SD.

Así Currier ⁽¹⁸²⁾, nos presenta cómo es bien aceptada una propuesta de programa de cribado prenatal en el que se aplican múltiples combinaciones de métodos de cribado ya establecidos a pacientes con resultados de alto riesgo en el cribado de primer trimestre logrando disminuir la tasa de falsos positivos y en consecuencia el número de técnicas invasivas diagnósticas.

Otra propuesta que parece toma importante auge, es la identificación de ADN fetal en sangre materna como método de cribado de cromosomopatías. Tras el desarrollo de tecnología de secuenciación masiva de ADN se ha logrado en población de alto riesgo una sensibilidad para Síndrome de Down del 99% con una tasa de falsos positivos <1% ⁽¹⁸³⁻¹⁹⁴⁾. Esto supone un gran avance en la metodología de cribado de cromosomopatías pero antes de su implantación debe demostrar una alta sensibilidad en población de bajo riesgo, valorar su utilidad para la identificación de otras cromosomopatías ⁽¹⁹⁵⁻¹⁹⁷⁾ y realizarse una evaluación costo-beneficio ⁽¹⁹⁸⁻²⁰²⁾.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- 1º. El Hospital Universitario de Valme, Sevilla, ha conseguido la instauración universal del test combinado como método de cribado de cromosopatías con una sensibilidad mantenida en criterios de calidad.
- 2º. El cribado de cromosopatías está integrado en el control gestacional con un cribado de malformaciones estructurales con una sensibilidad del 80%, lo que garantiza una tasa de detección anomalías congénitas adecuada.
- 3º. La tasa de aplicación del doble test, que se realiza siempre como segunda opción de cribado de cromosopatías en pacientes con inicio de control tardío de la gestación, es del 5,72%.
- 4º. La asociación de un sonograma genético modificado al test combinado mejora la sensibilidad hasta el 90% con una tasa de falsos positivos ligeramente superior (4,6%), aunque por debajo del 7%.
- 5º. Aplicando un modelo contingente de cribado de cromosopatías la máxima sensibilidad obtenida es de un 86% (modelo contingente A: primer paso test bioquímico del primer trimestre, segundo paso medición de la TN), aunque la tasa de falsos positivos supera el 5%.
- 6º. Con el modelo contingente C de cribado de cromosopatías (primer paso test combinado, segundo paso sonograma genético modificado) disminuimos la tasa de falsos positivos al 1,1% manteniendo la sensibilidad por encima del 80%.
- 7º. La instauración adecuada de un modelo contingente de cribado de cromosopatías no supone una elevación en los costes del cribado.
- 8º. Como conclusión final, aplicando la metodología contingente al cribado de cromosopatías es posible mejorar los resultados en términos de calidad de cribado.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Sánchez-Sánchez P.J. Epidemiología de los defectos congénitos. Cienc Gynecol 2006; 1:1-5.
- 2 Cuckle H, Wald N, Thompson S. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alphafetoprotein. Br J Obstet Gynaecol 1987; 94:387-402.
- 3 National Down's Syndrome Screening Programme for England. 4rd Annual Programme Report 2006-2007. Disponible en: www.screening.nhs.uk/home.htm
- 4 Antenatal care: routine care for healthy pregnant woman. Clinical guideline, March 2008. www.nice.org.uk
- 5 Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. www.rcog.org.uk.
- 6 American College of Obstetricians and Gynecologists. First-trimester screening for fetal aneuploidy: opinion 296. Obstet Gynecol 2004; 104:215-7.
- 7 Fortuny A, Gomez ML, Ortega MD, Montalvo J, Valero J, Troyano J, et al. Propuesta de screening combinado de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación para todo el territorio nacional. Recomendaciones para la organización de un servicio de obstetricia y ginecología. Documento SEGO 2005. www.sego.es
- 8 Troyano J, Usandizaga M, Ecurrída M, Valero J, Martínez-Cortes L, Pérez-Medina T, Mercé L. Organización de la ecografía obstétrico-ginecológica. Recomendaciones para la organización de un servicio de obstetricia y ginecología. Documento SEGO 2005. www.sego.es
- 9 Documento EB126/2010/REC/2, acta resumida de la séptima sesión de la 63ª sesión de la Asamblea Mundial de la Salud Ginebra del 17 al 21 de mayo de 2010.

10 Management of birth defects and haemoglobin disorders: report of a joint WHO March of Dimes meeting, Ginebra (Suiza), 17 a 19 de mayo de 2006. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2006.

11 Smith DW: Naming and classification of congenital malformations. Symposium sobre malformaciones congénitas. Méjico 1979.

12 International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR). Disponible en: <http://www.icbdsr.org>.

13 European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). Disponible en: <http://eurocat.ulster.ac.uk>.

14 Centro de investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC-ECEMC). Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://Isciii.es/>.

15 Registre de Defèctes Congenits de la Ciutat de Barcelona (REDCB). Disponible en: <http://www.aspb.es/>.

16 Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. Arch. Dis. Chile. Fetal Neonatal d. 2005; 90:355-358.

17 EUROCAT What is EUROCAT? Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/aboutus/whatiseurocat/whatiseurocat>.

18 EUROCAT Prevalence Data. Disponible en: <http://www.biomedical.co.uk/eurocatlive>.

19 EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/ACCESSPREVALENCEDATA/PrevalenceTables>. Acceso el 03 de abril de 2012.

20 Parra M. Cromosomopatías: aspectos de mayor relevancia en medicina fetal. En: Gratacós E, Gómez R, Nicolaidis K, Romero R, Cabero L editores. Medicina Fetal. Madrid: Panamericana SA; 2009 p 511-516.

21 Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981; 58:282-285.

22 Cuckie H, Wald N, Thompson S. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:387-402.

23 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; 62:376-385.

24 Bray I, Wright DE, Davies C, Hook EB. Joint estimation of Down syndrome risk and ascertainment rates: a meta-analysis of nine published data sets. *Prenat Diagn* 1998; 18:9-20.

25 Huether CA, Ivanovich J, Goodwin BS, Krivcherua EL, Hertzberg VS, Edmonds LD, May DS, Priest JH. Maternal age specific risk rate estimates for Down syndrome among live births in whites and other races from Ohio and metropolitan Atlanta, 1970-1989. *J Med Genet* 1998; 35:482-490.

26 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.

27 Morris JK, Wald NJ, Mutton DE, Alberman E. Comparison of models of maternal age-specific risk for Down syndrome live births. *Prenat Diagn* 2003; 23:252-258.

28 Carothers AD, Castilla EE, Dutra MG, Hook EB. Search for ethnic, geographic, and other factors in the epidemiology of Down syndrome in South America: analysis of data from the ECLAMC project, 1967-1997. *Am J Med Genet* 2001; 103:149-156.

29 Carothers AD, Hecht CA, Hook EB. Internacional variacion in reported livebirth prevalence rates of Down syndrome, adjusted for maternal age. *J Med Genet* 1999; 36:386-393.

30 Cuckle H, Nanchahal K, Wald N. Birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales. *Prenat Diagn* 199; 11:29-34.

31 Martinez Frias ML, Salvador Peral J. Epidemiología del síndrome de Down en España: I. Edad Materna: Aplicación de los resultados en programas sanitarios de Prevención Primaria. *Rev San Hig Pub* 1985; 59:325-336.

32 Bermejo E, Cuevas L, grupo periférico del ECEMC, Martinez-Frias ML. Informe de vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: datos registrados por el ECEMC en el período 1980-2009. *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología* 2010; 9 (V):68-100.

33 Instituto Nacional de Estadística. Movimiento natural de la población. Disponible en: www.ine.es.

34 Instituto de Estadística de Andalucía. "Nacimientos de madres residentes en Andalucía por provincia, estado civil y edad de la madre". Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadística>.

35 Protocolos asistenciales en obstetricia de la SEGO. Diagnóstico Prenatal de los defectos congénitos. Cribado de las anomalías cromosómicas. Actualizado en 2010. Disponible en: www.prosego.es.

36 Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31:7-15.

37 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; 353:2001-2011.

38 Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 2003; 10:56-104.

39 Kuliev A, Jackson L, Froster U, Brambati B, Simpson JL, Verlinsky Y, Ginsberg N, Smidt-Jensen S, Zakut H. Chorionic villus sampling safety. Report of World Health Organization/EURO meeting in association with the Seventh International Conference on Early Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases, TelAviv, Israel, May 21, 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:807- 811.

40 Nicolaides K.H. Screening for chromosomal defects. Editorial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:313-321.

41 Brock DJ, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spine bifida. *Lancet* 1972; 2(7770):197-199.

42 Wald NJ, Bmck DJ, Bonnar J. Prenatal diagnosis of spma bifida and anencephaly by maternal semm-alphafetopmtein measurement. A controlled study. *Lancet* 1974; 1 (7861):765-767.

43 Wald NJ, Cuckle H, Bmck JH, Peto R, Polani PE, Woodford FP. Maternal seromalpha- fetopmtein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina

bifida in eady pregnancy. Report of D.K. collaborative study on alphafetoprotein in relation to neural-tube defects. *Lancet* 1977; 1 (8026):1323-1332.

44 Amniotic-fluid alpha-fetoprotein measurement in antenatal diagnosis of anencephaly and open spina bifida in early pregnancy. Second report of the U.K. Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural-tube Defects. *Lancet* 1979; 2(8144):651-62.

45 Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet* 1984; 1 (8383):926-929.

46 Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin level in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987; 7:623-630.

47 Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated estriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:330-333.

48 Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, Canick JA. Maternal serum screening for Down's syndrome in eady pregnancy. *BMJ* 1988; 297:883-887.

49 Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Pulkkinen A, Canick JA, Saller DN Jr, Bowers GB. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *N Engl J Med* 1992; 327:588-593.

50 Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK Antenatal screenmg for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003; 361 (9360):835-836.

51 Cuckle HS, Wald NJ. HCG, Estriol, and other maternal blood markers of fetal aneuploidy. En Elias Sh, Simpson JL: *Maternal Serum Screening for fetal Genetic Disorders*. Churchill Livingstone, New York, 1992.

52 Wald NJ, Hackshaw AK, George LM. Assay precision of serum alpha fetoprotein in antenatal screening for neural tube defects and Down's syndrome. *J Med Screen* 2000; 7:74-77.

53 Canick JA, Palomaki GE, Osathanondh R. Prenatal screening for trisomy 18 in the second trimester. *Prenat Diagn* 1990; 10:546-548.

54 Benn PA, Ying J. Preliminary estimate for the second trimester maternal serum screening detection rate of the 45,X karyotype using alpha-fetoprotein, unconjugated estriol and human chorionic gonadotropin. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15:160-166.

55 Egan JF, Zelop CM, Bolnick A. Down syndrome births in the United States from 1989 to 2001. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1044-8.

56 Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003; 7(11):1-77.

57 Malone FD, Wald Nj, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester and second-trimester evaluation of risk (FASTER) trial: Principal results of the NICHD Multicenter Down's syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:S56.

58 Cuckle HS, van BIT JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1999; 19:505-512.

59 Berry E, Aitken DA, Crossley JA, Maeri JN, Connor JM. Analysis of maternal serum alpha-fetoprotein and free beta human chorionic gonadotrophin in the first trimester: implications for Down's syndrome screening. *Prenat Diagn* 1995; 15:555-565.

60 Cuckle HS, Wald NJ, Barkai G, Fuhrmann W, Altland K, Brambati B, Knight G, Palomaki G, Haddow JE, Canick J. First-trimester biochemical screening for Down syndrome. *Lancet* 1988; 2(8615):851-852.

61 Macintosh MC, Iles R, Teisner B, Sharma K, Chard T, Grudzinskas JG, Ward RH, Muller F. Maternal serum human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A, markers for fetal Down syndrome at 8-14 weeks. *Prenat Diagn* 1994; 14:203-208.

62 Aitken DA, McCaw G, Crossley JA, Berry E, Connor JM, Spencer K, Macri JN. First-trimester biochemical screening for fetal chromosome abnormalities and neural tube defects. *Prenat Diagn* 1993; 13:681-689.

63 Krantz DA, Larsen JW, Buchanan PD, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening: free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:612-616.

64 Spencer K, Bindra R, Nicolaides KH. Maternal weight correction of maternal serum PAPP-A and free beta-hCG MoM when screening for trisomy 21 in the first trimester" of pregnancy. *Prenat Diagn* 2003; 23:851-855.

65 Spencer K, Ong CY, Liao AW, Nicolaides KH. The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2000; 20:491-494.

66 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; 24:169-173.

67 Spencer K, Ong CY, Liao AW, Papademetriou D, Nicolaides Kf-LThe influence of fetal sex in screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000; 20:673-675.

68 Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, Silver RK, Zachary JM, Pergament E, Platt LD, Mahoney MJ, Wapner RJ. Pregnancy-associated plasma protein A, free beta-hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2004; 104:30-36.

69 De Leon J, Sifuentes G, Hopkins C, Noble V, Gimpel T, Myles T, Santolaya Forgas J. Maternal serum free beta-hCG levels in uncomplicated pregnancies at the 10th-15th week of gestation and the development of obstetric complications. *J Reprod Med* 2004; 49:89-92.

70 Forest JC, Masse J, Moutquin JM. Screening for Down syndrome during first trimester: a prospective study using free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Clin Biochem* 1997; 30:333-338.

71 Brambati B, Macintosh MC, Teisner B, Maguiness S, Shrimanker K, Lanzani A, Bonacchi I, Tului L, Chard T, Grudzinskas JG. Low maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:324-326.

72 Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, Nix AB, Dunstan FD, Williams K. Temporal changes in maternal serum biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimester of pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2003; 40:219-231.

73 Westergaard JG, Sinosich MJ, Bugge M, Madsen LT, Teisner B, Grudzinskas JG. Pregnancy-associated plasma protein A in the prediction of early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:67-69.

74 Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaidis KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:1265-1270.

75 Ruge S, Pedersen JF, Sorensen S, Lange AP. Can pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) predict the outcome of pregnancy in women with threatened abortion and confirmed fetal viability? *Acta Obstet Scand* 1990; 69:589-595.

76 Smith GCS, Stenhouse EJ, Cwssley JA, Aitken DA, Camewn AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1762-1767.

77 Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Laboda LA. Sonographic diagnosis at Down syndrome in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:49-52.

78 Breathnach FM, Fleming A, Malone F. The second trimester genetic sonogram. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2007; 145:62-72.

79 Cicero S. Cribado no invasivo de alteraciones cromosómicas en la gestación normal. En: Gratacós E, Gómez R, Nicolaides K, Romero R, Cabero L editores. *Medicina fetal*. Madrid: Panamericana SA; 2009 p 152-66.

80 Benacerraf BR. The history of the second-trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice. *Prenat Diagn* 2010; 30:644-52.

81 Nyberg D, Souter V, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy D. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1053-63.

82 Bromley B, Lieberman E, Shipp T, Benacerraf B. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21:1087-96.

83 Sainz JA, Zurita MJ, Borrero C, Serrano R, Turmo E, Almeida C, Caballero V, Garrido R. Role of fetal echocardiography in stepwise sequential screening for chromosomal disorders (combined test associated with modified genetic sonography). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 Nov; 25(11):2216-20.

84 Donnenfeld AE, Meister D, Allison J, et al: Interobserver variability of sonographically determined second-trimester nuchal skinfold thickness measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:119.

85 Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA: A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:1078.

86 Benacerraf BR, Frigoletto Jr FD: Soft tissue nuchal fold in the second trimester fetus: Standards for normal measurements compared to the fetus with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1146.

87 Benacerraf BR, Laboda LA, Frigoletto Jr FD: Thickened nuchal fold in fetuses not a risk for aneuploidy. *Radiology* 1992; 184:239.

88 Benacerraf BR, Frigoletto Jr FD, Laboda LA: Sonographic diagnosis of Down syndrome in the Second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:49.

89 Crane JP, Gray DL: Sonographically measured nuchal skinfold thickness as a screening tool for Down syndrome: Results of a prospective clinical trial. *Obstet Gynecol* 1991; 77:533.

90 Borrell A, Costa D, Martinez JM, Delgado RD, Casals E, Ojuel J, Fortuny A: Early midtrimester fetal nuchal thickness: Effectiveness as a marker of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:45.

91 Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginal sonography in first trimester. *Lancet* 1990 Nov 3; 336(8723):1133.

92 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; 304:867-869.

93 Johnson MP, Johnson A, Holzgreve W, Isada NB, Wapner RJ, Treadwell MC, Heeger S, Evans MI. First trimester simple hygroma: cause and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(1):156-161.

94 Nadel A, Brownley B, Benacerraf B. Nuchal thickening or cystic hygromas in first- and early second-trimester fetuses: prognosis and outcome. *Obstet Gynecol* 1993; 82:43-8.

95 Savoldelli G, Binkert F, Achermann J, Schmid W. Ultrasound screening for chromosomal anomalies in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1993; 13:513-518.

96 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; 5:20-25.

97 Braithwaite JM, Morris RW, Economides DL. Nuchal translucency measurements: frequency distribution and changes with gestation in a general population. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:1201-1204.

98 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; 102:957-962.

99 Schuchter K, Wald N, Hackshaw AK, Hafner E, Liebhart E. The distribution of nuchal translucency at 10-13 weeks of pregnancy. *Prenat Diagn* 1998; 18:281-286.

100 Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:999-1003.

101 Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15:2008-2010.

102 Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RS, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:242-246.

103 Sebire NJ, Snijders RJ, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks' gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997; 90:943-946.

104 Snijders RJ, Sebire NJ, Nayar R, Souka A, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency in trisomy 13 fetuses at 10-14 weeks of gestation. *Am J Med Genet* 1999; 86:205-207.

105 Sebire NJ, Snijders RJ, Brown R, Southall T, Nicolaides KH. Detection of sex chromosome abnormalities by nuchal translucency screening at 10-14 weeks. *Prenat Diagn* 1998; 18:581-584.

106 Sherod C, Sebire NJ, Soares W, Snijders RJ, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis of trisomy 18 at the 10-14-week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:387-390.

107 Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:391-400.

108 Simpson M, Sharland GK. Nuchal translucency and congenital heart defects: heart failure or not? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:30-36.

109 Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. Increased fetal nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:265-268.

- 110 Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KE. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999; 318:81-85.
- 111 Von Kaisenberg CS, Brand-Saberi B, Christ B, Vallian S, Farzaneh F, Nicolaides KH. Collagen type VI gene expression in the skin of trisomy 21 fetuses. *Obstet Gynecol* 1998; 91:319-323.
- 112 Bohlandt S, von Kaisenberg CS, Wewetzer K, Christ B, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Hyaluronan in the nuchal skin of chromosomally abnormal fetuses. *Hum Reprod* 2000; 15:1155-1158.
- 113 Von Kaisenberg CS, Prols F, Nicolaides KE, Maass N, Meinhold-Heerlein I, Brand-Saberi B. Glycosaminoglycans and proteoglycans in the skin of aneuploid fetuses with increased nuchal translucency. *Hum Reprod* 2003; 18:2544-2561.
- 114 Chitayat D, Kalousek DK, Bamforth JS. Lymphatic abnormalities in fetuses with posterior cervical cystic hygroma. *Am J Med Genet* 1989; 33:352-356.
- 115 Von Kaisenberg CS, Nicolaides K, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14:823-826.
- 116 Souka AP, Krampl E, Geerts L, Nicolaides KH. Congenital lymphedema presenting with increased nuchal translucency at 13 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2002; 22:91-92.
- 117 Kypros H, Nicolaides. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat diagn* 2011; 31:7-15.
- 118 Brizot ML, Snijders RJ, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:918-922.

119 Brizot ML, Snijders RJ, Burler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:127-132.

120 Biagiotti R, Brizzi L, Periti E, d'Agata A, Vanzi E, Cariatì E. First trimester screening for Down's syndrome using maternal serum PAPP-A and free beta-hCG in combination with fetal nuchal translucency thickness. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:917-920.

121 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; 13:231-237.

122 Orlandi F, Damiani G, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN. First-trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:381-386.

123 De Biasio P, Siccardi M, Volpe G, Famularo L, Santi F, Canini S. First trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free beta hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy. The combined test. *Prenat Diagn* 1999; 19:360-363.

124 Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW Jr, Macri JN. First trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol* 2000; 96:207-213.

125 Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:219-225.

126 Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Hofminger D, Philipp K. The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2002; 2:211-215.

127 Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connar JM. Co ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:667-676.

128 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. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110:281-286.

129 Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003; 349:1405-1413.

130 Malone FD, Berkowitz RL, Canick JA, D'Alton ME. First trimester screening for aneuploidy: research or standard of care? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:490-496.

131 Spencer K, Bindra R, Heath V, Nicolaides KH. Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patientspecific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:142-148.

132 Wald N, Rodeck C, Rudnicka A, Hackshaw A. Nuchal translucency and gestational age. *Prenat Diagn* 2004; 24:150-151.

133 Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. 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; 7:1-77.

134 Krantz DA, Hallahan TW, James Macri V, Macri JN. Statistical flaw ID SURUSS model. *Prenat Diagn* 2004; 24:753.

135 Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Semin Perinatol.* 2005; 29:225-35.

136 National Screening Committee. Antenatal Screening for Down's Syndrome policy and quality Issues June 2003. Disponible en: <http://www.nelh.nhs.uk/screening/>.

137 Nicolaides K, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:221-226.

138 Ekelund Charlotte, Stener F, Bjorn O, Sundberg K, Tabor A. Impact of new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ* 2008 Nov 27; 337-2547.

139 Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341:461-467.

140 Cuckle H. Integrating antenatal Down's syndrome screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13:175-181.

141 Wald NJ, Hackshaw AK. Advances in antenatal screening for Down syndrome. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14:563-580.

142 Audibert F, Dommergues M, Benattar C, Taieb J, Thalabard JC, Frydman R. Screening for Down syndrome using first-trimester ultrasound and second trimester maternal serum markers in a low-risk population: a prospective longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:26-31.

143 Rozenberg P, Malagrida L, Cuckle H, Durand-Zaleski I, Nisand I, Audibert F, et al. Down's syndrome screening with nuchal translucency at 12(+0)-14(+0) weeks and maternal serum markers at 14(+1)-17(+0) weeks: a prospective study. *Hum Reprod* 2002; 17:1093-1098.

144 Canini S, Prefumo F, Famularo L, Venturini PL, Palazzese V, De Biasio P. Comparison of first trimester, second trimester and integrated Down's syndrome screening results in unaffected pregnancies. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:600-603.

145 Krantz DA, Hallahan TW, Macri VJ, Macri JN. Genetic sonography after first-trimester Down syndrome screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:666-670.

146 Kjersti M, Aagaard-Tillery MD , Fergal D, Malone MD, David A, Nyberg MD, Cuckle M, et al. Role of second-trimester genetic sonography after Down Syndrome screening. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1189-1196.

147 Rozenberg P, Bussieres L, Chevret S. Screening for Down syndrome using first-trimester combined screening followed by second-trimester ultrasound examination in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195 (5):1379-1387.

148 Sainz JA, Serrano R, Turmo E, Almeida C, Caballero V, Garrido R. Contribution of "modified genetic sonography" to the combined test as a screening method for chromosomal abnormalities. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Aug; 25(8):1399-405.

149 Benn PA, Kaminsky LM, Ying J, Borgida AF, Egan JF. Combined second trimester biochemical and ultrasound screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1168-1176.

150 Benn PA, Egan JF. Expected performance of second trimester maternal serum testing followed by a 'genetic sonogram' in screening of fetal Down syndrome. *Prenat Diagn* 2008; 28:230-235.

151 Beryl R. Benacerraf. The history of the second-trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice. *Prenat Diagn* 2010; 30:644-652.

152 Nicolaidis K, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of

the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:221-226.

153 Kagan, C. Valencia, P. Livanos, D. Wright and K. H. Nicolaides. Tricuspid regurgitation in screening for trisomías 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:18-22.

154 Muñoz-Cortes M, Arigita M, Falguera G, Seres A, Guix D, Baldrich E, Acera A, Torrent A, Rodriguez-Veret A, Lopez-Quesada E, Garcia-Moreno R, Gonce A, Borobio V, Borrell A. Contingent screening for Down Syndrome completed in the first trimester: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Apr; 39(4):396-400.

155 Sahota DS, Leung TY, Chan LW, Law LW, Fung TY, Chen M, Lau TK. Comparison of first-trimester contingent screening strategies for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35:286-291.

156 Ramos-Corpas DJ, Santiago JC. Combined test + inhibin A at week 13 in contingent sequential testing: an interesting alternative for first-trimester prenatal screening for Down Syndrome. *Prenat Diagn* 2008; 28:833-8.

157 Salomon L, Chevret S, Bussieres L, Ville Y, Rozemberg P. Down syndrome screening using first trimester combined tests and contingent use of femur length at routine anomaly scan. *Prenat Diagn* 2010; 30:783-789.

158 Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides KH. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:542-547.

159 Koster M, Wortelboer E, Stoutenbeek P, Visser G, Schielen P. Modeling Down syndrome screening performance using first-trimester serum markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:134-139.

160 Dueñas J, Bailón E, Dotor M, Granados C, Rodríguez R, Rufo A, editores. Embarazo, parto y puerperio: proceso asistencial integrado. 2ªed. Sevilla: Consejería de Salud; 2005.

161 Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Protocolos de obstetricia. Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Actualizado en 2010. Disponible en: www.prosego.es.

162 Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaidis 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; 102:957-962.

163 Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First-Trimester Screening for trisomy 21 and 18. N Engl J Med 2003; 349(15):1405-13.

164 Reddy UM, Mennuti MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. Obstet Gynecol 2006; 107(1):167-73.

165 Salomon L, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen S, Kalache K, Leung K, Malinge G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W, on behalf of the ISUOG clinical standards committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2010.

166 ISUOG Guidelines. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27:107-113. Disponible en: <http://www.interscience.wiley.com>.

167 ISUOG Guidelines . Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29:109-116. Disponible en: www.interscience.wiley.com.

168 Nicolaides KH, Orlando F. La ecografía de las 11-13+6 semanas. The Fetal Medicine Foundation. Disponible en: <http://www.fetalmedicine.com>.

169 Maíz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides K. 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.

170 Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides K. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:18-22.

171 COANh. Sistema de contabilidad de gestión hospitalaria 2011. Servicio Andaluz de Salud. Disponible en: www.mago.easp.es.

172 Gómez M.L. Malformaciones potencialmente diagnosticables en periodo embrionario. En: Bajo JM, Díaz J, editores. *Nociones para el diagnóstico prenatal de malformaciones embrionarias y fetales*. Madrid: SEGO 2011 p 45-54.

173 Sainz J, Serrano R, Peral I, Turmo E, Moro A, Almeida C, Caballero V, Garrido R. Implementación universal de un cribado de defectos congénitos de garantía en un área sanitaria: área hospitalaria de Valme, Sevilla, España. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2011; 76(5):325-333.

174 Fetal Anomaly Screening Programme for England. Annual Report 2011. Disponible en: www.screening.nhs.uk/home.htm.

175 Sainz JA, Peral I, Serrano R, Turmo E, Moro A, Caballero V, Garrido R. Universal implementation of the “Consecutive Combined Test” in the South Seville area (Valme University Hospital). *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2010; 37:152-7.

176 Smith-Bindman R, Chu P, Goldberg JD. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2007; 27:535-544.

177 G.R.Devore. Genetic sonography: the historical and clinical role of fetal echocardiography. Editorial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35:509-521.

178 Sainz JA, Peral I, Borrero C, Almeida C, Moro A, Turmo E. Stepwise sequential screening for Down’s syndrome (combined test associated with modified genetic sonography) in pregnant women with low risk for chromosomal disorders. *J Perinat Med*. 2012. Aug 18.

179 Ebrashy A, el Kateb A, Momtaz M, Sheikhan A, Aboulghar M, Ibrahim M, Saad M. 13-14 Week fetal anatomy scan: a 5 year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35:292-296.

180 Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31:90-102.

181 Gekas J, Durand A, Bujold E, Vallée M, Forest JC, Rousseau F, Reinharz D. Cost-effectiveness and accuracy of prenatal Down syndrome screening strategies: should the combined test continue to be widely used?. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(2):175.e1-8.

182 Currier R, Wu N, Van Meter K, Goldman S, Lorey F, Flessel M. Integrated and first trimester prenatal screening in California: program implementation and patient choice for follow-up services. *Prenatal Diagnosis* 2012; 32:1077-1083.

183 Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, van den Boom D, Bombard AT, Deciu C, Grody WW, Nelson SF, Canick JA. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med* 2011; 13:913-920.

184 Sehnert AJ, Rhees B, Comstock D, de Feo E, Heilek G, Burke J, Rava RP. Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Clin Chem* 2011; 57:1042–1049.

185 Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R, Lu V, McCullough R, McCarthy E, Nygren AO, Dean J, Tang L, Hutchison D, Lu T, Wang H, Angkachatchai V, Oeth P, Cantor CR, Bombard A, van den Boom D. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:205.e201-211.

186 Bianchi DW, Platt L, Goldberg J, Abuhamad A, Sehnert AJ, Rava RP. Genome wide fetal aneuploidy detection by sequencing of maternal plasma DNA: diagnostic accuracy in a prospective, blinded, multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:S367.

187 Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC, Lun FM, Go AT, Lau ET, To WW, Leung WC, Tang RY, Au-Yeung SK, Lam H, Kung YY, Zhang X, van Vugt JM, Minekawa R, Tang MH, Wang J, Oudejans CB, Lau TK, Nicolaides KH, Lo YM. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ* 2011; 342:c7401.

188 Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimster detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:322.e321-325.

189 Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cellfree DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:319.e311-319.

190 Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, Rodriguez MH, Williams J, 3rd, Mitchell ME, Adair CD, Lee H, Jacobsson B, Tomlinson MW, Oepkes D, Holleman D, Sparks AB, Oliphant A, Song K. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:137.e131-138.

191 Lau TK, Jiang F, Chan MK, Zhang H, Salome Lo PS, Wang W. Non-invasive prenatal screening of fetal Down syndrome by maternal plasma DNA sequencing in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013 Mar;26(4):434-7.

192 Canick JA, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Ehrich M, van den Boom D, Bombard AT, Deciu C, Palomaki GE. DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations. *Prenat Diagn* 2012; 32:730-734.

193 Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:374.e371-376.

194 Dan S, Wang W, Ren J, Li Y, Hu H, Xu Z et al. Clinical application of massively parallel sequencing based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenat Diagn* 2012 Dec; 32(13):1225-32.

195 Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, van den Boom D, Bombard AT, Grody WW, Nelson SF, Canick JA. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 2012; 14:296-305.

196 Ashoor G, Syngelaki A, Wang E, Struble C, Oliphant A, Song K, Nicolaides KH. Trisomy 13 detection in the first trimester of pregnancy using a chromosome-selective cell-free DNA analysis method. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:21-25.

197 Chen EZ, Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Chan KC, Leung TY, Jiang P, Zheng YW, Lun FM, Chan LY, Jin Y, Go AT, Lau ET, To WW, Leung WC, Tang RY, Au-Yeung SK, Lam H, Kung YY, Zhang X, van Vugt JM, Minekawa R, Tang MH, Wang J, Oudejans CB, Lau TK, Nicolaides KH, Lo YM. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One* 2011; 6:e21791.

198 Rodriguez M, Bustamante-Aragonés A, Perlado S, Trujillo-Tiebas M, Díaz-Recasens J, Plaza-Arranz J, Ramos C. Diagnóstico prenatal no invasivo: presente y futuro de mano de las nuevas tecnologías. *Diagn Prenat.* 2012; 23(2):67-75.

199 California Technology Assessment Forum. Fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing Part 2. A Technology assessment (Draft). October 17, 2012. <http://www.ctaf.org/meetings/past-meetings> [Accessed 3 November 2012].

200 Benn P, Borrell A, Cuckle H, Dugoff L, Gross S, Johnson JA, Maymon R, Odibo A, Schielen P, Spencer K, Wright D, Yaron Y. Prenatal detection of Down syndrome using Massively Parallel Sequencing (MPS): a rapid response statement from a committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis, 24 October 2011. *Prenat Diagn* 2012; 32:1-2.

201 NSGC Public Policy Committee. Noninvasive prenatal testing/Noninvasive prenatal diagnosis: the position of the National Society of Genetic Counselors. 2012. <http://www.nsgc.org/> [Accessed 18 October 2012].

202 Hui L. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidy: charting the course from clinical validity to clinical utility. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:2-6.

