

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

-DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA-



**APORTACIÓN DE LOS MARCADORES
ECOGRÁFICOS DE SEGUNDO NIVEL AL
CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER
TRIMESTRE**

Rosa María Serrano Romero

Sevilla, Abril 2009

Rosa María Serrano Romero

Sevilla, Abril 2009

Dr. Don ROGELIO GARRIDO TERUEL, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Valme.

CERTIFICA:

Que Dña. ROSA MARÍA SERRANO ROMERO, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección y orientación, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, el presente trabajo sobre: “APORTACIÓN DE LOS MARCADORES ECOGRÁFICOS DE SEGUNDO NIVEL AL CRIBADO COMBINADO DE PRIMER TRIMESTRE”, que a mi juicio es apto para optar al grado de Doctor.

Sevilla, 27 de Abril de 2009.

Fdo. ROGELIO GARRIDO TERUEL.

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. ROSA MARÍA SERRANO ROMERO, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección y orientación, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, el presente trabajo sobre: “APORTACIÓN DE LOS MARCADORES ECOGRÁFICOS DE SEGUNDO NIVEL AL CRIBADO COMBINADO DE PRIMER TRIMESTRE”, que a mi juicio es apto para optar al grado de Doctor.

Sevilla, 27 de Abril de 2009.

Fdo. JOSE ANTONIO SÁINZ BUENO.

AGRADECIMIENTOS:

Al Prof. Dr. D.Rogelio Garrido Teruel, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Valme, por apostar por mí, por permitir que forme parte de su equipo y por su ayuda en la dirección del presente trabajo.

Al Dr. D. José 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, por confiar en mí desde el primer momento, por el estímulo constante, por el afán de superación transmitido, la ilusión y ganas de trabajar continuas, por hacer que este proyecto tomara forma y por ser un amigo.

A la Dra Turmo, al Dr. Vargas, a la Dra. Borrero, a Kety y Elena, miembros de la Unidad de Ecografía del Hospital de Valme, por su gratuita e inestimable colaboración en este trabajo.

A la Dra. Cobo, por ir por delante.

A todos mis compañeros del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Valme, sencillamente por estar ahí.

A mis padres, Pepe y Encarna, porque a ellos les debo todo lo que hoy soy.

A mis hermanos, Eli y Jose, por hacerme sentir especial y por el día a día no compartido con ellos.

A Dani, por permitirme crecer a su lado, por el punto de lógica que siempre aporta a mi vida, y por cada minuto que mi carrera le ha robado, le roba y le robará.

*A mis padres, Pepe y Encarna,
y a mis hermanos, Eli y Jose,
por estar siempre ahí.*

INDICE

INDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 12 |
| 2. REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA | 14 |
| 2.1. Defectos Congénitos | 15 |
| 2.1.1. Definición de conceptos | 15 |
| 2.1.2. Epidemiología de los defectos congénitos (DC) | 17 |
| 2.2. Cromosomopatías | 35 |
| 2.2.1. Prevalencia e importancia clínica | 35 |
| 2.2.2. Cromosomopatías más frecuentes. Características clínicas | 44 |
| 2.2.3. Diagnóstico Prenatal de Cromosomopatías. Técnicas invasivas | 50 |
| 2.2.4. Cribado del Síndrome de Down (SD) y otras cromosomopatías | 56 |
| 2.2.4.1. Edad Materna como método de cribado prenatal del SD | 57 |
| 2.2.4.2. Cribado del Segundo Trimestre (2T) del SD | 58 |
| 2.2.4.2.1 Cribado bioquímico del 2T | 58 |
| 2.2.4.2.2 Sonograma Genético | 61 |
| 2.2.4.3. Cribado del Primer Trimestre (1T) del SD | 66 |
| 2.2.4.4. Cribado del Primer y Segundo Trimestre del SD | 74 |
| 2.2.4.5. Valoración de los diferentes métodos de cribado del SD | 75 |
| 2.2.4.6. Cálculo del Riesgo con el Test Combinado (TC) del primer trimestre como método de Cribado Prenatal del SD | 83 |
| 2.2.4.7. Extensión del cribado del SD a otras cromosomopatías | 87 |
| 2.2.4.8. Otros Aspectos del cribado del SD. Falsos Positivos. Punto de corte de cribado de alto riesgo. Significado de cribado Positivo. Documento de Acogida. Consentimiento informado | 88 |
| 2.2.4.9. Aportación de marcadores bioquímicos del TC para la identificación de patología obstétrica | 92 |
| 2.2.4.10. Aportación de nuevos marcadores bioquímicos de cromosomopatías | 94 |
| 2.2.4.11. Aportación de nuevos marcadores ecográficos de cromosomopatías | 95 |

| | |
|---|------------|
| 2.2.4.11.1. Hueso Nasal (HN) | 95 |
| 2.2.4.11.2. Ductus Venoso (DV) | 101 |
| 2.2.4.11.3. Regurgitación Tricuspidéa (RT) | 103 |
| 2.2.4.11.4. Otras Marcadores ecográficos del 1 T del SD | 105 |
| 2.2.4.12. Nuevas propuestas de cribado del SD. Cribado del 1T en 2 pasos | 106 |
| 2.2.4.12.1. TC del 1T asociado en segundo paso a marcadores ecográficos del SD (HN, DV y RT) | 106 |
| 2.2.4.12.2. TC del 1T asociado en segundo paso a marcadores bioquímicos del SD (inhibina A) | 108 |
| 2.2.4.12.3. TC del 1T asociado al sonograma genético del 2T | 110 |
| | |
| 3. HIPÓTESIS DE TRABAJO | 112 |
| | |
| 4. MATERIAL Y MÉTODO | 115 |
| | |
| 4.1. Material | 116 |
| 4.2. Método | 117 |
| 4.2.1. Cribado de defectos congénitos. Ecografía Morfológica | 117 |
| 4.2.2. Cribado de cromosomopatías | 121 |
| 4.2.3. Valoración en segundo paso de cromosomopatías con marcadores ecográficos del primer trimestre | 124 |
| 4.2.4. Valoración en segundo paso de cromosomopatías con sonograma genético | 125 |
| 4.2.5. Análisis Estadístico | 126 |
| | |
| 5. RESULTADOS | 136 |
| | |
| 5.1. Datos Epidemiológicos Perinatales | 137 |
| 5.2. Prevalencia de DC. Detección de malformaciones estructurales | 139 |
| 5.3. Prevalencia de Cromosomopatías. TC del 1T | 143 |
| 5.4 Aportación de marcadores bioquímicos del TC para la identificación de patología obstétrica | 159 |

| | |
|---|------------|
| 5.5. Aportación de marcadores ecográficos de cromosopatías de segundo nivel en el primer trimestre | 167 |
| 5.6. Aportación del sonograma genético | 175 |
| 5.7. Técnicas Invasivas | 177 |
| 5.8. Valoración del punto de corte de cribado positivo | 181 |
| | |
| 6. DISCUSIÓN | 183 |
| | |
| 6.1. Datos epidemiológicos | 184 |
| 6.2. Prevalencia de DC. Detección de malformaciones estructurales | 185 |
| 6.3. Prevalencia de cromosopatías. TC del Primer Trimestre | 188 |
| 6.4. Aportación de marcadores bioquímicos del TC para la identificación de patología obstétrica | 191 |
| 6.5. Aportación de los Marcadores ecográficos de cromosopatías de segundo nivel en el primer trimestre | 192 |
| 6.6. Aportación del sonograma genético simplificado | 194 |
| 6.7. Técnicas invasivas | 195 |
| 6.8. Punto de corte de cribado positivo | 196 |
| | |
| 7. CONCLUSIONES | 197 |
| | |
| 8. BIBLIOGRAFÍA | 200 |

ABREVIATURAS:

DC: Defecto/s Congénito/s

SD: Síndrome e Down

2T: Segundo Trimestre

1T: Primer Trimestre

TC/CC: Test Combinado/Cribado Combinado

HN: Hueso Nasal

DV: Ductus Venoso

OVF: Onda de Velocidad de Flujo

RT: Regurgitación Tricuspídea

EUROCAT: European Surveillance of Congenital Anomalies

ECEMC: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas

OMS: Organización Mundial de la Salud

INE: Instituto Nacional de Estadística

NICE: National Institute for Clinical Excellence

RADIUS: Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound

AC: Amniocentesis

BVC: Biopsia de Vellosidades Coriales

AFP: alfa feto proteína

SURUSS: Serum, Urine and ultrasound screening study

FASTER: First and second trimester evaluation of Risk

TN: Translucencia nucal

B-hCG: subunidad B de la gonadotropina coriónica humana

PAPP-A: Proteína A plasmática asociada al embarazo

DIA: Inhibina A

uE₃: Estriol no conjugado

FP/F+: Falsos Positivos

IVE: Interrupción voluntaria del embarazo

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La posibilidad de que un recién nacido presente algún tipo de anomalía congénita al nacimiento es de un 2-3%. El cribado de malformaciones estructurales, a través de la ecografía morfológica, y el cribado de cromosomopatías, a través del test combinado (TC), han demostrado ser efectivas como prevención secundaria de las anomalías congénitas.

El test combinado es el método de cribado de cromosomopatías de elección según diferentes guías clínicas y sociedades científicas, por sus características de sensibilidad y precocidad^(1,2).

Para que un cribado de cromosomopatías sea efectivo, éste debe tener una implantación universal y mantener unos resultados de garantía, en términos de sensibilidad y especificidad⁽³⁾.

Es importante, una vez implementado un cribado de cromosomopatías de garantía y universal, optimizar los resultados; para ello, tendríamos que disminuir la tasa de falsos positivos y así exponer al menor número de gestantes a una técnica invasiva⁽⁴⁾. Por otro lado mejoraríamos la sensibilidad diagnosticando mayor número de cromosomopatías.

Mediante un test combinado en dos fases, asociando marcadores ecográficos de segundo nivel (ausencia de hueso nasal, valoración del ductus venoso y regurgitación tricuspídea) nos proponemos optimizar nuestro método de cribado de cromosomopatías, disminuyendo el número de falsos positivos, y así el número de técnicas invasivas, a realizar.

Igualmente nos proponemos optimizar el cribado de cromosomopatías, mejorando la sensibilidad al asociar un sonograma genético, con la fórmula de simplificado, al test combinado.

REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA

2. REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA

2.1. DEFECTOS CONGÉNITOS

2.1.1. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS

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*”⁽⁵⁾.

Tradicionalmente ha existido una gran confusión en la terminología y clasificación de los defectos congénitos. Actualmente, se acepta de forma universal la nomenclatura y clasificación propuesta por Smith⁽⁶⁾ en 1979, que establece tres grandes grupos: malformación, deformación y disrupción. Estas tres entidades pueden interrelacionarse entre sí, implican diferencias y orientan sobre el origen embrionario.

- 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 ⁽⁷⁾.

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) ⁽⁸⁾ con cobertura mundial; el EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) ⁽⁹⁾ en Europa; y el ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) ⁽¹⁰⁾ 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) ⁽¹¹⁾, 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 1974 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 1979 y que abarca un total de 1,5 millones de nacimientos anuales, lo que supone una cuarta parte de los nacimientos anuales en Europa ⁽¹²⁾. Actualmente engloba un total de 43 miembros en 20 países europeos ⁽¹³⁾ y se estima un total de 375.000 casos de anomalías congénitas desde 1980 (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 1980 a 2006 ⁽¹⁴⁾ 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 66,30 casos por cada 10.000 gestaciones. Los defectos cromosómicos suponen un total de 30,52 casos por cada 10.000 gestaciones y de éstas, el 18,10 x 10.000 corresponde al Síndrome de Down.

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 6 a un 25 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 malformaciones diagnosticadas prenatalmente, que varían de un 25% en países como Croacia a un 88% como es el caso del entorno de París ⁽¹⁵⁾.

Tabla 1. Prevalencia (x 10.000 gestaciones) de algunos defectos congénitos más frecuentes recogidos por EUROCAT (36 miembros) desde 1980 – 2006.

| Anomalía | | | | Excluidas Cromosopatías | | | |
|---|---------|---------|----------|-------------------------|-------------------|----------------|-------------------|
| | NV N | MF N | IVE N | NV+MF+IVE N | NV+MF+IVE Tasa | NV+MF+IVE N | NV+MF+IVE Tasa |
| Total Anomalías | 220995 | 6427 | 37152 | 264574 | 223.03 | 228366 | 192.51 |
| Sistema Nervioso | 13189 | 1926 | 11820 | 26935 | 22.71 | 24515 | 20.67 |
| Defectos tubo neural | 4211 | 1095 | 7124 | 12430 | 10.48 | 11962 | 10.08 |
| Anencefalia | 607 | 660 | 3471 | 4738 | 3.99 | 4656 | 3.92 |
| Encefalocele | 540 | 115 | 793 | 1448 | 1.22 | 1389 | 1.17 |
| Espina Bífida | 3064 | 320 | 2860 | 6244 | 5.26 | 5917 | 4.99 |
| Hidrocefalia | 3256 | 488 | 2614 | 6358 | 5.36 | 5790 | 4.88 |
| Microcefalia | 2234 | 109 | 246 | 2589 | 2.36 | 2290 | 2.09 |
| Holoprosencefalia | 379 | 99 | 858 | 1336 | 1.21 | 831 | 0.75 |
| Ojos | 4996 | 120 | 345 | 5461 | 4.60 | 4626 | 3.90 |
| Anoftalmos/Microftalmos | 1086 | 68 | 215 | 1369 | 1.15 | 1052 | 0.89 |
| Anoftalmos | 211 | 29 | 63 | 303 | 0.26 | 251 | 0.21 |
| Cataratas congénitas | 1163 | 5 | 24 | 1192 | 1.00 | 1084 | 0.91 |
| Glaucoma congénito | 261 | 5 | 3 | 269 | 0.23 | 254 | 0.21 |
| Oído, cara y cuello | 4117 | 204 | 686 | 5007 | 4.22 | 4119 | 3.47 |
| Anotia | 275 | 7 | 31 | 313 | 0.26 | 293 | 0.25 |
| Cardiopatías congénitas | 65582 | 1522 | 5975 | 73079 | 66.30 | 63982 | 58.05 |
| Truncus | 740 | 52 | 179 | 971 | 0.90 | 851 | 0.79 |
| Transposición de grandes vasos | 2814 | 44 | 222 | 3080 | 2.87 | 3000 | 2.79 |
| Ventrículo único | 640 | 51 | 207 | 898 | 0.81 | 836 | 0.76 |
| Comunicación interventricular | 28720 | 509 | 1803 | 31032 | 28.15 | 27709 | 25.14 |
| Comunicación interauricular | 18118 | 229 | 575 | 18922 | 17.17 | 16646 | 15.10 |
| Comunicación auriculoventricular | 2910 | 149 | 915 | 3974 | 3.61 | 1658 | 1.50 |
| Tetralogía de Fallot | 2803 | 76 | 302 | 3181 | 2.89 | 2746 | 2.49 |
| Atresia y estenosis tricuspídea | 837 | 29 | 174 | 1040 | 0.94 | 984 | 0.89 |
| Anomalía de Ebstein | 338 | 31 | 44 | 413 | 0.37 | 395 | 0.36 |
| Estenosis válvula pulmonar | 3722 | 28 | 102 | 3852 | 3.49 | 3717 | 3.37 |
| Atresia válvula pulmonar | 748 | 19 | 141 | 908 | 0.82 | 851 | 0.77 |
| Atresia/estenosis válvula aórtica | 583 | 16 | 55 | 654 | 1.15 | 624 | 1.10 |
| Hipoplasia cavidades izquierdas | 1694 | 97 | 933 | 2724 | 2.47 | 2499 | 2.27 |
| Hipoplasia cavidades derechas | 125 | 15 | 90 | 230 | 0.41 | 215 | 0.38 |
| Coartación aorta | 3458 | 80 | 232 | 3770 | 3.42 | 3391 | 3.08 |
| Anomlia retorno venas pulmonares | 474 | 3 | 29 | 506 | 0.46 | 487 | 0.44 |
| Respiratorias | 4526 | 618 | 1634 | 6778 | 5.71 | 6004 | 5.06 |
| Atresia | 921 | 7 | 34 | 962 | 0.81 | 897 | 0.76 |
| MAPQ | 244 | 6 | 42 | 292 | 0.52 | 287 | 0.51 |
| Hendiduras faciales | 15639 | 488 | 1553 | 17680 | 14.90 | 16293 | 13.73 |
| Labio leporino +/- hendidura palatina | 9297 | 313 | 1078 | 10688 | 9.21 | 9807 | 8.45 |
| Hendidura palatina | 6127 | 173 | 475 | 6775 | 5.84 | 6274 | 5.41 |
| Sistema Digestivo | 19652 | 829 | 2564 | 23045 | 19.43 | 20793 | 17.53 |
| Atresia esofágca +/- fístula tráqueoesofágica | 2371 | 88 | 212 | 2671 | 2.25 | 2420 | 2.04 |
| Atresia o estenosis duodenal | 1078 | 66 | 115 | 1259 | 1.17 | 887 | 0.83 |
| Atresia o estenosis de intestino delgado | 729 | 15 | 29 | 773 | 0.72 | 754 | 0.70 |
| Atresia o estenosis ano-rectal | 2804 | 138 | 536 | 3478 | 2.99 | 3240 | 2.79 |
| Enfermedad de Hirschprung's | 1086 | 2 | 6 | 1094 | 0.92 | 977 | 0.82 |
| Atresia biliar | 306 | 4 | 10 | 320 | 0.27 | 306 | 0.26 |
| Páncreas anular | 181 | 3 | 20 | 204 | 0.17 | 136 | 0.11 |
| Hernia diafragmática | 2345 | 142 | 548 | 3035 | 2.75 | 2755 | 2.50 |
| Defectos de la pared abdominal | 3324 | 426 | 1956 | 5706 | 4.81 | 4875 | 4.11 |
| Gastrosquisis | 1720 | 121 | 372 | 2213 | 1.87 | 2165 | 1.83 |
| Onfalocele | 1530 | 285 | 1413 | 3228 | 2.72 | 2470 | 2.08 |
| Urinarias | 27050 | 1031 | 4838 | 32919 | 27.75 | 30944 | 26.09 |
| Agenesia renal bilateral incluyendo sd. de Potter | 714 | 220 | 939 | 1873 | 1.61 | 1790 | 1.54 |
| Displasia Renal | 2165 | 85 | 757 | 3007 | 2.73 | 2834 | 2.57 |

| | | | | | | | |
|---|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Hidronefrosis Congénita | 9675 | 134 | 640 | 10449 | 8.81 | 9990 | 8.42 |
| Extrofia vesical +/- hipospadias | 574 | 15 | 105 | 694 | 0.59 | 685 | 0.58 |
| Valvas posteriores +/- PruneBelly | 694 | 23 | 276 | 993 | 0.84 | 956 | 0.81 |
| Genital | 17686 | 299 | 848 | 18833 | 15.88 | 18163 | 15.31 |
| Hipospadias | 13888 | 38 | 104 | 14030 | 12.53 | 13827 | 12.34 |
| Sexo indeterminado | 623 | 73 | 154 | 850 | 0.77 | 763 | 0.69 |
| Miembros | 44429 | 1179 | 4095 | 49703 | 41.90 | 46717 | 39.38 |
| Reducción | 5133 | 335 | 1348 | 6816 | 5.75 | 6348 | 5.35 |
| Reducción MMSS | 3399 | 227 | 886 | 4512 | 3.80 | 4189 | 3.53 |
| Reducción MMII | 1589 | 121 | 556 | 2266 | 1.91 | 2156 | 1.82 |
| Ausencia completa | 90 | 29 | 88 | 207 | 0.17 | 200 | 0.17 |
| Equinovaro | 9507 | 338 | 991 | 10836 | 9.13 | 10302 | 8.68 |
| Displasia cadera | 8887 | 9 | 16 | 8912 | 7.51 | 8828 | 7.44 |
| Polidactilia | 9005 | 168 | 623 | 9796 | 8.75 | 9085 | 8.11 |
| Sindactilia | 6607 | 163 | 431 | 7201 | 6.43 | 6640 | 5.93 |
| Artrogriposis múltiple congénita | 580 | 64 | 236 | 880 | 0.74 | 822 | 0.69 |
| Músculo-esqueléticasI | 9389 | 636 | 2800 | 12825 | 10.81 | 11823 | 9.97 |
| Tanatófórica | 93 | 20 | 176 | 289 | 0.24 | 286 | 0.24 |
| Síndrome de Jeunes | 72 | 4 | 61 | 137 | 0.12 | 136 | 0.11 |
| Acondroplasia | 400 | 14 | 107 | 521 | 0.44 | 514 | 0.43 |
| Cráneoosinostosis | 1530 | 31 | 87 | 1648 | 1.39 | 1551 | 1.31 |
| Bandas amnióticas congénitas | 258 | 76 | 192 | 526 | 0.44 | 519 | 0.44 |
| Otras malformaciones | 9315 | 556 | 2277 | 12148 | 10.24 | 11149 | 9.40 |
| Asplenia | 107 | 12 | 58 | 177 | 0.15 | 168 | 0.14 |
| Situs inversus | 519 | 13 | 136 | 668 | 0.56 | 652 | 0.55 |
| Siameses | 36 | 29 | 137 | 202 | 0.17 | 201 | 0.17 |
| Trastornos de la piel | 4768 | 93 | 534 | 5395 | 4.55 | 4933 | 4.16 |
| Síndromes teratogénicos con malformaciones | 370 | 33 | 114 | 517 | 0.91 | 487 | 0.86 |
| Alcohol | 129 | 0 | 3 | 132 | 0.23 | 131 | 0.23 |
| Valproato | 14 | 1 | 4 | 19 | 0.03 | 19 | 0.03 |
| Warfarina | 3 | 0 | 1 | 4 | 0.01 | 4 | 0.01 |
| Infecciones maternas | 334 | 31 | 178 | 543 | 0.46 | 538 | 0.45 |
| Síndromes genéticos más microdelecciones | 4466 | 226 | 906 | 5598 | 4.72 | 5427 | 4.57 |
| Cromosómicas | 17940 | 1398 | 16870 | 36208 | 30.52 | - | - |
| T21 | 12125 | 447 | 8904 | 21476 | 18.10 | - | - |
| T13 | 493 | 109 | 1062 | 1664 | 1.51 | - | - |
| T18 | 1011 | 367 | 2670 | 4048 | 3.67 | - | - |
| Turner | 712 | 184 | 1393 | 2289 | 1.93 | - | - |
| Klinefelters | 477 | 15 | 443 | 935 | 0.79 | - | - |
| Cru-du-chat | 116 | 1 | 28 | 145 | 0.12 | - | - |
| Wolff-Hirschorn | 101 | 5 | 34 | 140 | 0.12 | - | - |

NV = Nacidos Vivos

MF = Muertes Fetales / Recién Nacidos muertos desde la 20 semana de gestación

IVE = Interrupción voluntaria del embarazo tras diagnóstico prenatal.

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 IVE es ilegal) a un 77% en zonas como París.

El Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) es un programa continuo de investigación clínica y epidemiológica sobre los niños que nacen con defectos congénitos creado en abril de 1976 y que tiene base hospitalaria. Desde esta fecha hasta 1979 se registraron exclusivamente los datos referidos a los recién nacidos vivos, y es a partir de 1980 cuando empiezan a recogerse datos sobre los recién nacidos muertos y, por tanto, se obtienen datos sobre el total de recién nacidos.

Se dividen los datos globales en dos períodos de tiempo: antes de la instauración de la interrupción del embarazo tras la detección de defectos congénitos en España (1980-1985), después de dicha aprobación (1986-2006).

En la **tabla 2** se expone la población estudiada en los distintos periodos de tiempo.

La cobertura poblacional estudiada por el ECEMC en el año 2006 constituye el 22,96% del total de los nacimientos nacionales (datos del INE para el 2005). Por Comunidades Autónomas, la cobertura varía según la misma, aunque en la Comunidad de Madrid ésta fue de 6,09%, en el resto supero el 12%, alcanzándose las más elevadas en Región de Murcia, con 88,62%, Cantabria, 65,57%, Extremadura 55,20% y Castilla la Mancha 53,33%.

En la **tabla 3** se resume la cobertura nacional del ECEMC.

En la **tabla 4** se incluye la evolución de la frecuencia neonatal de 33 defectos congénitos, en orden decreciente, a lo largo de tres periodos de tiempo comprendidos entre 1980-1985, 1986-2005, y 2006, seleccionados en base a su importante frecuencia al nacimiento y su elevada morbimortalidad.

Tabla 2. Población estudiada en los diferentes periodos de tiempo (último año publicado 2006).

| Malformados | | | |
|----------------------------------|---------------|-------------|------------------|
| | Nº | % | Total RN |
| Total RN vivos | | | |
| Periodo: IV/1976-XII/1979 | 2357 | 1,64 | 143.979 |
| Periodo: 1980-2005 | 33.438 | 1,56 | 2.139.418 |
| 2006 | 1175 | 1,16 | 101.614 |
| Total | 36970 | 1,55 | 2.385.011 |
| Total RN muertos | | | |
| Periodo: 1980-2006 | 633 | 4,72 | 13.404 |
| Total RN vivos+mueertos | | | |
| Periodo: 1980-1985 | 8.488 | 2,22 | 382.390 |
| Periodo: 1986-2004 | 24.395 | 1,47 | 1.663.361 |
| Periodo: 2005 | 1183 | 1,11 | 106.728 |
| Periodo 2006 | 1180 | 1,16 | 101.960 |
| Total | 35.246 | 1,56 | 2.254.439 |

Tabla 3. Cobertura del registro nacional del ECEMC (según datos el INE para el 2005).

| | NACIMIENTOS EN EL ECEMC | NACIMIENTOS EN ESPAÑA | COBERTURA ECEMC (%) |
|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Andalucía | 13.218 | 91.807 | 14,40 |
| Aragón | 1.775 | 11.628 | 15,26 |
| Principado de Asturias | 1.669 | 7.482 | 22,31 |
| Islas Baleares | 1.867 | 10.925 | 17,09 |
| Canarias | 4.209 | 20.127 | 20,91 |
| Cantabria | 3.559 | 5.267 | 67,57 |
| Castilla La Mancha | 10.145 | 19.007 | 53,38 |
| Castilla y León | 7.133 | 19.425 | 36,72 |
| Cataluña | 10.690 | 79.766 | 13,40 |
| Comunidad Valenciana | 15.155 | 50.628 | 29,93 |
| Extremadura | 5.442 | 9.993 | 55,20 |
| Galicia | 4.028 | 21.097 | 19,09 |
| La Rioja | 566 | 3.038 | 18,63 |
| Comunidad de Madrid | 4.223 | 69.367 | 6,09 |
| Región de Murcia | 14.491 | 17.330 | 83,62 |
| Comunidad Foral de Navarra | 739 | 6.149 | 12,02 |
| País Vasco | 7.745 | 19.698 | 39,32 |
| Ceuta y Melilla | 0 | 2.077 | 0,00 |
| TOTAL | 106.728 | 464.811 | 22,96 |

Tabla 4. Prevalencia global de 33 defectos congénitos diagnosticados durante los 3 primeros días de vida, en 4 periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2004, 2005 y 2006.

| | 1980-1985 | | 1986-2004 | | 2005 | | 2006 | |
|---|-----------|--------|-----------|--------|------|--------|------|--------|
| | Nº | x10000 | Nº | X10000 | Nº | x10000 | Nº | x10000 |
| Cardiopatías/Anomalías GV** | 318 | 8,32 | 2695 | 16,20 | 163 | 15,27 | 165 | 16,18 |
| Hipospadias* | 692 | 18,10 | 2510 | 15,09 | 120 | 11,24 | 128 | 12,55 |
| Angiomas cutáneos* | 501 | 13,10 | 1458 | 8,77 | 95 | 8,90 | 84 | 8,24 |
| Apéndice preauricular* | 481 | 12,58 | 1584 | 9,52 | 86 | 8,06 | 98 | 9,61 |
| Síndrome de Down* | 565 | 14,78 | 1822 | 10,95 | 79 | 7,40 | 65 | 6,38 |
| Nevus* | 404 | 10,57 | 1014 | 6,10 | 56 | 5,25 | 47 | 4,61 |
| Micrognatia o retrognatia | 246 | 6,43 | 964 | 5,80 | 54 | 5,06 | 57 | 5,59 |
| Polidactilia/Polisindactilia postaxial (5 ^o dedo) (5 ^o dedo)* | 276 | 7,22 | 904 | 5,43 | 52 | 4,87 | 46 | 4,51 |
| Labio leporino+/-fis. Paladar* | 248 | 6,49 | 863 | 5,19 | 44 | 4,12 | 44 | 4,32 |
| Fisura paladar* | 199 | 5,20 | 729 | 4,38 | 44 | 4,12 | 36 | 3,53 |
| Reducción extremidades* | 272 | 7,11 | 975 | 5,86 | 43 | 4,03 | 47 | 4,61 |
| Pie zambo mayor* | 208 | 5,44 | 827 | 4,97 | 41 | 3,84 | 36 | 3,53 |
| Polidactilia/Polisindactilia preaxial (1 ^o dedo) | 90 | 2,35 | 429 | 2,58 | 34 | 3,19 | 31 | 3,04 |
| Hidrocefalia | 148 | 3,87 | 615 | 3,70 | 31 | 2,90 | 38 | 3,73 |
| Sindactilia* | 301 | 7,87 | 771 | 4,64 | 30 | 2,81 | 35 | 3,43 |
| Atresia/estenosis ano/recto | 97 | 2,54 | 348 | 2,09 | 21 | 1,97 | 20 | 1,96 |
| Atresia/estenosis esófago | 88 | 2,30 | 314 | 1,89 | 20 | 1,87 | 25 | 2,45 |
| Agenesia renal unilateral** | 22 | 0,58 | 179 | 1,08 | 18 | 1,69 | 14 | 1,37 |
| Espina bífida* | 181 | 4,73 | 434 | 2,61 | 16 | 1,50 | 9 | 0,88 |
| Anoftalmia o microftalmia* | 94 | 2,46 | 259 | 1,56 | 16 | 1,50 | 12 | 1,18 |
| Anotia/microtia | 68 | 1,78 | 234 | 1,41 | 13 | 1,22 | 12 | 1,18 |
| Resto polidactilia/Polisindac. | 36 | 0,94 | 171 | 1,03 | 12 | 1,12 | 16 | 1,57 |
| Displasia renal | 34 | 0,89 | 150 | 0,90 | 12 | 1,12 | 7 | 0,69 |
| Hernia/agenesia diafragmática* | 107 | 2,80 | 255 | 1,53 | 11 | 1,03 | 7 | 0,69 |
| Microcefalia* | 81 | 2,12 | 282 | 1,70 | 11 | 1,03 | 11 | 1,08 |
| Otras malposiciones del pie* | 168 | 4,39 | 403 | 2,42 | 10 | 0,94 | 14 | 1,37 |
| Onfalocele* | 65 | 1,70 | 150 | 0,90 | 9 | 0,84 | 4 | 0,39 |
| Genitales ambiguos* | 41 | 1,07 | 123 | 0,74 | 7 | 0,66 | 6 | 0,59 |
| Encefalocele* | 49 | 1,28 | 80 | 0,48 | 3 | 0,28 | 1 | 0,10 |
| Anencefalia* | 178 | 4,65 | 137 | 0,82 | 2 | 0,19 | 1 | 0,10 |
| Agenesia renal bilateral* | 22 | 0,58 | 61 | 0,37 | 2 | 0,19 | 0 | 0,00 |
| Gastrosquisis* | 21 | 0,55 | 65 | 0,39 | 1 | 0,09 | 12 | 1,18 |
| Defecto de pared corporal* | 13 | 0,34 | 22 | 0,13 | 0 | 0,00 | 1 | 0,10 |

*: Tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

El *Síndrome de Down* sigue un descenso estadísticamente significativo, con una prevalencia al nacimiento de 6,38 casos por cada 10.000 nacimientos (recordar que en el año 2002 dicha prevalencia se sitúa en 8,20 casos por cada 10.000 nacimientos). Anualmente disminuye a razón de 4,1 niños menos con Síndrome de Down por cada 100.000 nacimientos (0,41 por 10.000). Este descenso es mucho mayor en mujeres mayores de 35 años, ya que en este grupo de edad nacen cada año una media de 31,3 niños menos con Síndrome de Down por cada 100.000 nacimientos, mientras que en las madres más jóvenes este descenso es de 1,5 niños menos afectados por cada 100.000 nacimientos.

En cuanto a la prevalencia de Síndrome de Down registrada por Comunidad Autónoma y en cuatro periodos de tiempo dados (último año analizado 2005)⁽¹⁶⁾, en la **tabla 5** podemos ver que ésta disminuye de forma estadísticamente significativa en 7 de las 17 Comunidades.

Tabla 5. Prevalencia de Síndrome de Down por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y cuatro periodos de tiempo (último año analizado 2006).

| | 1980-1985 | 1986-2004 | 2005 | 2006 |
|------------------------|-----------|-----------|--------|--------|
| Andalucía | 15,37 | 13,61 | 5,30* | 5,75* |
| Aragón | - | 11,14 | 0,00 | 0,00 |
| Principado de Asturias | 23,32 | 10,32 | 23,97 | 6,06 |
| Islas Baleares | 4,47 | 13,10 | 5,36 | 0,00 |
| Canarias | 12,85 | 7,49 | 11,88 | 7,00 |
| Cantabria | - | 9,98 | 8,43 | 37,88 |
| Castilla La Mancha | 15,63 | 12,37 | 8,87* | 3,42* |
| Castilla y León | 14,68 | 12,42 | 7,01 | 5,87* |
| Cataluña | 16,55 | 8,25 | 7,48* | 6,15* |
| Comunidad Valenciana | 10,63 | 7,52 | 5,94 | 6,19* |
| Extremadura | 15,13 | 10,68 | 5,44 | 7,43 |
| Galicia | 12,63 | 7,82 | 2,48* | 2,66* |
| La Rioja | 12,55 | 8,21 | 0,00 | 0,00 |
| Comunidad de Madrid | 16,45 | 12,80 | 16,58 | 4,34* |
| Región de Murcia | 22,13 | 12,10 | 10,35* | 11,24* |
| Comunidad Foral de | 14,78 | 15,92 | 0,00 | - |
| País Vasco | 13,60 | 10,66 | 2,58* | 7,44* |
| TOTAL | 14,78 | 10,95 | 7,40* | 6,38* |

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

En la **tabla 6** vemos los datos regionales comparados con los nacionales (último año analizado 2002) ⁽¹⁷⁾ y podemos comprobar cómo no sólo no ha disminuido la tasa de Síndrome de Down por cada 10.000 recién nacidos vivos, permaneciendo estable a lo largo del tiempo, sino que nos situamos muy por encima de la media española para este defecto congénito. A nivel nacional vemos cómo este defecto sí tiene tendencia al descenso, por lo que podemos concluir que en Andalucía el diagnóstico prenatal de esta cromosomopatía no presenta resultados satisfactorios en cuanto a su detección.

Tabla 6. Evolución de la prevalencia del Síndrome de Down en Andalucía en tres periodos de tiempo en relación a la prevalencia nacional según datos del ECEMC (2003).

| | 1980-85 (x10.000 RN) | 1986-2001 (x10.000 RN) | 2002 (x10.000 RN) |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------|
| Andalucía | 15,37 | 14,55 | 15,25 |
| Media nacional | 14,78 | 11,73 | 8,20 |

Al extrapolar estos datos a nuestra comunidad podemos decir que en el año 2002 se produjo el nacimiento de 126 casos (número total de recién nacidos x prevalencia por 10.000) de Síndrome de Down. Si restamos esta cantidad al número de casos esperados para la población de madres andaluzas según su riesgo por edad en el momento del parto (157 casos), obtendríamos un total de 31 ó 32 nacimientos cuyos embarazos se habrían interrumpido, lo que representa una tasa de detección de tan sólo el 20,09%.

Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de aplicar estrategias eficaces de cribado poblacional tanto del síndrome de Down como del resto de defectos congénitos en nuestra comunidad. Actualmente, dichas estrategias se están llevando a cabo con éxito según los datos del ECEMC publicados en 2005⁽¹⁸⁾, donde la prevalencia de la trisomía 21 en el año 2004 se sitúa muy por debajo de la reflejada en el año 2002, llegando hasta el 5,74 por cada 10.000 nacimientos.

En la tabla 5 queda patente ese descenso progresivo de las tasas de Síndrome de Down en Andalucía ⁽¹⁶⁾ como continuación de esa tendencia ya publicada por el ECEMC en el año 2006 ⁽¹⁸⁾. En la **tabla 7** observamos, de forma desglosada para el Síndrome de Down, dicha tendencia decreciente y su comparativa con respecto a la media nacional.

Tabla 7. Evolución de la prevalencia del Síndrome de Down en Andalucía en cuatro periodos de tiempo en relación a la prevalencia nacional según datos del ECEMC.

| | 1980-85 (x10.000 RN) | 1986-2004 (x10.000 RN) | 2005 (x10.000 RN) | 2006 (x10.000 RN) |
|------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|
| Andalucía | 15,37 | 13,61 | 5,30* | 5,75* |
| Media | 14,78 | 10,95 | 7,40* | 6,38* |

*: Tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

Es difícil establecer la incidencia exacta de los defectos congénitos. La prevalencia de defectos congénitos depende de muchos factores, entre los que destacan: la edad de la exploración (prenatal, neonatal o infantil), la experiencia del observador, la definición de una anomalía (grave, leve o variación fenotípica normal), el tipo de reconocimiento y variaciones étnicas ⁽¹⁹⁾, sociales y geográficas. Además, existe otro problema importante en relación a la cobertura poblacional de los registros, recordemos que ésta fue del 22,92% del total de nacimientos en España en el año 2005 (según datos del ECEMC publicados en el 2006) ⁽²⁰⁾. Este porcentaje es aún menor en Andalucía, con una cobertura del 13,62% del total de nacimientos (según datos del INE para el año 2004).

Los defectos congénitos constituyen un importante problema de salud. Tienen una prevalencia en recién nacidos del 1,16% (año 2006) ⁽¹⁶⁾, porcentaje que se incrementa hasta el 7% durante el primer año de vida. Del total de casos registrados de anomalías congénitas, un 8,88% son cromosomopatías (81,49% de ellas lo constituye el síndrome de Down) ⁽¹⁶⁾. También es importante destacar que el 71,58% de los defectos congénitos se presentan de forma aislada y que algunos tienen una prevalencia al nacimiento elevada, como las cardiopatías (15,27 por cada 10.000 nacimientos) ⁽¹⁶⁾.

La prevalencia neonatal de defectos congénitos detectables durante los 3 primeros días de vida en el año 2006 fue el 1,16% (**tabla 8**) ⁽¹⁷⁾, es decir, 11,6 de cada 1000 RN (vivos o muertos) presentaron defectos congénitos detectables en este periodo de tiempo. También en esta tabla se ve reflejado el descenso progresivo de dicha prevalencia, del 2,2% en el periodo 1980-1985 hasta el 1,16% final y la distribución de la población estudiada. Esta disminución en la prevalencia se debe no sólo a la implantación de la IVE desde 1986 sino también al impacto del diagnóstico prenatal.

Tabla 8. Población estudiada en los diferentes periodos de tiempo (último año analizado 2006).

| Malformados | | | |
|----------------------------------|---------------|-------------|------------------|
| | Nº | % | Total RN |
| Total RN vivos | | | |
| Periodo: IV/1976-XII/1979 | 2357 | 1,64 | 143.979 |
| Periodo: 1980-2005 | 33.438 | 1,56 | 2.139.418 |
| 2006 | 1175 | 1,16 | 101.614 |
| Total | 36970 | 1,55 | 2.385.011 |
| Total RN muertos | | | |
| Periodo: 1980-2006 | 633 | 4,72 | 13.404 |
| Total RN vivos+mueartos | | | |
| Periodo: 1980-1985 | 8.488 | 2,22 | 382.390 |
| Periodo: 1986-2004 | 24.395 | 1,47 | 1.663.361 |
| Periodo: 2005 | 1183 | 1,11 | 106.728 |
| Periodo 2006 | 1180 | 1,16 | 101.960 |
| Total | 35.246 | 1,56 | 2.254.439 |

En cuanto a la mortalidad, son responsables del 20-25% de las muertes perinatales ⁽²¹⁾. En 1995, según el Centro para el Control y la Prevención de las Enfermedades, las malformaciones congénitas fueron la causa principal de mortalidad infantil en los Estados Unidos ^(22,23). Desde 1968 hasta 1995, la proporción de muertes infantiles atribuidas a malformaciones congénitas aumentó del 15% al 22% ^(24,25).

Según lo expuesto, debemos contar con programas de cribado eficaces para la detección de defectos congénitos, ya que se trata de una patología prevalente y de una elevada morbimortalidad.

Debido a que el 90% de las malformaciones estructurales se producen en población de bajo riesgo, los programas de cribado deben ofrecerse a todas las gestantes. Así lo indican diversas Sociedades Científicas. (RCOG, NICE)

El Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) recomienda la realización de, al menos, una ecografía de cribado en el Reino Unido ⁽²⁶⁾, en Alemania existe un programa de cribado ecográfico en dos tiempos desde 1980 como parte integral del cuidado prenatal en todas las gestantes del país ⁽²⁷⁾ y en Francia el programa incluye tres ecografías ⁽²⁸⁾. En los Estados Unidos no se recomienda el cribado al no ser costo-efectivo ⁽²⁹⁾. El CDC (Centers for Disease Control) refleja que el estudio

ecográfico prenatal fue realizado en el 67% de los recién nacidos en Estados Unidos en el año 2002 ⁽³⁰⁾. Más recientemente, el American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG) defiende la práctica de estudio ecográfico prenatal sólo en aquellos casos en los que exista alguna indicación médica y no de forma rutinaria en todas las gestaciones ^(31,32).

Debido a la alta prevalencia de anomalías congénitas en población no seleccionada ⁽³³⁾, para realizar un adecuado método de cribado ecográfico debe realizarse a toda la población gestante ^(26-28, 34-38).

Hemos reflejado anteriormente que la ecografía se recomienda como método de cribado en muchos países europeos ⁽²⁶⁻²⁸⁾, pero no está establecido cuál es el número de ecografías a realizar y a qué edad gestacional deben hacerse. La mayoría de estructuras fetales ya son visibles entre la semana 12 y 13 de gestación ⁽³⁹⁾, pero la tasa de detección de malformaciones congénitas es mayor en el segundo trimestre (44% comparado con el 74% en el segundo trimestre) ⁽⁴⁰⁾, por lo que la principal recomendación es la realización de, al menos, un examen fetal sistemático entre la 18 y 22 semanas de gestación ⁽³⁷⁾. Así se recomienda en la guía NICE (National Institute for Clinical Excellence) ⁽⁴¹⁾ publicada en octubre del 2003 y el RCOG ⁽²⁶⁾.

Existe una gran controversia en cuanto a la sensibilidad de la ecografía en la detección de malformaciones congénitas. Hemos hablado de la gran variedad de factores que influyen en las tasas de detección. De la bibliografía podemos extraer tasas que oscilan entre el 13% ⁽⁴²⁾ y el 82% ⁽⁴³⁾.

En la **tabla 9** están recogidos los trabajos más relevantes ordenados por orden cronológico, donde se especifica la tasa de detección de anomalías congénitas de cada uno de ellos.

En dicha tabla se puede objetivar la gran variabilidad en cuanto a las tasas de detección, que en términos generales es del 40,4%. En los estudios realizados en centros especializados en los últimos cinco años se han publicado sensibilidades para defectos

congénitos graves en el rango del 60-80%, que según Gonçalves ⁽³⁸⁾ debe ser el mínimo estándar aceptable para los centros que ofrecen diagnóstico prenatal.

Tabla 9. Revisión de estudios clasificados por orden cronológico.

| | Referencia | Lugar | Período | Fetos (n) | P (%) | S (%) |
|--------------|-------------------------|------------|-----------|---------------|----------|-------------|
| 1 | Campbell (1983) | UK | 1978-1982 | 9526 | 0,3 | 81,8 |
| 2 | Stoll (1992) | Francia | 1979-1988 | 133350 | 1,9 | 26,7 |
| 3 | Li (1988) | USA | 1980-1981 | 678 | 2,4 | 18,8 |
| 4 | Kullendorff (1984) | Suecia | 1980-1982 | 6020 | 2 | 19,2 |
| 5 | Rosendahl (1989) | Finlandia | 1980-1988 | 9012 | 1 | 58,1 |
| 6 | Hegge (1988) | USA | 1981-1987 | 4781 | 0,5 | 64 |
| 7 | Brocas (1991) | Dinamarca | 1984-1989 | 14297 | 0,5 | 79,7 |
| 8 | Levi (1991) | Bélgica | 1984-1989 | 15868 | 2,4 | 40,4 |
| 9 | Lys (1989) | Bélgica | 1986 | 8316 | 2,3 | 14,2 |
| 10 | Macquart (1989) | Francia | 1985-1987 | 21061 | 0,9 | 75 |
| 11 | Ashe (1996) | Irlanda | 1985-1986 | 6869 | 1,2 | 13,3 |
| 12 | Saari-Kemppainen (1990) | Finlandia | 1986-1987 | 4073 | 0,99 | 40 |
| 13 | Baroncini (1995) | Italia | 1986-1990 | 169157 | 2 | 28,5 |
| 14 | Bertrand (1985) | Bélgica | 1986-1990 | 43364 | 2,7 | 20,5 |
| 15 | Eik-Nes (1992) | Noruega | 1987-1990 | 10317 | 2,5 | 44 |
| 16 | Constantine (1991) | UK | 1988-1989 | 8549 | 1,7 | 63,9 |
| 17 | Crane (1994) | Radiuz | 1987-1991 | 7575 | 2,4 | 35,7 |
| 18 | Achiron (1991) | Israel | 1989 | 800 | 1,8 | 57,1 |
| 19 | Papp (1995) | Hungría | 1988-1990 | 51675 | 1,5 | 36,4 |
| 20 | Luck (1992) | UK | 1988-1991 | 8523 | 0,9 | 65,3 |
| 21 | Chambers (1995) | UK | 1988-1991 | 19497 | 1,2 | 51,5 |
| 22 | Shirley (1992) | UK | 1989-1990 | 6183 | 1,4 | 62,1 |
| 23 | Chitty (1991) | UK | 1989-1990 | 8342 | 1,5 | 74,4 |
| 24 | Stoll (1995) | Francia | 1989-1992 | 56453 | 2,4 | 37,8 |
| 25 | Levi (1995) | Bélgica | 1990-1992 | 9601 | 2,4 | 51,1 |
| 26 | Grandjean (1999) | Eurofetus | 1990-1993 | 170800 | 2,2 | 64,1 |
| 27 | Lee (1998) | Corea | 1990-1994 | 3004 | 0,8 | 34,8 |
| 28 | Skupski (1996) | USA | 1990-1994 | 860 | 1,6 | 21,4 |
| 29 | Gillerot (1995) | Bélgica | 1991-1995 | 41074 | 3,2 | 23,6 |
| 30 | Anderson (1995) | N. Zelanda | 1992-1993 | 7880 | 1,8 | 58,3 |
| 31 | D'Ottavio (1997) | Italia | 1991-1996 | 3514 | 1,5 | 80,6 |
| 32 | Boyd (1998) | UK | 1991-1996 | 33375 | 2,2 | 54,6 |
| 33 | VanDorsten (1998) | USA | 1993-1996 | 2031 | 3 | 75 |
| 34 | Economices (1998) | UK | 1995 | 1632 | 1 | 82,4 |
| 35 | Behrens (1999) | Alemania | 1994-1996 | 11172 | 2,5 | 45,5 |
| 36 | Eurenius (1999) | Suecia | 1996-1997 | 8345 | 1,7 | 22,1 |
| 37 | Stefos (1999) | Grecia | 1996-1997 | 7236 | 2,2 | 80,2 |
| Total | | | | 931779 | 2 | 40,4 |

Bucher ⁽³⁵⁾ publicó un meta-análisis en 1993 que abarca cuatro estudios randomizados y controlados y que evalúa la efectividad de la ecografía rutinaria durante el embarazo para disminuir la morbimortalidad perinatal. Engloba un total de 15.935 gestantes y las conclusiones a las que se llegaron fueron las siguientes: la ecografía sistemática durante el embarazo es eficaz para la detección del crecimiento fetal retardado, malformaciones congénitas graves y disminuye la tasa de mortalidad (**tabla 10**) en el grupo de pacientes cribadas, fundamentalmente debido a la aportación de los datos del estudio de Helsinki ⁽⁴⁴⁾. La detección de malformaciones severas puede ser motivo suficiente que justifique el uso generalizado de la ecografía.

Tabla 10. Resultados de mortalidad extraídos del meta-análisis de ensayos controlados y randomizados que comparan la ecografía sistemática versus ecografía selectiva.

| Mortalidad perinatal / 1000 partos | | | |
|---|--------------|------------------|------------------------|
| | Casos | Controles | Odds ratio (95% |
| Helsinki | 4,6 | 9,0 | 0,51 (0,29 a 0,87) |
| Trondheim | 10,0 | 10,5 | 0,95 (0,27 a 3,31) |
| Estocolmo | 4,9 | 4,9 | 1,00 (0,99 a 1,02) |
| Missouri | 5,3 | 10,2 | 0,52 p=0,36 |
| Estimación | | | 0,64 (0,43 a 0,97) |

ESTUDIO RADIUS (Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound):

El estudio RADIUS fue el primero que se realizó de forma randomizada en Estados Unidos para comprobar si la ecografía rutinaria realizada durante la gestación aportaba algún beneficio en poblaciones de bajo riesgo. Los resultados de dicho estudio se publicaron en tres artículos independientes ^(21,45,46) y la conclusión a la que llegaron tras la realización del estudio es que la ecografía realizada de forma rutinaria en gestaciones de bajo riesgo no tenía ningún impacto sobre la morbilidad perinatal ni mejoraba el manejo de la gestante.

Los resultados son los siguientes: La prevalencia de defectos congénitos mayores al nacimiento es de un 2,3%. En la **tabla 11** aparece el impacto del cribado ecográfico prenatal para el diagnóstico de malformaciones mayores.

Tabla 11. Impacto del cribado ecográfico prenatal para el diagnóstico de malformaciones mayores.

| | | Cribadas (n 7685) | No cribadas (n 7596) |
|---|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Protocolo ecográfico | | 7575 | 2337 |
| Anomalías fetales | | | |
| | N | 187 | 163 |
| | Antes del nacimiento | 65 (35%) | 18 (11%) |
| | Antes de la semana 24 | 31 (17%) | 8 (5%) |
| Malformaciones mayores | | | |
| | N | 232 | 198 |
| | Antes del nacimiento | 71 (31%) | 24 (12%) |
| | Antes de la semana 24 | 35 (15%) | 10 (5%) |
| Malformaciones detectables ecográficamente | | | |
| | N | 148 | 113 |
| | Antes del nacimiento | 70 (47%) | 22 (19%) |
| | Antes de la semana 24 | 35 (24%) | 9 (8%) |

Aunque la sensibilidad de la ecografía es baja, el cribado ecográfico incrementa la tasa de detección de malformaciones mayores antes del nacimiento en el grupo cribado. La tasa de detección de anomalías congénitas en el grupo cribado es del 35%, mientras que en el grupo control es del 11%. Este porcentaje disminuye hasta el 17% en

el grupo cribado y el 5% en el grupo control si la detección se realiza antes de la semana 24 de gestación (fecha límite para la interrupción legal de la gestación).

Conclusión: El estudio RADIUS confirma que las malformaciones se detectan con mayor frecuencia en las pacientes cribadas. Pero esto no supone una mejoría en el pronóstico o en el manejo de las gestaciones complicadas con anomalías congénitas. Tampoco existe un incremento significativo de la supervivencia neonatal. La sensibilidad de la ecografía en este estudio es relativamente baja (35% en la población cribada, de las que sólo el 17% se detectan antes de las 24 semanas).

Otros estudios presentan mejores tasas de detección, como se refleja en la **tabla 12**, en población de bajo riesgo, probablemente debido a que en estos trabajos abajo reseñados la experiencia del ecografista era mayor y a la utilización de diferentes criterios para la definición de malformación mayor y menor. Otros motivos que podrían explicar esta baja sensibilidad son la variabilidad en la detección según el tipo de anomalía (ej. la anencefalia es una anomalía fácilmente detectable, pero no ocurre lo mismo con las alteraciones cardíacas) y la capacidad de documentación de la anomalía en el recién nacido. Además, la ecografía rutinaria para el cribado de defectos congénitos parece no resultar costo-efectiva como ya se ha expuesto anteriormente.

Tabla 12. Comparación de estudios previos de la sensibilidad de la ecografía para la detección de anomalías congénitas.

| | RADIUS | Levi et al. | Chitty et al. | Shirley et al. |
|--|---------------|--------------------|----------------------|-----------------------|
| Periodo de estudio | 1987-1991 | 1984-1989 | 1989-1990 | 1989-1990 |
| Nº fetos y RN | 7.685 | 16.353 | 8.432 | 6.183 |
| ANOMALIAS FETALES | | | | |
| Incidencia | 2,4% | 2,3% | 1,5% | 1,4% |
| Detección antes del nacimiento | 35% | 40% | 71% | 67% |
| Detección antes de la sem. 24 | 17% | 21% | 71% | 61% |
| Detección de defectos letales o severos | 74% | - | 83% | 73% |
| IVEs | 0,1% | 0,2% | 0,6% | 0,5% |
| Tasa de falsos positivos | 6% | 8% | 2% | 1% |

ESTUDIO EUROFETUS:

Se trata de un estudio multicéntrico y prospectivo que abarca 14 países europeos, incluido España. El objetivo es evaluar la ecografía como método de cribado de malformaciones congénitas en una población no seleccionada. Es el más amplio en cuanto a población, incluyendo cerca de 200.000 mujeres embarazadas.

La principal recomendación es la realización de, al menos, una ecografía sistemática preferiblemente entre las semanas 18 y 20 de gestación. Después, los casos detectados deben ser confirmados al nacimiento o tras estudio anatomopatológico de restos fetales tras aborto. Las ecografías son practicadas por personal cualificado y equipos de alta calidad.

Definición de los casos: Se define anomalía congénita como aquel defecto estructural que se detecta al nacimiento y que incluye malformaciones, deformaciones y displasias. Las malformaciones y su codificación están basadas en la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena revisión (ICD-9). Se excluyen en este trabajo aquellas alteraciones que no tienen una repercusión médica importante (ej: deformaciones menores de la nariz, hipospadias, fimosis, hernia umbilical o inguinal...) así como CIR aislado, anomalías de líquido amniótico, hidrops y quistes de plexos coroideos.

Resultados: Se detectaron 4.615 malformaciones en 3.686 fetos (78,9% tenían una única malformación). La sensibilidad global del cribado ecográfico por feto malformado es del 61,4% y la sensibilidad global por malformación es de 56,2%. La tasa de detección también resultó ser mayor para las anomalías mayores (73,7%) que para las menores (45,7%). El 55% de las anomalías mayores se diagnosticaron antes de la semana 24 de gestación.

Las más frecuentemente detectadas son las pertenecientes al sistema nervioso central (88,3%) y al tracto urinario (84,8%). Este porcentaje disminuye hasta el 38,8% si nos referimos al área cardíaca y grandes vasos. En cuanto a las anomalías menores,

las más frecuentemente encontradas son las del tracto urinario (89,1%), pero de nuevo son las que afectan al corazón y grandes vasos las menos detectadas (20,8%) junto con las del sistema musculoesquelético (18%). En cuanto a la tasa de falsos positivos, ésta fue del 9,9%.

Conclusión: La principal conclusión obtenida de este trabajo es que el cribado ecográfico sistemático durante el embarazo puede detectar una gran proporción de anomalías fetales, aunque algunas escapen aún a la detección ecográfica.

2.2. CROMOSOMOPATÍAS

2.2.1. 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 cromosomopatías, sobre todo aquellas más graves, como las trisomías 13 y 18 y las triploidías.

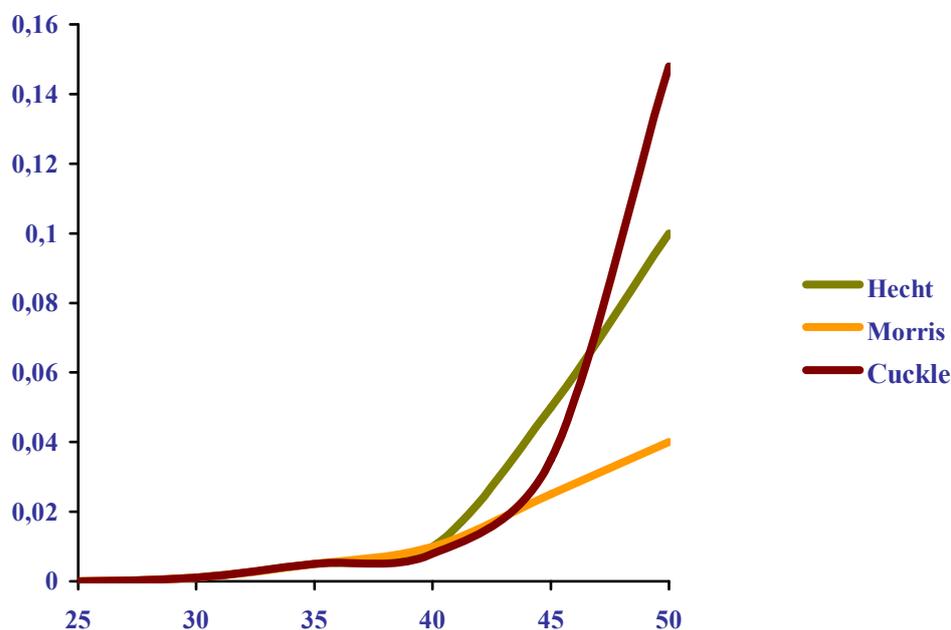
La prevalencia de la trisomía 13 es de aproximadamente 1:12.000 nacidos vivos. La tasa de abortos espontáneos es elevada y llega a representar el 1% del total de los abortos espontáneos reconocidos. Existe un ligero exceso de casos del sexo femenino respecto al masculino.

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.

La más prevalente es la trisomía 21, y es por ello que vamos a prestarle mayor atención. Su incidencia al nacimiento se ha estimado en 1 de cada 920 recién nacidos vivos⁽⁴⁷⁾. Esta incidencia aumenta conforme lo hace la edad materna⁽⁴⁸⁾. En general, el riesgo aumenta gradualmente, de forma lineal hasta alrededor de los 30 años y de forma exponencial a partir de dicha edad⁽⁴⁹⁾.

Varios estudios epidemiológicos basados en el análisis de datos recopilados de certificados de nacimiento, datos de laboratorio genéticos y otras fuentes, han estudiado la relación entre edad materna y prevalencia al nacimiento de SD y han propuesto distintas tablas y curvas de regresión que relacionan estos dos parámetros (48,49,50,51,52,53), constituyendo verdaderas tablas de riesgo en función de la edad materna (Gráfica 1).

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



La semejanza en las estimaciones basadas en los diferentes estudios hace pensar que la prevalencia de SD 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^(53,54). 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^(55,56).

Actualmente, la prevalencia de SD 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⁽²⁰⁾.

Se han realizado pocos estudios de la prevalencia de SD en España⁽⁵⁷⁾ 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)⁽¹⁷⁾, que ha publicado en el EUROCAT (European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins) una prevalencia observada de SD del 8,12 por 10.000 nacidos vivos en el año 2001⁽⁵⁸⁾.

A partir de los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) sobre la distribución por comunidades autónomas de los 482.957 recién nacidos habidos en España en el año 2006⁽⁵⁹⁾, y los publicados por el ECEMC sobre la prevalencia del SD por comunidades autónomas en ese mismo año, es posible estimar la prevalencia esperada de recién nacidos afectados de SD. El número de casos esperados de SD a partir de la distribución de la edad materna fue de 308 casos en dicho año. La prevalencia esperada de SD por cada 10.000 nacimientos para el conjunto del estado fue de 6,38 por 10.000, y su distribución por Comunidades Autónomas se presenta en la **tabla 13**.

Tabla 13. Edad materna y prevalencia esperada de SD en España en el año 2006. (Datos publicados por INE y ECEMC).

| | Total RNs | Edad Materna (media) | Edad Materna (DS) | Total num. casos esperados | Prevalencia esperada x10000 RN vivos |
|----------------------------|---------------|----------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| ANDALUCIA | 95304 | 29,71 | 5,3 | 55 | 5,75 |
| ARAGON | 12280 | 31,09 | 4,84 | - | - |
| PRINCIPADO ASTURIAS | 7596 | 30,47 | 5,24 | 5 | 6,06 |
| ISLAS BALEARES | 11675 | 29,81 | 5,19 | - | - |
| CANARIAS | 20668 | 29,22 | 5,65 | 14 | 7 |
| CANTABRIA | 5229 | 30,71 | 4,93 | 20 | 37,88 |
| CASTILLA-LEON | 19775 | 31,17 | 5 | 12 | 25,87 |
| CASTILLA-LA MANCHA | 20389 | 30,24 | 4,99 | 7 | 3,42 |
| CATALUÑA | 823001 | 30,51 | 4,95 | 51 | 6,5 |
| COMUNIDAD VALENCIANA | 52756 | 30,24 | 5 | 33 | 6,19 |
| EXTREMADURA | 10118 | 29,89 | 5,24 | 7 | 7,43 |
| GALICIA | 21392 | 30,11 | 5,2 | 6 | 2,66 |
| COMUNIDAD DE MADRID | 71912 | 31,01 | 4,94 | 31 | 4,34 |
| REGION DE MURCIA | 18091 | 29,52 | 5,47 | 20 | 11,24 |
| COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA | 6551 | 31,39 | 4,53 | - | - |
| PAIS VASCO | 20026 | 31,92 | 4,36 | 15 | 7,44 |
| LA RIOJA | 3070 | 30,85 | 5 | - | - |
| CEUTA Y MELILLA | 2163 | 28,91 | 5,83 | - | - |
| EXTRANJERO | 1662 | 29,27 | 5,97 | - | - |
| TOTAL ESPAÑA | 482957 | 30,34 | 5,13 | 308 | 6,38 |

En Andalucía no existe un registro regional de malformaciones congénitas. El ECEMC recoge la prevalencia de los casos de recién nacidos vivos con SD comunicados por algunos hospitales andaluces. Así, en su memoria del año 2006⁽¹⁷⁾, el ECEMC recogió los datos basados en 12.181 recién nacidos. Según estos datos, Andalucía, con una prevalencia observada de 5,75 casos por 10.000 recién nacidos vivos, se coloca muy cerca de la media estatal, cifrada en 6,38 por 10.000 (**Tabla 14**), datos que han cambiado notablemente en los últimos 4 años, ya que en el año 2002,

Andalucía con una prevalencia de 15,25 por 10.000 RN, se situaba muy por encima de la media nacional que aquellos momentos era de 8,2. Este descenso ha supuesto una tendencia decreciente estadísticamente significativa.

Tabla 14. Prevalencia observada del SD en los hospitales del ECEMC en 2006 en las distintas comunidades autónomas españolas.

| Región | Prevalencia x 10000 RNs vivos (año 2006) |
|----------------------------|---|
| Andalucía | 5,75 |
| Aragón | 0,00 |
| Principado de Asturias | 6,06 |
| Islas Baleares | 0,00 |
| Canarias | 7,00 |
| Cantabria | 37,88 |
| Castilla La Mancha | 3,42 |
| Castilla y León | 5,87 |
| Cataluña | 6,15 |
| Comunidad Valenciana | 6,19 |
| Extremadura | 7,43 |
| Galicia | 2,66 |
| La Rioja | 0,00 |
| Comunidad de Madrid | 4,34 |
| Región de Murcia | 11,24 |
| Comunidad Foral de Navarra | - |
| País Vasco | 7,44 |
| TOTAL | 6,38 |

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 2002, (**Tabla 15**), 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, ahora más estable.

Tabla 15. Evolución de la prevalencia del SD en Andalucía en los últimos 26 años en relación al conjunto del país, en los hospitales incluidos en el ECEMC.

| | Años 1980- 1985 | Años 1986- 2001 | Año 2002 | Año 2005 | Año 2006 |
|---------------------------|--------------------|--------------------|----------|----------|----------|
| ANDALUCIA | 15,37 | 14,55 | 15,25 | 5,30 | 5,75 |
| MEDIA ESPAÑOLA | 14,78 | 11,73 | 8,20 | 7,40 | 6,38 |

Según datos publicados por el Instituto de Estadística de Andalucía (IEA)⁽⁶⁰⁾, en esta región las cifras absolutas de nacimientos han presentado una tendencia decreciente desde 1975 hasta los años 1996-98, y posteriormente experimentando un progresivo aumento, cifrable en alrededor 1000 nacimientos/año. La media de la Edad Materna en este periodo osciló entre los 27,02 años de edad (DE 5,84) del año 1984 hasta los 29,84 (DE 5,32) del año 2002, experimentando un incremento progresivo desde comienzos de la década de los 80 (**Tabla 16**).

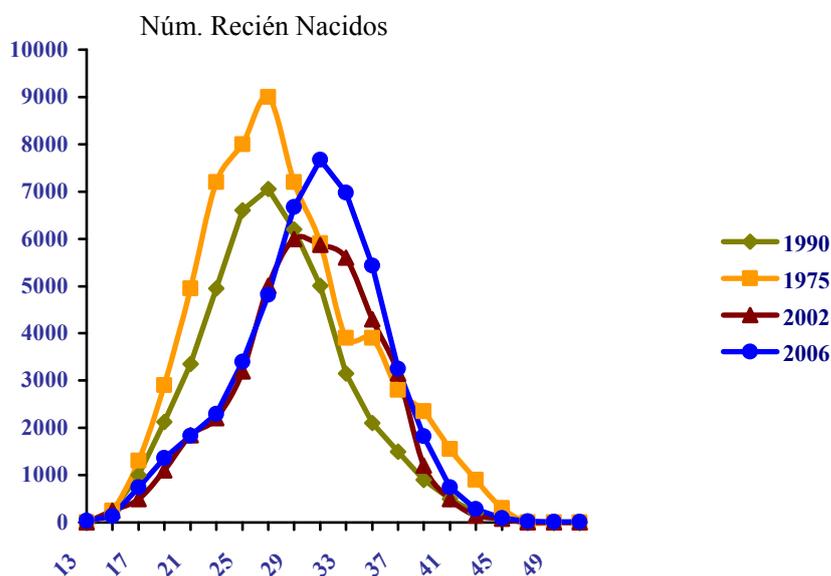
Las variaciones globales de la edad materna media no son más que un tenue reflejo de cambios más profundos en la distribución de la edad materna de la población, como queda patente al representar las curvas de distribución de algunos años seleccionados (**gráfica 2**). Puede observarse cómo el mayor número de los embarazos se ha desplazado desde la tercera década de la vida de la mujer (en los años 1975 y 1990) hasta el comienzo de la cuarta década (en el año 2006). 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 1975 hasta los 36 años en que se situó en los años 1988 a 1997. En los últimos 6 años considerados, se ha desplazado rápidamente desde los 36 a los 38 años (**gráfica 3**).

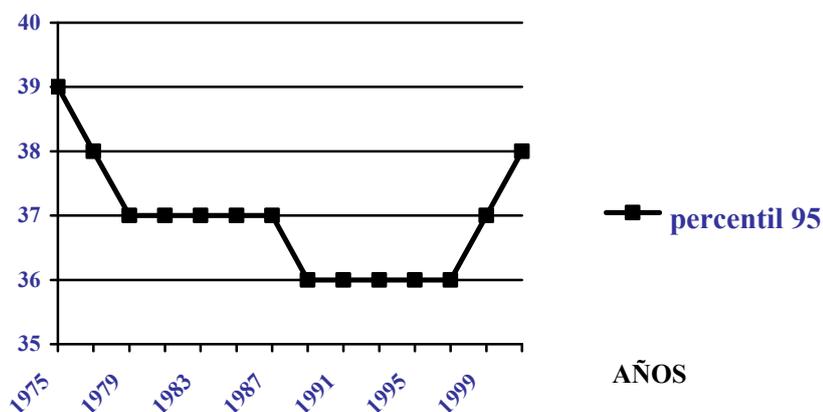
Tabla 16. Evolución del número anual de RN y la edad materna en el momento del parto entre los años 1975 y 2002.

| AÑO | NUM. NACIDOS | EDAD MATERNA MEDIA | EDAD MATERNA D.S |
|------------|---------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| 1975 | 124317 | 28,2 | 6,17 |
| 1976 | 126555 | 27,83 | 6,09 |
| 1977 | 124265 | 27,63 | 6,1 |
| 1978 | 122741 | 27,46 | 6,07 |
| 1979 | 118213 | 27,19 | 6,05 |
| 1980 | 116074 | 27,06 | 6,04 |
| 1981 | 110337 | 27,03 | 5,97 |
| 1982 | 109258 | 27,04 | 5,93 |
| 1983 | 104876 | 27,05 | 5,89 |
| 1984 | 102050 | 27,02 | 5,84 |
| 1985 | 97638 | 27,03 | 5,77 |
| 1986 | 95039 | 27,12 | 5,71 |
| 1987 | 93364 | 27,16 | 5,61 |
| 1988 | 92040 | 27,17 | 5,52 |
| 1989 | 89562 | 27,34 | 5,44 |
| 1990 | 89218 | 27,48 | 5,3 |
| 1991 | 88319 | 27,66 | 5,27 |
| 1992 | 88012 | 17,9 | 5,22 |
| 1993 | 86330 | 28,13 | 5,16 |
| 1994 | 81550 | 28,4 | 5,17 |
| 1995 | 79422 | 28,65 | 5,16 |
| 1996 | 77277 | 28,92 | 5,13 |
| 1997 | 78193 | 29,11 | 5,18 |
| 1998 | 76627 | 29,29 | 5,21 |
| 1999 | 78769 | 29,49 | 5,25 |
| 2000 | 80581 | 29,6 | 5,29 |
| 2001 | 81108 | 29,71 | 5,3 |
| 2002 | 81881 | 29,84 | 5,32 |

Gráfica 2. Curvas de las distribuciones de edad materna en el momento del parto en Andalucía durante los años 1975, 1990, 2002 y 2006.



Gráfica 3. Curva de distribución del percentil 95 de edad materna en Andalucía entre los años 1975 a 2001.



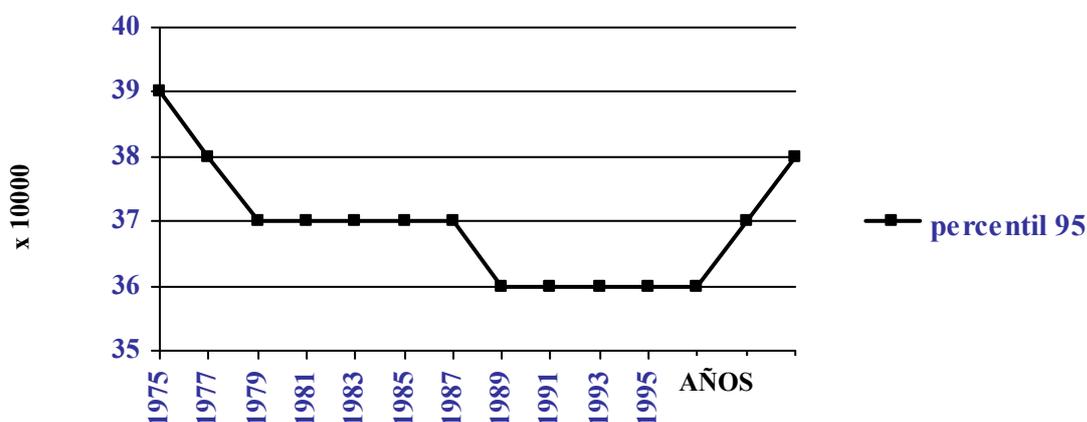
El análisis simultáneo de la evolución histórica del número de nacidos de madres de 35 años o más y del porcentaje que estas gestantes representan respecto de la población total de madres (**Tabla 17**), pone de manifiesto que, actualmente, estamos inmersos en una tendencia al crecimiento tanto del número absoluto como de la proporción de madres añosas en el momento del parto.

Dado que la prevalencia de SD al nacimiento se incrementa conforme lo hace la edad materna⁽⁴⁸⁾, el análisis de las estadísticas de edad materna pone de manifiesto la existencia de una tendencia creciente de la prevalencia esperada de SD en esta región (gráfica 4).

Tabla 17. Evolución anual de recién nacidos de madres añosas (de 35 ó más) y del porcentaje de éstas en Andalucía entre los años 1975 y 2006.

| AÑO | NUM. RECIEN NACIDOS (EDAD MATERNA >35AÑOS) | MADRES >35AÑOS (%) |
|------|--|--------------------|
| 1975 | 20978 | 16,87 |
| 1976 | 19304 | 15,25 |
| 1977 | 17661 | 14,21 |
| 1978 | 17012 | 13,86 |
| 1979 | 15548 | 13,15 |
| 1980 | 14965 | 12,89 |
| 1981 | 14045 | 12,73 |
| 1982 | 13535 | 12,39 |
| 1983 | 13008 | 12,4 |
| 1984 | 12514 | 12,26 |
| 1985 | 11303 | 11,58 |
| 1986 | 10761 | 11,32 |
| 1987 | 10147 | 10,87 |
| 1988 | 9593 | 10,42 |
| 1989 | 9197 | 10,27 |
| 1990 | 8906 | 9,98 |
| 1991 | 9002 | 10,19 |
| 1992 | 9213 | 10,47 |
| 1993 | 9349 | 10,83 |
| 1994 | 9628 | 11,81 |
| 1995 | 9903 | 12,47 |
| 1996 | 10307 | 13,34 |
| 1997 | 10978 | 14,04 |
| 1998 | 11506 | 15,02 |
| 1999 | 12900 | 16,38 |
| 2000 | 13959 | 17,32 |
| 2001 | 14507 | 17,89 |
| 2002 | 15386 | 18,79 |
| 2006 | 20578 | 21,59 |

Gráfica 4. Prevalencia esperada de SD en Andalucía entre los años 1975 y 2006.



2.2.2. CROMOSOMOPATÍAS MÁS FRECUENTES. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las cromosomopatías más frecuentes como acabamos de ver en el apartado anterior son las trisomías 13, 18 y 21. Vamos a ir detallando las características clínicas de cada una de ellas.

TRISOMÍA 13.

Síndrome congénito polimalformativo grave, con una supervivencia que raramente supera el año de vida, causado por la existencia de tres copias del cromosoma 13 en el cariotipo.

Los fetos afectados de trisomía 13 presentan anomalías múltiples que pueden ser detectadas antenatalmente por medio de la ecografía. Entre ellas destacan las anomalías del SNC, especialmente la holoprosencefalia, malformaciones faciales, cardíacas y renales. Es frecuente el retraso de crecimiento intrauterino. La asociación de dichas anomalías es indicación obligada de cariotipo fetal. Aproximadamente un 30% de embarazos de trisomía 13 presentan polihidramnios u oligoamnios.

Los recién nacidos con síndrome de Patau muestran un conjunto de malformaciones características que permiten la sospecha clínica en el momento del nacimiento (**tabla 18**).

Los hallazgos clínicos más frecuentes son las anomalías de las estructuras de la línea media, incluyendo holoprosencefalia, labio leporino con o sin fisura palatina y onfalocele. También son frecuentes las malformaciones cardíacas, especialmente comunicación interventricular, anomalías de extremidades (polidactilia, pies zambos), malformaciones renales, criptorquidia en varones o la presencia de arteria umbilical única. La mayoría de pacientes con trisomía 13 presentan un retraso de crecimiento postnatal. El retraso psicomotor grave es prácticamente constante y es evidente desde los primeros meses de vida. Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son los defectos del cuero cabelludo, microcefalia, anomalía de Dandy-Walker, aumento de

tamaño de la cisterna magna, ciclopia, microftalmia con hipotelorismo ocular y exceso de piel en zona posterior del cuello debido a edema o higroma quístico antenatal.

Tabla 18. Hallazgos clínicos más frecuentes en pacientes con trisomía 13.

| HALLAZGO | % |
|--|-------|
| Crecimiento | |
| Retraso de crecimiento pre y postnatal | 87 |
| Sistema Nervioso Central | |
| Retraso psicomotor/mental profundo | 100 |
| Microcefalia | 86 |
| Holoprosencefalia | 70 |
| Episodios de apnea | 58 |
| Hipotonía/Hipertonía | 48/26 |
| Área craneofacial | |
| Frente hacia atrás | 100 |
| Anomalías oculares | 88 |
| Micrognatia | 84 |
| Hipotelorismo | 83 |
| Pabellones auriculares malformados | 80 |
| Defectos cuero cabelludo | 75 |
| Paladar ojival | 72 |
| Hemangiomas capilares | 72 |
| Labio leporino +/- fisura palatina | 65 |
| Epicanto | 56 |
| Cuello | |
| Cuello corto | 79 |
| Exceso piel nuca | 59 |
| Sistema Cardiovascular | |
| CIA | 91 |
| Persistencia ductus arterioso | 82 |
| CIV | 73 |
| Otras | 9-24 |
| Aparato GénitoUrinario | |
| Criptorquidia | 100 |
| Riñón poliquístico | 70 |
| Útero Bicornue | 50 |
| Hidronefrosis | 25 |
| Extremidades | |
| Polidactilia | 76 |
| Dedos en flexión superpuestos | 68 |
| Uñas hiperconvexas | 68 |
| Surcos en palmas | 64 |
| Calcáneo prominente | 28 |
| Otros | |
| Mamilas hipoplásicas | 100 |
| Fragmentaciones nucleares en pmn | 50 |
| Hernia Inguinal/umbilical | 40 |

TRISOMÍA 18.

Síndrome polimalformativo, consecuencia de un desbalance cromosómico debido a la existencia de tres cromosomas 18.

La clínica más frecuente es la que resumimos a continuación:

- Retraso de crecimiento pre y postnatal* (Peso medio al nacer: 2340 g)
- Nacimiento postérmino*
- Panículo adiposo y masa muscular escasa al nacer
- Hipotonía inicial que evoluciona a hipertonia*
- Craneofacial: microcefalia*, fontanelas amplias, occipucio prominente* con diámetro bifrontal estrecho, defectos oculares (opacidad corneal, catarata, microftalmía, coloboma de iris), fisuras palpebrales cortas, orejas displásicas* de implantación baja*, micrognatia*, boca pequeña, paladar ojival, labio/paladar hendido
- Extremidades: mano trisómica* (posición de las manos característica con tendencia a puños cerrados, con dificultad para abrirlos, y con el segundo dedo montado sobre el tercero y el quinto sobre el cuarto), uñas de manos y pies hipoplásicas*, limitación a la extensión (>45°) de las caderas, talón prominente con primer dedo del pie corto y en dorsiflexión, hipoplasia/aplasia radial, sindactilia 2º-3er dedos del pie, pies zambos
- Tórax-Abdomen: mamilas hipoplásicas, hernia umbilical y/o inguinal, espacio intermamilar aumentado, onfalocele.
- Urogenital: testículos no descendidos, hipoplasia labios mayores con clítoris prominente, malformaciones uterinas, hipospadias, escroto bífido
- Malformaciones renales: riñón en herradura*, ectopia renal, hidronefrosis, duplicidad ureteral, riñón poliquístico
- Cardiovascular: cardiopatía congénita* presente en 90% de casos (comunicación interventricular con afectación valvular múltiple*, conducto arterioso persistente, estenosis pulmonar, coartación de aorta, transposición de grandes arterias, tetralogía de Fallot, arteria coronaria anómala)
- Tracto gastrointestinal: divertículo de Meckel*, páncreas ectópico*, fijación incompleta del colon*, ano anterior, atresia anal.
- Sistema Nervioso Central: hipoplasia/Aplasia de cuerpo calloso, agenesia de septum pellucidum, circunvoluciones cerebrales anómalas, hidrocefalia, espina bífida.

- Piel: cutis marmorata, hirsutismo en espalda y frente
- Signos radiológicos: esternón corto* con núcleos de osificación reducidos*, pelvis pequeñas, caderas luxadas

(*) Anomalías más frecuentes, que han demostrado su utilidad en el diagnóstico clínico y que se considera que están presentes en >50% de casos.

Mortalidad del 95% en el primer año de vida. El 5% restante suele sobrevivir más tiempo (La tasa de mortalidad en los supervivientes es del 2% a los 5 años de vida). Las niñas presentan mayor tasa de supervivencia. Causa principal de fallecimiento: cardiopatía congénita, apneas, y neumonía.

TRISOMÍA 21.

La trisomía 21 es una anomalía citogenética causante del Síndrome de Down (SD) y es la aneuploidía más comúnmente observada al nacimiento en la especie humana ⁽⁶¹⁾.

El SD debe su nombre al Dr. Langdon Down ⁽⁶²⁾, médico londinense que describió la enfermedad en 1866. Su errónea idea de que el SD tenía un origen racial (de “reversión” evolutiva de la raza caucásica, superior a la mongoloide, inferior, que basó en la lejana similitud del dimorfismo facial presente en estos enfermos con las características faciales de las personas de origen mongol) fue la causante del uso popular del término “mongolismo”. Sin embargo, fue el Dr. Lejeune en 1959 el que describió la asociación de la entidad clínica del SD con la presencia de un cromosoma 21 extra ⁽⁶³⁾.

El SD define un cuadro clínico que vamos a resumir a continuación: Los niños con SD se caracterizan por presentar una gran hipotonía e hiperlaxitud ligamentosa. Fenotípicamente presentan unos rasgos muy característicos:

CABEZA y CUELLO: leve microcefalia con braquicefalia y occipital aplanado. El cuello es corto.

CARA: los ojos son “almendrados”, y si el iris es azul suele observarse una pigmentación moteada, son las manchas de B r u s h f i e l d. Las hendiduras palpebrales

siguen una dirección oblicua hacia arriba y afuera y presentan un pliegue de piel que cubre el ángulo interno y la carúncula del ojo (epicanto). La nariz es pequeña con la raíz nasal aplanada. La boca también es pequeña y la protusión lingual característica. Las orejas son pequeñas con un helix muy plegado y habitualmente con ausencia del lóbulo. El conducto auditivo puede ser muy estrecho.

MANOS Y PIES: manos pequeñas y cuadradas con metacarpianos y falanges cortas (braquidactilia) y clinodactilia por hipoplasia de la falange media del 5º dedo. Puede observarse un surco palmar único. En el pie existe una hendidura entre el primer y segundo dedo con un aumento de la distancia entre los mismos (signo de la sandalia).

GENITALES: el tamaño del pene es algo pequeño y el volumen testicular es menor que el de los niños de su edad, una criptorquidia es relativamente frecuente en estos individuos.

PIEL y FANERAS: la piel es redundante en la región cervical sobretodo en el período fetal y neonatal. Puede observarse livedo reticularis (cutis marmorata) de predominio en extremidades inferiores. Con el tiempo la piel se vuelve seca e hiperqueratósica.

El retraso mental es constante en mayor o menor grado y además se ha descrito predisposición a padecer Enfermedad de Alzheimer.

Un 30-60% de los SD presentarán una cardiopatía. Aunque clínicamente no se constate un soplo cardíaco, se deberá realizar una ecocardiografía en los primeros dos meses de vida. No debe olvidarse el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar sobretodo en los niños con comunicación interventricular o con canal atrioventricular, que pueden estar asintomáticos en el primer año de vida. En los individuos sin cardiopatía congénita de base, deberá realizarse una ecocardiografía entre los 18 y los 20 años de edad para descartar patología valvular.

Más de un 50% de estos niños tienen problemas oculares y auditivos. Entre los primeros el estrabismo, la miopía, la hipermetropía y las cataratas son los más frecuentes.

Las apneas obstructivas del sueño son frecuentes en estos individuos. Las manifestaciones clínicas habituales según la edad del paciente pueden ser desde

ronquidos hasta posturas inusuales al dormir, fatigabilidad diurna, aparición de enuresis en individuo previamente continente e incluso cambio de carácter. En algunos niños estos síntomas aparecen por la propia hipotonía sin que el tejido linfoide de amígdalas y adenoides produzca una obstrucción al flujo aéreo. El diagnóstico se realiza mediante polisomnografía.

Desde el punto de vista digestivo, un 10-12% nacen con malformaciones intestinales que requerirán abordaje quirúrgico, siendo la atresia duodenal y la enfermedad de Hirschsprung las más frecuentes. Los vómitos y la ausencia de deposiciones en los primeros días de vida pueden orientarnos hacia esta patología. Dado que estudios recientes sugieren que los niños con SD tienen mayor riesgo de desarrollar celiaquía, ante cualquier signo de malabsorción deberían realizarse unos anticuerpos antiendomiso en suero. Hasta un 30% desarrollarán un hipotiroidismo a lo largo de la vida.

Un 5%-10% de pacientes con SD tendrán convulsiones, con dos picos de incidencia, uno alrededor de los dos años y que se presentan como espasmos infantiles y posteriormente en la edad adulta en forma de convulsiones tónico-clónicas. La hiperactividad y los rasgos autistas aparecen con mayor frecuencia que en la población general. La hiperactividad responde bien al tratamiento estimulante. Los trastornos psiquiátricos pueden ser de diagnóstico difícil. Son frecuentes la depresión, la ansiedad, la patología compulsiva y la demencia.

Un 10% de los recién nacidos con SD presentan una reacción leucemoide que es muy típica del síndrome. Estos niños también tienen un riesgo más elevado de desarrollar una leucemia aguda linfoblástica o no linfoblástica.

2.2.3. DIAGNÓSTICO PRENATAL DE CROMOSOMOPATÍAS. TÉCNICAS INVASIVAS

El diagnóstico prenatal de las cromosomopatías se inició a finales de la década de los 60, cuando, tras la demostración de la posibilidad de cultivar las células presentes en el líquido amniótico y determinar en ellas el cariotipo⁽⁶⁴⁾, se diagnosticó perinatalmente por primera vez un SD⁽⁶⁵⁾. Desde entonces, a la amniocentesis se han sumado otras técnicas invasivas, como la biopsia corial o la cordocentesis, que permiten la obtención de tejido fetal para su análisis genético. De ellas, sólo tienen relevancia hoy día en el diagnóstico de SD la amniocentesis y la biopsia corial⁽⁶³⁾.

AMNIOCENTESIS:

Inicialmente, la amniocentesis o extracción de líquido amniótico mediante punción transabdominal de la cavidad amniótica⁽⁶⁶⁾, se realizaba “a ciegas”, hasta que en la década de los 70 comenzó a usarse la ecografía, primero estática y después en tiempo real, para localizar una bolsa de líquido amniótico libre de placenta donde realizar la punción. No obstante, localizada la placenta, se marcaba en el abdomen materno el lugar a puncionar y se introducía la aguja a ciegas, por lo que algunas complicaciones, como la punción fetal, alcanzaron proporciones de hasta el 3%⁽⁶⁷⁾. Actualmente, la amniocentesis se realiza bajo control ecográfico continuo en tiempo real⁽⁶⁶⁾.

Aunque cuando comenzó a usarse la amniocentesis se publicaron varios estudios multicéntricos sobre la seguridad de esta técnica en el segundo trimestre de la gestación^(68,69,70), sólo se ha publicado un estudio prospectivo, randomizado y controlado⁽⁷¹⁾ que aborde este problema. Dicho estudio fue realizado entre 1980 y 1984 e incluyó 4606 mujeres danesas de bajo riesgo entre 25 y 34 años de edad que fueron asignadas al grupo de estudio (amniocentesis entre la 16 y 20 semana) o al grupo control (sólo ecografía). El estudio se llevó a cabo por 5 médicos experimentados. Este estudio encontró (**Tabla 19**) un incremento estadísticamente significativo de la proporción de abortos espontáneos del 1% entre las pacientes sometidas a amniocentesis respecto del grupo de control, y demostró correlación estadísticamente significativa

entre las pérdidas gestacionales y la punción de la placenta, los altos niveles de alfafetoproteína (AFP) en suero materno y la obtención de un líquido amniótico sanguinolento. Una revisión de la Cochrane actualizada en octubre de 2002⁽⁷²⁾, considera que el estudio danés es el único capaz de ofrecer evidencia científica sobre este tema, corrobora el incremento del riesgo estimado por el mismo y sugiere que ante la ausencia de otros datos aleatorios, cualquier información escrita u oral para las mujeres que consideran una amniocentesis en el segundo trimestre debe incluir estas estimaciones.

Tabla 19. Evaluación de riesgos asociados a amniocentesis del segundo trimestre según estudio randomizado y controlado.

| Efecto | Grupo amniocentesis | Grupo control | Diferencia | Significación estadística |
|--|---------------------|---------------|------------|---------------------------|
| Aborto espontáneo | 1,7% | 0,7% | 1% | P<0,01 |
| Parto pretérmino | 4,1% | 3,5% | 0,6% | NS |
| Peso <2500g al nac. | 4,9% | 4,5% | 0,4% | NS |
| Talipes | 0,8% | 1,2% | -0,4% | NS |
| Neumonía/Síndrome distrés respiratorio | 1,8% | 0,8% | 1% | P<0,05 |

El estudio danés no encontró un riesgo incrementado de pie zambo (talipes) que había sido sugerido por estudios previos⁽⁷⁰⁾, y sí puso de manifiesto un incremento del riesgo del 0,8% de que el RN presente tras el nacimiento síndrome de distrés respiratorio o neumonía, riesgo que otros estudios posteriores han corroborado⁽⁷³⁾.

Hacia finales de la década de los 80 se introdujo la denominada amniocentesis temprana o precoz, que se realiza entre la 10 y 14 semana de gestación, a diferencia de la convencional o del segundo trimestre, que se realiza desde la semana 15 en adelante⁽⁶⁶⁾. La única diferencia técnica entre ambas es que en la temprana se extrae menos cantidad de líquido amniótico. Para aumentar la tasa de éxito de la realización del cariotipo pueden usarse técnicas de filtrado, que retienen las células amnióticas en un filtro durante la aspiración, para inyectar nuevamente en la cavidad amniótica el resto del líquido amniótico libre de células⁽⁷⁴⁾.

Aunque en un principio se sugirió que la amniocentesis temprana sería igual de segura que la convencional, en 1998 se publicaron los resultados del estudio CEMAT (Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial) ⁽⁷⁵⁾, que concluye que la amniocentesis temprana está asociada a un mayor número de pérdidas fetales, tálipes y pérdida de líquido amniótico postprocedimiento, en comparación con la realizada a partir de la semana 15 de gestación, por lo que actualmente se recomienda realizar la amniocentesis siempre a partir de esta edad gestacional.

La determinación del cariotipo tras la amniocentesis exige previamente el cultivo de amniocitos, cuyo fallo ocurre en menos del 1% de los casos⁽⁶³⁾. Este requisito hace que el resultado de la prueba no esté disponible hasta 2-3 semanas después de obtenida la muestra de líquido amniótico, ya hacia la mitad del segundo trimestre del embarazo. En los últimos años se han desarrollado técnicas de genética molecular para el diagnóstico de las anomalías cromosómicas más frecuentes, como aneuploidías causadas por monosomías, trisomías, triploidías y otras anomalías del cromosoma 21, 13, 18, X e Y, sobre células no cultivadas, que permiten disponer de los resultados en 1 ó 2 días. Estas técnicas se basan en la FISH (Fluorescence in situ hybridation) con análisis microscópico de las células fetales y la QF-PCR (quantitative fluorescence polymerase chain reaction) sobre el ADN fetal ⁽⁷⁶⁾, y pueden ser automatizadas. Estos test están siendo usados como un preámbulo antes de la determinación del cariotipo clásico, ya que tienen mayor imprecisión diagnóstica (algo más elevada en la FISH), por lo que si se usaran como prueba única podrían dejar de diagnosticar entre 1 de cada 500 a 1 de cada 1000 alteraciones cromosómicas.

BIOPSIA DE VELLOSIDADES CORIALES (BVC):

El uso de vellosidades coriales como fuente de tejido fetal para estudiar el cariotipo durante la semana 10 de gestación se introdujo experimentalmente entre 1968 y 1974 ^(77,78,79,80), mediante técnica realizada por vía histeroscópica. Pero el procedimiento se asociaba a un bajo rendimiento de obtención de tejido y/o consecución del cariotipo. Un grupo chino⁽⁸¹⁾ describió en 1975 el uso clínico de la aspiración “ciega” de vellosidades coriales por vía transvaginal sin guía ecográfica, para la determinación del sexo fetal. Posteriormente, se ha impuesto la guía ecográfica para la obtención de muestras de vellosidades coriales por vía transcervical ⁽⁸²⁾ o transabdominal ^(83,84,85).

Las vellosidades coriales obtenidas pueden ser procesadas para análisis citogenético mediante estudio directo, cuyos resultados se obtienen dentro de los 3-4 días siguientes al procedimiento ⁽⁶³⁾, o mediante cultivo, cuyos resultados están disponibles en 6-8 días, recomendándose que se realicen ambos tipos de procedimientos. Dado que la biopsia de vellosidades coriales debe realizarse entre las 10-13 semanas de gestación, aunque es factible realizarla entre las 8-9 semanas ⁽⁶⁶⁾, esta técnica hace posible el diagnóstico prenatal en el primer trimestre de la gestación.

Existe una revisión de la Cochrane ⁽⁸⁶⁾ actualizada en octubre de 2002 cuyo objetivo es evaluar la seguridad y exactitud comparativas de la amniocentesis en el segundo trimestre, la amniocentesis temprana, la BVC transcervical y la transabdominal. Si nos centramos en la comparación entre AC y BVC encontramos estudios que comparan ambas técnicas sin tener en cuenta si la BVC se realiza vía transabdominal o transcervical, y otros que compara ambas técnicas sin hacer esa distinción. Así los resultados los podemos resumir:

1) BVC transcervical versus amniocentesis en el segundo trimestre.

Cuatro ensayos compararon la BVC transcervical con la amniocentesis en el segundo trimestre. La pérdida total de embarazo fue consistentemente mayor después de la BVC transcervical (14,5% versus 11%). En el grupo de la BVC transcervical la

pérdida total de embarazo varió entre 9,4% en el ensayo MRC y 19,5% en el ensayo de Borrell. La diferencia general es estadísticamente significativa, incluso cuando se utiliza para el análisis el modelo de efectos aleatorios más conservador. El análisis de sensibilidad sugiere que la heterogeneidad se produce debido a diferencias entre los dos ensayos más amplios. El aumento de la pérdida de embarazo después de la BVC transcervical en el ensayo Denmark 1992 fue estadísticamente significativo (IC del 95%: 1,3 a 2,2), pero no en el ensayo Canadá 1992 (IC del 95%: 0,9 a 1,3). Como era de esperar, los abortos espontáneos fueron el principal contribuyente a la pérdida de embarazo en los cuatro ensayos.

2) BVC transabdominal versus amniocentesis en el segundo trimestre.

Un subgrupo de Denmark 1992 comparó la BVC transabdominal con la amniocentesis en el segundo trimestre y no encontró diferencias significativas en cuanto a la pérdida total de embarazo entre los dos procedimientos (6,3% versus 7%).

3) BVC por cualquier vía versus amniocentesis en el segundo trimestre.

Dos ensayos presentaron datos que permitieron la comparación entre la BVC realizada por cualquier vía y la amniocentesis en el segundo trimestre. La pérdida general fue mayor después de la BVC (11% versus 8,2%) y esta diferencia fue estadísticamente significativa (RR 1,43; IC del 95%: 1,22 a 1,67). Nuevamente, un aumento de los abortos espontáneos después de la BVC fue el principal factor contribuyente (RR 1,51; IC del 95%: 1,23 a 1,85). Las complicaciones fueron poco frecuentes después de ambos procedimientos y no hubo informes que mostraran que las mismas alguna vez hayan sido potencialmente mortales. La hemorragia vaginal después del procedimiento fue mucho más frecuente después de la BVC transcervical, aunque no hubo diferencias en la incidencia de hemorragia vaginal en las últimas etapas del embarazo. No hubo diferencias significativas en la pérdida de líquido amniótico después del procedimiento ni rotura espontánea de membranas previa al trabajo de parto antes de las 28 semanas en MRC 1991, pero esta observación debe interpretarse con cautela debido a que faltan datos sobre las roturas de membranas para un gran número de mujeres. Curiosamente, un centro participante (MRC) informó un aumento significativo de las roturas de membranas después de la BVC transcervical (4,1% versus 0,8%). No se detectaron efectos diferenciales en el ingreso en el hospital antes del parto. En el

subproyecto del ensayo Canadá 1992, Spencer y Cox y Robinson compararon los efectos psicológicos de la BVC transcervical y la amniocentesis. A mitad del embarazo, las mujeres asignadas a la amniocentesis estaban más ansiosas y se sintieron menos vinculadas a sus hijos, aunque para las 22 semanas estas diferencias parecieron haber desaparecido. (Los datos no están disponibles en una forma adecuada para su inclusión en un metanálisis.) Sin embargo, a las 22 semanas se sugirió un efecto diferencial persistente, manifestado por una disminución del deseo de tener otro hijo asociada con la amniocentesis (7/26 en el grupo de la BVC que se compara con 13/25 después de la amniocentesis).

Por último, los estudios que se han encargado de la comparación de los riesgos de la BVC con la amniocentesis temprana han establecido de forma unánime un incremento significativo de la incidencia de Tálipes equinovarus en el grupo de amniocentesis temprana, que en algún caso llegó a alcanzar hasta cuatro veces la observada en el grupo de BVC ⁽⁸⁷⁾, incremento que en varios estudios de este tipo llevaron a su paralización antes de que se completase el reclutamiento de las gestantes previstas ⁽⁸⁸⁾.

Durante los últimos 30 años, distintas investigaciones han intentado desarrollar un método no invasivo de diagnóstico prenatal basado en el aislamiento y estudio de las células fetales que se encuentran en la circulación materna. Aproximadamente 1 de cada 10^3 - 10^7 células nucleadas de la sangre materna son fetales. El porcentaje de células fetales puede enriquecerse hasta alrededor de 1 de cada 10-100 mediante técnicas como la separación de células activadas por magnetismo o la separación de células activadas por fluorescencia. La muestra resultante es inadecuada para el análisis citogenético tradicional dado que se encuentra altamente contaminada con células maternas. Sin embargo, con el uso de sondas de ADN cromosomo-específicas y la hibridación in situ con fluorescencia (FISH), es posible sospechar la presencia de trisomías. La sensibilidad de este método es comparable al screening bioquímico en suero materno, pero es una tarea laboriosa y requiere de personal altamente cualificado.

Con respecto a la concentración de ADN fetal libre de células en embarazos con trisomía 21 existen datos contradictorios.

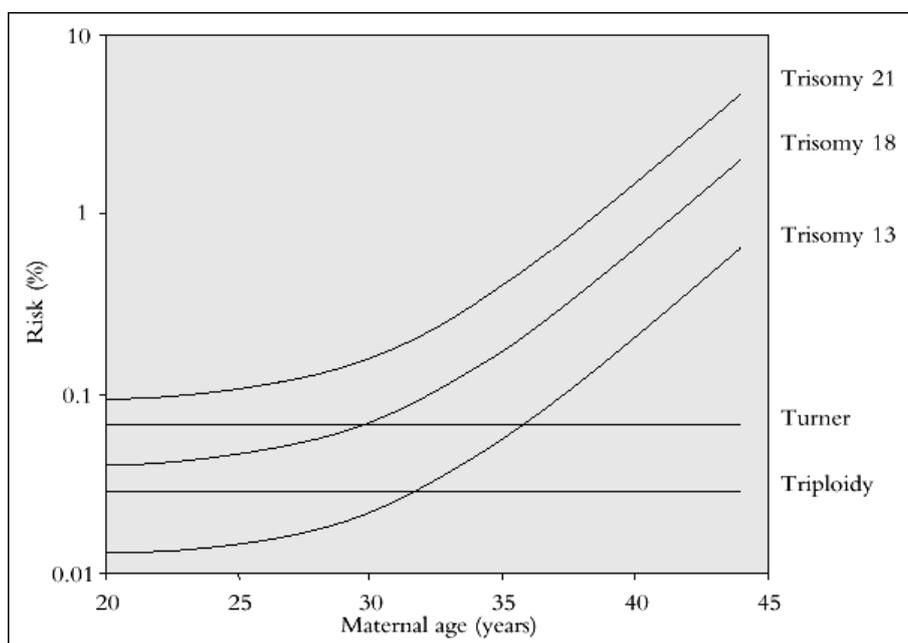
2.2.4. CRIBADO DEL SÍNDROME DE DOWN (SD) Y OTRAS CROMOSOMOPATÍAS

La trisomía 21 o Síndrome de Down (SD) ha sido el objetivo principal en el diagnóstico de anomalías cromosómicas fetales por distintos motivos: es la aneuploidía más frecuente en recién nacidos, es la causa más común de retraso mental severo y la que tiene una supervivencia postnatal más prolongada. Aunque en los últimos años ha disminuido sustancialmente el riesgo de tener un nacido afecto, no existe ningún método de prevención primaria.

2.2.4.1. Edad Materna como método de cribado prenatal del SD

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 SD asociado a la edad materna. En la **gráfica 5** podemos observar la relación del SD y de otras cromosopatías con la edad materna.

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



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 1978 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 SD ⁽⁸⁹⁾. Algunos países establecen este punto de corte en 38 años debido al aumento en la edad de las mujeres gestantes; la población de mujeres por encima de los 35 años aumenta de un 8% hasta casi un 15% de 1989 a 2001 ⁽⁹⁰⁾. Pero este método de cribado es poco sensible, ya que este grupo de mujeres mayores de 38 años (5% de la población gestante) sólo contiene el 30% de los casos de SD ⁽⁹¹⁾ y el grupo de gestantes mayores de 35 años contiene el 51% de los casos ⁽⁹²⁾.

2.2.4.2. Cribado del Segundo Trimestre del SD

2.2.4.2.1. Cribado Bioquímico del 2 Trimestre

El diagnóstico prenatal de los defectos abiertos del tubo neural se realizaba inicialmente mediante la determinación de la concentración de AFP en líquido amniótico obtenido por amniocentesis ⁽⁹³⁾, pero en 1974, 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 ⁽⁹⁴⁾, se inició el cribado serológico poblacional de estas malformaciones, que se extendió rápidamente por el Reino Unido ^(95, 96).

La amplia difusión del cribado de los defectos del tubo neural posibilitó la observación de que los fetos afectados por SD presentaban una concentración anormalmente baja de AFP en suero materno, lo que marcó el comienzo del cribado bioquímico prenatal de las alteraciones cromosómicas ⁽⁹⁷⁾ y la introducción del concepto del cribado del “riesgo” para SD, 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 ⁽⁴⁹⁾. Posteriormente, la aceptación de otros marcadores, como la gonadotropina coriónica humana (HCG), cuya concentración se encuentra elevada en las gestantes con fetos afectados de SD ⁽⁹⁸⁾, y el estriol no-conjugado ⁽⁹⁹⁾, 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% ^(100, 101). Más recientemente, se ha propuesto 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 ⁽¹⁰²⁾. La sensibilidad del cribado serológico del segundo trimestre ha mejorado progresivamente a medida que se añadían nuevos marcadores analíticos.

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 ⁽¹⁰³⁾. Como método de cálculo se desarrolló el modelo multivariable Gausiano 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.

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 SD ⁽¹⁰⁴⁾. 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 ^(105, 106).

La **tabla 20** muestra las diferentes tasas de detección y tasas de falsos positivos según los marcadores serológicos combinados y para distintos puntos de corte seleccionados ⁽¹⁰⁷⁾, en una población de 18.000 gestantes cribadas entre las semanas 14 y 19.

En la **tabla 21** ⁽⁸⁹⁾ podemos ver los resultados del cribado serológico que arrojan los dos estudios prospectivos más importantes, el SURUSS (Serum, Urine and Ultrasound Screening Study) ⁽¹⁾ y el FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk) ⁽²⁾.

Tabla 20. Tasa de detección (TD) en segundo trimestre y tasa de falsos positivos (FP).

| Combinación | TD (tasa FP del 5%) | Punto de corte | | | | | |
|---------------------------------|---------------------|----------------|-----|----------|-----|----------|-----|
| | | 1 en 200 | | 1 en 250 | | 1 en 300 | |
| | | TD | FP | TD | FP | TD | FP |
| hCG+ uE₃ | 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+ uE₃ | 62,7 | 60,3 | 4,2 | 63,9 | 5,5 | 66,7 | 6,6 |
| β-hCG+ uE₃ | 61,0 | 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+ E₃ | 66,8 | 64,7 | 4,3 | 68,2 | 5,5 | 70,9 | 6,6 |

Tabla 21. Tasas de detección en el cribado serológico del segundo trimestre con una tasa de falsos positivos del 5%.

| Cribado | SURUSS (%) | FASTER (%) |
|---|------------|------------|
| Triple test: AFP+hCG+ uE₃ | 74 | 70 |
| Cuádruple test: AFP+hCG+ uE₃+inhibina A | 81 | 81 |

2.2.4.2.2. Sonograma Genético

El fenotipo del SD incluye una nariz corta en el 49,5% de los casos ⁽¹⁰⁸⁾ y se ha comprobado, mediante examen postmortem de fetos abortados, la ausencia de osificación del hueso nasal en una proporción que se ha estimado entre 1/3 ⁽¹⁰⁹⁾ a 1/4 ⁽¹¹⁰⁾ de los fetos con SD.

En 1992, Nicolaidis contribuyó al paso del cribado de SD del segundo al primer trimestre, demostrando que un 75% de los fetos con trisomía 21 presentaban un aumento del grosor de la translucencia nucal, comparado con el 1% en fetos euploides ⁽⁹⁷⁾.

Estudios posteriores han sugerido ⁽¹¹¹⁾ que la ausencia del hueso nasal en el estudio ecográfico realizado entre la 15 y 22 semanas de gestación incrementa el riesgo de SD en 83 veces, y en los casos en los que el hueso nasal es visible ecográficamente se ha estimado que cuando su medida es inferior o igual a 2,5mm o cuando la relación del diámetro biparietal/longitud del hueso nasal es igual o mayor de 10, se podrían detectar el 81% de los casos de SD con una tasa de falsos positivos del 11%.

En 1985, 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 1987 describen un grupo combinado de 21 fetos con síndrome de Down, 9 de los cuales (42%) tenían pliegues nucleares engrosados, con una tasa de falsos positivos de 0,1%. 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 ⁽¹¹²⁻¹¹⁵⁾. La medición se hace con un corte transversal de la cabeza fetal; se determina un ángulo hacia posterior para incluir el cerebelo y el hueso occipital hasta el borde externo de la piel. Esto ha permanecido como el marcador aislado más sensible y específico para la detección del síndrome de Down en el segundo trimestre. La variabilidad interobservador en la medición del pliegue nucal en este segundo trimestre es pequeña (sólo 1 mm) entre ecografistas experimentados ⁽¹¹⁶⁾.

Otros grupos de investigadores también evaluaron el uso del engrosamiento cutáneo nuchal al principio del segundo trimestre. Crane y Gray⁽¹¹⁷⁾ encontraron que la sensibilidad del pliegue nuchal es de hasta un 75% entre las semanas 14 y 21 de gestación. Borell y col.⁽¹¹⁸⁾ 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 nuchal: 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 nuchal 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 nuchal anormal, se aconseja el estudio del cariotipo de dicho feto.

Otras anomalías detectadas por ecografía y relacionadas con el síndrome de Down son los englobados como *anomalías mayores*: los defectos cardíacos, principalmente los defectos ventrículoseptales y comunicaciones atrioventriculares; la ventrículomegalia, la hipoplasia cerebelosa, la atresia duodenal, hidropesía, onfalocelo y anomalías de las extremidades. Estas anomalías mayores aparecen en 1/3 de los fetos afectados de T21 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.

En cuanto a la *longitud femoral*, aunque mucha información indica que los fetos con síndrome de Down tienen los fémures más cortos que los fetos normales, la reducción en la longitud femoral en fetos afectados sólo es leve y puede ser insuficiente como para usarla en un screening general como un marcador aislado, es más probable que sea útil en combinación con otros marcadores ecográficos. Intentos posteriores para usar el índice de la longitud fémur/pie tuvieron resultado variable, aunque sigue sin estar claro que agregar el pie como parte de las mediciones de los huesos largos aumente la sensibilidad^(119,120).

Varios investigadores combinaron la evaluación de las longitudes femorales y *longitudes humerales* para aumentar la especificidad de la detección de fetos afectados. Biagiotti, Periti y Cariati mostraron que emplear tanto longitudes humerales como femorales genera una reducción marcada en la tasa de falsos positivos. Nyberg y col. mostraron que los fetos con fémur y húmero cortos tenían un riesgo elevado de unas 11 veces de tener síndrome de Down cuando se lo comparaba con el riesgo basado en la edad. Estos investigadores lograron identificar un 53% de los fetos con síndrome de Down, con una tasa de falsos positivos de un 7%.

En 1990 fue el grupo de Benacerraf ⁽¹²¹⁾ el primero en demostrar que una *pielectasia* fetal leve se asociaba con un aumento en el riesgo de síndrome de Down. Actualmente se sabe que aunque este hallazgo es un marcador que definitivamente lleva a un leve aumento en el riesgo de síndrome de Down, es probable que éste sea insuficiente como para indicar el estudio de cariotipo fetal si se presenta de forma aislada. Es un marcador que debería usarse en combinación con otros marcadores.

Nyberg y col. ^(122,123) fueron los primeros en demostrar que la *hiperecogenicidad del intestino* está asociada al síndrome de Down. Hubo varios informes que mostraron que hay una incidencia elevada de mal desenlace perinatal entre fetos con intestino hiperecoico, con una tasa aumentada de retraso en el crecimiento intrauterino, nacidos pretérmino y muerte fetal. También hay aumento en la incidencia de fibrosis quística. Otras causas con las que se relacionó este hallazgo son una infección in útero por citomegalovirus y una hemorragia vaginal prenatal. Se debería ser consciente de que los transductores de alta frecuencia utilizados actualmente pueden tender a acentuar la ecogenicidad del intestino fetal, incluso en fetos normales.

El *foco ecogénico intracardíaco (FEI)* se observó entre fetos normales y se consideró una variante de la normalidad hasta 1994. Surgieron varios estudios que evaluaron la opción de estudio de cariotipo al diagnosticar un FEI, y a pesar de que se confirmó la asociación entre FEI y trisomías 13 y 21, esta asociación es tan baja, que en ausencia de otros hallazgos este estudio cromosómico no estaría justificado ^(124,125). Además un FEI no se asocia a patología cardíaca en pacientes de bajo riesgo.

El riesgo global de desarrollar anomalías cromosómicas aumenta en forma proporcional al número total de defectos identificados. En consecuencia, cuando se detecta un defecto o un marcador en un examen ecográfico de control, se recomienda realizar una búsqueda minuciosa de las demás características de la anomalía cromosómica que se asocia con ese marcador porque la presencia de otros defectos aumenta el riesgo de manera significativa. En cambio, la ausencia de defectos mayores o menores se asocia con reducción del riesgo basal. Si no se detectan defectos ni marcadores, el índice de probabilidad de trisomía 21 es de alrededor de 0,3.

En cuanto a los *marcadores mayores*: 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 ⁽¹²⁶⁾.

En cuanto a los *marcadores menores*: Los defectos o 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 términos de aumento de la incidencia de abortos como de costes económicos. Parece ideal que el asesoramiento se base en el riesgo individual estimado para cada anomalía cromosómica, en lugar de recomendar a las pacientes pruebas invasivas en forma arbitraria porque el riesgo es «alto». Lo que parece estar claro es que la combinación de

varios marcadores tiene una sensibilidad más alta que cuando se compara con un marcador aislado ⁽¹²⁶⁾. Las series de autores como Benacerraf, otorgan una sensibilidad en torno a un 71-81% y una tasa de falsos positivos entre 4-5% a la hora del diagnóstico de cromosopatías en casos en los que se encuentran más de dos marcadores ecográficos (edema nucal aumentado, malformación mayor, FEI, Pielectasia bilateral, intestino hiperecogénico, huesos largos cortos), mientras que el grupo de Nyberg publica sensibilidad en torno al 68% y falsos positivos en torno al 12%.

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.

Actualmente el grupo de Ville ⁽¹²⁷⁾ propone tener sólo en cuenta como indicación de técnica invasiva las malformaciones mayores y el edema nucal aumentado, que son los marcadores que mayor sensibilidad han mostrado de forma aislada. En la **tabla 22** se resumen los cocientes de probabilidad positivos y negativos de los principales marcadores, y podemos comprobar como a excepción de edema nucal y malformación mayor el resto no modifica de forma significativa el riesgo de partida.

Tabla 22. Cocientes de probabilidad positivos y negativos para los distintos marcadores ecográficos de segundo trimestre. Sensibilidad de 75% y tasa de FP de un 10-15%.

| | L R + | L R - | LR for isolated marker |
|---------------------------------|-------|-------|---------------------------|
| Malformación Mayor | 32.9 | 0.79 | 5.2 |
| Edema Nucal | 53 | 0.67 | 9.8 |
| Intestino Hiperecogénico | 21.1 | 0.87 | 3.0 |
| Húmero Corto | 22.7 | 0.68 | 4.1 |
| Fémur Corto | 7.94 | 0.62 | 1.6 |
| FCI | 6.41 | 0.75 | 1.1 |
| Pielectasia | 6.77 | 0.85 | 1.0 |

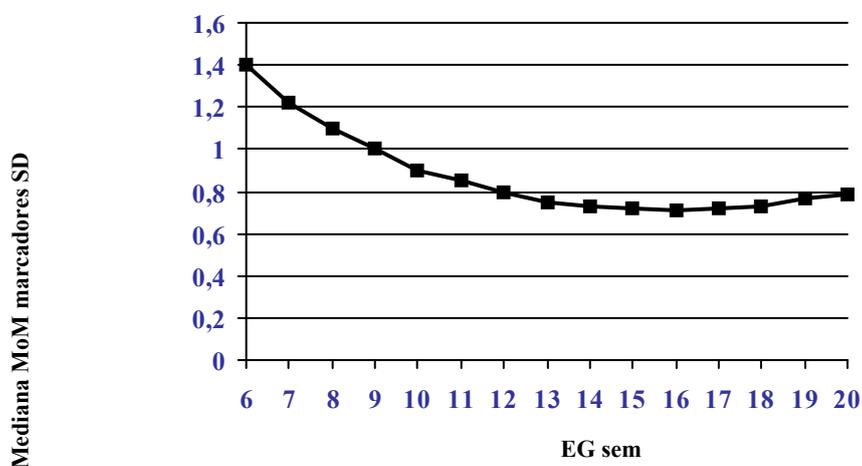
2.2.4.3. Cribado del Primer Trimestre del SD

El deseo de trasladar el cribado de SD al primer trimestre llevó a investigar si los marcadores usados en el segundo trimestre podían ser también útiles en el primero. Vamos a ir viendo los distintos marcadores bioquímicos usados en este cribado.

AFP (Alfa Feto Proteína).

Aunque la concentración de AFP se encuentra disminuida en gestantes con fetos afectados de SD en el primer trimestre ⁽¹²⁸⁾, se observó un mayor solapamiento entre su distribución en embarazos afectados y no afectados que en el segundo trimestre ⁽¹²⁹⁾, hecho que disminuye considerablemente su utilidad como marcador del SD en fases iniciales del embarazo; por lo que ha sido desechada para su uso en el primer trimestre. El escaso poder discriminativo de la AFP para la detección del SD en el primer trimestre puede observarse en la **gráfica 6**, elaborada a partir de la curva de regresión de la mediana de los Múltiplos de la mediana (MoM) de la concentración de AFP en fetos afectados de SD calculada por Spencer et al. ⁽¹³⁰⁾, que analizaron la evolución de los más importantes marcadores bioquímicos en 1791 casos de fetos con SD entre las semanas 6 y 20 de gestación.

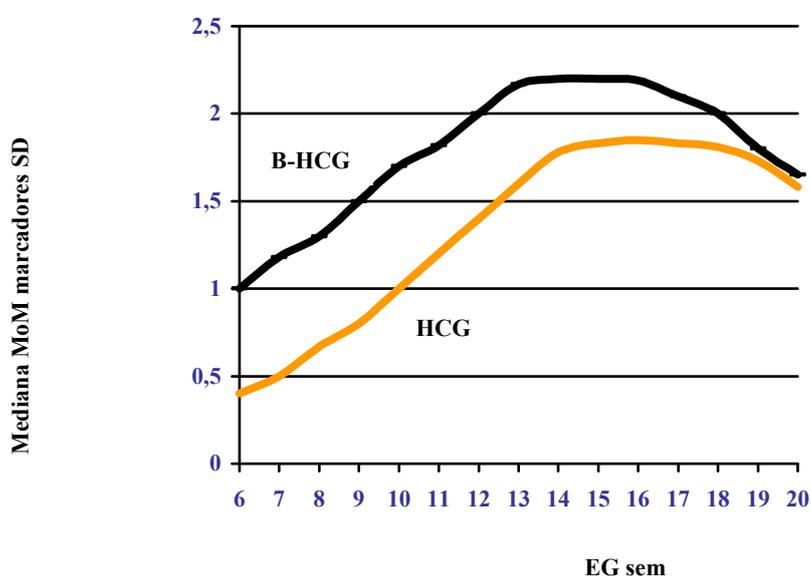
Gráfica 6. Evolución de las medianas de los MoM de AFP entre las 6 y 20 semanas de gestación según curvas de regresión publicadas por Spencer et al.



β -HCG (Subunidad Beta libre de la HCG)

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 (β -HCG) es más específica del SD^(131, 132) que la molécula intacta de HCG, resultados que fueron confirmados por estudios prospectivos^(133, 134). La **gráfica 7** representa la curva de regresión calculada por Spencer et al.⁽¹³⁰⁾ de la mediana de los MoM de las concentraciones de HCG y subunidad libre β -HCG en fetos afectados de SD, en la que queda de manifiesto que el momento del embarazo en que ambos marcadores son más discriminados son la 16^a y 14^a semana respectivamente.

Gráfica 7. Evolución de las medianas de la MoM y subunidad libre β -HCG entre la 6 y 20 semana de gestación según las curvas de regresión publicadas por Spencer et al.



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)⁽¹³⁵⁾, con el origen étnico (19% más elevada en las gestantes de origen afro-caribeñas y asiáticas comparadas con las caucásicas)⁽¹³⁶⁾, y hábito de fumar (más bajas en fumadoras)⁽¹³⁷⁾, por lo que estos factores deben ser corregidos antes de efectuar el cálculo del riesgo de SD. 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⁽¹³⁸⁾, 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 SD, no se considera

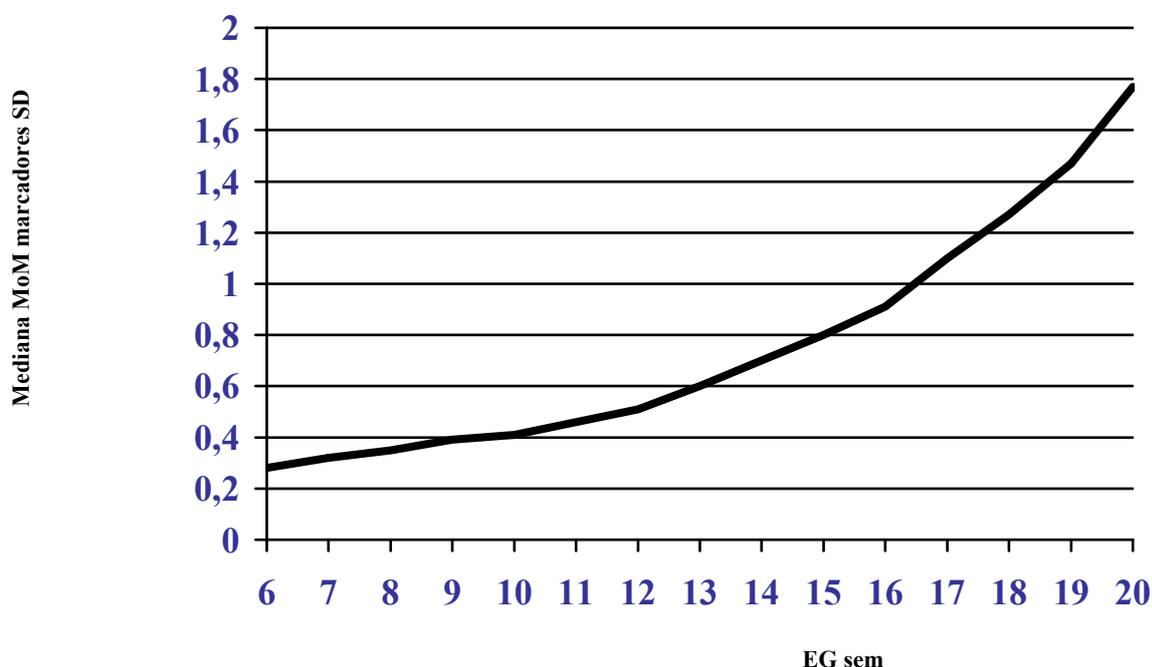
necesaria su corrección por la inseguridad del diagnóstico del sexo fetal en el primer trimestre. Recientemente, algunos estudios están evaluando la relación de niveles anormales de subunidad libre β -HCG y otras complicaciones obstétricas distintas de las cromosomopatías. La mayoría de estos estudios están sugiriendo que una concentración anormalmente baja de este marcador se relaciona con un mayor riesgo de pérdidas fetales ^(139, 140).

PAPP-A (Proteína A Plasmática Asociada al Embarazo).

La 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 ^{141,142)}, 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, como puede observarse en la **gráfica 8** que representa la curva de regresión calculada por Spencer et al. ⁽¹³⁰⁾ de la mediana de los MoM de las concentraciones de PAPP-A en fetos afectados de SD.

Gráfica 8. Evolución de las medianas de los MoM de PAPP-A entre la 6 y 20 semanas de gestación según curva de regresión publicada por Spencer et al.



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) ⁽¹³⁵⁾, con el origen étnico (48% más alto en las gestantes de origen afrocaribeñas y 35% más alto en asiáticas comparadas con las caucásicas) ⁽¹³⁶⁾, y hábito de fumar (más bajas en fumadoras) ⁽¹³⁷⁾, 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 ⁽¹³⁸⁾, en un 10% en los fetos cromosómicamente normales y en un 13 % si el feto tiene SD, 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 ^(143,144,145,146), en tanto que los valores extremadamente altos no parecen tener significación clínica ⁽¹⁴⁷⁾.

Posteriormente, se incorporan algunos marcadores ecográficos de cromosopatías, como el aumento de la translucencia nuchal, aportando una nueva

información cuantitativa al riesgo de SD. En 1985 se describió la asociación entre el incremento del pliegue nucal de los fetos en el segundo trimestre con alteraciones cromosómicas ⁽¹⁴⁷⁾. Posteriormente, se describió una asociación similar en el primer trimestre ⁽¹⁴⁸⁾, pero en esta fase del embarazo se usó el término “translucencia 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 11ª y 14ª 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 ^(149,150,151,152).

En los primeros estudios se evaluó la TN mediante punto de corte fijo ^(149, 153), 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 (LCC), usada como parámetro para datar la gestación en el primer trimestre ⁽¹⁵⁴⁾. 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 a la LCC.

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 ⁽¹⁵⁵⁾. Para realizar la estandarización de las mediciones de TN se ha extendido el modelo de MoM ⁽¹⁵⁶⁾.

Una ventaja de la medida de la TN es que puede usarse para realizar el cribado para SD en algunas gestantes en las que el cribado bioquímico presenta dificultades, como es el caso de las gestaciones gemelares ⁽¹⁵⁷⁾, además, una TN aumentada y discordante entre gemelos monocoriales puede indicar un riesgo incrementado de desarrollo del síndrome de transfusión gemelo a gemelo ⁽¹⁵⁸⁾. También se ha comprobado que el incremento en la TN se relaciona con anomalías cardíacas congénitas ⁽¹⁵⁹⁾, hernia diafragmática ⁽¹⁶⁰⁾, otras alteraciones cromosómicas ^(161,162,163) y malformaciones estructurales fetales ⁽¹⁶⁴⁾.

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 ^(151, 155) y comprende los siguientes aspectos:

- La medición debe realizarse cuando la longitud cráneo-caudal (LCC) del feto se sitúe entre 45 y 84mm (límites que corresponden aproximadamente al periodo entre las 11 y 13+6 semanas de amenorrea).
- Se debe realizar en un ecógrafo de alta resolución, capaz de medir en décimas de milímetro, que disponga de opción cine y de buena capacidad de ampliación de la imagen (antes o después de congelarla). La disponibilidad de sonda vaginal tiene menos interés, pues en más del 95% de los casos se puede realizar la medición por vía abdominal. En los casos en que no sea posible se puede utilizar la vía vaginal.
- La medición se debe realizar sobre una visión sagital del embrión. El feto debe estar en posición horizontal sobre la pantalla, debe verse claramente el perfil fetal, y debe estar en una posición natural, con la cabeza en línea con la columna vertebral, no flexionado ni en hiperextensión.
- La imagen embrionaria debe estar ampliada, de modo que idealmente sólo debe incluir la cabeza fetal y la parte superior del tórax. La ampliación debe ser tan grande como sea posible y siempre tiene que ser tal que cada pequeño movimiento de los punteros produzca sólo un 0,1mm de cambio en la medida y ocupar, al menos, 3/4 partes de la imagen. Al magnificar la imagen es importante bajar la ganancia, dado que ello evita el error de situar el puntero sobre la parte borrosa de la línea, lo que causaría subestimación de la medida. Para medir la TN no debe usarse imagen de tipo armónico, ya que este tipo de imagen produce ensanchamiento de la línea y, con ello, subestimación de la medida.
- La medida debe realizarse en la zona más ancha de la translucencia y los punteros deben situarse sobre el límite interno del plano cutáneo y sobre el límite externo del plano subcutáneo. Se deben efectuar tres medidas y dar por válida la que resulte mayor.
- Es necesario diferenciar la línea formada por la membrana amniótica de la correspondiente de la piel fetal. En caso de duda, se debe esperar a que

el feto realice un movimiento espontáneo que lo separe de la membrana amniótica o se puede provocar el movimiento del feto a través del abdomen materno. La posición del cordón umbilical alrededor del cuello fetal puede constituir otra fuente de confusión, que es necesario evitar.

- Es buena práctica imprimir al menos una imagen para la documentación clínica de la gestante y el control de calidad.

El incremento de TN responde anatomopatológicamente a edema nuchal, circunstancia que se asocia a muy variadas situaciones patológicas. Esta variedad etiológica sugiere que no existe un único mecanismo fisiopatológico responsable del edema nuchal y explica que se hayan propuesto diversas teorías: en primer lugar, la teoría del fallo cardíaco, que aunque ha sido puesta en duda ⁽¹⁶⁵⁾ explicaría la asociación entre la TN incrementada y las malformaciones cardíacas congénitas ^(166, 167); 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 ⁽¹⁶⁴⁾; 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 ^(168, 169, 170), 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 ^(171, 172), o en el linfedema congénito ⁽¹⁷³⁾.

La demostración de que la medida de la TN es independiente de la PAPP-A ⁽¹⁷⁴⁾, y de la β -HCG ⁽¹⁷⁵⁾ 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%⁽¹⁷⁶⁾ al 89%⁽¹⁷⁷⁾, para una tasa de falsos positivos del 5%.

Posteriormente, comenzaron a publicarse los primeros estudios prospectivos, realizados tanto sobre población de alto riesgo^(178, 179, 180, 181) como sobre gestantes de bajo riesgo^(182, 183, 184, 185) (**Tabla 23**), 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 que 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 SD, 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 23. Comparación de modalidades de cribados en primer trimestre en estudios prospectivos sobre población de bajo riesgo, para una tasa de falsos positivos fija del 5%.

| Ref. | Población cribada | Edad Materna (media) | Prop. de madres >35 a | Núm. casos SD | Tasa det. TN | Tasa det. Serol: β-HCG y PAPP-A | Tasa det. Test Comb. |
|-------|-------------------|----------------------|-----------------------|---------------|--------------|---------------------------------|----------------------|
| (145) | 4939 | - | 13% | 14 | 71% | - | 86% |
| (146) | 17229 | 30 | 15% | 45 | 54% | 55% | 82% |
| (147) | 11105 | 30 | 17% | 25 | 76% | 68% | 92% |
| (148) | 8514 | 34,5 | 48,4% | 61 | - | - | 78,7% |

2.2.4.4. Cribado de Primer y Segundo Trimestre del Síndrome de Down

La idea de combinar marcadores usados en el primer y segundo trimestres se propuso en 1999 bajo el nombre de “Test Integrado”⁽¹⁸⁶⁾, 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%^(186, 187, 188). Estudios retrospectivos que han analizado el Test Integrado han obtenido tasas de detección de 90%⁽¹⁸⁹⁾ y 80%⁽¹⁹⁰⁾, para una tasa de falsos positivos del 5%. Hay que hacer notar que en el Test Integrado no pueden usarse la β -HCG en el primer trimestre conjuntamente con la HCG del segundo, pues existe una obvia correlación entre ambos marcadores⁽¹⁹¹⁾.

2.2.4.5. Valoración de los diferentes métodos de cribado del SD

Actualmente, la combinación de marcadores ecográficos y bioquímicos parece ser la mejor alternativa debido a que son variables independientes y que se pueden combinar simultáneamente.

Existen estudios prospectivos ⁽¹⁵⁰⁾ que han evaluado la medición de la translucencia nucal combinada con marcadores serológicos maternos (proteína plasmática A asociada al embarazo o PAPP-A, y hCG) (**Tabla 24**).

Tabla 24. Estudios prospectivos de cribado del primer trimestre (translucencia nucal + PAPP-A + β -hCG). Detección de SD con una tasa de falsos positivos del 5%.

| Estudio/año | Semanas de gestación | N | Tasa de detección (n/N) |
|---|----------------------|---------------|-------------------------|
| Krantz et al/2000 ⁽¹¹⁶⁾ | 10-13 ⁺⁶ | 5.809 | 30/33 (90,9%) |
| Bindra et al/2002 ⁽¹¹⁷⁾ | 11-13 ⁺⁶ | 14.383 | 74/82 (90,2%) |
| Spencer et al/2000 ⁽¹¹⁸⁾ ; 2003 ⁽¹¹⁹⁾ | 10-13 ⁺⁶ | 11.105 | 23/25 (92,0%) |
| Schuchter et al/2002 ⁽¹²⁰⁾ | 10-13 ⁺⁶ | 4.802 | 12/14 (85,7%) |
| Wapner et al/2003 ⁽¹²¹⁾ | 10-13 ⁺⁶ | 8.514 | 48/61 (78,7%) |
| TOTAL | | 44.613 | 187/215 (87,0%) |

SURUSS

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 ⁽¹⁹²⁾, que se estaban realizando en EEUU y en el Reino Unido. En 2003 se ha publicado el estudio del Reino Unido, el SURUSS (Serum Urine and Ultrasound Screening Study) ⁽¹⁾.

El SURUSS es un estudio multicéntrico prospectivo, auspiciado por la agencia de evaluación de tecnología sanitaria británica (HTA, Health Technology Assessment), realizado sobre 47053 gestantes con feto único reclutadas entre septiembre de 1996 y abril de 2000, y atendidas en 25 maternidades (24 en Reino Unido y 1 en Austria). Su objetivo fue identificar un método de cribado prenatal de SD 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 SD, y la pérdida de algunas otras gestaciones entre el primer y segundo trimestres. 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 25**. El Test Integrado fue el que consiguió una menor tasa de falsos positivos.

Tabla 25. 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, β -HCG e Inhibina A a las 14-20 sem completas | 1,2 (1,3 ^a) | 1 a 1,4 (1,2 a 1,4) |
| TEST INTEGRADO SEROLOGICO | PAPP-A a las 10 sem, completas, AFP, Estriol no conjugado, β -HCG e Inhibina A a las 14-20 sem completas | 2,7 (4,9 ^a) | 2,4 a 3 (4,4 a 5,4a) |
| TEST COMBINADO | TN, β -HCG y PAPP-A a las 10 sem, completas | 6,1 (6 ^a) | 5,6 a 6,5 (5,5 a 6,5 ^a) |
| CUADRUPLE TEST | AFP, Estriol no conjugado, β -HCG e Inhibina A a las 14-20 sem completas | 6,2 | 5,8 a 6,6 |
| TRIPLE TEST | AFP, Estriol no conjugado, β -HCG a las 14-20 sem completas | 9,3 | 8,8 a 9,8 |
| DOBLE TEST | AFP y β -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 |

(a) TN y/o análisis serológicos realizados a las 12 semanas completas de gestación

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 SD 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. Los nuevos marcadores ecográficos del SD, como la ausencia del hueso nasal o la valoración del flujo en el Ductus Venoso 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 2003 llamó la atención sobre el hallazgo de que los valores medios de la TN en fetos afectados de SD 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 ⁽¹⁹³⁾. Este hallazgo, confirmado posteriormente por los autores del SURUSS en su propia casuística ⁽¹⁹⁴⁾, les obligó a revisar sus cálculos y a publicar los resultados revisados ⁽¹⁹⁵⁾ que se sintetizan en la **Tabla 26**. 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.

Tabla 26. Resultados del SURUSS. Cálculos para una tasa de detección fija del 85%.

| Test (todos incluyen edad materna) | Medidas | Eficacia | Seguridad | Costo-eficiencia |
|------------------------------------|--|-------------------------|---|------------------------------|
| | | Tasa de FP (%) | Núm. Pérdidas fetales por 100000 cribados | Costo por SD diagn. (libras) |
| TEST INTEGRADO | TN y PAPP-A a las 10-13s AFP, Estriol no conjugado, β-HCG o HCG e Inhibina A a las 14-20 sem completas | 0,9 | 6 | 14900 |
| TEST INTEGRADO SEROLOGICO | PAPP-A a las 10-13s completas, AFP, Estriol no conjugado, β-HCG e Inhibina A a las 14-20 sem completas | 3,9 (2,7 ^a) | 28 (19 ^a) | 16500 |
| TEST COMBINADO | TN, β-HCG y PAPP-A a las 10-13s completas | 4,3 | 35 | 16100 |
| CUADRUPLE TEST | AFP, Estriol no conjugado, β-HCG o HCG e Inhibina A a las 14-20s completas | 6,2 | 45 | 16800 |
| TRIPLE TEST | AFP, Estriol no conjugado, β-HCG o HCG a las 14-20s completas | 9,3 | - | - |
| DOBLE TEST | AFP y β-HCG o HCG a las 14-20s completas | 13,1 | - | - |
| MEDIDA TN | TN a las 12s completas | 15,2 | - | - |

a. PAPP-A realizada a las 10-11 sem de gestación.

A pesar de que el SURUSS es el estudio que mayor evidencia aporta sobre la efectividad de las estrategias de los cribados del SD, ha recibido algunas críticas ⁽¹⁹⁶⁾. 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 SD y que el departamento universitario que dirige es copropietario de la patente del Estriol no conjugado como marcador para el cribado del SD. El Nacional Screening Committee del Reino Unido ⁽¹⁹⁷⁾, 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.

FASTER

El estudio FASTER ⁽²⁾ (First and Second Trimestre Evaluation of Risk) es un estudio observacional prospectivo llevado a cabo en 15 centros de EEUU desde Octubre de 1999 a Diciembre de 2002. 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 β -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% distintas 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 β -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 S.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 diagnosticó hígroma quístico en el primer trimestre y 22 a las que se les detectó anencefalia. Las excluidas por hígroma quístico se incluyen en un estudio paralelo.

Se diagnostican 117 casos de Síndrome de Down en el total de la población de estudio. Se obtienen resultados de cribado en el 97% de las incluidas. Con una tasa de Falsos Positivos del 5%, el test combinado de primer trimestre tiene una tasa de diagnóstico de síndrome de Down 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 BVC 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 ^(4,185, 198, 199), que esquemáticamente se representan en la **Tabla 27**, y que han corroborado la eficacia del Test Combinado en el cribado del SD.

Tabla 27. Principales resultados de estudios multicéntricos recientes que evalúan la eficacia del Test Combinado en el SD.

| Referencia | Núm. gestantes | Núm. Casos de SD | Tasa de detección | Tasa de FP |
|----------------------|----------------|------------------|-------------------|------------|
| Nicolaides et al (4) | 75821 | 325 | 80% | 2% |
| Wapner et al. (185) | 8514 | 61 | 78,7% | 5% |
| Malone et al (198) | 33557 | 84 | 76% | 3,2% |
| Tabor et al (199) | 130000 | 300 | 90% | 3,6% |

2.2.4.6. Cálculo del Riesgo con el Test Combinado (TC) de Primer Trimestre como método del Cribado Prenatal del SD

El modelo matemático más extendido y aceptado actualmente para estimar un resultado de riesgo final a partir de la combinación de riesgo dependiente de la edad materna y de la información contenida en los marcadores bioquímicos y ecográficos es el método de la razón de probabilidad (likelihood ratio, LR) ⁽⁹⁰⁾, que está basado en el Teorema de Bayes y ha sido ampliamente usado durante años para el cribado del segundo trimestre.

El Teorema de Bayes permite calcular la probabilidad individual que tiene un paciente de tener una patología dada después de someterse a un test de cribado si se conoce la prevalencia de la enfermedad en la población a la que pertenece el paciente.

La sistemática a seguir para la estimación del riesgo de las distintas patologías, una vez conocida la concentración de los marcadores bioquímicos, es la siguiente:

1. *Corrección de la concentración de cada marcador por el peso, la raza, el consumo de tabaco y la diabetes tipo 1 de la gestante.* Estos parámetros poseen una influencia importante sobre la concentración sérica de algunos marcadores bioquímicos (AFP, hCG, estriol, PAPP-A). La utilización de factores de corrección, para cada uno de ellos, mejora los resultados del cribado bioquímico.

Peso materno: existe una correlación inversa entre el peso materno y la concentración sanguínea de los marcadores bioquímicos, que se ha achacado, al menos en parte, al mayor volumen de dilución de los marcadores. El método estándar de realizar la corrección para el peso materno consiste en dividir el valor de MoM observado por el valor esperado en función del peso mediante una curva de regresión ⁽²⁰⁰⁾.

Habito de fumar: El efecto de fumar en la gestante tiene un efecto general sobre el cribado, y parece disminuir la concentración de PAPP-A ⁽²⁰¹⁾. El impacto sobre el

cribado del primer trimestre no parece ser dosis dependiente, y su corrección puede disminuir la tasa de falsos positivos en aproximadamente un 1%⁽¹³⁷⁾.

Paridad: la paridad no afecta significativamente a los marcadores del primer trimestre⁽²⁰²⁾, por lo que no es necesario hacer ninguna corrección en función de la misma.

Sexo fetal: Aunque se ha demostrado una diferencia significativa en la concentración de marcadores bioquímicos en suero materno en función del sexo fetal, tanto en el primero⁽¹³⁸⁾ como en el segundo trimestre, la corrección de este factor no se realiza en el primer trimestre dado que a la 10-14 semanas de gestación el diagnóstico del sexo fetal sólo es posible en un 70-90%⁽¹³⁸⁾ de los casos.

Ascendencia étnica: las medianas de los marcadores bioquímicos para el segundo trimestre son significativamente diferentes en algunas razas o grupos étnicos. El impacto del origen étnico en los marcadores del primer trimestre parece mayor que el observado en el segundo. La corrección de los parámetros bioquímicos puede realizarse aplicando un factor de multiplicación étnico⁽¹³⁶⁾.

Gestaciones múltiples: Se ha observado que el valor de los marcadores bioquímicos del primer trimestre^(203, 204, 205), se encuentran elevados en las gestaciones múltiples, por lo que es necesario realizar correcciones sobre los parámetros medidos. No obstante, parece que las correcciones consiguen disminuir la tasa de falsos positivos, pero también la tasa de detección⁽²⁰⁶⁾.

Gestaciones obtenidas por medio de reproducción asistida: En los casos en que se usen óvulos de donante u óvulos congelados es necesario realizar modificaciones del riesgo en función de la edad materna en la fecha del parto⁽²⁰⁷⁾, pues debe calcularse a partir de la edad que tenía la mujer donante en el momento de la extracción del óvulo, a la que se suman los 266 días entre la fecundación y el parto.

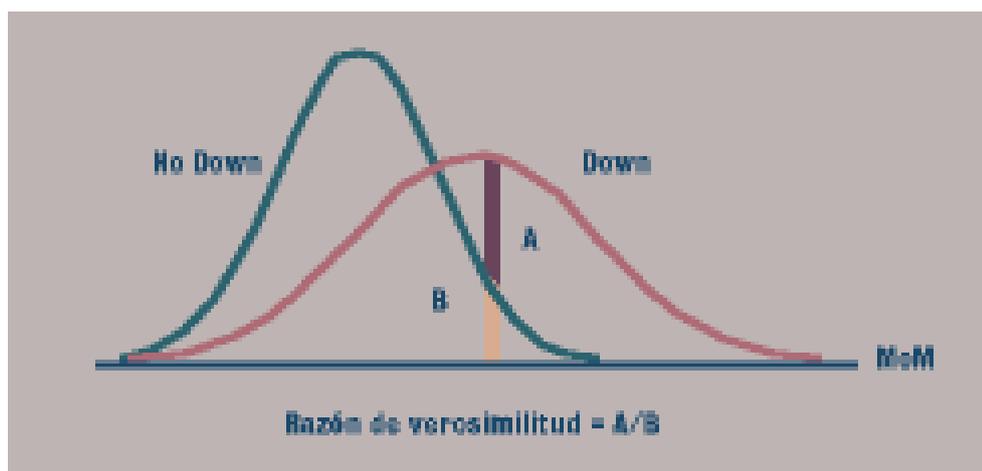
Antecedente de hijo con aneuploidía: Se ha comunicado recientemente⁽²⁰⁸⁾ que los valores de β -HCG y PAPP-A están un 10 y un 15 % más elevados respectivamente, en las gestantes con antecedente de un hijo con aneuploidía, por lo que se ha propuesto que, en estos casos, además de corregir el riesgo a priori, se debe efectuar una corrección del valor de estos marcadores.

2. *Conversión de los valores de cada marcador a múltiplos de la mediana.* La concentración de los marcadores bioquímicos en suero materno se expresa en MoM, con lo que conseguimos independizar el valor del marcador del

momento del embarazo en el que se determina. El MoM se obtiene dividiendo la cifra sérica obtenida entre la mediana para esa edad gestacional a la que se ha realizado la determinación.

3. *Estimación del riesgo a partir de los parámetros bioquímicos.* La estimación del riesgo se realiza a partir del método de verosimilitud (*likelihood*), descrito por Palomaki y Haddow en 1987 ⁽¹⁴⁰⁾. Se define como el cociente entre la probabilidad de que el resultado analítico sea debido a una gestación afecta de un SD y la probabilidad de que no lo sea. Para que este cálculo sea posible debemos disponer de los parámetros poblacionales, es decir, conocer la distribución gaussiana para un determinado marcador, en población afecta y no afecta. En caso de utilizarse varios marcadores debe conocerse el coeficiente de correlación entre cada combinación posible de pares de marcadores. En la **gráfica 9** se muestra la base del cálculo de la *razón de verosimilitud (likelihood ratio)*, que es el cociente entre los segmentos A y B, que representan respectivamente la altura, en la curva de Gauss, de la concentración (MoM) del marcador utilizado para la población afectada y no afectada del SD.

Gráfica 9. Cálculo de la razón de verosimilitud (*likelihood ratio*).



4. *Estimación del riesgo de una determinada trisomía para la edad de la gestante.* El riesgo *a priori*, para la edad de la paciente, de ser portadora de un feto con SD se obtiene a partir de los estudios de Cuckle, Wald y Thompson, realizados en 1987 ⁽¹⁴¹⁾, que expresan dicho riesgo en el

momento del parto. Para poder expresarlo en el momento del cribado tendremos que hacer una corrección que dependerá del momento en que se realice el cribado. Sirve para compensar la pérdida fetal tardía, es decir, aquellos fetos afectados que morirán, intraútero, desde el momento del cribado hasta el parto (29% de las trisomías 21 entre el segundo trimestre y el parto).

5. *Cálculo del riesgo combinado edad-bioquímico.* Se obtiene multiplicando el riesgo estimado para la edad de la materna por la razón de verosimilitud, obtenida a partir de los marcadores bioquímicos, expresándose como la probabilidad de uno entre el resultado de dicho producto p.e: 1:350, etc.

2.2.4.7. Extensión del cribado del SD a otras cromosomopatías

Los marcadores usados en el cribado del SD presentan patrones diferenciados en casos de otras trisomías. Así, por ejemplo, se ha sugerido que en el primer trimestre los niveles serológicos maternos de PAPP-A y β -HCG libre podrían estar más bajos en gestantes con fetos afectados de trisomía 18 que en gestantes de fetos no afectados^(209, 210), y la TN estaría aumentada en las trisomías 18 y 13 y en el SD⁽²¹¹⁾. Basándose en ello, se han publicado estudios que sugieren que al cribado del SD se puede añadir un algoritmo específico de cálculo de riesgo para las trisomías 18 y/o 13 en el primer trimestre^(211,212,213). Desde el punto de vista ético se ha señalado⁽²¹⁴⁾ que la ampliación del cribado a otras cromosomopatías únicamente podría ser aceptable mediante un algoritmo que permitiese detectar una gran proporción de casos con sólo un pequeño incremento del número de técnicas invasivas necesarias para el diagnóstico.

El método de cálculo es similar al usado para el cribado del SD, con la única diferencia de que el riesgo a priori y los parámetros poblacionales usados en el cálculo de LR deben ser específicos para estas trisomías. Se han publicado estimaciones del riesgo en función de la edad y parámetros poblacionales específicos⁽²¹⁵⁾, que permiten elaborar los algoritmos adecuados para el cálculo. Así, por ejemplo, para el primer trimestre se ha propuesto⁽²¹⁵⁾ un algoritmo conjunto para identificar los embarazos con fetos afectados de trisomías 13 ó 18 en base a una combinación de la edad materna, de la medición de la TN y de los resultados de los análisis serológicos maternos de PAPP-A y β -HCG libre entre las 11 y 14 semanas de gestación, con el que se estima que podrían identificarse el 95% de estos defectos cromosómicos con una tasa de falsos positivos del 0,3%, usando un nivel de corte de 1 de cada 150.

2.2.4.8. Otros aspectos del Cribado del SD. Falsos Positivos (FP). Punto de Corte del Cribado de Alto Riesgo. Significado del Cribado positivo. Documento de acogida. Consentimiento Informado

Debemos recordar que “cribado positivo” no es igual a diagnóstico, en nuestro caso no es igual a feto con cromosomopatía. Los métodos de cribado seleccionan a población de alto riesgo en una determinada afección, seleccionan a la población con características concretas que justifiquen la realización de una medida diagnóstica, que por su coste, riesgo o ambos, no se aplique a la población en general. En nuestro caso se aplican cribados para seleccionar gestantes con alto riesgo en cuanto a que sus fetos porten cromosomopatías, y a estas se les ofrece una técnica invasiva que llegue a un diagnóstico.

La apreciación de los riesgos inherentes a las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal, llevó a la necesidad de establecer indicaciones precisas para las mismas. Dado que el riesgo de SD se incrementa con la edad materna ⁽⁴⁸⁾, éste fue el primer parámetro en usarse como variable para seleccionar a la población de riesgo tributaria de ser sometida a amniocentesis. El “punto de corte” de edad materna se consensuó en la década de los 70 y se situó en los 35 años, por el hecho de que, a esta edad, se produce la confluencia de dos tipos de criterios: uno económico y otro ético ⁽²¹⁶⁾.

El criterio económico, usado en países con sistema público de salud, se dirigió a acotar el coste que supondría la realización extensiva de las técnicas invasivas, y se sustentó en el hecho de que a finales de la década de los 70, alrededor del 5% de los embarazos en Inglaterra, Gales y Estados Unidos ocurrieron en mujeres de 35 años o más, y el coste de la realización de amniocentesis en estas gestantes igualaría al coste que supondría la asistencia a los RN con SD diagnosticados con el procedimiento ⁽²¹⁶⁾.

El criterio ético, usado en países con sanidad fundamentalmente privada, considera como aceptable que el número de pérdidas fetales que ocasione la técnica invasiva sea similar al de casos de SD detectados, y se sustentó en que a los 35 años de edad el riesgo de trisomía 21 en el segundo trimestre (1 de cada 270) ⁽⁴⁸⁾ se igualaría

aproximadamente al riesgo de pérdidas fetales relacionadas con la amniocentesis, que en EEUU se estimó inicialmente en 1 de cada 200.

Así, el punto de corte a los 35 años de edad se extendió por las guías de práctica clínica, y actualmente se considera una práctica estándar en EEUU ofrecer análisis citogenético prenatal a todas las gestantes con una edad igual o superior a 35 años en el momento del parto ⁽⁶³⁾. Una indicación similar está recogida en la guía de práctica clínica “Proceso Asistencial Integrado: Embarazo, Parto y Puerperio” ⁽²¹⁷⁾ en uso actualmente en Andalucía.

Por todo esto, se asume en los diferentes métodos de cribado, un punto de corte aceptable de 1/270, y por tanto, toda gestante con resultado del Cribado de cromosopatías mayor o igual de 1/270 será considerada de alto riesgo, será considerado un Cribado Positivo. Esto nos lleva a ofrecer a la gestante una técnica diagnóstica que nos confirme la existencia o no de una cromosopatía. Las técnicas diagnósticas de que disponemos son las técnicas invasivas, amniocentesis y biopsia corial. Nunca un cribado positivo será sinónimo a cromosopatía.

Un “falso positivo” (FP) del Cribado Combinado del SD, es todo aquel resultado dentro del grupo de riesgo que no es confirmado posteriormente con la técnica diagnóstica, es decir, la técnica invasiva; son fetos “cromosómicamente normales”.

Los casos falsos positivos tienen especial interés en cuanto a que crean una injustificada ansiedad a los padres, pueden ser necesarios procedimientos invasivos o incluso llegar a la pérdida de la gestación.

Centrándonos en las tasas de FP de las distintas estrategias de Cribado según los dos grandes estudios multicéntricos, tenemos las **tablas 28 y 29**.

Tabla 28. Tasa de FP de las distintas estrategias de Cribado según FASTER para una sensibilidad del 85%.

| | Test Integrado | T.I Serológico | T. Combinado | Cuádruple Test | Triple Test | Doble Test | TN |
|----------------|----------------|----------------|--------------|----------------|-------------|------------|-----|
| Tasa FP | 1,2 % | 2,7% | 6,1% | 6,2% | 9,3% | 13,1% | 20% |

Tabla 29. Tasa de FP de las distintas estrategias de Cribado según SURUSS para una sensibilidad del 85%.

| | Test Integrado | T.I Serológico | T. Combinado | Cuádruple Test | Triple Test | Doble Test | TN |
|----------------|----------------|----------------|--------------|----------------|-------------|------------|-------|
| Tasa FP | 0,9% | 3,9% | 4,3% | 6,2% | 9,3% | 13,1% | 15,2% |

En la mayoría de los programas de screening poblacional, se considera aceptable una sensibilidad del 75 % (National Screening Committee Policy for Down`s Syndrome, UK, 2006) con una tasa de falsos positivos del 3%.

Probablemente, con las altas tasas de sensibilidad conseguidas con el cribado combinado del primer trimestre, es razonable disminuir el punto de corte para realizar técnicas invasivas, e intentar mejorar la sensibilidad con nuevos marcadores, ecográficos (según lo propuesto por Nicolaidis et al) y/o bioquímicos, como la propuesta realizada de hacer screening secuenciales que incluyan la inhibina A en un segundo paso en mujeres con screening intermedio (Ramos-Corpas DJ et al) ⁽²¹⁸⁾.

En un estudio multicéntrico reciente (Kagan et al, 2008) ⁽²¹⁹⁾ que analiza los resultados del cribado combinado del primer trimestre sobre 56.771 gestaciones, se estudian las diferentes tasas de detección en relación con la tasa de falsos positivos, dependiendo del punto de corte elegido de riesgo materno. Para 1/300 (clásico), la sensibilidad es de 91%, pero la tasa de FP asciende a 6,3 %, lo que implica que habría que realizar técnica invasiva a un 6,3% de la población gestante. Si se reduce a 1/100, la sensibilidad es de 84%, pero la tasa de FP de 2,6%, y para 1/50 la detección asciende a 79%, con FP de 1,4%.

La adición de nuevos marcadores que permitan aumentar la sensibilidad reduciendo los falsos positivos es lo propuesto por un grupo de investigadores (Nicolaidis et al, 2005) ⁽⁴⁾, proponiendo un punto de corte de 1/100, pero añadiendo a las pacientes con resultados “intermedios” (de 1/100 a 1/1000) una valoración de marcadores ecográficos potencialmente útiles para modificar el riesgo individual, pero todavía en estudio (hueso nasal, ductus venoso e ingurgitación tricuspídea). En su exposición de resultados del cribado combinado clásico de primer trimestre, sobre 75.821 gestaciones, obtienen una sensibilidad del 92%, 81,5% y 75,1% para puntos de corte de 1/300, 1/100 y 1/50, con una tasa de FP de 5,8%, 2,5% y 1,5%.

Esto pone de manifiesto lo que conlleva la modificación del punto de corte, debiendo plantearse si la elección realizada arbitrariamente hace mas de 30 años tiene sentido práctico en la actualidad.

En los últimos años hemos sido testigos de la importancia que tiene una adecuada información a las familias y de la demanda creciente por parte de la población respecto a esto. Tal es así, que Servicio Nacional de Salud Británico (NHS) publica un documento dirigido a las gestantes y a sus familia (Nacional Institute for Clinical Excellence, NICE) en el cual se explica detalladamente el curso de la gestación, patologías asociadas y control recomendado. Un apartado completo es dedicado al cribado de malformaciones estructurales y otro al del síndrome de Down, explicándose las distintas opciones de las que el NHS dispone y el momento de su realización. La relevancia otorgada a este tema es tal, que posteriormente se publica un documento dedicado exclusivamente al síndrome de Down, aclarando conceptos, dudas y facilitando teléfonos y direcciones de páginas web en las que encontrar información adicional ⁽⁴¹⁾.

Esta información, y esta demanda por parte de la población, nos exige en nuestra práctica médica diaria, tener en cuenta una serie de detalles, como la necesidad de los consentimientos informados previos a cada una de las estrategias de cribado y diagnósticas que usemos en nuestra población, consentimientos que deben ser entregados y aclarados por personal sanitario y firmados o revocados por los pacientes previamente a cada prueba (anexos 1, 4 y 7).

2.2.4.9. Aportación de marcadores bioquímicos del TC para la identificación de patología obstétrica

Algunos estudios han demostrado que niveles bajos de los marcadores bioquímicos en suero materno podrían ser útiles para identificar aquellas gestaciones que podrían tener un pronóstico adverso, con la aparición de diversas complicaciones entre las que se incluyen la preeclampsia, el crecimiento intrauterino retardado, el parto prematuro y las pérdidas fetales.

La concentración de PAPP-A en la circulación materna refleja la actividad placentaria, bajos niveles de PAPP-A están asociados con altos niveles de IGFBP-4 y, en consecuencia con bajos niveles de IGF libres. Los IGFs juegan un papel importante en el control autocrino y paracrino de la invasión trofoblástica de la decidua, y así una disminución de sus niveles podría ocasionar una inadecuada implantación de la placenta^(56,20). Se podría concluir que las condiciones obstétricas que se asocian con una inadecuada invasión trofoblástica en el primer trimestre (como pérdidas fetales, bajo peso al nacer, crecimiento intrauterino retardado y preeclampsia) podrían estar asociadas con bajos niveles de PAPP-A.

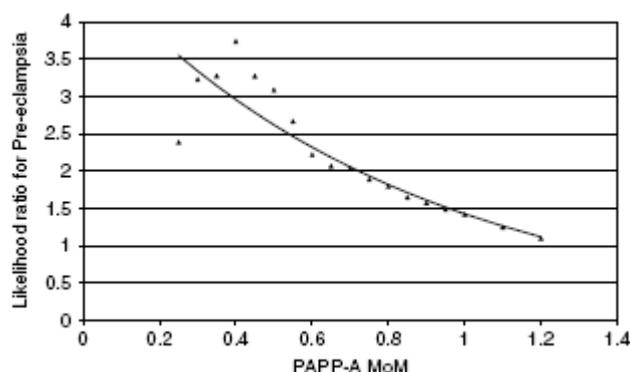
Todo esto implicaría que algunas complicaciones tardías de la gestación como la preeclampsia podrían estar ya determinadas durante el primer trimestre del embarazo, y que aquellas mujeres con gestaciones de alto riesgo podrían ser identificadas de forma muy temprana.

Varios estudios recientes han demostrado una asociación entre bajos niveles de PAPP-A y β -hCG durante el primer trimestre de la gestación en suero materno y el posterior desarrollo de preeclampsia, como los de Ong⁽²²⁰⁾, Smith⁽²²¹⁾, Dugoff⁽²²²⁾ y Spencer⁽²²³⁾.

Spencer⁽²²³⁾ publica recientemente un trabajo donde concluye que los niveles disminuidos de PAPP-A en suero materno durante el primer trimestre están relacionados con la aparición posterior de preeclampsia en el tercer trimestre. Presenta

sus datos en curvas de LR para cada nivel de PAPP-A MoM (gráfica 1), lo que resulta más útil a la hora de asesorar a las pacientes sobre el riesgo que presentan. Obtiene como resultados que para una tasa de falsos positivos del 5%, la tasa de detección de preeclampsia es del 14% utilizando los niveles de PAPP-A.

Gráfica 10. Relación entre MoM de PAPP-A y LR de Preeclampsia.



Sin embargo Canini ⁽²²⁴⁾ en un estudio reciente, no es capaz de demostrar que exista una asociación significativa entre los niveles de PAPP-A y el desarrollo de complicaciones hipertensivas durante la gestación. No obstante, concluye que los niveles de Beta HCG en suero materno durante el primer trimestre de la gestación son menores en los casos en los que se desarrollará hipertensión gestacional y preeclampsia, aunque la magnitud de la diferencia sea demasiado pequeña. Argumenta que estos resultados pueden ser debidos a la baja prevalencia de estas complicaciones y la pequeña población que estudia.

En el análisis retrospectivo que realiza Tul ⁽²²⁵⁾ no encuentra relación entre los niveles de PAPP-A y BetaHCG y la aparición de complicaciones hipertensivas a lo largo de la gestación. Sin embargo sí observa niveles de inhibina-A elevados en aquellas pacientes que posteriormente desarrollan patología hipertensiva de la gestación, al igual que otros autores como Sebire ⁽²²⁶⁾ o Petraglia ⁽²²⁷⁾. Este último propone la teoría de que el trofoblasto incrementa la producción inhibina-A como una respuesta adaptativa ante ciertas condiciones patológicas.

2.2.4.10. Aportación de nuevos marcadores bioquímicos de cromosomopatías

La primera referencia de la asociación entre la Inhibina A (DIA) y fetos afectados por síndrome de Down la realiza Van Lith et al ⁽²²⁸⁾ en el año 1992.

La DIA es una glicoproteína dimérica, es decir, constituida por dos cadenas, una alfa y una beta, que parece jugar un papel en la secreción placentaria de HCG. Son muchos los estudios que están de acuerdo en la existencia de una correlación significativa entre ambas moléculas. Sin embargo su relación con la PAPP-A y la TN es menor y de menor consistencia.

Podemos detectar DIA en sangre materna a partir de la quinta semana de gestación, y diversos estudios concluyen en que su concentración en sangre materna es significativamente mayor en gestantes cuyos fetos portan una trisomía 21. Los MoM de la DIA aumentan significativamente entre las 11 y 13 semanas.

Actualmente la DIA se considera un marcador efectivo de segundo trimestre, formando parte del cuádruple test y del test integrado, pero los últimos estudios pretenden integrarla en estrategias de primer trimestre, de tal manera que se aproveche su capacidad de mejorar tasas de diagnóstico y disminución de tasa de falsos positivos, sin añadir angustia por retraso de diagnóstico, como ocurre en cribados de segundo trimestre. Estos estudios han demostrado que una determinación de DIA a las 13 semanas es prácticamente igual de efectiva que entre las 14 y las 20.

2.2.4.11. Aportación de nuevos marcadores ecográficos de cromosopatías

2.2.4.11.1. Hueso Nasal

El fenotipo del SD incluye una nariz corta en el 49,5% de los casos ⁽¹⁰⁸⁾ y se ha comprobado, mediante examen postmortem de fetos abortados, la ausencia de osificación del hueso nasal en una proporción que se ha estimado entre 1/3 ⁽¹⁰⁹⁾ a 1/4 ⁽¹¹⁰⁾ de los fetos con SD. Estos hechos justifican que en 1995 se propusiera la evaluación ecográfica prenatal de la medida del hueso nasal entre las 14 y 34 semanas de gestación como método de evaluación de las embarazadas con alto riesgo de cromosopatías ⁽²²⁹⁾. Estudios posteriores ha sugerido ⁽¹¹¹⁾ que la ausencia del hueso nasal en el estudio ecográfico realizado entre la 15 y 22 semanas de gestación incrementa el riesgo de SD en 83 veces, y en los casos en los que el hueso nasal es visible ecográficamente se ha estimado que cuando su medida es inferior o igual a 2,5mm o cuando la relación del diámetro biparietal/longitud del hueso nasal es igual o mayor de 10, se podrían detectar el 81 % de los casos de SD con una tasa de falsos positivos del 11%.

La ausencia de hueso nasal en fetos con aneuploidías en el estudio ecográfico del primer trimestre en gestantes de alto riesgo.

En 2001 Cicero et al. ⁽²³⁰⁾ comunicaron la ausencia o hipoplasia del hueso nasal en 43 de 59 (73%) fetos con SD mediante el examen ecográfico del perfil fetal realizado a un grupo de 701 gestantes inmediatamente antes de someterlas a biopsia corial para el estudio del cariotipo fetal a las 11-14 semanas de gestación. Este mismo grupo ha ido actualizando posteriormente su experiencia a 1092 ⁽²³¹⁾, 3829 ⁽²³²⁾ y 5918 ⁽²³³⁾ gestantes, encontrando la ausencia de hueso nasal en 54 de 79 (68,4%), 161 de 242 (66,9%) y 229 de 333 (68,8%) fetos afectados de trisomía 21 respectivamente. Otro estudio realizado sobre gestantes de alto riesgo que iban a ser sometidas a biopsia corial, ha encontrado que el hueso nasal estaba ausente en 3 de 5 (60%) ⁽²³⁴⁾ fetos con SD. En estos estudios la tasa de éxito para conseguir una imagen adecuada para valorar el hueso nasal estuvo cercana al 99% de los casos. La ausencia de hueso nasal se ha observado, además, en otras aneuploidías distintas del SD, como el 54,8% de las trisomías 18, 34,2% de las

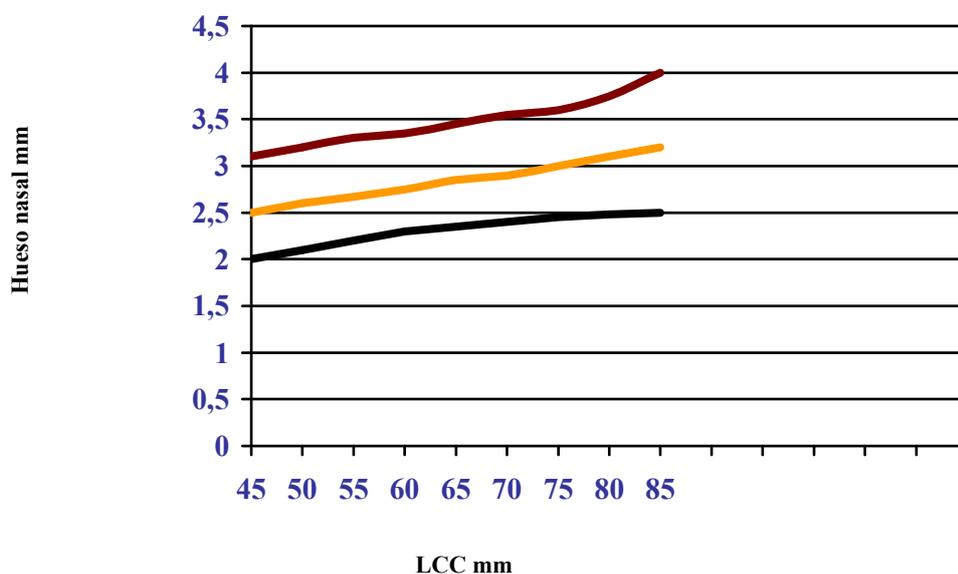
trisomías 13, 10,9% de los casos de síndrome de Turner y 5% de otras aneuploidías de los cromosomas sexuales⁽²³³⁾.

Sobre la base de estos resultados, Cicero et al. ha sugerido^(230, 232, 233) que la incorporación de la evaluación de la presencia / ausencia de hueso nasal al cribado de trisomía 21 del primer trimestre podría incrementar la tasa de detección y reducir sustancialmente la tasa de falsos positivos. Esta misma idea es compartida por Cuckle y Arbuzova⁽²⁰⁷⁾ que, usando un modelo matemático han calculado que se podrían alcanzar tasas de detección de 90,5%, 93% y 96,9% con tasas de falsos positivos de 0,5%, 1% y 5% respectivamente, añadiendo la valoración del hueso nasal al test combinado del primer trimestre.

Longitud del hueso nasal durante la gestación.

La observación histológica más temprana del hueso nasal ha sido comunicada en fetos con una LCC de 42mm⁽²³⁵⁾. Mediante ecografía obstétrica se ha observado que la longitud del hueso nasal se incrementa en fetos normales conforme avanza la gestación^(203, 211), hasta alcanzar los 12,1mm al término del embarazo⁽²³⁶⁾. La tabla de valores de referencia más completa publicada⁽²³⁶⁾, que abarca desde la semana 11 a la 40 de gestación y se basa en las mediciones realizadas sobre 3.457 gestantes, ha establecido que la media de la longitud de hueso nasal en gestantes no afectados por cromosopatías es de 2,3, 2,8 y 3,1 mm a las semanas 11, 12 y 13 respectivamente, y que estas medidas en útero no varían significativamente entre los sujetos de origen caucásico y los afroamericanos. También se ha calculado⁽²³⁷⁾ una curva de regresión de la longitud del hueso nasal respecto de la LCC en el rango entre 45 y 85mm en que se realiza el test combinado y que se representa en la **gráfica 11**. Sin embargo, aunque se ha sugerido que la medición del hueso nasal en el primer trimestre podría aportar información útil para el cribado del primer trimestre^(236, 237), aún no existen datos que apoyen la recomendación de su uso, por lo que la valoración ecográfica del hueso nasal en el primer trimestre consiste en la apreciación de su simple presencia o ausencia.

Gráfica 11. Mediana y percentiles 10 y 90 de la longitud del hueso nasal respecto de la LCC según la curva de regresión publicada por Orlando et al.



Valoración ecográfica de la presencia / ausencia de hueso nasal.

La técnica de valoración ecográfica de la presencia/ausencia de hueso nasal en el primer trimestre ha sido descrita reiteradamente por Cicero et al ^(230, 231, 232, 233), y en una revisión reciente ⁽²²⁹⁾, se señalan como aspectos más relevantes de la técnica los siguientes:

- Debe usarse un ecógrafo con buena resolución, con buena capacidad de magnificación de la imagen (zoom) y que disponga de la opción cine-loop.
- Debe realizarse la medición cuando la LCC se sitúa entre 45 y 84 mm (entre la 11 y 13+6 semanas). Si el hueso nasal está ausente cuando la LCC se sitúa entre 45 y 50 mm, debe realizarse una nueva evaluación una semana más tarde.
- La magnificación de la imagen debe ser tal que sólo estén presentes en la pantalla la cabeza y el tórax fetal.
- Debe evaluarse sobre una visión sagital del embrión, que debe estar en posición horizontal sobre la pantalla, con la columna vertebral hacia abajo.

- La superficie del transductor debe situarse paralela al eje longitudinal del hueso nasal. Debe moverse el transductor a uno y otro lado de la línea media para asegurar la ausencia de los huesos nasales.
- Debe observarse el “signo igual”, formado por dos líneas paralelas correspondientes a la piel de la nariz y el hueso nasal. La ecogenicidad del hueso nasal es más pronunciada en su extremo distal.
- La ecogenicidad de la línea correspondiente al hueso nasal debe ser mayor que la correspondiente a la piel de la nariz.
- La ecogenicidad de la piel de la nariz es mayor en los casos en que no se ha producido osificación del hueso nasal, por lo que estos casos se deberán informar como hueso nasal ausente.
- Pueden ser motivos de confusión la mano fetal sobre la cara, cuyos dedos pueden simular presencia de hueso nasal, y la mano fetal por delante de la cara cuya sombra acústica puede ocultar la presencia de hueso nasal.
- La obesidad materna, la posición fetal desfavorable en posición vertical o dando la espalda al transductor, la retroflexión uterina severa o la presencia de grandes miomas uterinos pueden ser causa de la imposibilidad de la evaluación.

La técnica de valoración de hueso nasal en el primer trimestre no es sencilla, pues se ha sugerido ⁽²³⁹⁾ que un ecografista entrenado en la medición de la TN necesita realizar un mínimo de 80 (rango entre 40 a 120) estudios ecográficos supervisados para adquirir suficiente competencia.

Un estudio que ha evaluado la reproductibilidad de la medición de la longitud del hueso nasal en el examen ecográfico del primer trimestre ⁽²⁴⁰⁾, concluyó que la visualización y medición del hueso nasal puede ser realizada con escasa variabilidad inter e intraobservador por ecografistas entrenados sin que aumente el tiempo requerido para la realización del estudio. No obstante, el diagnóstico de presencia o ausencia de hueso nasal en el primer trimestre no parece concordar bien con la evaluación radiológica postmortem, como se señala en un estudio sobre 21 fetos con SD, en el que hubo discrepancia ecográfico/radiológica en 9/21 (42,9%) casos ⁽²⁴¹⁾. Tampoco existe buena concordancia entre el diagnóstico ecográfico y el histológico, pues en otro

estudio ⁽²⁴²⁾ se observó que en 16 de 17 fetos con SD se evaluó ecográficamente el hueso nasal en el primer trimestre como ausente, en tanto que el estudio histológico postmortem permitió evidenciar un centro de osificación del hueso nasal en 16 de los 17 fetos estudiados.

Recientemente se están efectuando estudios mediante ecografía tridimensional ^(243, 244) que intentan mejorar la evaluación del hueso nasal en el primer trimestre.

Método de cálculo del riesgo de SD en función de la edad materna, marcadores bioquímicos, TN y presencia / ausencia de hueso nasal.

Se ha determinado que el marcador de ausencia / presencia de hueso nasal es independiente de otros marcadores de SD, como la edad materna y los marcadores bioquímicos PAPP-A y β -HCG ⁽²⁴⁵⁾, lo que permite su integración con ellos, en el cribado del primer trimestre. Sin embargo, la incidencia de hueso nasal ausente decrece con la LCC, se incrementa con la TN y fue sustancialmente mayor en gestantes de origen afro-caribeño que en caucásicas ⁽²³²⁾, por lo que estos factores deben ser corregidos cuando se calcula el riesgo de SD mediante la evaluación del hueso nasal. Un estudio ⁽²³³⁾ ha desarrollado ecuaciones para tener en cuenta el origen étnico, LCC y TN para calcular la razón de probabilidad para gestante específica, lo que permite realizar adecuadamente el cálculo del riesgo.

Valoración de la presencia /ausencia de hueso nasal en el estudio ecográfico del primer trimestre en gestantes de bajo riesgo.

Estudios iniciales realizados en gestantes de bajo riesgo observaron la ausencia de hueso nasal en 19 de 27 (70%) ⁽²⁴⁶⁾, 10 de 15 (66,7%) ⁽²⁴⁷⁾ y 8 de 10 (80%) ⁽²⁴⁸⁾ casos con SD evaluados en el primer trimestre de la gestación, por lo que concluyeron que la eficacia de la evaluación del hueso nasal en las gestantes de bajo riesgo era similar que la obtenida en poblaciones de alto riesgo. Sin embargo, se ha llamado la atención sobre el hecho de que estos estudios no eran metodológicamente correctos, bien por mezclar pacientes de bajo y alto riesgo, o bien por no disponer del seguimiento de la totalidad de los casos. Por el contrario, algunos autores habían comunicado la escasa eficacia de la evaluación del hueso nasal en las gestantes de bajo riesgo ^(249, 250), y recientemente se

han publicado los resultados del estudio FASTER ⁽²⁾, un estudio multicéntrico de base poblacional realizado sobre 6.324 gestantes que incluyó a 11 casos de SD, de los que ninguno de ellos el hueso nasal se valoró como ausente y en el que sólo pudo valorarse el hueso nasal en el 76% de los casos. Por ello, el FASTER, que concluye que la evaluación del hueso nasal no es un test útil para el cribado poblacional para trisomía 21, ha sembrado la controversia. Ha favor de esta conclusión se han ido publicando múltiples artículos, como el de Ramos Corpas et al. ⁽²⁵¹⁾ que publica un estudio en el que valora en 1.800 gestaciones de bajo riesgo la presencia/ausencia de HN y su relación a cromosopatías. Concluye que en población de bajo riesgo la aportación del HN en el primer trimestre posee escasa sensibilidad (33,3%) y pobre valor predictivo positivo (1,13%), y que su papel es menor que el atribuido a este mismo marcador en población de alto riesgo, por lo que no lo considera como marcador útil en población general.

Imagen 1. Corte en el que se observa hueso nasal presente.



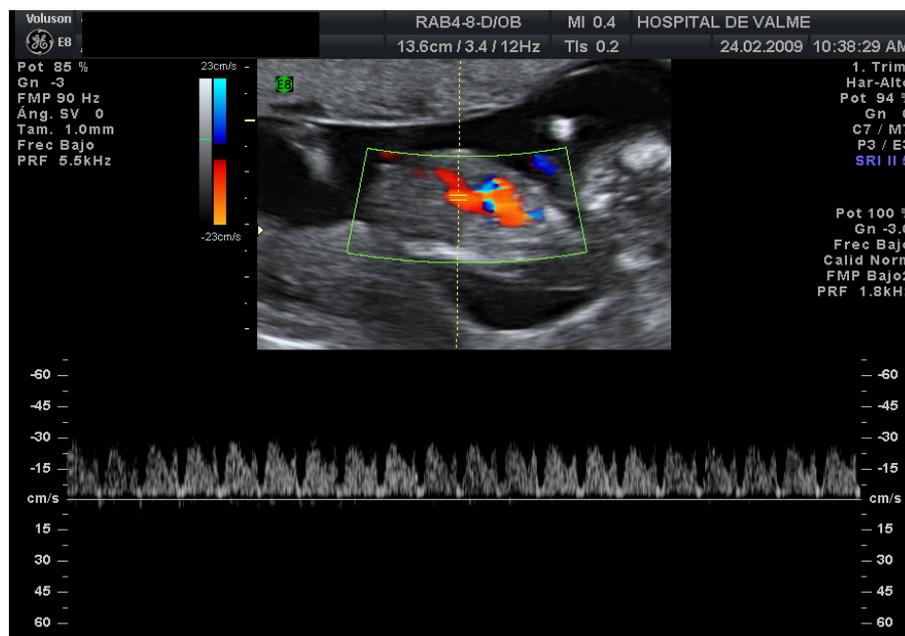
2.2.4.11.2. *Ductus Venoso*

El Ductus Venoso es un vaso de la circulación fetal que se encarga de llevar una proporción importante de sangre oxigenada desde placenta y vena umbilical hasta vena cava inferior, llegando así a la aurícula derecha. Gracias a las altas velocidades de flujo que se dan en este shunt, la sangre oxigenada llega a territorio supraaórtico desde cámaras izquierdas pasando por el foramen oval.

Este vaso ha sido utilizado para valorar ecográficamente la existencia de cardiopatías y para control de bienestar fetal, ya que la alteración de su flujo es sinónimo de acidosis fetal. Desde que se inició el estudio de la translucencia nucal en relación a aneuploidías otros marcadores se han ido desarrollando para el cribado de cromosomopatías, uno de ellos el Ductus Venoso, ya que una de las hipótesis de origen de aumento de la TN en aneuploidías es su relación a cardiopatías. Desde ahí se valora este marcador y se estudia su independencia en cuanto a marcador de cromosomopatías y cardiopatías.

La forma más adecuada de medir el flujo del Ductus Venoso en el primer trimestre de gestación es mediante un corte mediosagital del feto, como el usado para TN, con doppler color, con frecuencia de repetición de pulso de 2-3 MHz. Posteriormente el pulsado, procurando que el ángulo de insolación sea menor a 50° (**Imagen 2**). Se debe tener especial cuidado con la posible contaminación de las ondas de flujo de la vena umbilical, la vena cava inferior y las venas suprahepáticas. Los parámetros que pueden medirse son: pico sistólico, diastólico, onda A e índice de pulsatilidad. En los casos que existan onda A reversa deben realizarse tres medidas independientes de la onda de flujo (OVF) del Ductus Venoso.

Imagen 2. Medida de OVF del DV.



Las alteraciones en la onda de velocidad de flujo de dicho vaso presentes en las cromosopatías son:

- Incremento en el índice de pulsatilidad
- Flujo atrial ausente o reverso.

Nicolaidis realiza un resumen de las publicaciones existentes y refieren una sensibilidad del 82.4% para una tasa de Falsos Positivos (FP) del 2,7⁽⁴⁾. El grupo del Hospital Clínico de Barcelona con una importante experiencia refiere tasas de diagnóstico del 62% incluso en población de bajo riesgo⁽²⁵²⁾.

Actualmente es un marcador en estudio y debido a su pequeño tamaño, dificultades técnicas para su valoración e interpretación se debe estandarizar y entrenar en su valoración antes de ser utilizado en la práctica clínica diaria. Existe la posibilidad de valorarlo de manera cuantitativa o cualitativa.

2.2.4.11.3. Regurgitación Tricuspídea

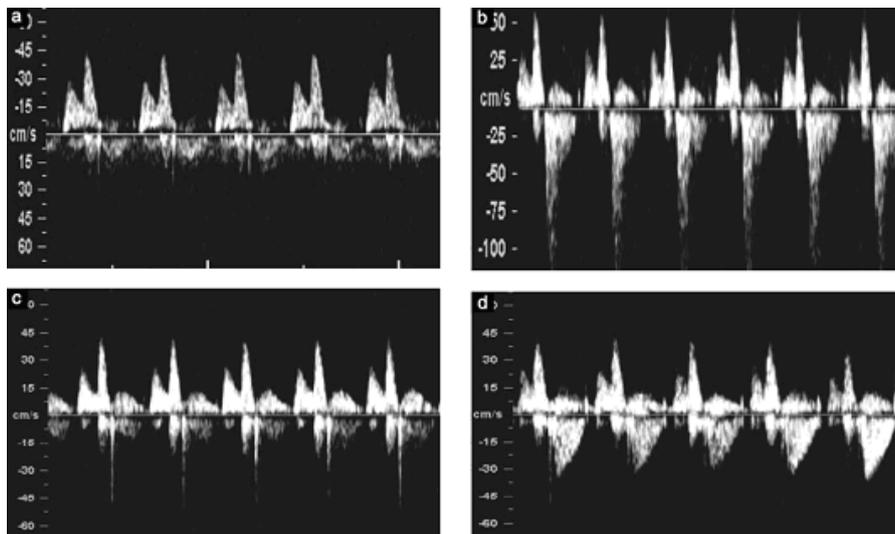
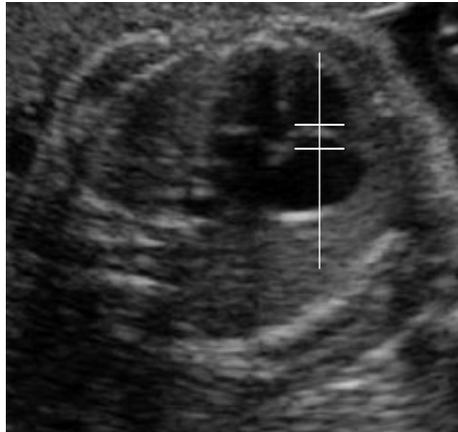
En 2003 Huggon comunica la relación entre este hallazgo en la valoración Doppler del corazón fetal en el I Trimestre y las cromosomopatías, además de su asociación con las cardiopatías. Se objetiva que aún cuando no existen anomalías cardíacas la Regurgitación Tricuspídea (RT) tiene una prevalencia importante en fetos afectados de cromosomopatías.

La utilidad de la RT a la hora de modificar el riesgo para trisomía 21 se basa en su dependencia o independencia a otros marcadores, principalmente a la TN, aunque también se relaciona con el hábito tabáquico y el peso de la gestante. Primeras publicaciones refieren que presenta una sensibilidad del 66% para el diagnóstico de Trisomía 21 y del 33,3% para Trisomía 18 con una tasa de FP del 5,2%.⁽⁴⁾ Posteriormente, publicaciones más recientes ⁽²⁵¹⁾, disminuyen la tasa de diagnóstico de este marcador para trisomía 21, colocándola en torno a un 50%, y hacen especial hincapié en su dudosa utilidad en la población general, entre otras cosas por la dificultad de su valoración y la precisión de entrenamiento adecuado de los ecografistas.

La medición de la RT debe realizarse por ecografía abdominal, entre las 11 y 13+6s de gestación, con un corte apical de cuatro cámaras cardíacas, línea de pulsado doppler sobre la valva, con un ángulo con la dirección del flujo menor a 30° (**Imagen 3**). Se considera que existe regurgitación si el flujo reverso supone más de la mitad de la sístole y alcanza una velocidad mayor o igual a 80 cm/s.

Actualmente continúa en estudio la utilidad de este marcador en cribado de cromosomopatías y de cardiopatías, sin existir datos justifiquen su uso en la práctica diaria.

Imagen 3. Corte de cuatro cámaras en el que se mide la RT. Tipos de ondas de válvula tricuspídea.



2.2.4.11.4. Otros Marcadores ecográficos del IT del SD

Continuamente se describen nuevos marcadores ecográficos relacionados con cromosopatías, marcadores como: Crecimiento Disminuido de forma Precoz, Alteraciones en la Frecuencia Cardíaca Fetal, Incremento en la Resistencia de la Arteria Umbilical Precoz, Hipoplasia del Hueso Maxilar, Tamaño y Volumen Placentario, Desproporción Cabeza-Tronco, Alteración en morfología y tamaño del saco vitelino, Ángulo Facial, Grosor Prenasal...pero de todos ellos son las medidas antropométricas faciales las que parecen tener mayor valor. Es el grupo de Nicolaides el que más ha publicado al respecto.

En cuanto a la longitud del maxilar existen gráficas ⁽²⁵³⁾ que relacionan longitud-CRL. La media en fetos normales es de 4.8 mm a 8.3 mm (CRL de 45-84 mm) y en fetos afectados de T-21 es 0.7 mm por debajo.

Los ángulos faciales estudiados son varios, pero es el frontomaxilar del que más datos tenemos. Se habla de un ángulo en torno a 78° en fetos cromosómicamente normales, frente a 88° en portadores de trisomía 21. Se le atribuye a su valoración el aumentar la tasa diagnóstica de un cribado de 69 a 95% y disminuir la tasa de FP de un 5 a un 2,5%. ⁽²⁵⁴⁾

2.2.4.12. Nuevas propuestas de cribado del SD. Cribado del 1T en dos pasos

2.2.4.12.1. TC del 1T asociado en segundo paso a marcadores ecográficos del SD (HN, DV y RT)

En el año 2005 en *Ultrasound Obstet Gynecol* ⁽⁴⁾ se publica un estudio llevado a cabo en más de 75.000 gestantes de mano de Nicolaides y col. Como objetivo calcular el impacto potencial sobre el cribado combinado de primer trimestre el realizar un segundo paso para obtener un riesgo individual aplicando marcadores ecográficos altamente sensibles y específicos entre las semanas 11-14. Estos marcadores: presencia de hueso nasal, flujo de ductus venoso y regurgitación tricuspídea se aplican según el resultado del cribado combinado. La estrategia propuesta a seguir es la siguiente:

- 1) Realización de Cribado Combinado de primer trimestre a todas las gestantes
- 2) Según resultado, división en los siguientes grupos:
 - ALTO RIESGO: $\geq 1/100$
 - RIESGO INTERMEDIO: $1/100-1/1000$
 - BAJO RIESGO: $\leq 1/1000$
- 3) Al grupo de Bajo Riesgo no se le ofrece nada más.

Al grupo de Alto Riesgo se le ofrece Técnica Invasiva para estudio de cariotipo (BVC de elección). Al grupo de Riesgo Intermedio se le aplican los nuevos marcadores ecográficos, y obtenemos nuevos riesgos aplicando razones de probabilidad (LR). Si el nuevo resultado lo coloca en el grupo de alto riesgo se ofrecería técnica invasiva, si por el contrario el nuevo cálculo lo sitúa en el grupo de bajo riesgo no se ofrece nada más. Las LR para los distintos marcadores son: Hueso nasal 49,3; Ductus Venoso 16,5; Regurgitación Tricuspídea 7,6.

Esta propuesta queda basada en la distribución de la población y las cromosopatías en los grupos de alto, intermedio y bajo riesgo, de tal manera que: en el grupo de Bajo Riesgo se engloba el 81,4% de la población y el 4% de las alteraciones cromosómicas, en el de Alto Riesgo el 2,5% de la población y el 80% de las

cromosomopatías, y en el Grupo Intermedio un 15% de la población y el 16% de las alteraciones de cariotipo. Según esto rentabilizaríamos el cribado de primer trimestre, centrándonos en el grupo donde se concentran la mayor parte de las cromosomopatías.

Los resultados obtenidos en el estudio por este grupo son los siguientes: el cribado combinado de primer trimestre se asocia a una tasa diagnóstica cercana al 90% con un 5% de FP, o diagnóstico del 75-85% para un 2% de FP. Si se aplica el riesgo individual orientado en dos pasos puede identificarse potencialmente en el primer trimestre más del 90% de los fetos afectados con un 2-3% de FP.

2.2.4.12.2. TC del 1T asociado en segundo paso a marcadores bioquímicos del SD (Inhibina A)

Como ya hemos dicho, actualmente la Inhibina A (DIA) se considera un marcador efectivo de segundo trimestre, con la desventaja que tiene este tipo de cribado en cuanto al retraso en el diagnóstico y el consiguiente aumento de la angustia materna.

La incorporación de la determinación en sangre materna de DIA influye en la eficiencia del cribado, aumentando la tasa de diagnóstico y disminuyendo la de falsos positivos, pero estos resultados empeoran cuando la determinación se realiza por debajo de las 11 semanas de gestación. Estudios recientes han demostrado que la efectividad de la determinación de la DIA a las 13 semanas es muy similar a si ésta se realiza entre las 14 y las 20,

Por tanto lo ideal sería una estrategia de cribado de primer trimestre que añadiera la valoración de esta DIA. Entre las distintas estrategias posibles, tenemos la conocida como estrategia secuencial contingente, que no es más que un cribado secuencial de primer trimestre (FTS). Ésta consiste en realizar un test combinado de primer trimestre de manera poblacional, cribado que seleccionaría tres tipos de pacientes:

1) Resultado $\leq 1/50$.

Este grupo de gestantes es considerado como de alto riesgo y directamente se le ofrecería la técnica invasiva (BVC) como método diagnóstico.

2) Resultado Intermedio: 1/50-1/1000

Es este grupo de mujeres el que se sometería a la determinación de la Inhibina A a las 13 semanas de embarazo, en la misma visita en la que se realiza la medición de la TN. Este grupo supone un 23% de la población aproximadamente. El riesgo final viene determinado por los cuatro marcadores (β HCG, PAPP-A, TN y DIA).

3) Resultado $> 1/1000$

Grupo de bajo riesgo al que se le daría el resultado del cribado combinado de primer trimestre sin aplicar la determinación de la DIA.

Se ha publicado la eficiencia de este FTS con valores en torno a un 90,6% en cuanto a tasa de diagnóstico y a un 2,1% de falsos positivos ⁽²¹⁸⁾. Estos resultados no difieren de los que estudios multicéntricos como SURUSS y FASTER le atribuyen a la DIA como marcador de primer trimestre.

2.2.4.12.3. TC del IT asociado en segundo paso al sonograma genético del 2T

Ya hemos expuesto que fue en 1985, el grupo de Benacerraf, el que 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.

Desde entonces son múltiples los marcadores ecográficos que han sido descritos, y distinto el valor que se les a otorgado a cada uno de ellos en su posible relación con una posible cromosomopatía.

Distintos estudios proponen la realización de un cribado secuencial, con una primera fase en la que se realizaría el cribado combinado de primer trimestre de manera universal a toda la población, y una segunda fase en la que se aplicaría el sonograma genético durante la realización de la ecografía de las 20 semanas. Con esta estrategia se han publicado incrementos en las tasas de diagnóstico de un 79,6% a un 89,7%, con un aumento de los falsos positivos de un 2,7% a un 4,2% ⁽¹²⁷⁾.

Sin embargo las últimas tendencias orientan hacia una actitud más conservadora, dándole menor valor del dado hasta ahora a la aplicación del sonograma genético. Existen datos publicados que afirman que usar el sonograma para descartar la realización de una amniocentesis en mujeres con cribado de riesgo pero exploración ecográfica normal, haría disminuir la tasa de diagnóstico hasta en un 50% ⁽²⁵⁵⁾.

Como ya hemos comentado, autores como Benacerraf, Nyberg, Bromley, Smith-Binchmam, coinciden en que una ecografía morfológica normal reduce el riesgo de cromosomopatía hasta en un 60-80%. Y el grupo de Ville ⁽¹²⁷⁾ propone tener sólo en cuenta malformaciones mayores y edema nucal aumentado, que son los marcadores que mayor sensibilidad han mostrado de forma aislada.

En la siguiente tabla tenemos resumida las malformaciones mayores por sistemas y su asociación a cromosomopatías si se encuentran de forma aislada o asociada.

Tabla 30. Asociación entre malformaciones estructurales y cromosomopatías.

| | AISLADA | ASOCIADA | TOTAL |
|-----------------------------------|---------|----------|-------|
| Anomalías CráneoCerebrales | | | |
| Cráneo Trébol | | 81% | 81% |
| Microcefalia | | | 15% |
| Ventrículomegalia | 2% | 17% | 13% |
| Holoprosencefalia | 4% | 39% | 33% |
| Q.P.Coroideos | 1% | 46% | 8% |
| Agenesia Cuerpo Calloso | | | 5% |
| Fosa Posterior | | 52% | 44% |
| Anomalías Cara Cuello | | | |
| Hendidura Línea Media | 0% | 51% | 40% |
| Micrognatie | | 62% | 62% |
| Edema Nucal | 19% | 45% | 33% |
| Higroma Quístico | 52% | 71% | 68% |
| Hydrops | | 16% | 16% |
| Anomalías Tórax-Abdomen | | | |
| Hernia Diafragmática | 2% | 34% | 18% |
| Anomalía Cardíaca | 16% | 65% | 28% |
| Atresia Esofágica | | 85% | 85% |
| Atresia Duodenal | 38% | 64% | 57% |
| Obstrucción Intestinal | 0% | 4% | 4% |
| Intestino Hiperecogénico | 7% | 42% | 20% |
| Quiste Abdominal | 0% | 3% | 3% |
| Onfalocoele | 13% | 46% | 35% |
| Gastrosquisis | | | 0% |
| Anomalías Urinarias | | | |
| Hidronefrosis leve | 2% | 33% | 8% |
| Hidronefrosis moderada/grave | 4% | 35% | 11% |
| Displasia Multiquística | 3% | 37% | 12% |
| Agenesia Renal | 5% | 38% | 15% |
| Anomalías Esqueléticas | | | |
| Pies zambos | | 33% | 33% |
| Mano garra | | 30% | 30% |
| Polidactilia | | 30% | 30% |

HIPÓTESIS DE TRABAJO

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Valme, desde su Unidad de Medicina Fetal, ofrece un Test Combinado como método de cribado de cromosopatías de garantía (sensibilidad del 80%) y con cobertura universal (90%), en el área Sur de Sevilla.

Actualmente el Test Combinado del primer trimestre es el método de cribado de elección de cromosopatías, con una alta sensibilidad (80-85%).

Hipótesis de trabajo:

Acreditar la aportación al Test Combinado de los marcadores ecográficos de segundo nivel en el primer trimestre (hueso nasal, ductus y regurgitación nasal) y el sonograma genético durante el segundo trimestre.

Objetivos primarios:

- Incrementar la tasa de detección de cromosopatías a un 90% al asociar el sonograma genético, en el segundo trimestre, al test combinado sin que la tasa de falsos positivos supere el 5%.
- Reducir la tasa de falsos positivos de un 5% a un 3% al asociar los marcadores ecográficos de segundo nivel en el primer trimestre al test combinado en una valoración en dos pasos.

Objetivos secundarios:

- Conseguir una instauración universal del test combinado como método de cribado de cromosopatías manteniendo una sensibilidad mayor del 80% de este método de cribado.

- Que este cribado de cromosomopatías se integre en el control gestacional con un cribado de malformaciones estructurales de garantías con sensibilidad mayor del 60%, como métodos de detección de anomalías congénitas.
- 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.
- Que la tasa de técnicas invasivas aplicadas no supere el 7% de la población cribada.
- Que la instauración de este test combinado reduzca el número de técnicas invasivas por edad a menos del 20% en las gestantes mayores de 35 años.
- Mejorar la valoración del punto corte para indicación de técnica invasiva, buscando el más adecuado, manteniendo una tasa de diagnóstico mayor del 75% y reducir el número de técnicas invasivas.

MATERIAL Y MÉTODO

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. MATERIAL

Hemos estudiado a 12.478 gestantes en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del H.U. Valme durante el período comprendido entre Julio 2005 a Septiembre de 2008.

El H.U.Valme atiende al área sanitaria sur de Sevilla conformada por unos 356.318 habitantes.

4.2. MÉTODO

A todas las gestantes del área sur de Sevilla se le oferta un cribado de anomalías congénitas con las características de garantía (sensibilidad para malformaciones estructurales mayores del 80% y del 60% para menores, para Síndrome de Down del 80% con tasa de falsos positivos menor del 5%) y universal (aplicado al 90% de gestantes).

4.2.1. CRIBADO DE DEFECTOS CONGÉNITOS

Para la realización del cribado ecográfico de malformaciones estructurales, seguimos las recomendaciones que la SESEGO propone para la ecografía morfológica, que son:

- Realización con personal subespecializado con el nivel IV 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 Philips 3.500 y Philips 4.000.
- 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 (anexo 1).

La edad gestacional media a la que se realiza la exploración morfológica es la 20 semana (18-22), según la recomendación recogida en el proceso integrado de embarazo, parto y puerperio del SAS para Andalucía, en su protocolo de actuación, nota 13 ⁽¹³⁴⁾. Las peticiones son solicitadas desde las áreas correspondientes al centro hospitalario a través del tocólogo en la primera visita, remarcando la fecha en la que la paciente debe ser citada.

Los datos ecográficos se anotan en la cartilla maternal y además se entrega una copia del informe ecográfico a la paciente. Una segunda copia es depositada en la historia clínica de cada una de las gestantes. (Anexo 2)

Si fuera necesaria una nueva evaluación ecográfica de la gestante, la petición se efectúa desde la misma Unidad de Diagnóstico Prenatal del hospital.

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.

Ante la identificación ecográfica de una anomalía anatómica, se valora de forma multidisciplinar el tipo de malformación y la paciente recibe asesoramiento sobre la necesidad o no de técnica invasiva, con control evolutivo posterior de la gestante. En nuestro centro disponemos de una hoja de recogida de datos de la ecografía morfológica y las malformaciones detectadas ecográficamente (anexo 2 y 3). Se sigue la clasificación propuesta por Eurofetus (**tabla 31**).

En situaciones donde exista la posibilidad de terapia fetal, se contactará con centro de referencia y tramitará le derivación de la gestante.

Cuando se precise de cirugía pediátrica neonatal, se programará el ingreso y finalización del parto en nuestro centro de referencia (Hospital Maternal Virgen del Rocío), en acuerdo con el servicio de Ginecología y Obstetricia y el de Cirugía Pediátrica.

Cuando la familia opta por la interrupción terapéutica se lleva a cabo el trámite con clínicas concertadas y se ofrece la opción de estudio anatomopatológico del feto en nuestro centro.

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 31. 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 poliquisticos

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, Condrodisplasia, 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**

4.2.2. CRIBADO DE CROMOSOMOPATIAS

Se realiza a través del cribado combinado del primer trimestre de forma universal y sin indicación directa de técnica invasiva por edad materna. 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 en la semana 9 de gestación, como se recomienda en el Proceso Integrado de Embarazo, Parto y Puerperio en Andalucía ⁽²⁵⁶⁾. 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 toxicología para comprobación posterior si fuera necesario. Es importante la cumplimentación de todos los datos que aparecen en la petición: nombre y apellidos de la paciente, fecha de nacimiento, número de teléfono, raza, fecha de la última regla, fecha de extracción de las muestras, fumadora, gestación conseguida tras FIV, gemelar y diabetes.

2. Valoración bioquímica del primer trimestre, con toma de muestras para la determinación de PAPP-A y β -hCG entre la 8+0 y 12+6 semanas (entre las 9 y 10 preferentemente) y para el doble test entre las 14+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 ⁽²⁵⁷⁾. 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 INMULITE 2.000 (SIEMENS) y sus correspondientes

reactivos (PAPP-A INMULITE 2.000; BHCG-F 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 Medical Systems Corporation), 2 Sonoline Adara (Siemens Medical), Sonoline G-40 (Siemens Medical), 1 Philips HDI 3.500 system (Medical Philips), 1 Philips HDI 4.000 system (Medical Philips), 1 Logiq 400 (General Electric). 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 ⁽⁹¹⁾.

4. Integración de los datos: Se efectúa en el servicio de Bioquímica del hospital a través del software PRISCA Typolog versión 4.0. 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, BHCG-L, TN en el CC1T y AFP, BHCG-L en el DT) ^(258,259). 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 2006 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, BHGC-L 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 ⁽²⁴⁷⁾. Consideramos Riesgo Intermedio (RI) a aquel con valores comprendidos entre 1/270-1/1000. A este grupo de gestantes se les realiza la valoración de marcadores ecográficos de segundo nivel en la Unidad de Diagnóstico Prenatal, siguiendo las recomendaciones de la Fetal Medicine Foundation.

6. Técnica invasiva: En aquellos casos informados como positivos se le oferta técnica invasiva previo consentimiento informado. La elección entre amniocentesis (AC) o biopsia corial (BC) se decide en función de la edad gestacional: entre las 11-14 semanas BC y por encima de las 15 AC. Igualmente a los casos de RI con marcador de segundo nivel patológico se ofrece técnica invasiva. Durante la ecografía de las 20 semanas en casos de diagnosticar malformación mayor o edema nuchal de 6 mm o más se ofrece también estudio de cariotipo a las gestantes, independientemente del resultado del cribado.

4.2.3. VALORACIÓN EN SEGUNDO PASO DE CROMOSOMOPATÍAS CON MARCADORES ECOGRÁFICOS DEL PRIMER TRIMESTRE

Como en el punto anterior se ha dicho, en la Unidad de Diagnóstico Prenatal se reciben los cribados combinados de primer trimestre con resultado patológico, pero además durante el período de estudio, es decir entre Julio 2005 a Febrero de 2008, se reciben aquellos con resultado en la franja comprendida entre 1/270-1/1.000.

Tras recibir el resultado del cribado, alrededor de las 13-14 semanas de gestación, desde la Unidad de Diagnóstico Prenatal se avisa a las gestantes para que acudan a la unidad donde son informadas del resultado. Tanto a las gestantes con resultado de riesgo, como a las que tienen resultado intermedio, se les realiza una segunda valoración ecográfica en la unidad.

A las gestantes con resultado de riesgo se les ofrece las técnica invasiva independientemente a los hallazgos ecográficos. Al grupo intermedio, la decisión de realizar o no una técnica invasiva está condicionada a los hallazgos de esta segunda valoración ecográfica, de tal manera que si alguno de los tres marcadores estudiados se encuentra alterado se le ofrece confirmar el diagnóstico de sospecha.

Durante esta ecografía se valoran: viabilidad, biometría, TN y los tres marcadores ecográficos, (con valoración cualitativa de la OVF de DV), objeto de nuestro estudio. Como ya se ha dicho en el punto anterior se han seguido las normas indicadas por la Fetal Medicine Foundation, y se han llevado a cabo por dos ecografistas con gran experiencia (más de 5 años de dedicación exclusiva en ecografía obstétrica) y dos personas con experiencia limitada (entre 1 y 3 años de dedicación en ecografía obstétrica).

4.2.4. VALORACIÓN EN SEGUNDO PASO DE CROMOSOMOPATÍAS CON SONOGRAMA GENÉTICO

A todas las gestantes se le aplica un sonograma genético simplificado durante la realización de la ecografía morfológica. Éste consistente en indicar Técnica Invasiva si se objetiva durante la exploración ecográfica un Edema Nucal ≥ 6 mm 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 LR.

En la siguiente tabla (**Tabla 32**) 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 32. Cocientes de Probabilidad para malformación mayor y edema nucal para T21.

| | LR+ | LR- | LR for isolated marker |
|-------------------|------|------|------------------------|
| Malf.Mayor | 32,9 | 0,79 | 5,2 |
| E.Nucal | 53 | 0,67 | 9,8 |

4.2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

TIPO DE ESTUDIO

Estudio analítico observacional prospectivo.

TAMAÑO MUESTRAL

Para encontrar una disminución clínica relevante del 3% respecto al 5% de falsos positivos del cribado combinado del primer trimestre, se consideró el carácter bilateral de la prueba, un error α del 5%, un error β del 20% y un porcentaje estimado de pérdidas del 10%, resultando un número mínimo necesario de 367 pacientes para el estudio. Este tamaño muestral cubre la estimación por intervalo de confianza de dicho porcentaje, con una precisión del 1,5%, un nivel de confianza del 95% y un valor esperado del 2% (resulta un tamaño de 335 pacientes). El cálculo se realizó con el programa C T M Ver 1.1 de Glaxo Smith Kline.

En cuanto a la aportación del sonograma, para estimar una sensibilidad esperada del 90% frente al 80% establecida en la prueba de cribado de cromosomopatías para esa misma población, fijados un error α de 0,05 (5% de falsos positivos), una prevalencia de cromosomopatías del 0,37% (1 de 270) y una potencia del 80% en una prueba bilateral, resultó un tamaño muestral necesario de 27 embarazadas con cromosomopatías.

Los tamaños muestrales se determinaron con el programa nQuery Advisor 4.0.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En primer lugar se realizará una exploración de los datos para identificar valores extremos y caracterizar diferencias entre subgrupos de casos. Las variables cuantitativas se expresarán con medias y desviaciones típicas o, si las distribuciones son asimétricas,

con medianas y percentiles (P_{25} y P_{75}), mientras que las variables cualitativas con tablas de frecuencias y porcentajes. Este resumen se hará sobre la muestra global.

ANÁLISIS INFERENCIAL

Para comparar la información de tipo cuantitativo utilizamos tests de comparación de medias t-Student, previa comparación de la normalidad (mediante test de Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov, según procediera) y prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Se determinaron intervalos de confianza para diferencias de medias al 95%.

Para las variables de tipo cualitativo, se realizaron tests de la Chi-cuadrado para tablas $r \times s$ y test chi-cuadrado con corrección por continuidad o test exacto de Fisher (tablas 2×2 poco pobladas), para estudiar su distribución en los dos grupos establecidos. Se complementaron los resultados de estas pruebas de hipótesis con el cálculo, cuando existieron diferencias estadísticamente significativas, de las odds ratio e intervalos de confianza de las odds ratio.

El análisis de los datos se realizará con el paquete estadístico SPSS 14.0 para Windows.

Anexo 1. Consentimiento informado de ecografía morfológica.**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ECOGRAFIA DE DIAGNOSTICO PRENATAL.**

DOÑA (NOMBRE Y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE) DE AÑOS DE EDAD, CON DOMICILIO EN.....y DNI

DON.....

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS) DE AÑOS DE EDAD.

CON DOMICILIO EN y DNI nº EN CALIDAD DE (REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO) DE(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE).

DECLARO:

QUE EL DOCTOR/A (NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL FACULTATIVO QUE PROPORCIONA LA INFORMACION) me ha informado de la conveniencia de efectuar un estudio ecográfico periódico de mi gestación, de acuerdo con el PROTOCOLO establecido en el cuya frecuencia y tipo de exámenes dependerá de las condiciones específicas de mi embarazo.

De forma habitual se realizan "ecografías de nivel I" para el control básico de la vitalidad y crecimiento fetal, y estado de los anejos ovulares (placenta y líquido amniótico). La presente "ecografía de nivel II", intenta valorar de forma más detallada la morfología fetal, dentro de los condicionamientos circunstanciales en que se realiza.

Se me ha explicado, he comprendido y he aceptado que:

Se trata de una técnica que puede ser practicada por vía vaginal y/o abdominal (según época de la gestación y condiciones) que permite la visualización del feto y su entorno (placenta, líquido amniótico, etc.)

La ecografía sólo puede informar de la existencia de posibles anomalías morfológicas físicas y no defectos congénitos de otra naturaleza (bioquímicos, metabólicos, genéticos, cromosómicos, etc.). Por tanto el resultado normal de mi estudio ecográfico no garantiza que el niño nacerá sin alteraciones o retraso mental.

Si bien la ecografía permite detectar anomalías morfológicas fetales, la precisión de la técnica depende de la época de la gestación (más fiable alrededor de las 20 semanas), el tipo de anomalías (algunas tienen poca o nula expresividad ecográfica), de las condiciones de la gestante (la obesidad, oligoamnios, etc.) que pueden dificultar la exploración y de la propia posición fetal. La sensibilidad media del diagnostico ecográfico es del 56%, entre 85% y 18%.

No todo puede verse en la ecografía, y de lo que puede verse, no siempre es posible conseguir verlo todo.

En algunos casos la detección será forzosamente tardía (infecciones fetales, algunas anomalías digestivas, obstrucciones urinarias o intestinales, displasias esqueléticas, etc.) dado que tales patologías se originan y/o manifiestan en una etapa avanzada de la gestación.

La ecografía, aunque orienta sobre la condición fetal, no tiene por sí sola un valor absoluto para asegurar el bienestar fetal.

Así pues se me ha informado sobre las limitaciones inherentes a la técnica ecográfica.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance del examen ecográfico.

Y en tales condiciones,

En que se me realice un control ecográfico de mi gestación.

En (LUGAR Y FECHA)

CONSIENTO/REVOCO

Fdo. EL MEDICO,

Fdo. LA PACIENTE,

Anexo 2. Hoja de recogida de datos de la ecografía morfológica.

ECOGRAFIA DE DIAGNOSTICO PRENATAL

NOMBRE:

NHC:

FECHA:

FM:

PARIDAD: G P A C

INDICACIÓN:

| | | |
|----------------------------|-------------|---|
| | <u>REAL</u> | <u>ESTIMADA POR 1ª ECOGRAFIA (A SEM.)</u> |
| Fecha última regla: | | |
| Amenorrea: | | |

Examen ultrasónico efectuado en modo B (tiempo real) mediante ecógrafo.....

| | | | | |
|------------------------|-------------------------|----------------|-----------------|---------------|
| LATIDO CARDIACO | MOVIMIENTO FETAL | GEMELAR | PLACENTA | |
| POSITIVO | POSITIVO | NO | MONOCORIAL | MONOAMNIOTICA |
| NEGATIVO | NEGATIVO | SI: 1° - 2° | BICORIAL | BIAMNIOTICA |

| | Biometría fetal | Semanas | Anejos fetales |
|----------------|------------------------|----------------|-----------------------|
| DBP | | | PLACENTA: |
| CC | | | |
| CA | | | TIPO: |
| LF | | | CORDON: |
| EDAD ECOGRAF. | | | ILA: |
| PESO ESTIMADO | | | ESTATICA FETAL: |
| OBSERVACIONES: | | | |

VALORACIÓN DOPPLER:

A.UTERINA:

IP DERECHA IR
 NOCTH PRESENTE / AUSENTE
 IP IZQUIERDA IR
 NOCTH PRESENTE / AUSENTE

A.CEREBRAL MEDIA

IP IR Velocidad Med
 Velocidad Máxima

A..UMBILICAL

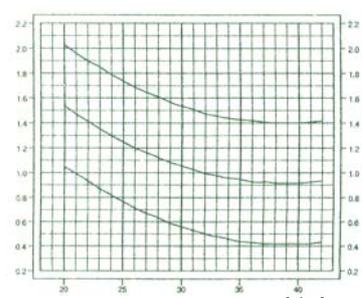
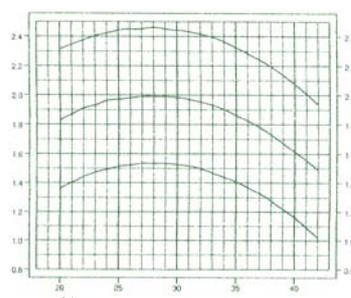
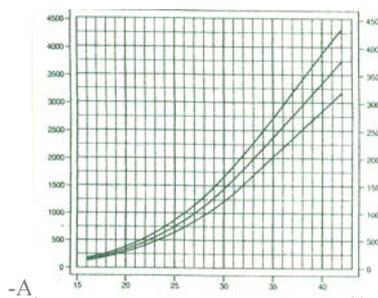
Flujo diastólico presente Si No IP IR

DOPPLER VENOSO:

PESO

IP DE ACM

IP DE A UMBILICAL



ESTUDIO DE LA MORFOLOGÍA DEL FETO

| <u>ABDOMEN:</u> | NO SE OBSERVA ANOMALIA | NO VALORABLE/ NO VISUALIZADO | <i>CARDIO-PULMONAR:</i> | NO SE OBSERVA ANOMALIA | NO VALORABLE/ NO VISUALIZADO |
|------------------------|------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------|------------------------------|
| Estómago | | | Cuatro cámaras | | |
| Asas intestinales | | | Salida aorta | | |
| Hígado | | | Salida pulmonar | | |
| Riñones | | | Válvulas A-V | | |
| Vejiga | | | Diafragma | | |
| Genitales | | | Pared torácica | | |
| Pared abdominal | | | Pulmones | | |

| <u>SNC:</u> | NO SE OBSERVA ANOMALIA | NO VALORABLE/ NO VISUALIZADO | | NO SE OBSERVA ANOMALIA | NO VALORABLE/ NO VISUALIZADO |
|----------------------------|------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------------|
| Cráneo | | | Columna vert | | |
| Vent. laterales | | | Dorso fetal | | |
| Plexos coroideos | | | <i>FASCIE:</i> | | |
| Talamos | | | Cristalinos | | |
| Ped. cerebelosos | | | Orbitas | | |
| Cavum s.p. | | | Nariz, labios | | |
| Cerebelo | | | Perfil | | |
| C. magna | | | Lengua | | |
| <u>EXTREMIDADES</u> | NO SE OBSERVA ANOMALIA | NO VALORABLE/ NO VISUALIZADO | <i>EXTREMIDADES:</i> | NO SE OBSERVA ANOMALIA | NO VALORABLE/ NO VISUALIZADO |
| Fémur | Izq. | | Radio y cúbito | Izq. | |
| | Dcho. | | | Dcho. | |
| Tibia y perone | Izq. | | Mano | Izq. | |
| | Dcho. | | | Dcho. | |
| Húmero | Izq. | | Pie | Izq. | |
| | Dcho. | | | Dcho. | |

Calidad de imagen: Buena Media Deficiente

OBSERVACIONES:

FDO. DR.:

Anexo 3. Hoja de recogida de caso de malformación estructural.**MALFORMACIONES FETALES 200-.**

Fecha del diagnóstico:

Nombre de Madre y nºH.C:

Fecha de nacimiento:

Dirección:

Teléfonos:

Nombre del Padre:

Lugar de Seguimiento de embarazo:

F.U.R-F.P.P:

TIPO DE MALFORMACIÓN:

OTRAS SOSPECHADAS:

Sospecha de Cromosomopatía:

Se realiza Cariotipo:

Resultado:

IVE (Si/No) Semanas

Eco de 20s (Si/No) Donde.

Normal (Si/No)

Tipo de Parto: Cesárea/Ventosa/Eutócico.

Semanas de Gest

Fecha de nacimiento:

Nombre y NºH.Cª del R.N

Muerte intraútero (Si/No) Semanas

Vivo + de 4 semanas (Si/No)

Confirmación Postnatal

Descripción de otro tipo malformación no diagnosticada:

Observación:

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 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 sdme. 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/ña _____.

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 Down, que se presenta con mayor frecuencia en mujeres mayores de 38 años. Sin embargo, dos de cada tres niños con síndrome 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 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: PAPPa: 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: PAPPa: 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: PAPPa: 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

Anexo 7. Documento de consentimiento informado para técnica invasiva.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA AMNIOCENTESIS GENÉTICA

DOÑA.....
 (NOMBRE Y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE) DE AÑOS DE EDAD.
 CON DOMICILIO EN Y D.N.I
 DON
 (NOMBRE Y DOS APELLIDOS) DE.....AÑOS DE EDAD.
 CON DOMICILIO EN Y D.N.I. N°.....
 EN CALIDAD DE (REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR
 O ALLEGADO) DE..... (NOMBRE Y DOS
 APELLIDOS DE LA PACIENTE).

DECLARO:

QUE HE SOLICITADO DEL DOCTOR/A
 (NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL FACULTATIVO OBSTETRA
 QUE REALIZA LA PUNCIÓN) Y DOCTOR/A (NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL
 FACULTATIVO GENETISTA) la realización de una AMNIOCENTESIS para la investigación cromosómica de mi hijo aún
 no nacido y que se me ha explicado y he comprendido y aceptado que:

1. Se trata de una técnica invasiva que supone la introducción de una aguja a través de las paredes abdominal y uterina de
 la madre en la cavidad amniótica, extrayendo líquido amniótico de donde se obtienen las células fetales necesarias para
 efectuar el análisis cromosómico.

2. Que aunque la amniocentesis transabdominal es una técnica segura, existe riesgo de aborto en aproximadamente el 1
 % de los casos. Asimismo he sido advertida e informada de otros posibles riesgos, como punción fetal, punción del cordón,
 rotura de la bolsa de las aguas, infección, parto pretérmino. y hemorragia materna.

Por mi situación actual, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones como.....

3. Que la técnica puede fracasar por no conseguir la extracción del líquido amniótico o por problemas de laboratorio que
 impiden la emisión de un diagnóstico completo.

4. Que la exploración sólo nos informará de posibles anomalías cromosómicas, y no de defectos congénitos de otra
 naturaleza, y que, por tanto, el resultado normal de un estudio genético no garantiza que el niño nacerá sin defectos o
 retraso mental.

5. Que igualmente me han sido explicados y he comprendido los cuidados, y tratamiento en su caso, que he de seguir tras
 la exploración y me comprometo a observar.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo. y el facultativo que me ha
 atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado. -

-También comprendo

Por ello. manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del
 tratamiento.

y en tales condiciones

CONSIENTO en que se me realice una AMNIOCENTESIS GENÉTICA.

EN
 Fdo. EL MÉDICO.

(LUGAR y FECHA).
 Fdo. LA PACIENTE.

REVOCACIÓN

En.....(LUGAR y FECHA).
 Fdo. EL MÉDICO. Fdo. LA PACIENTE,

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 356.318 habitantes (datos del Censo Municipal del año 2006), con un número de ingresos hospitalarios en embarazo, parto y puerperio superior a 5.000 pacientes y una media de 3.500 partos anuales.

En el presente trabajo hemos analizado los datos correspondientes a las gestantes con cribado de cromosomopatías realizados durante el periodo de tiempo comprendido entre Julio del año 2005 y Febrero del año 2008 (gestantes con partos hasta Septiembre de 2008). Durante este tiempo se han producido un total de 12.478 gestaciones con 12.668 neonatos. De los recién nacidos, 46 son muertes prenatales. En la **tabla 33** se exponen los datos globales referentes a las gestaciones acontecidas en este periodo de tiempo en nuestro centro hospitalario.

Tabla 33. Gestaciones acontecidas entre Julio del año 2005 y Septiembre del año 2008 en nuestro centro hospitalario.

| | 2005 (Julio a Diciembre) | 2006 | 2007 | 2008 (Enero a Septiembre) | TOTAL |
|--------------------------|--------------------------|------|------|---------------------------|--------------|
| TOTAL GESTACIONES | 1891 | 3761 | 3813 | 3013 | 12478 |
| GEMELARES | 50 | 71 | 84 | 62 | 267 |
| IVES | 14 | 22 | 25 | 17 | 78 |
| TOTAL PARTOS | 1877 | 3739 | 3788 | 2996 | 12400 |
| RNV | 1921 | 3796 | 3856 | 3049 | 12622 |
| RNM | 6 | 14 | 16 | 10 | 46 |
| TOTAL RN | 1927 | 3810 | 3872 | 3059 | 12668 |
| RNV+RNM+IVES | 1941 | 3832 | 3897 | 3076 | 12746 |

De las 12.478 gestaciones ocurridas, 12.211 (97,86%) han sido gestaciones únicas y 267 (2,14%) han sido gestaciones múltiples. En cuanto a la vía de finalización del parto, el 55,6% se realizó de forma eutócica, el 23,9% fue vaginal operatorio y el porcentaje de cesáreas fue de 20,5% (45,8% fueron cesáreas intraparto, siendo el motivo más frecuente la sospecha de pérdida de bienestar fetal, y el 54,19% fueron electivas, siendo la causa más frecuente la presentación fetal en pelviana).

La edad media de las gestantes ha sido de 29 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 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 nacido 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 1.000 gr.

5.2. PREVALENCIA DE DEFECTOS CONGÉNITOS. DETECCIÓN DE MALFORMACIONES ESTRUCTURALES

Del total de 12.478 gestaciones, 282 (2,26%) presentaban algún tipo de defecto congénito (malformación estructural y/o cromosomopatía). Si tenemos en cuenta el número total de fetos (n= 12.746), la prevalencia es de 2,21% para el mismo número de casos. Hubo 78 casos de IVEs (47 por malformación estructural y 31 por cromosomopatías).

El total de recién nacidos fue de 12.668 y la prevalencia de defectos congénitos en este grupo es del 1,6% (204 casos).

Se han contabilizado 35 casos de cromosomopatías (6 de ellas con algún tipo de malformación estructural) lo que supone que el 12,41% de los defectos congénitos lo compone el grupo de cromosomopatías.

La prevalencia de malformación estructural es de 1,98% (247 casos). Como ya hemos comentado, del número total de IVEs durante este período (78), 47 han sido por malformación estructural, lo que supone un 59,5% de las mismas. Teniendo esto en cuenta, la prevalencia de las malformaciones estructurales en el total de recién nacidos es de 1,57% (200 casos). Si tenemos en cuenta el número total de fetos (n: 12668), la prevalencia es del 1,95% para el mismo número de casos.

Durante este periodo, del total de 12.478 gestaciones, en el 0,47% 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.

Un dato importante es conocer el número de malformaciones estructurales que hemos diagnosticado prenatalmente, es decir, la sensibilidad de la ecografía para la detección de defectos congénitos. En la **tabla 34** 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).

En la **tabla 35** se muestra la prevalencia de malformaciones estructurales, diagnosticadas y no diagnosticadas ecográficamente, por sistema anatómico, en los tres periodos de tiempo analizados. Se detectan un total de 247 malformaciones estructurales, de las cuáles las cardiopatías son las más frecuentemente diagnosticadas (28,34%), seguidas de las malformaciones renales (25,91%) y del Sistema Nervioso Central (15,78%).

En la **tabla 36** podemos observar la tasa de diagnóstico ecográfico por sistema malformativo y la de malformaciones estructurales mayores (M>) y menores (M<) existentes en cada uno de los sistemas en los tres periodos de tiempo analizados.

Tabla 34. Sensibilidad, tasa de falsos negativos y tasa de falsos positivos de la ecografía para la detección de malformaciones estructurales.

| | TASA V+ (total fetos afectos) | TASA F- (total fetos afectos) | FALSOS+ (total población sana) |
|--|--|--|---|
| 2005 (Julio a Diciembre) | 32 (86,48%) | 5 (13,51%) | 5 (0,26%) |
| 2006 | 71 (77,17%) | 21 (22,82%) | 4 (0,10%) |
| 2007-2008 (Enero y Febrero) | 86 (79,62%) | 22 (20,37%) | 3(0,04%) |
| TOTAL | 189 (79,74%) | 48 (20,25%) | 12 (0,13%) |

Tabla 35. Malformaciones estructurales según sistema anatómico.

| SISTEMA ANATOMICO | 2005 | | 2006 | | 2007-Feb2008 | | TOTAL N (%) |
|------------------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| | D ^{as} | No D ^{as} | D ^{as} | No D ^{as} | D ^{as} | No D ^{as} | |
| SNC | 6 | 0 | 15 | 3 | 12 | 3 | 39 (15,78%) |
| Acráneo | 2 | - | 3 | - | 2 | - | 7 |
| Hidrocefalia | 0 | - | 2 | - | 2 | 1 | 5 |
| E. bífida | 1 | - | 3 | - | 4 | - | 8 |
| Def. fosa posterior | 2 | - | 6 | - | 3 | - | 11 |
| Microcefalia | - | - | - | 2 | - | 1 | 3 |
| Otras | 1 | - | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 |
| CORAZON Y GRANDES VASOS | 10 | 4 | 11 | 15 | 16 | 14 | 70 (28,34%) |
| CIV | 2 | - | 1 | 11 | 3 | 9 | 26 |
| CIA | - | 1 | - | 1 | - | 3 | 5 |
| T. Fallot | 1 | 1 | 1 | - | 1 | - | 4 |
| Transposición GV | - | - | 1 | - | - | - | 1 |
| Truncus | - | - | - | - | 3 | - | 3 |
| Canal AV | 1 | - | 1 | 1 | 3 | - | 6 |
| Hipoplasia cavidad | 1 | - | 1 | - | 4 | - | 6 |
| Coartación aorta | 1 | - | 1 | - | 1 | - | 3 |
| Cardiopatía compleja | 2 | - | 2 | - | - | - | 4 |
| Otras | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 12 |
| TRACTO URINARIO | 7 | 0 | 28 | 0 | 29 | 0 | 64 (25,91%) |
| Agnesia renal uni/bi | 2 | - | 3 | - | 7 | - | 12 |
| Displasia renal uni/bi | - | - | 6 | - | 5 | - | 11 |
| Hidronefrosis | 5 | - | 11 | - | 10 | - | 26 |
| Megavejiga | - | - | 4 | - | 3 | - | 4 |
| Otras | - | - | 4 | - | 4 | - | 8 |
| SISTEMA DIGESTIVO | 1 | 1 | 2 | 1 | 5 | 3 | 13 (5,26%) |
| Obstrucción | 1 | - | - | - | 2 | 1 | 4 |
| Atresia duodenal | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Atresia esófago | - | - | 2 | - | - | 1 | 3 |
| Atresia biliar | - | 1 | - | - | - | - | 1 |
| Imperforación anal | - | - | - | 1 | 1 | 1 | 3 |
| Otras | - | - | - | - | 2 | - | 2 |
| SISTEMA M-E | 7 | 0 | 9 | 0 | 20 | 2 | 38 (15,38%) |
| Deformidad miembros | 2 | - | - | - | 5 | 2 | 9 |
| Reducción miembros | - | - | 3 | - | 3 | - | 6 |
| Hernia diafragmática | 2 | - | 1 | - | 4 | - | 7 |
| Onfalocele | - | - | 2 | - | 2 | - | 4 |
| Gastrosquisis | - | - | 1 | - | 2 | - | 3 |
| H. umbilical | - | - | 1 | - | - | - | 1 |
| Displasia OM | 2 | - | - | - | 2 | - | 4 |
| Otras | 1 | - | 1 | - | 2 | - | 4 |
| SISTEMA RESPIRATORIO | 3 | 0 | 4 | 0 | 1 | 0 | 8 (3,24%) |
| Pulmón quístico | 3 | - | 3 | - | 1 | - | 7 |
| Quiste braquial | - | - | 1 | - | - | - | 1 |
| CARA Y CUELLO | 1 | 0 | 7 | 2 | 2 | 0 | 12 (4,86%) |
| Labio leporino +/- FP | 1 | - | 4 | 2 | 1 | - | 8 |
| Otras | - | - | 3 | - | 1 | - | 4 |
| GENITAL | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 3 (1,21%) |
| Quiste ovario | - | - | 2 | - | 1 | - | 3 |
| TOTAL | 35 | 5 | 78 | 21 | 86 | 22 | 247 (100%) |

Tabla 36. Tasa de diagnóstico ecográfico por sistema malformativo, malformación mayor y menor, en los tres periodos de tiempo analizados.

| SISTEMA MALFORMATIVO | | 2005 N (%) | 2006 N (%) | 2007-2008 N (%) | TOTAL N (%) |
|-------------------------|--------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| SNC | M> | 5 (100%) | 8 (100%) | 9 (88,89%) | 22 (95,45%) |
| | M< | 1 (100%) | 7 (70%) | 6(83,33%) | 14 (92,86%) |
| | TOTAL | 6 (100%) | 15 (83,3%) | 15 (80%) | 36 (87,76%) |
| CORAZON Y GV | M> | 6 (85,71%) | 8 (88,88%) | 7 (100%) | 21 (91,53%) |
| | M< | 4 (57,14%) | 3 (17,64%) | 23(39,13%) | 30 (37,97%) |
| | TOTAL | 10 (71,42%) | 11 (42,3%) | 30 (53,33%) | 51 (55,68%) |
| TRACTO URINARIO | M> | 1 (100%) | 9 (100%) | 15(100%) | 25 (100%) |
| | M< | 6 (100%) | 19 (100%) | 14 (100%) | 39 (100%) |
| | TOTAL | 7 (100%) | 28 (100%) | 29 (100%) | 64 (100%) |
| SISTEMA DIGESTIVO | M> | 1 (100%) | 0 | 1 (0%) | 2 (50%) |
| | M< | 0 (0%) | 2 (66,66%) | 7 (71,42%) | 9 (46%) |
| | TOTAL | 1 (50%) | 2 (66,6%) | 8 (62,5%) | 11 (59,7%) |
| SISTEMA M-E | M> | 5 (100%) | 5 (100%) | 11 (100%) | 21 (100%) |
| | M< | 2 (100%) | 4 (100%) | 11 (81,1%) | 17 (93,94%) |
| | TOTAL | 7 (100%) | 9 (100%) | 22 (90,9%) | 38 (96,6%) |
| SISTEMA RESPIRATORIO | M> | 3 (100%) | 3 (100%) | 1 (100%) | 7 (100%) |
| | M< | 0 | 1(100%) | 0 | 1 (100%) |
| | TOTAL | 3 (100%) | 4 (100%) | 1 (100%) | 8 (100%) |
| CARA Y CUELLO | M> | 0 | 4 (80%) | 1 (100%) | 5 (90%) |
| | M< | 1 (100%) | 3 (75%) | 1 (100%) | 5 (83,33%) |
| | TOTAL | 1 (100%) | 7 (77,7%) | 1 (100%) | 10 (81,81%) |
| GENITAL | M> | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | M< | 0 | 2 (100%) | 1 (100%) | 3 (100%) |
| | TOTAL | 0 | 2 (100%) | 1 (100%) | 3 (100%) |

5.3. PREVALENCIA DE CROMOSOMOPATÍAS. TC DEL PRIMER TRIMESTRE

Durante el periodo de nuestro estudio, la prevalencia de cromosomopatías en nuestra población gestante es de 0,28% (35 casos en total). Si tenemos en cuenta que el 88,57% de estos casos son gestaciones interrumpidas, la prevalencia de cromosomopatías en recién nacidos es de un 0,03%. La cromosomopatía más frecuente es la Trisomía 21, que supone un 80% del total de las mismas (28 casos en total).

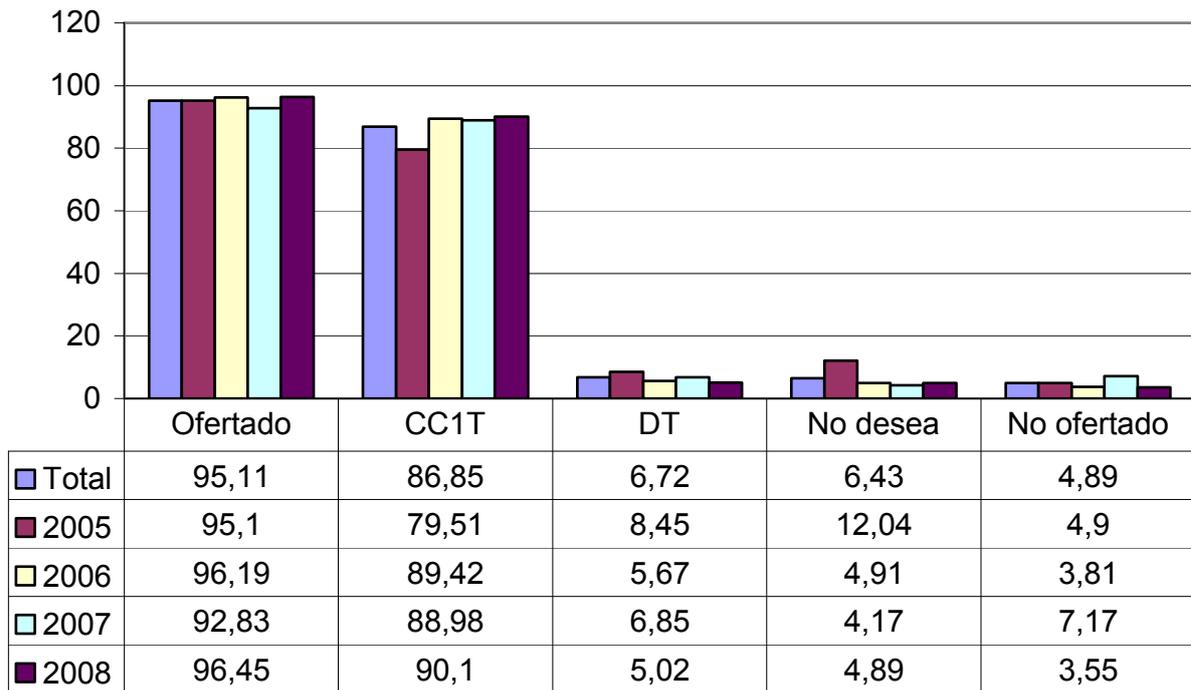
El periodo de prueba previo a la implantación del cribado de cromosomopatías va de Enero a Junio del 2005. En este semestre se realizaron 619 cribados combinados del 1 trimestre (CC1T), con una tasa de F+ del 11.92% y sin ningún caso de Síndrome de Down, ni diagnosticado prenatalmente ni al nacimiento.

En el periodo de estudio, se ha ofertado el cribado de cromosomopatías a 12.035 gestantes, es decir, el 95,11% de la población; y no ha sido ofrecido al 4,89% restante. Del total de la población cribada, se ha realizado un TC1T en el 86,85% de los casos (10.452 pacientes) y un cribado bioquímico del 2T o doble test (DT) en el 6,72% (808 casos). El 6,43% de las gestantes (773 casos) han revocado el consentimiento informado para la realización del cribado de cromosomopatías (**Tabla 37**).

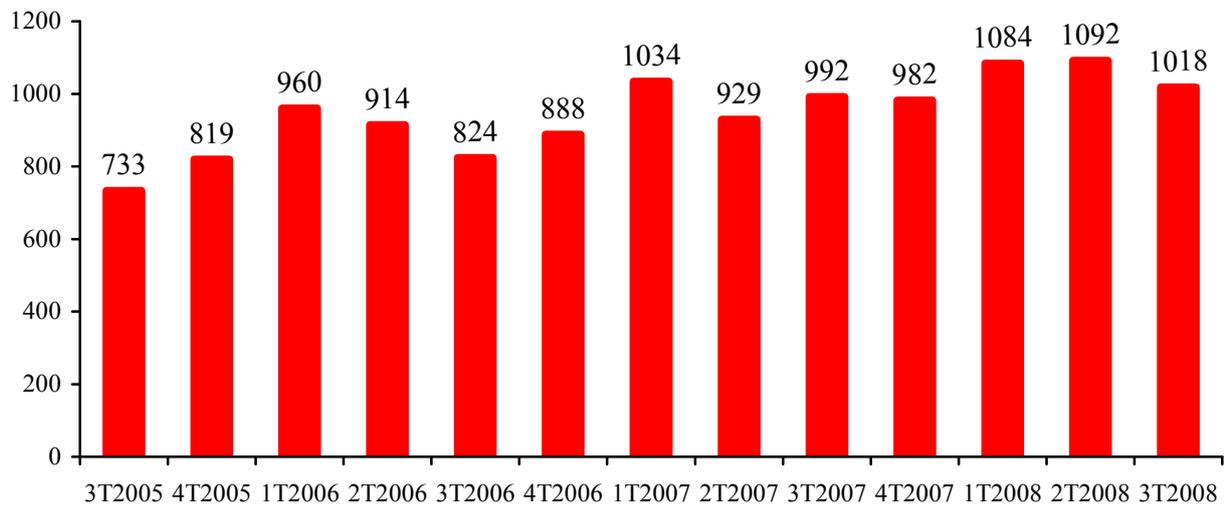
La evolución del número de CC1T por meses ha ido aumentando hasta enero del 2006 con una media de 800 cribados por mes. En la siguiente gráfica se reflejan los cribados realizados por año (**Gráfica 12**).

El CC1T se realiza de forma consecutiva con una edad gestacional media en la extracción bioquímica a las 9 semanas y en la valoración de la translucencia nuchal (TN) a las 12 semanas con un CRL de 52 mm. En un 1,8% 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 0.87 MoM sobre la media que aporta el programa Prisca (**gráfica 13**).

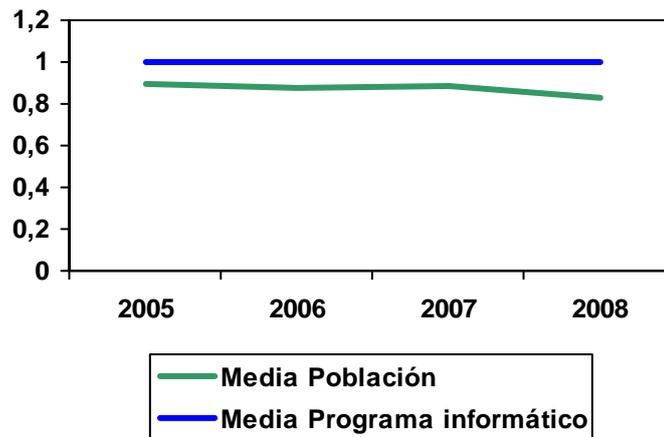
Tabla 37. Tasa de Cobertura del Cribado de Cromosomopatías en %.



Gráfica 12. Número de Cribado Combinado del 1 Trimestre por trimestre.

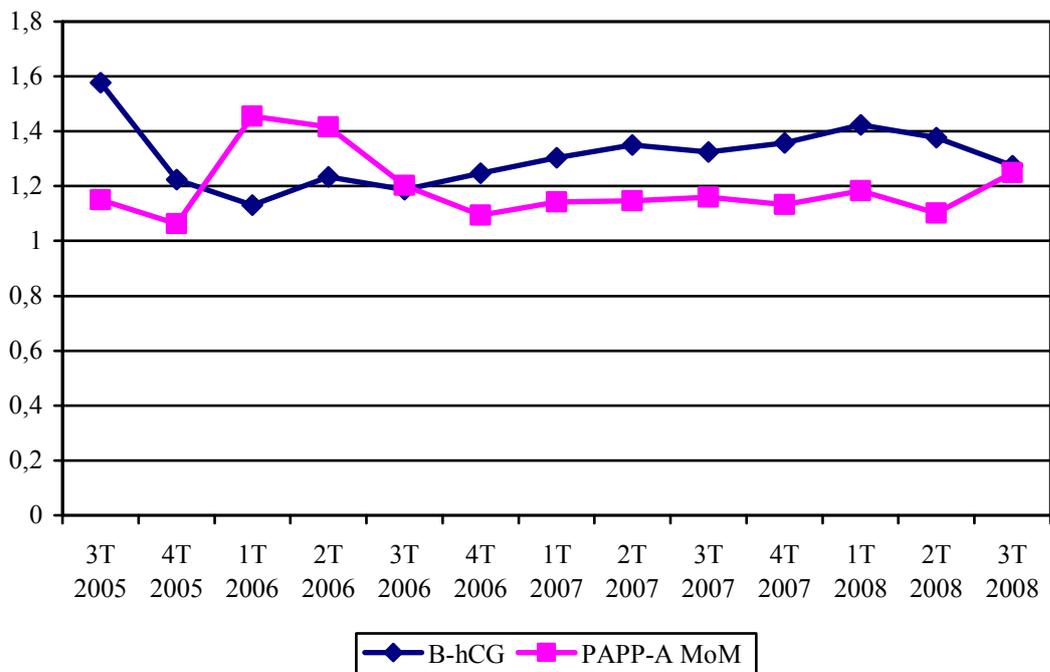


Gráfica 13. Media (MoM) de la TN durante el período de estudio.

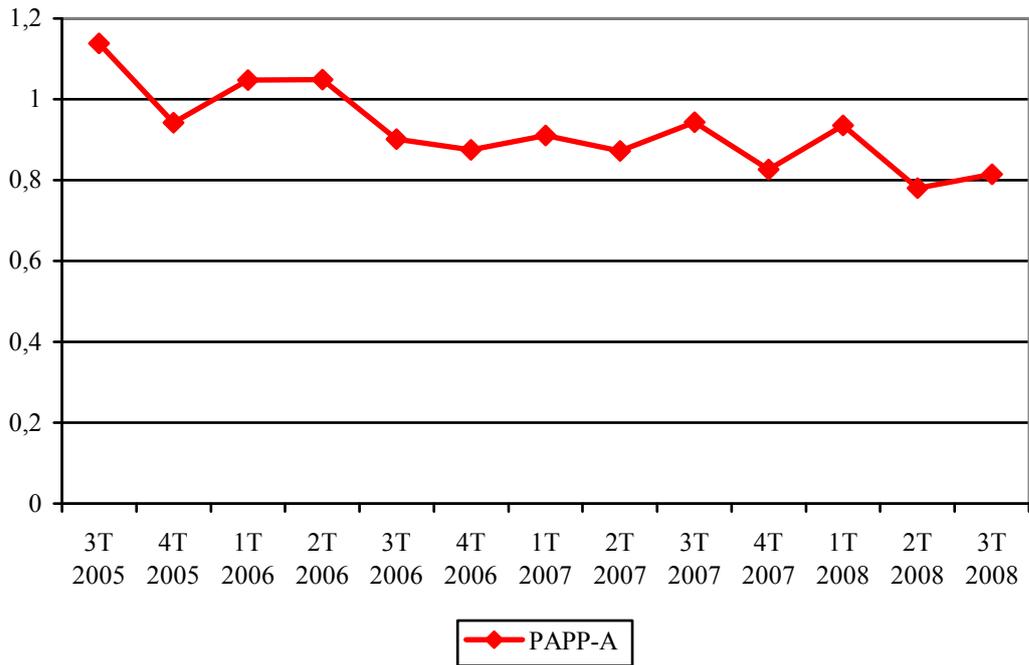


En cuanto a los valores de los marcadores bioquímicos, en las siguientes gráficas se ven reflejadas las medias de la fracción β -hCG y las de la PAPP-A corregidas a sus MoM (**gráfica 14**), las medias sin corregir (**gráfica 15 y 16**) en los distintos trimestres del periodo de estudio, y las curvas de regresión de las medianas de ambos marcadores bioquímicos (**gráfica 17 y 18**)

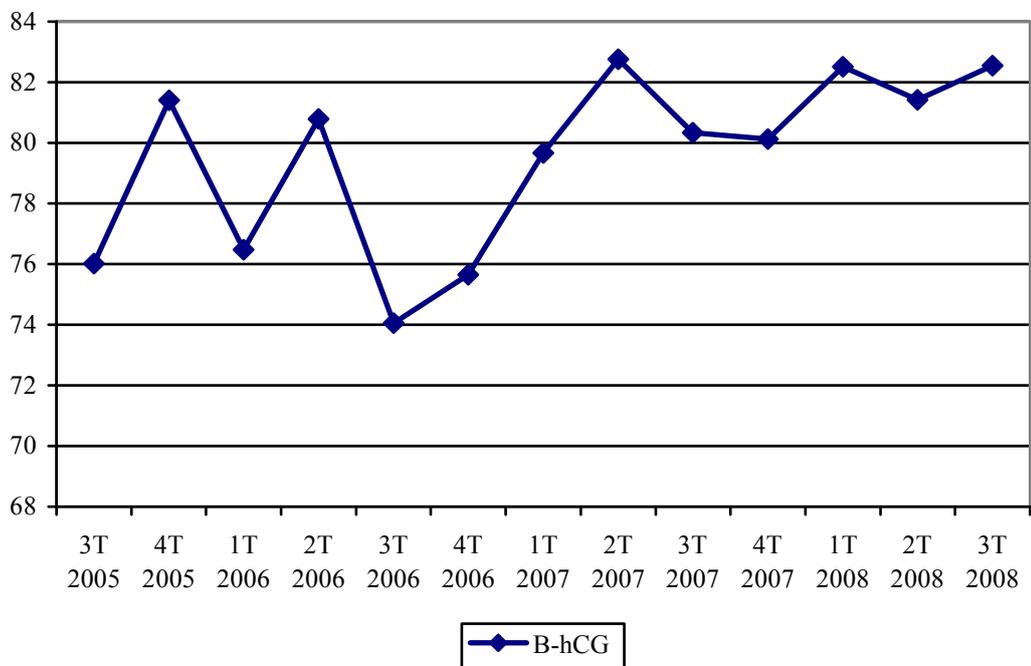
Gráfica 14. Medias de la fracción β -hCG y de la PAPP-A corregidas a MoM.



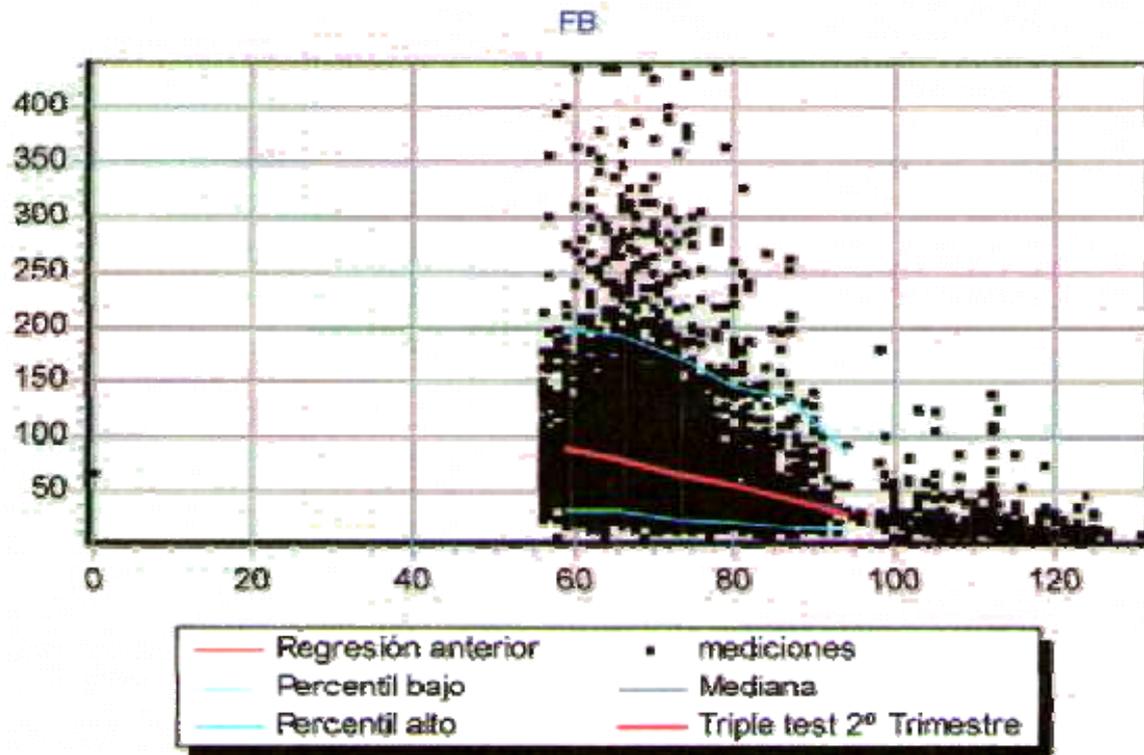
Gráfica 15. Medias de la PAPP-A.



Gráfica 16. Medias de la fracción β -hCG.

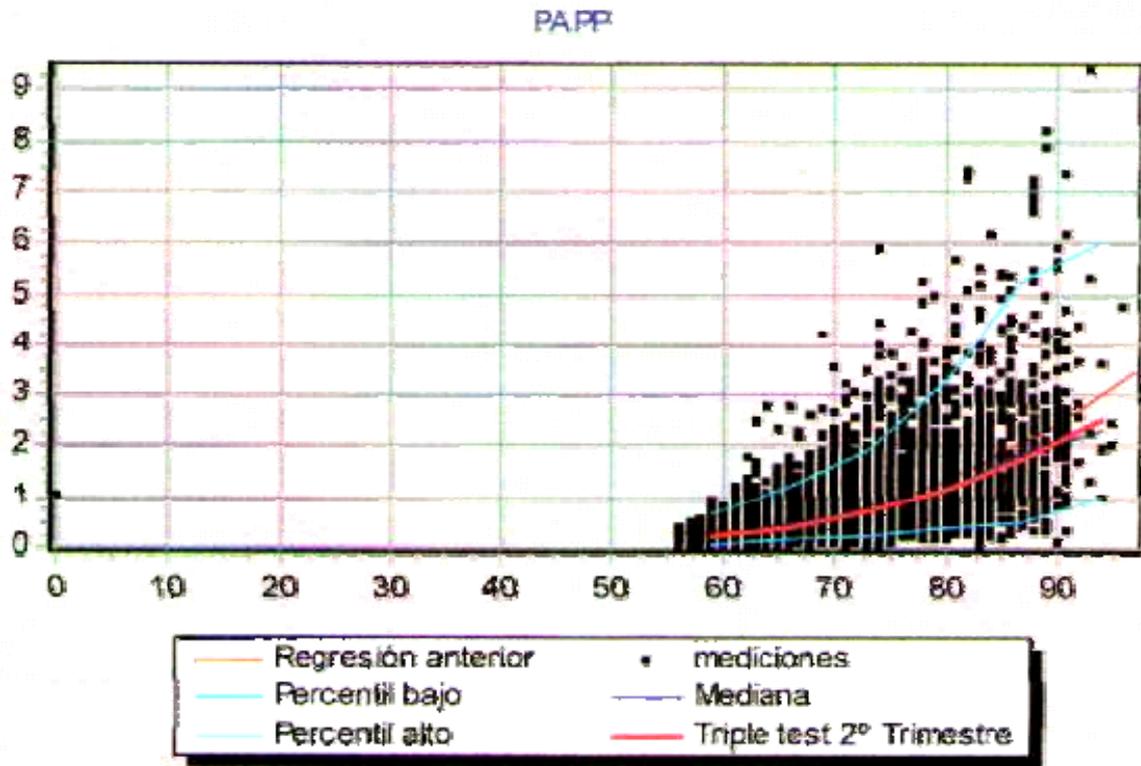


Gráfica 17. Curva de regresión de las medianas de la fracción β -hCG.



| 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 18. Curva de regresión de las medianas de la PAPP-A.

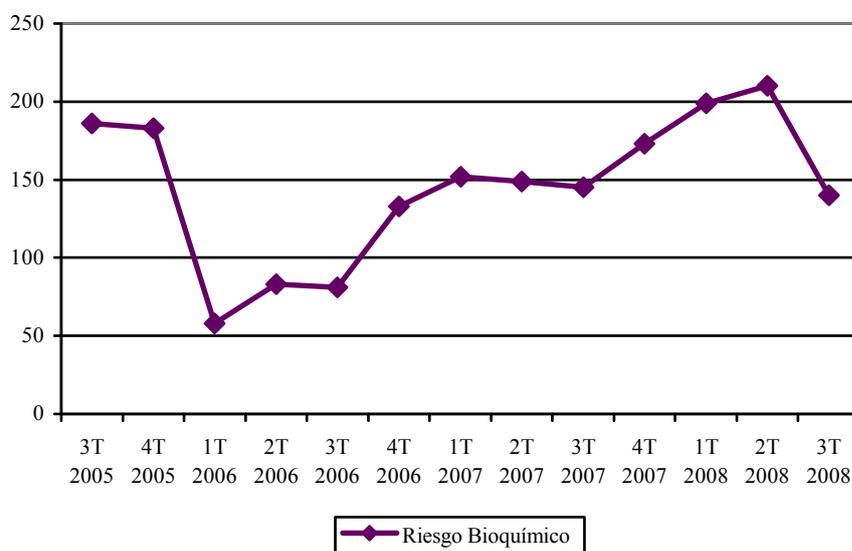


| SEMANA | REGRESION | 5% | MEDIANA | 95% | # | MoM |
|--------|-----------|------|---------|------|------|------|
| 8 | 0,24 | 0,07 | 0,21 | 0,66 | 660 | 1,12 |
| 9 | 0,40 | 0,15 | 0,42 | 1,19 | 1947 | 0,94 |
| 10 | 0,71 | 0,24 | 0,69 | 1,92 | 1814 | 1,02 |
| 11 | 1,16 | 0,39 | 1,13 | 3,29 | 778 | 1,03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

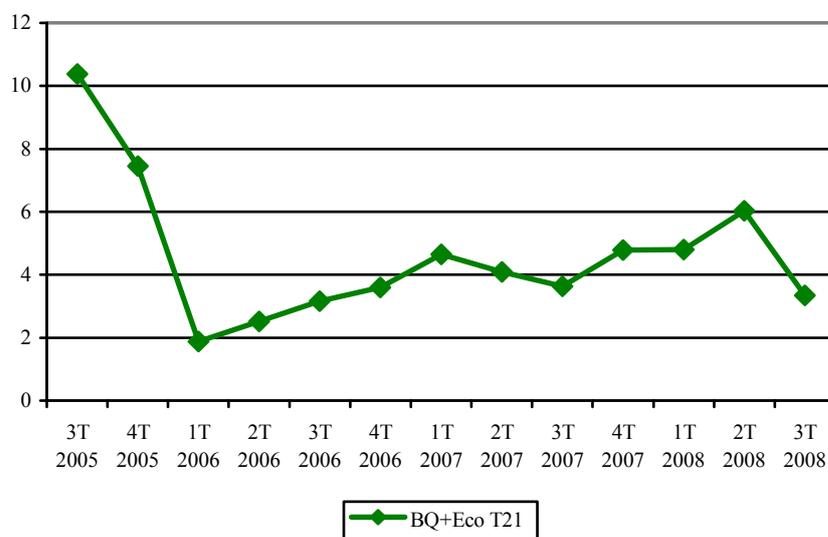
Teniendo en cuenta sólo el valor del cribado Bioquímico, los resultados positivos del mismo para la trisomía 21 han tenido la siguiente distribución por trimestres (**gráfica 19**).

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 20**.

Gráfica 19. Distribución por trimestres de los resultados positivos del cribado bioquímico para trisomía 21.

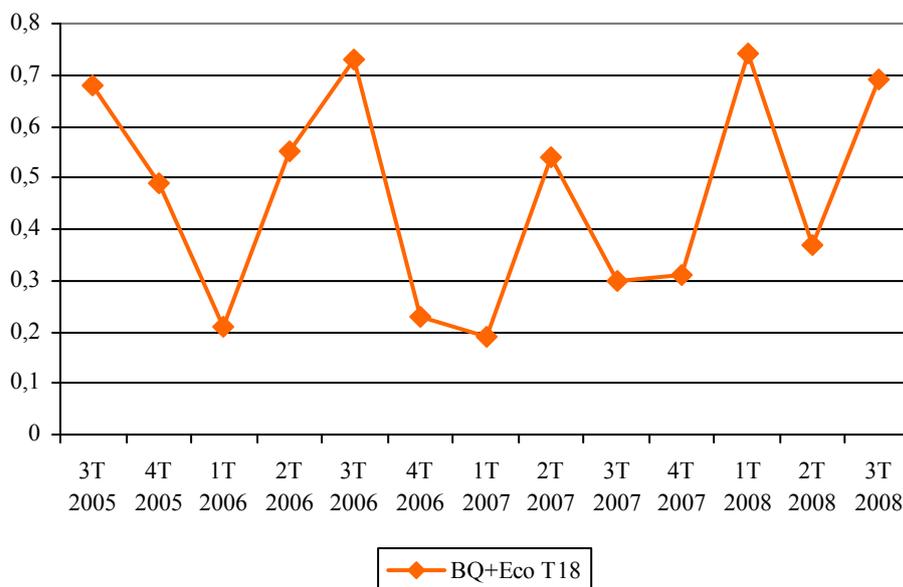


Gráfica 20. Distribución por trimestres de los resultados positivos de la combinación de los datos ecográficos con los bioquímicos para la trisomía 21 (%).



Para la trisomía 18, los resultados positivos combinando datos ecográficos y bioquímicos tienen la distribución por trimestres que se representa en la **gráfica 21**.

Gráfica 21. Distribución por trimestres de los resultados positivos de la combinación de los datos ecográficos con los bioquímicos para la trisomía 18 (%).

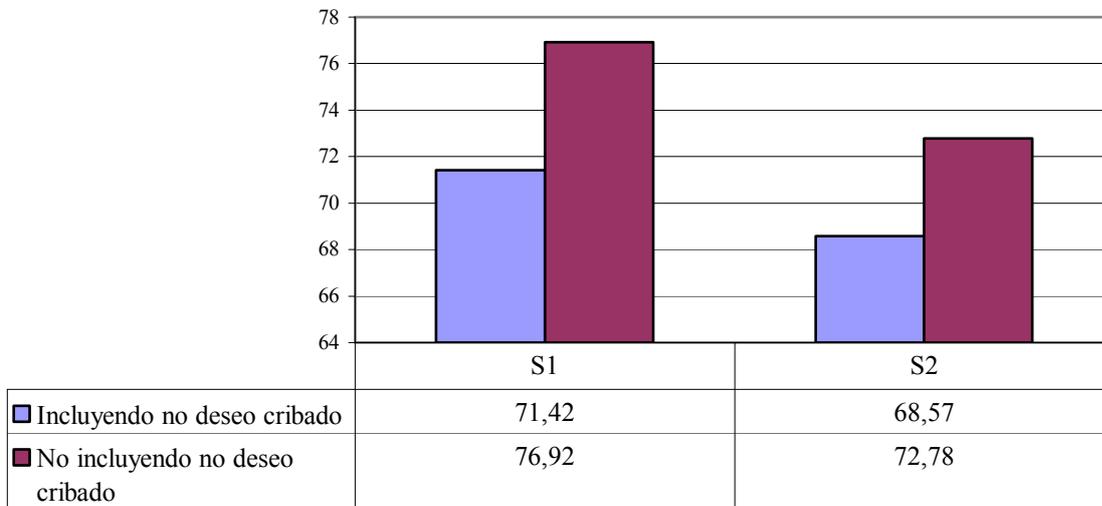


Durante el periodo de estudio se han observado 35 cromosomopatías de las cuales se han diagnosticado prenatalmente 31 casos.

Para el test combinado para trisomía 21, se ha obtenido una sensibilidad del 76,92% y para todas las cromosomopatías de 72,78%. Si se incluyen 2 casos de cromosomopatías (T21) que se dieron en gestantes que no desearon cribado, la tasa de diagnóstico para el Síndrome de Down es del 71,42% y para todas las cromosomopatías igualmente 68,57%.

En la **gráfica 22** se resumen las tasas de diagnóstico del Test Combinado de Primer Trimestre, para trisomía 21 y cromosomopatías en general.

Grafica 22. Resumen de las tasas de diagnóstico de TC1T para trisomía 21 y cromosopatías en general.



S 1: Sensibilidad para Tri21 (%) teniendo sólo en cuenta el TC1T

S 2: Sensibilidad para el total de las cromosopatías (%) teniendo en cuenta sólo el TC1T

En las **tablas 38 y 39** se describen los casos de cromosopatías diagnosticadas y no diagnosticadas y en las **tablas 40 y 41** se detallan los datos del cribado de las mismas.

Tabla 38. Casos de cromosopatías diagnosticados. Resumen.

| Nº | Edad | Motivo de T. Invasiva | TN (mm) | Cariotipo |
|----|------|--|---------|-----------|
| 1 | 33 | CC1T (1/50) | 5 | 45XO |
| 2 | 41 | CC1T (1/50) | 3,5 | 47XXT21 |
| 3 | 38 | CC1T (1/131) | 1 | 47XYT21 |
| 4 | 33 | CC1T (1/50) | 1,1 | 47XXT21 |
| 5 | 30 | CC1T (1/50) | 8 | 45XO |
| 6 | 32 | CC1T (1/142) | 1,2 | 47XXT21 |
| 7 | 32 | Eco (Polimalformado) | 4,5 | 47XXT18 |
| 8 | 28 | CC1T (1/50 para T18) | 3 | 47XYT18 |
| 9 | 39 | CC1T(1/113) | 2,6 | 47XYT21 |
| 10 | 27 | CC1T(1/50) | 4,4 | 47XYT21 |
| 11 | 30 | Eco (Polimalformado) CC1T (1/4354) | 1,2 | 69XXX |
| 12 | 19 | CC1T(1/224) | 2,5 | 47XYT21 |
| 13 | 39 | CC1T(1/50 para T18) | 2,6 | 47XYT18 |
| 14 | 42 | Eco (Canal Av) CC1T(1/362) | 1,5 | 47XYT21 |
| 15 | 37 | CC1T(1/50) | 3,1 | 47XXT21 |
| 16 | 33 | CC1T(1/109) | 2 | 47XXT21 |
| 17 | 33 | CC1T(1/50) | 3,3 | 47XXT21 |
| 18 | 39 | CC1T(1/50) | 6 | 47XXT21 |
| 19 | 19 | CC1T(1/50) | 3 | 47XYT21 |
| 20 | 35 | CC1T(1/50) | 1,6 | 47XYT21 |
| 21 | 43 | CC1T(1/50) | 2,6 | 47XYT21 |
| 22 | 17 | CC1T (1/50) | 3,5 | 47XXT21 |
| 23 | 41 | CC1T (1/50) Canal AV | 2,0 | 47XXT21 |
| 24 | 24 | DT (1/318) Hipoplasia Vizq + D Walker | | 47XXT13 |
| 25 | 37 | CC1T (1/2405) Ventriculomegalia Cerebral + CIV | 0,8 | 47XYT21 |
| 26 | 30 | CC1T (1/347) Intestino Hiperecogénico + DUCTUS-HN PATOLOGICO | 1,30 | 47XYT21 |
| 27 | 35 | CC1T (1/50) | 3,2 | 47XYT21 |
| 28 | 35 | CC1T (1/50) | 1,1 | 47XXT21 |
| 29 | 36 | CC1T (1/50) | 2,2 | 47XYT21 |
| 30 | 36 | CC1T (1/50) | 2,7 | 47XXT21 |
| 31 | 32 | CC1T (1/2001) Canal AV | 0,8 | 47XXT21 |

Tabla 39. Casos de cromosopatías no diagnosticados. Resumen.

| Nº | Edad | Cribado de Cromosopatías | TN | Cariotipo | Evolución | Observación |
|----|------|----------------------------------|--------|-----------|------------------|----------------------------------|
| 1 | 31 | CC1T (1/522) Bioquímico 1/237 | 1,6 mm | 47XXT21 | Normal a 6 meses | Ecocardio postnatal: CIA tipo O1 |
| 2 | 45 | No desea | 1.1 mm | 47XYT21 | Normal a 6 meses | - |
| 3 | 34 | CC1T (1/788) Bioquímico 1/134 | 1,3 mm | 47XYT21 | Normal a 6 meses | Ecocardio postnatal: CIA |
| 4 | 32 | No desea | 1,4 mm | 47XYT21 | Normal a 6 meses | Gestación lograda por FIV |

Tabla 40. Casos de cromosopatías diagnosticados. Datos del Cribado.

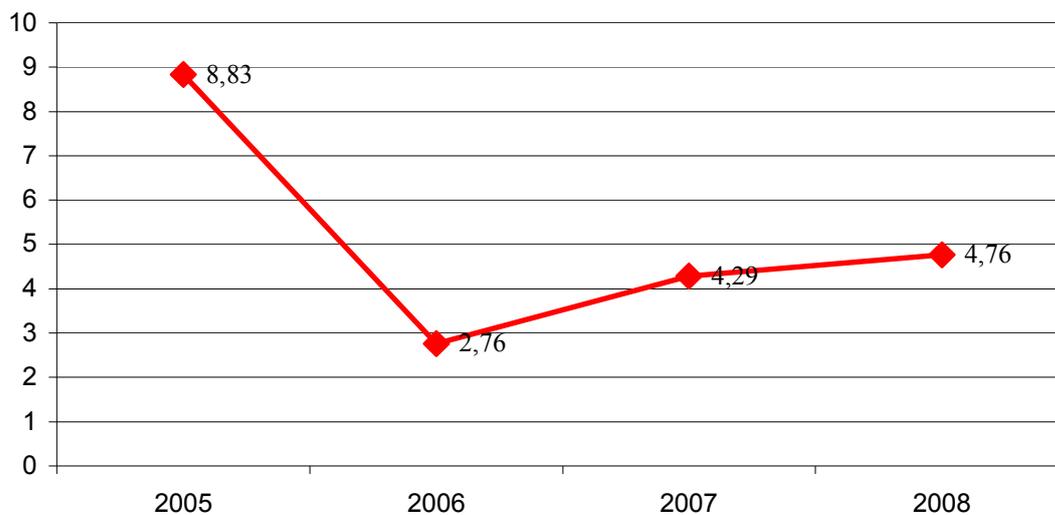
| Nº | Edad (años) | Riesgo o Edad (1:) | B-hCG (MoM) | PAPP-A (MoM) | Riesgo o Bioq. (1:) | CRL (mm) | TN (mm) | Riesgo CCT(1:) | Cariotipo | Seguimiento |
|----|-------------|--------------------|-------------|--------------|---------------------|----------|---------|---------------------|-----------|-------------|
| 1 | 33 | 563 | 0.56 | 0.32 | 618 | 48 | 5.1 | 50 | 45XO | IVE |
| 2 | 41 | 48 | 4.39 | 0.41 | 50 | 55 | 3.5 | 50 | 47XXT21 | IVE |
| 3 | 38 | 97 | 1.61 | 0.39 | 50 | 72 | 1.0 | 131 | 47XYT21 | IVE |
| 4 | 33 | 326 | 2.99 | 0.18 | 50 | 51 | 1.1 | 50 | 47XYT21 | IVE |
| 5 | 30 | 476 | 1.54 | 0.90 | 855 | 70 | 8.0 | 50 | 45XO | IVE |
| 6 | 32 | 412 | 1.27 | 0.13 | 50 | 58 | 1.2 | 142 | 47XXT21 | IVE |
| 7 | 32 | 412 | 0.30 | 0.66 | 50 | 45 | 4.3 | 50(T21) 50(T18) | 47XXT18 | IVE |
| 8 | 28 | 685 | 0.29 | 0.50 | 50 | 48 | 3.3 | 50(T21) 50(T18) | 47XYT18 | IVE |
| 9 | 39 | 75 | 0.24 | 0.38 | 380 | 56 | 2.6 | 113 | 47XYT21 | IVE |
| 10 | 27 | 679 | 1.06 | 0.30 | 168 | 62 | 4.4 | 50 | 47XYT21 | IVE |
| 11 | 30 | 510 | 1.09 | 0.60 | 794 | 57 | 1.0 | 4354 | 69XXX | IVE |
| 12 | 19 | 1099 | 1.77 | 0.46 | 272 | 63 | 2.4 | 214 | 47XYT21 | IVE |
| 13 | 39 | 75 | 0.33 | 0.74 | 1493 | 43 | 2.6 | 114(T21) 50(T18) | 47XYT18 | IVE |
| 14 | 42 | 39 | 0.95 | 0.65 | 99 | 53 | 1.5 | 362 | 47XYT21 | IVE |
| 15 | 37 | 143 | 2.02 | 0.57 | 50 | 69 | 3.1 | 50 | 47XXT21 | IVE |
| 16 | 33 | 335 | 5.44 | 0.89 | 50 | 62 | 1.9 | 109 | 47XXT21 | IVE |
| 17 | 33 | 376 | 1.21 | 0.36 | 115 | 59 | 3.3 | 50 | 47XXT21 | IVE |
| 18 | 39 | 86 | 1.43 | 1.12 | 295 | 67 | 6.0 | 50 | 47XXT21 | IVE |
| 19 | 19 | 1010 | 1.60 | 0.25 | 55 | 60 | 3.0 | 50 | 47XYT21 | IVE |
| 20 | 35 | 196 | 2.28 | 0.29 | 50 | 54 | 1.6 | 50 | 47XYT21 | IVE |
| 21 | 43 | 25 | 2.01 | 0.31 | 50 | 63 | 2.6 | 50 | 47XYT21 | IVE |
| 22 | 17 | 961 | 2.64 | 0.25 | 50 | 54 | 3.5 | 50 | 47XXT21 | IVE |
| 23 | 41 | 47 | 1.78 | 0.20 | 50 | 58 | 2.0 | 50 | 47XXT21 | IVE |
| 24 | 24 | 1108 | 4.38 | | 318 | | | | 47XYT13 | IVE |
| 25 | 37 | 136 | 1.69 | 1.41 | 489 | 45 | 0.8 | 2405 | 47XYT21 | IVE |
| 26 | 30 | 588 | 0.97 | 0.10 | 50 | 61 | 1.30 | 347 | 47XYT 21 | IVE |
| 27 | 35 | 240 | 4.80 | 0.25 | 50 | 62 | 3.2 | 50 | 47XYT21 | IVE |
| 28 | 35 | 205 | 1.84 | 0.21 | 50 | 53 | 1.1 | 50 | 47XXT21 | IVE |
| 29 | 36 | 176 | 1.28 | 0.35 | 50 | 47 | 2.2 | 50 | 47XYT21 | IVE |
| 30 | 36 | 194 | 2.95 | 0.52 | 50 | 75 | 2.70 | 50 | 47XXT21 | IVE |
| 31 | 32 | 387 | 1.29 | 0.55 | 332 | 65 | 0.80 | 2001 | 47XXT21 | IVE |

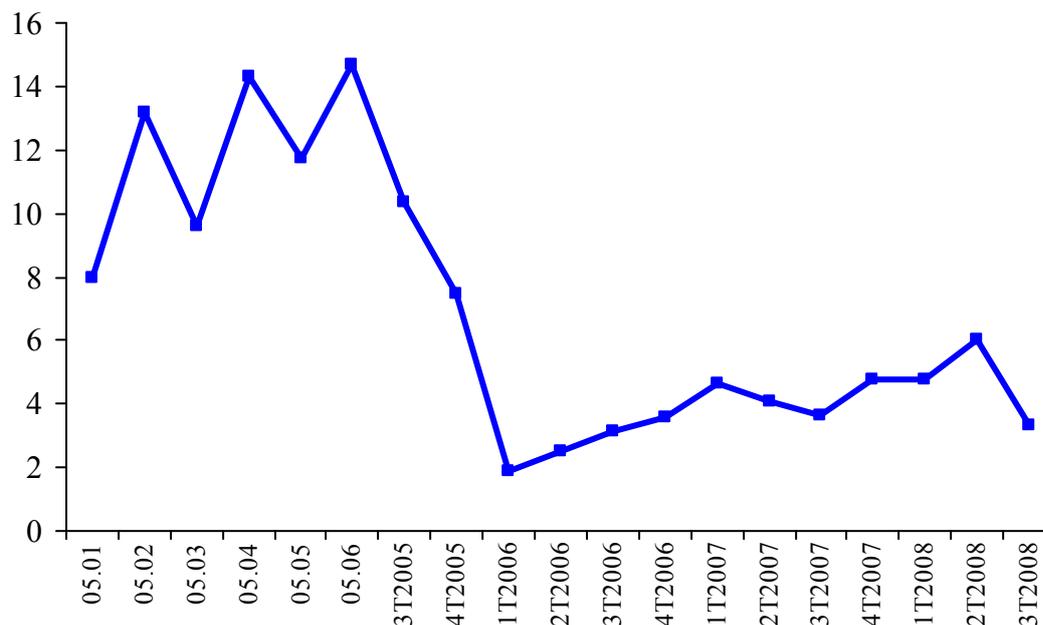
Tabla 41. Casos de cromosomopatías no diagnosticados. Datos del Cribado.

| Nº | Edad (años) | Riesg Edad (1:) | B-hCG (MoM) | PAPP-A (MoM) | Riesg Bioq. (1:) | CRL (mm) | TN (mm) | Riesg CCT (1:) | Cariotipo | Seguimiento |
|----|-------------|-----------------|-------------|--------------|------------------|----------|---------|----------------|-----------|------------------|
| 1 | 31 | 491 | 0.95 | 0.35 | 237 | 39 | 1.4 | 522 | 47XXT21 | Normal a 6 meses |
| 2 | 45 | 20 | | | | | | | 47XYT21 | Normal a 6 meses |
| 3 | 34 | 265 | 1.02 | 0.38 | 134 | 55 | 1.3 | 788 | 47XYT21 | Normal a 6 meses |
| 4 | 32 | 412 | | | | | | | 47XYT21 | Normal a 6 meses |

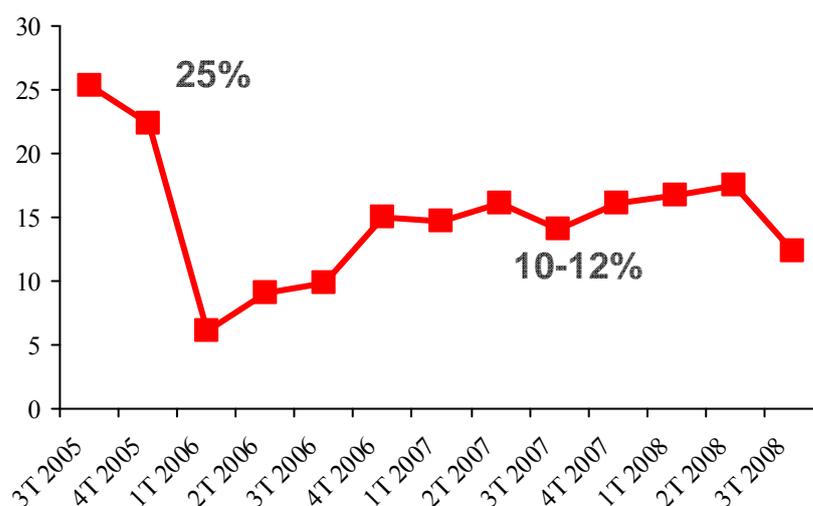
La tasa media de falsos positivos (F+) en el periodo de estudio es de 4.31. Desde Julio de 2005 hasta Diciembre del 2005 la tasa de F+ media fue del 8,83%, para pasar durante el 2006 a un 2.76%, en 2007 a un 4.29% y los primeros de 2008 a un 4,76 % (gráficas 23 y 24).

Gráfica 23. Evolución de las medias anuales de Tasa de F+.



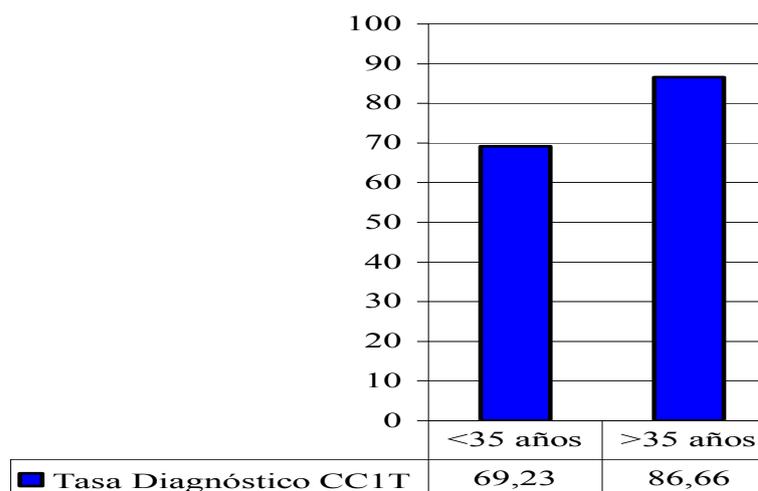
Gráfica 24. Evolución de la Tasa de F+ por trimestres.

El descenso de la tasa de F+ se debe al cambio de los parámetros bioquímicos del CC1T, pasando de una tasa de F+ bioquímico de un 25% a un 12%. Este cambio se produjo en enero del 2006, al aplicar las medianas de nuestras gestantes y retirar las aplicadas por el software del programa Prisca. **(Gráfica 25).**

Gráfica 25. Evolución de la Tasa de F+ del cribado bioquímico del TC1T por trimestres.

Si expresamos la tasa de sensibilidad del programa de cribado de cromosopatías por edad, se observa que la tasa de diagnóstico del TC1T en el grupo de mujeres de edad menor de 35 años es de un 69,23% para las cromosopatías cribadas, y en el grupo de gestantes mayores de 35 años la sensibilidad es de un 86,66%. (No incluimos las gestantes que no desearon cribado) (**Gráfica 26**).

Gráfica 26. Sensibilidad del TC1T por edad materna.



En la **tabla 42** se expresa la tasa de F+ del CC1T por edad materna, el número de casos por grupo de edad y el número de casos positivos del CC1T igualmente por edad.

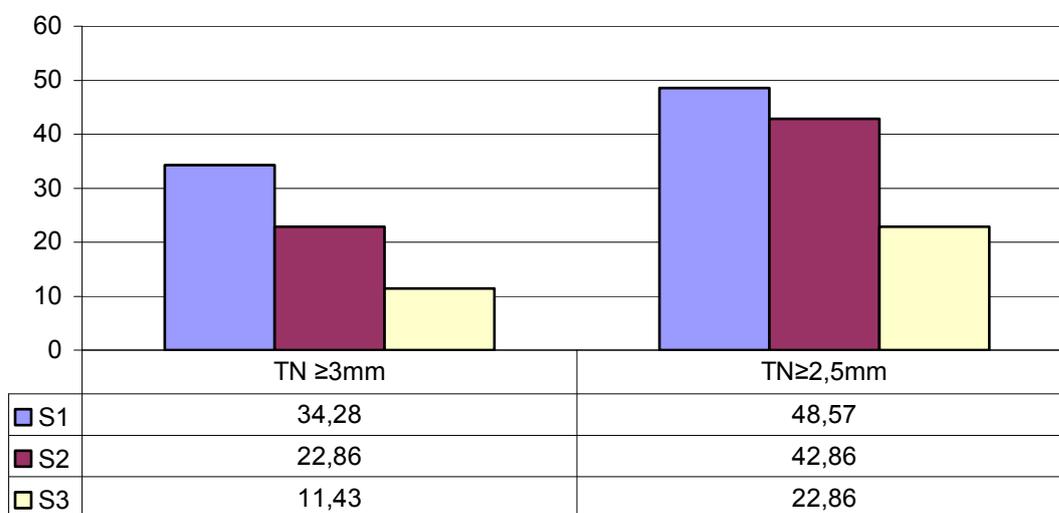
Tabla 42. F+ y número de positivos del TC1T distribuidos por edad materna.

| Edad | F+ | Número | CC1T + |
|-----------|--------|--------|--------|
| < 35 años | 4,35% | 8967 | 390 |
| < 16 años | - | 35 | - |
| > 35 años | 38,02% | 1649 | 627 |
| > 37 años | 37,43% | 780 | 292 |
| > 40 años | 44,94% | 178 | 80 |

Si sólo valoráramos la edad como técnica de cribado, nuestros resultados hubiesen sido los siguientes: en cuanto al cribado de trisomía 21, la tasa de diagnóstico en mujeres >35 años hubiese sido de 53,35% y en ≥ 37 años de 39,28%. Para todas las cromosopatías, la tasa de diagnóstico para > de 35 años es de 45,71% y para ≥ 37 de 31,42%.

No podemos exponer los resultados del cribado basado en asociar TN+Edad materna por no permitirnoslo el programa Prisca 4.0. Utilizando la TN como método de cribado de cromosomopatías y como punto de corte para realizar técnica invasiva una TN ≥ 3 mm, hubiésemos obtenido una tasa de diagnóstico para cromosomopatías en general de 34,28% (12/35) y para trisomía 21 de 22,86% (8/35). Si sólo se hubiese valorado la TN en aquellas gestantes mayores de 35 años, la tasa de diagnóstico de cromosomopatías hubiese llegado sólo al 11,43% (4/35). La tasa de falsos positivos valorando sólo la TN ≥ 3 mm hubiese sido de 0,57%. Si por el contrario, el punto de corte se hubiese establecido en TN $\geq 2,5$ mm, nuestra sensibilidad hubiese sido de 48,57% (17/35) para el total de las cromosomopatías y de 42,86% (12/28) para la trisomía 21, con una tasa de falsos positivos de 1,4%. Valorando la TN en sólo ≥ 35 años, la tasa de diagnóstico para un punto de corte en TN $\geq 2,5$ mm hubiese sido de 22,86% (8/35) para cromosomopatías en general y de 20% (7/35) para trisomía 21. Esto se expresa en la **gráfica 27**.

Gráfica 27. Sensibilidad de la TN ≥ 3 mm para cromosomopatías y trisomía 21 en toda la población y en las mayores de 35.



S1: Sensibilidad para cromosomopatías en general en toda la población.

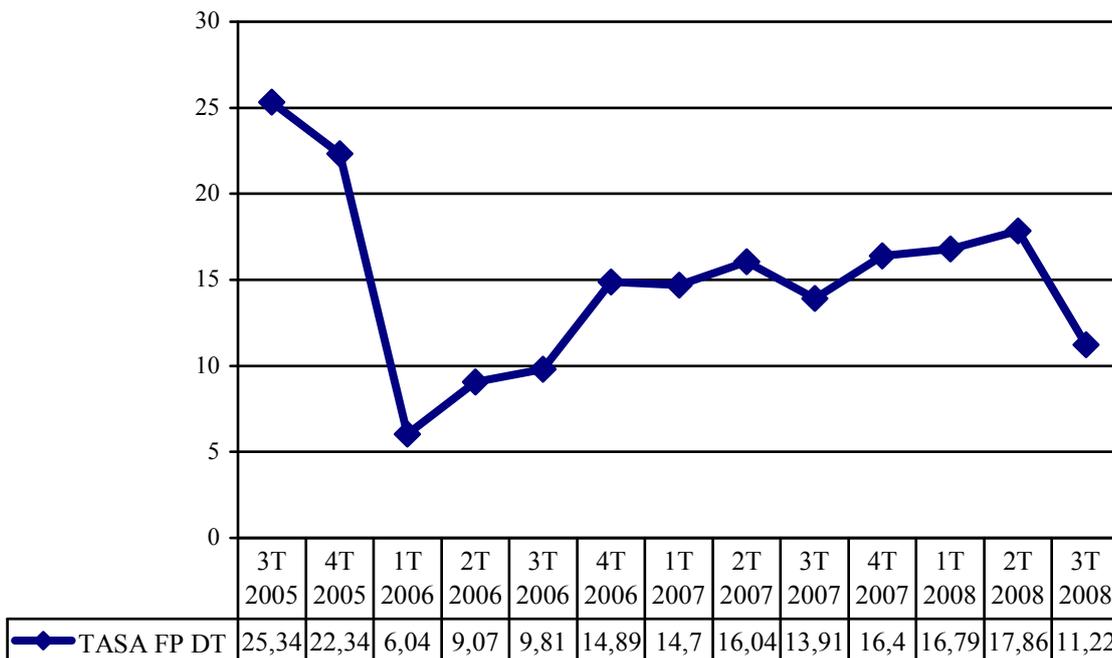
S2: Sensibilidad para T21 en toda la población.

S3: Sensibilidad para cromosomopatías en general en gestantes ≥ 35 años.

En cuanto al doble test, durante el período de estudio la media de los cribados de este tipo realizados es de 6,72% como ya hemos comentado. En aquellas gestantes en las

que se ha aplicado el doble test, se ha observado un caso de cromosomopatía. En este caso el valor del DT era de 1/318 y fue la ecografía morfológica la que diagnostica una hipoplasia de ventrículo izquierdo y síndrome de Dandy-Walker, llevando esto a la modificación del riesgo de partida, aplicando el sonograma genético, e indicándose técnica invasiva. El resultado de la amniocentesis fue de Trisomía 13. La tasa de FP para el DT ha seguido la evolución que se muestra en la **gráfica 28**.

Gráfica 28. Evolución de la tasa (%) de FP del doble test por trimestres.



5.4. APORTACIÓN DE MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL TC PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PATOLOGÍA OBSTÉTRICA

Durante el periodo de tiempo comprendido entre Julio de 2005 a Septiembre de 2008 hemos realizado una segunda valoración ecográfica al test combinado en un total de 1.017 gestantes. De éstas, 782 con un resultado del cribado considerado “intermedio” (entre 1/270 a 1/1000) y 235 con un resultado en el rango del riesgo (por debajo del 1/270).

Vamos a empezar por los resultados epidemiológicos. Se dividen en dos grupos según el resultado del cribado combinado de primer trimestre (alto riesgo o riesgo intermedio), y se resumen en la **tabla 43**.

Tabla 43. Resultados epidemiológicos del grupo de gestantes sometidas a una segunda valoración ecográfica según valor del cribado combinado de primer trimestre (intermedio o riesgo).

| | MEDIA | MÍN | MAX | P25 | MEDIANA(P50) | P75 |
|-----------------|-------|-----|-----|-----|--------------|-----|
| Edad INT | 32,77 | 15 | 45 | 30 | 33 | 37 |
| Edad RIE | 33,24 | 16 | 46 | 29 | 35 | 38 |
| Peso INT | 65,13 | 42 | 120 | 57 | 63 | 70 |
| Peso RIE | 63,37 | 43 | 132 | 56 | 62 | 68 |
| EGCb INT | 13,76 | 11 | 15 | 13 | 14 | 14 |
| EGCb RIE | 13,5 | 11 | 15 | 13 | 14 | 14 |
| EGPt INT | 38,65 | 14 | 42 | 38 | 39 | 40 |
| EGPt RIE | 38,43 | 19 | 42 | 38 | 39 | 40 |

INT: Riesgo Intermedio

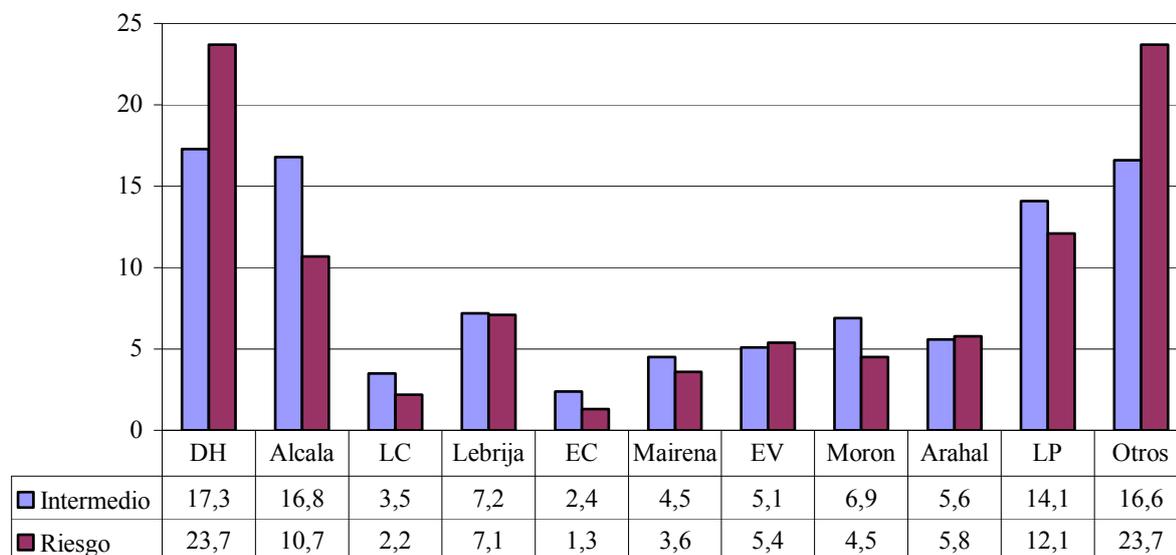
RIE: Riesgo Alto

EGCb: Edad Gestacional al cribado

EGPt: Edad Gestacional al Parto

En cuanto a la población de origen (poblaciones del área sanitaria sur de Sevilla) de las gestantes valoradas, en la **gráfica 29** vemos su distribución.

Gráfica 29. Distribución de las gestantes según población de origen y resultado del cribado combinado de primer trimestre (%).



DH: Dos Hermanas; LC: Las Cabezas; EC: El Cuervo; EV: El Viso; LP: Los Palacios.

En cuanto a la raza de las gestantes estudiadas, el 99,8% de las mismas son de raza caucásica, tanto en el grupo de gestantes con cribado con resultado intermedio, como en el grupo con cribado de riesgo.

El 77% de las gestantes con cribado intermedio eran fumadoras, siendo el porcentaje similar en el grupo de riesgo.

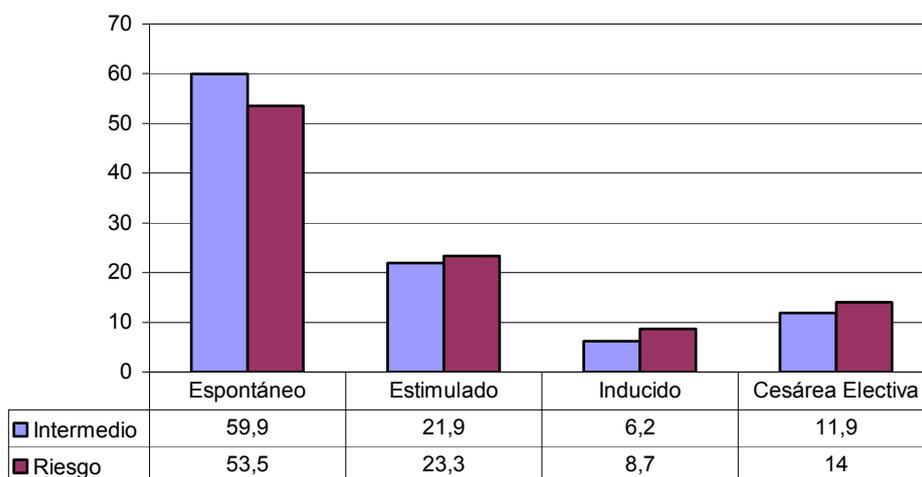
El 1,5% de las gestantes del grupo intermedio eran diabéticas pregestacionales, frente al 0,4% de las gestantes del grupo de riesgo.

De todas estas gestaciones (1.017 en total), 20 de ellas eran gestaciones gemelares (14 gemelares en el grupo de riesgo intermedio y 6 en el grupo de alto riesgo), por lo que podríamos esperar el nacimiento de 1.057 niños (816 en el grupo de riesgo intermedio y 241 en el grupo de alto riesgo). Sin embargo en el grupo de Riesgo Intermedio tenemos 12 abortos diferidos espontáneos y 5 IVEs, 2 de ellas por cromosomopatías, 1 por malformación craneofacial, 1 por una megavejiga y otra por una malformación estructural de miembros inferiores. Mientras que en el grupo de alto riesgo recogemos un total de 10 abortos diferidos espontáneos y 20 IVEs, todas ellas por cromosomopatías.

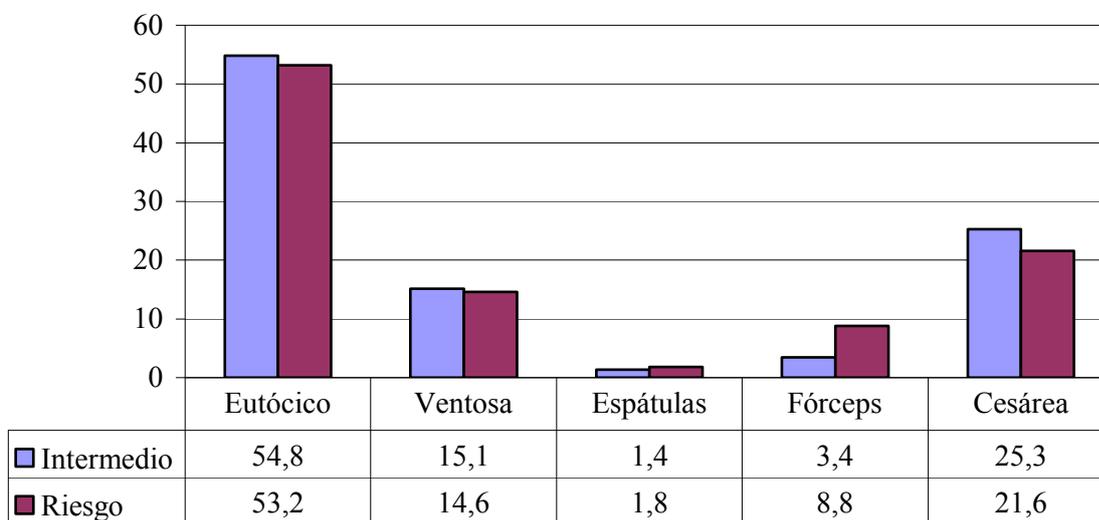
El inicio del parto en estos dos grupos de gestantes ha sido el reflejado en la **gráfica 30**.

En cuanto a la finalización del parto en la **gráfica 31** vemos su distribución.

Gráfica 30. Inicio del parto en gestantes de nuestros grupos de estudio.



Gráfica 31. Finalización del parto en gestantes de nuestros grupos de estudio.



Si al número total de gestantes estudiadas (1.017) le restamos el número de abortos, tanto espontáneos como voluntarios, tenemos que se dan 970 partos en el grupo de riesgo intermedio, de ellos el 99,5% tienen como resultado un Recién Nacido normal, y 0,5% presenta alguna anomalía (son dos casos, uno de gastrosquisis que tras diagnóstico

prenatal deciden continuar gestación y se programa cesárea en hospital Virgen del Rocío en conexión con el Servicio de Cirugía Pediátrica; y otro caso que presenta un arco aórtico derecho). En el grupo de riesgo alto tenemos un total de 205 partos, de ellos el 99,51% tienen como resultado RN normales, mientras que el 0,49% presenta alguna alteración, se trata de un caso de un CIR grave que tras parto en nuestro centro es trasladado al Hospital Virgen de Rocío por presentar una hemorragia intraventricular con dilatación de ventrículos.

Los datos generales del cribado de estas gestantes los resumimos en la **tabla 44**.

El 23,1% de las gestantes del grupo intermedio sufren algún tipo de complicación durante el tercer trimestre de la gestación, teniendo un porcentaje muy similar, 21,3%, el grupo de riesgo. En la **gráfica 32** vemos reflejados los principales grupos de patología comparando ambos grupos de gestantes.

Dentro del grupo “OTROS” hemos unificado las siguientes patologías: Diabetes Gestacional, Amenaza de Parto Prematuro, Inserciones anómalas de placenta y patologías médicas maternas diversas.

En nuestra población general, población de bajo riesgo, y durante el período de estudio, la prevalencia de preeclampsia es de 1,48% y la de BPEG/CIR de 3,55%. Si analizamos la prevalencia de estas patologías en el subgrupo de población con cribado combinado de primer trimestre con resultado de riesgo o intermedio, observamos como se eleva hasta un 12% la de preeclampsia y un 15,42% la de BPEG/CIR, con lo que podemos considerar a este subgrupo, subgrupo de riesgo para estas patologías. Calculamos los cocientes de probabilidad para estas patologías según cribado normal o cribado de riesgo o intermedio y obtenemos lo que expresamos en las **tabla 45**.

Tabla 44. Datos globales del cribado combinado de primer trimestre en nuestros grupos de estudio.

| | | MEDIA | MIN | MAX | P25 | P50 (mediana) | P75 |
|---------------------|-------------|--------------|------------|------------|------------|--------------------------|------------|
| Cribado | Edad | 384 | 16 | 1118 | 147 | 353 | 554 |
| (1/X) I | | | | | | | |
| Cribado | Edad | 371 | 11 | 1163 | 122 | 245 | 608 |
| (1/X) R | | | | | | | |
| C.Bioquímico | | 337 | 50 | 10000 | 93 | 139 | 249 |
| (1/X) I | | | | | | | |
| C.Bioquímico | | 423 | 50 | 10000 | 50 | 50 | 144 |
| (1/X) R | | | | | | | |
| C.Combinado | | 615 | 277 | 998 | 450 | 601 | 784 |
| (1/X) I | | | | | | | |
| C.Combinado | | 161 | 50 | 2000 | 50 | 137 | 230 |
| (1/X) R | | | | | | | |
| TN MoM I | | 0,96 | 0,35 | 2,12 | 0,74 | 0,92 | 1,14 |
| TN MoM R | | 1,27 | 0,43 | 4,46 | 0,82 | 1,09 | 1,46 |
| TN Media I | | 1,46 | 0,5 | 3,8 | 1,1 | 1,4 | 1,8 |
| TN Media R | | 1,92 | 0,6 | 6,4 | 1,3 | 1,6 | 2,2 |
| CRL I | | 59,19 | 45 | 82,5 | 51,97 | 58,35 | 66,62 |
| CRL R | | 58,64 | 45 | 82,7 | 51,9 | 58,2 | 65,4 |
| BHCG I | | 131,54 | 19 | 808 | 72,05 | 108 | 157,5 |
| BHCG R | | 133,41 | 6 | 436 | 68,28 | 107 | 164,25 |
| BHCG MoM I | | 2,06 | 0,38 | 6,53 | 1,16 | 1,76 | 2,5 |
| BHCG MoM R | | 2,1 | 0,14 | 6,84 | 1,24 | 1,94 | 2,9 |
| PAPPA I | | 0,6631 | 0,06 | 5,54 | 0,2382 | 0,43 | 0,8162 |
| PAPPA R | | 0,5150 | 0,05 | 2,66 | 0,19 | 0,3295 | 0,6663 |
| PAPPA MoM I | | 0,8386 | 0,1 | 6,09 | 0,47 | 0,68 | 1,02 |
| PAPPA MoM R | | 0,6154 | 0,04 | 2,73 | 0,3175 | 0,49 | 0,74 |

I: Intermedio

R: Riesgo

C: Cribado

Gráfica 32. Patología durante el tercer trimestre de la gestación en ambos grupos de embarazadas.

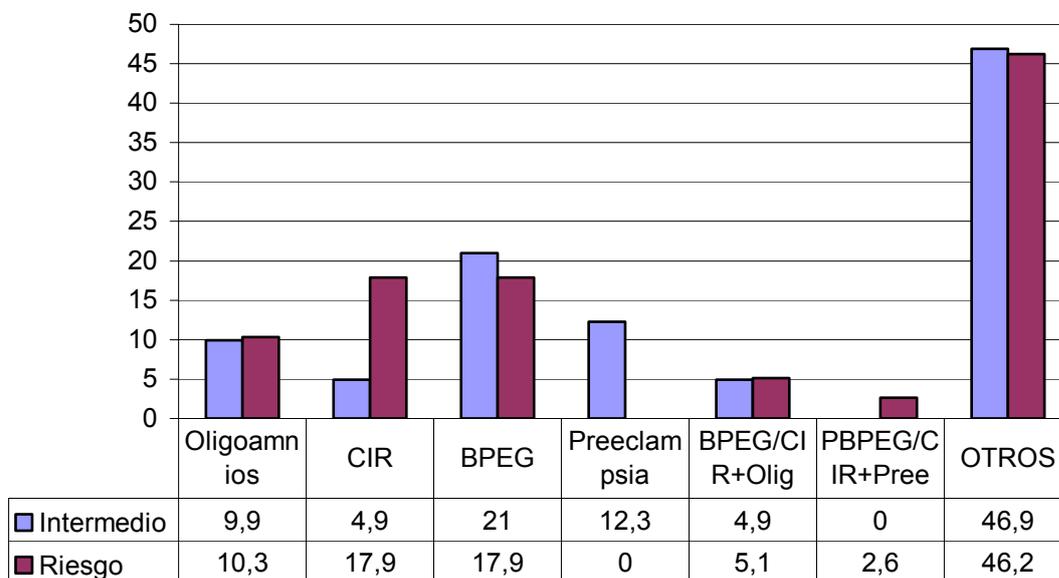


Tabla 45. Cocientes de probabilidad para preeclampsia y CIR en la población estudio respecto a la población general.

| | | | |
|---|---|-------------|-------------|
| Prevalencia Preeclampsia Pobl.Riesgo | Prevalencia Preeclampsia Pobl.normal | LR + | LR - |
| 12% | 1,48% | 8,1 | 0,89 |
| Prevalencia BPEG/CIR Pobl.Riesgo | Prevalencia BPEG/CIR Pobl.normal | LR + | LR - |
| 15,42% | 3,55% | 4,34 | 0,88 |

Con idea de predecir de forma precoz complicaciones gestacionales de desarrollo más tardío, analizamos los valores de los marcadores bioquímicos, los valores medios de las medias de PAPP-A y β -hCG y los valores medios de sus MoM, comparando la población general de estudio, el subgrupo con cribado con resultado de riesgo e intermedio y aquellas gestantes que sufren patología del tipo preeclampsia o BPEG/CIR y habían tenido cribado intermedio o de riesgo (tabla 46).

Mientras que los valores de β -hCG no mantienen un patrón de comportamiento fijo, siendo más bajas sus medias en casos de preeclampsia pero no en casos de patología de crecimiento, en la PAPP-A si objetivamos la disminución de sus valores medios, llegando a ser llamativa en el caso de las medias de sus MoM. Si distinguimos estos valores por edad gestacional, para ser más correctos, el comportamiento es el que se resume en las **tablas 47 y 48**.

Tabla 46. Valores de β -hCG y PAPP-A en población general, grupo de estudio y grupo de estudio más patología.

| | B Media | B MoM | PAPP-A Media | PAPP-A MoM |
|--------------------------|----------------|--------------|---------------------|-------------------|
| Pobl.Gral | 79,67 | 1,27 | 0,91 | 1,24 |
| Riesgo+Intermedio | 132 | 2 | 0,55 | 0,73 |
| CIR/BPEG | 108,56 | 1,48 | 0,61 | 0,49 |
| Preeclampsia | 82,12 | 1,29 | 0,42 | 0,47 |

Tabla 47. Valores de β -hCG y PAPP-A según edad gestacional en población general y población de estudio con preeclampsia.

| | B Media | B MoM | PAPP-A Media | PAPP-A MoM |
|----------------------|----------------|--------------|---------------------|-------------------|
| Pobl.Gral 8s | 83,2 | 1,03 | 0,21 | 1,12 |
| Preecl 8s | 99,1 | 0,68 | 0,11 | 0,24 |
| Pobl.Gral 9s | 77,80 | 0,97 | 0,42 | 0,94 |
| Preecl 9s | 69,7 | 1,11 | 0,23 | 0,48 |
| Pobl.Gral 10s | 62,30 | 1,03 | 0,69 | 1,02 |
| Preecl 10s | 92,52 | 1,73 | 0,57 | 0,88 |
| Pobl.Gral 11s | 53,80 | 0,98 | 1,13 | 1,03 |
| Preecl 11s | 67,15 | 1,67 | 0,79 | 0,68 |

Tabla 48. Valores de β -hCG y PAPP-A según edad gestacional en población general y población de estudio con CIR.

| | B Media | B MoM | PAPP-A Media | PAPP-A MoM |
|----------------------|----------------|--------------|---------------------|-------------------|
| Pobl.Gral 8s | 83,2 | 1,03 | 0,21 | 1,12 |
| BPEG/CIR 8s | 150,72 | 1,13 | 0,16 | 0,43 |
| Pobl.Gral 9s | 77,80 | 0,97 | 0,42 | 0,94 |
| BPEG/CIR 9s | 142,4 | 2,13 | 0,25 | 0,51 |
| Pobl.Gral 10s | 62,30 | 1,03 | 0,69 | 1,02 |
| BPEG/CIR 10s | 139,48 | 1,90 | 0,57 | 0,59 |
| Pobl.Gral 11s | 53,80 | 0,98 | 1,13 | 1,03 |
| BPEG/CIR 11s | 88,66 | 1,71 | 1,12 | 0,77 |
| Pobl.Gral 12s | 40,50 | 0,86 | 1,86 | 0,95 |
| BPEG/CIR 12s | 21,57 | 0,55 | 0,99 | 0,49 |

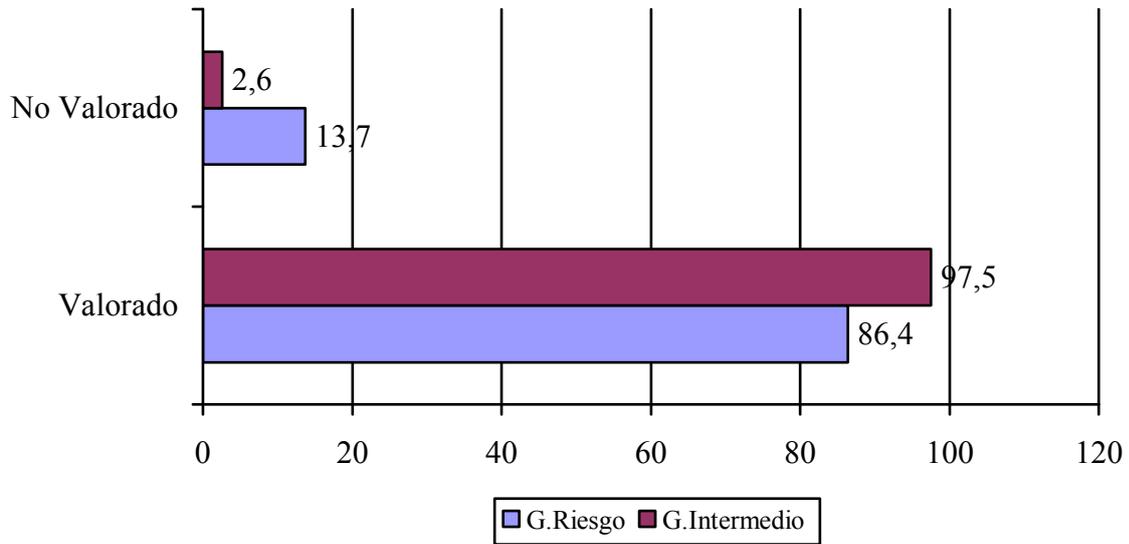
5.5. APORTACIÓN DE MARCADORES ECOGRÁFICOS DE CROMOSOMOPATÍAS DE SEGUNDO NIVEL EN EL PRIMER TRIMESTRE

En el periodo de estudio, se ha ofertado el cribado de cromosomopatías al 95,11% de la población. Del total de la población cribada, se ha realizado un TC1T en el 86,85% de los casos (10.452 pacientes). Hemos realizado una segunda valoración ecográfica al test combinado en un total de 1.017 gestantes. De éstas, 782 con un resultado del cribado considerado “intermedio” y 235 con un resultado en el rango del riesgo.

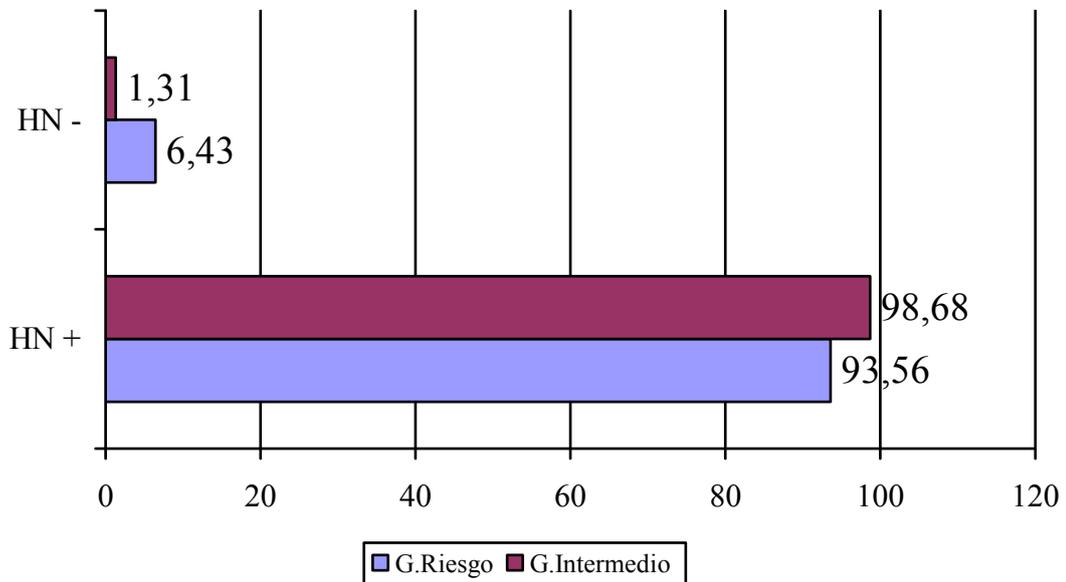
Descritos los resultados epidemiológicos, vamos a desarrollar los resultados relacionados directamente con el cribado y con la segunda valoración ecográfica realizada a todas estas gestantes. Debemos insistir en que a ambos grupos se le realiza la segunda valoración ecográfica, estudiando como ya hemos dicho HN, OVF del DV y RT. Y que al grupo con resultado de cribado de riesgo no modificamos nuestra actitud, en cuanto a la oferta de la Técnica Invasiva, atendiendo a los hallazgos ecográficos, es decir que independientemente de las características del HN, DV y RT ofrecemos la técnica invasiva a estas gestantes. Pero en el grupo de cribado intermedio si podemos modificarla, estas gestantes en principio son consideradas como de bajo riesgo y no se les ofrece técnica invasiva, pero si los hallazgos ecográficos nos sugieren la existencia de posible cromosomopatía, si se les oferta.

En cuanto a la aportación de los marcadores ecográficos valorados en ambos grupos de gestantes (alto riesgo y riesgo intermedio). Primero vamos a desglosar cada uno de los marcadores según la capacidad de valoración de los mismos y los resultados obtenidos en ambos grupos.

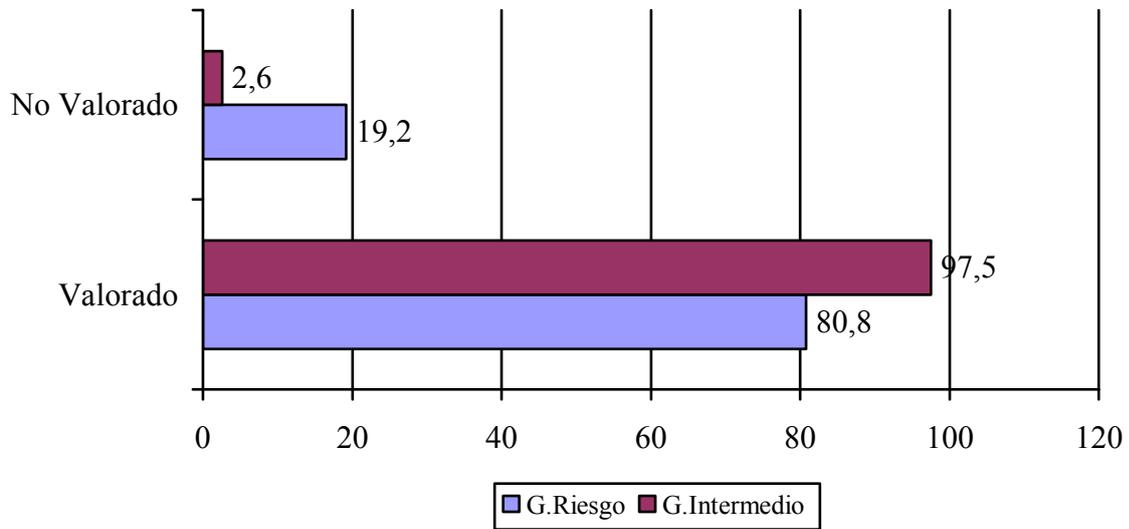
Gráfica 33. Tasas de valoración del **HUESO NASAL** en el Grupo de Riesgo e Intermedio (%).



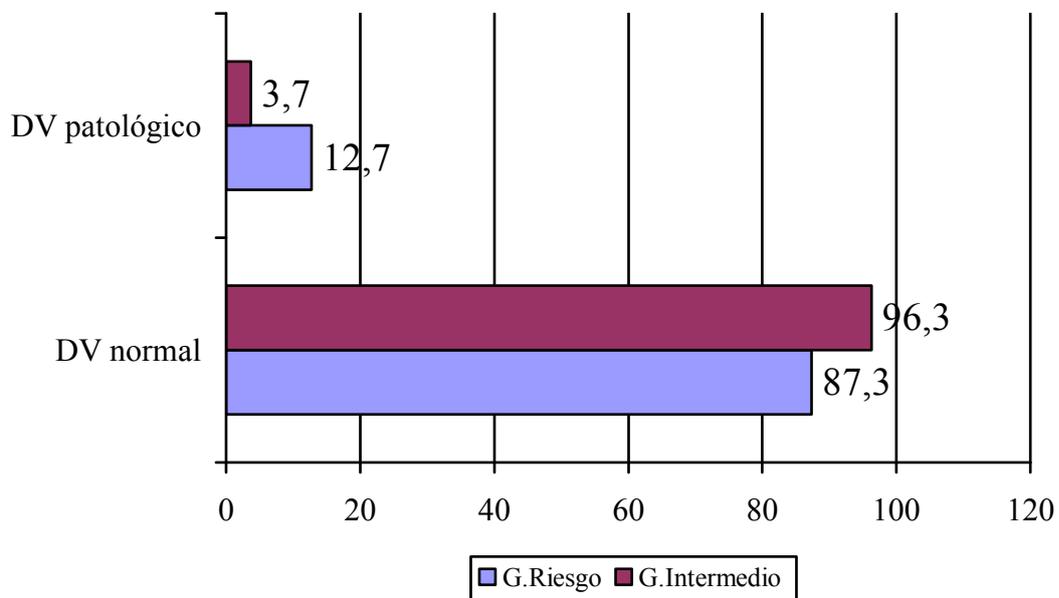
Gráfica 34. Tasas de **HN** ausente y presente en ambos grupos (%).



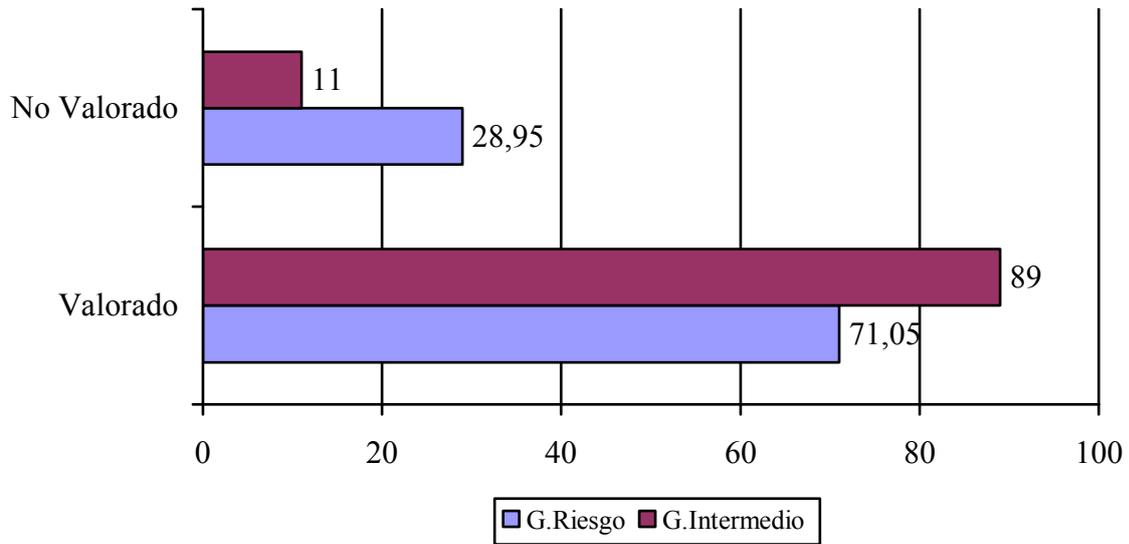
Gráfica 35. Tasas de valoración del **DUCTUS VENOSO** en el Grupo de Riesgo e Intermedio (%).



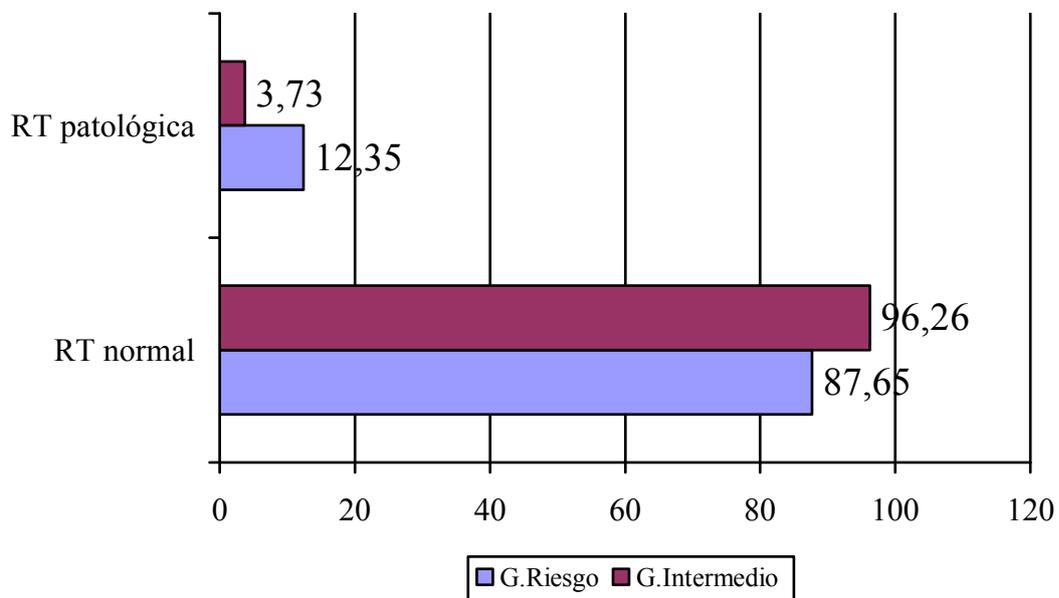
Gráfica 36. Tasas de DV normal y patológico en ambos grupos (%).



Gráfica 37. Tasas de valoración de la **REGURGITACIÓN TRICUSPÍDEA** en el Grupo de Riesgo e Intermedio (%).



Gráfica 38. Tasas de **RT normal** y **patológica** en ambos grupos (%).



Como ya se ha explicado en la metodología de trabajo, al grupo de riesgo valorado se le ofrece siempre una técnica invasiva diagnóstica independientemente de las características de esta segunda valoración. De este grupo, un 13,2% de las gestantes denegó la realización de la técnica invasiva; el 100% de las que deniegan la técnica invasiva tiene como resultado final un recién nacido sano. Se diagnosticaron en este grupo 17 cromosomopatías: 14 Trisomía 21, 1 Turner y 2 Trisomía 18.

En el grupo intermedio existe un cambio de actitud, y por tanto se ofrece la realización de una técnica invasiva, en el 8,2% de las mujeres estudiadas (64 casos), 18 de ellas (28,12%) por angustia materna y 46 (71,87%) por las características de los marcadores ecográficos valorados. El incremento en la tasa de falsos positivos que esto supone sobre nuestra población es de 0,38. De ellas, 4 (8,69%) denegaron la realización de la misma, y como resultado final ambas tienen un recién nacido sano. Las 42 restantes aceptaron la realización de la misma, y como resultado tuvimos 40 fetos cromosómicamente normales y 2 trisomías 21.

Con la estrategia de cribado en dos pasos que en este trabajo nos planteamos, realizando la valoración de los marcadores ecográficos de segundo nivel a aquellas gestantes con un cribado con resultado entre 1/100-1/1.000, la tasa de diagnóstico para trisomía 21 hubiese sido de 66,3%, acompañada de una tasa de falsos positivos de 2,35%. (FP de 1/100 más el incremento de 0,38 comentado anteriormente). No se valoraron cuatro casos de Trisomías 21 (dos con riesgo intermedio por pérdida y otros dos casos por riesgo mayor de 1/1.000). Se diagnosticaron dos casos de trisomía 21 con un riesgo menor a 1/270.

Las características de los dos casos diagnosticados con esta segunda valoración ecográfica se resumen en las **tablas 49 y 50**.

Tabla 49. Casos de cromosomopatías diagnosticados. Resumen.

| Nº | Edad | Motivo de T. Invasiva | TN (mm) | Cariotipo |
|----|------|--|---------|-----------|
| 1 | 42 | Eco (Canal Av) RT PATOLÓGICO CC1T(1/362) | 1,5 | 47XYT21 |
| 2 | 30 | Intestino Hiperecogénico + DUCTUS-HN PATOLÓGICO | 1,30 | 47XYT21 |

Tabla 50. Casos de cromosopatías diagnosticados. Resumen datos del cribado.

| N | Edad (años) | Riesg Edad (1:) | B-hCG (MoM) | PAPP-A (MoM) | Riesgo Bioq. (1:) | CRL (mm) | TN (mm) | Riesgo CCT(1:) | Cariotipo | Seguimi ento |
|---|-------------|-----------------|-------------|--------------|-------------------|----------|---------|----------------|-----------|--------------|
| 1 | 42 | 39 | 0.95 | 0.65 | 99 | 53 | 1.5 | 362 | 47XYT21 | IVE |
| 2 | 30 | 588 | 0.97 | 0.10 | 50 | 61 | 1.30 | 347 | 47XYT 21 | IVE |

Si analizamos todas las cromosopatías diagnosticadas en nuestro período de estudio en dos grupos distinguidos por el valor del cribado (1/50-1/100 y 1/101-1/1.000) y valorando el resultado de estos marcadores ecográficos de segundo nivel, los resultados obtenidos se resumen en las **Tablas 51 y 52**.

El análisis de los resultados obtenidos de la aplicación de una segunda línea de marcadores ecográficos en una población con un resultado de CC1T comprendido entre 1/50-1/1.000 (grupo de riesgo más grupo intermedio) nos da la oportunidad de obtener los cocientes de probabilidad (LR) para cada uno de estos marcadores para trisomía 21. En las siguientes tablas vamos a ir viendo para cada marcador los cocientes de probabilidad para el diagnóstico de trisomía 21 que obtenemos como resultado, según intervalos de riesgo y en total.

Tabla 51. Características de los marcadores de segundo nivel en las trisomías 21 diagnosticadas con cribado comprendido entre 1/50-1/100.

| N | Edad (años) | Riesgo Combi (1:) | B-hCG (MoM) | PAPP-A (MoM) | Riesgo Bioq. (1:) | TN (mm) | HN | OVF DV | RT |
|----|-------------|-------------------|-------------|--------------|-------------------|---------|------------|------------|------------|
| 1 | 41 | 50 | 4.39 | 0.41 | 50 | 3.5 | Patológico | Patológico | Patológico |
| 2 | 33 | 50 | 2.99 | 0.18 | 50 | 1.1 | NV | Normal | NV |
| 3 | 27 | 50 | 1.06 | 0.30 | 168 | 4.4 | Patológico | Patológico | NV |
| 4 | 17 | 50 | 2.17 | 0.16 | 50 | 1.6 | Normal | Patológico | Patológico |
| 5 | 33 | 50 | 1.21 | 0.36 | 115 | 3.3 | NV | NV | NV |
| 6 | 39 | 50 | 1.43 | 1.12 | 295 | 6.0 | Patológico | Patológico | NV |
| 7 | 19 | 50 | 1.60 | 0.25 | 55 | 3.0 | Normal | Normal | Normal |
| 8 | 35 | 50 | 2.28 | 0.29 | 50 | 1.6 | Patológico | Normal | NV |
| 9 | 43 | 50 | 2.01 | 0.31 | 50 | 2.6 | Normal | Patológico | NV |
| 10 | 17 | 50 | 2.64 | 0.25 | 50 | 3.5 | Patológico | Patológico | Patológico |
| 11 | 41 | 50 | 1.78 | 0.20 | 50 | 2.0 | Normal | Patológico | Patológico |
| 12 | 35 | 50 | 4.80 | 0.25 | 50 | 3.2 | Normal | Normal | Normal |
| 13 | 35 | 50 | 1.84 | 0.21 | 50 | 1.1 | Normal | Normal | NV |
| 14 | 36 | 50 | 1.28 | 0.35 | 50 | 2.2 | Normal | Patológico | Patológico |
| 15 | 36 | 50 | 2.95 | 0.52 | 50 | 2.70 | Normal | Normal | NV |

NV: No valorable

Tabla 52. Características de los marcadores de segundo nivel en las trisomías 21 diagnosticadas con cribado comprendido entre 1/101-1/1.000.

| N | Edad (años) | Riesgo CCT(1:) | B-hCG (MoM) | PAPP-A (MoM) | Riesgo Bioq. (1:) | TN (mm) | HN | OVF DV | RT |
|---|-------------|-----------------|-------------|--------------|-------------------|---------|------------|------------|------------|
| 1 | 38 | 131 | 1.61 | 0.39 | 50 | 1.0 | NV | NV | NV |
| 2 | 32 | 142 | 1.27 | 0.13 | 50 | 1.2 | Normal | NV | Normal |
| 3 | 39 | 113 | 0.24 | 0.38 | 380 | 2.6 | NV | Normal | NV |
| 4 | 19 | 214 | 1.77 | 0.46 | 272 | 2.4 | Patológico | Normal | NV |
| 5 | 42 | 362 | 0.95 | 0.65 | 99 | 1.5 | NV | NV | Patológico |
| 6 | 33 | 109 | 5.44 | 0.89 | 50 | 1.9 | Normal | Normal | Normal |
| 7 | 30 | 347 | 0.97 | 0.10 | 50 | 1.30 | Patológico | Patológico | Normal |

NV: No valorable

Tabla 53. Cocientes de probabilidad del HUESO NASAL.

| | T | C | N | T-21. NV/ T | T-21 HN ausente | Normal NV/ T | Normales HN ausente | LR+ | LR - |
|--------------------|-------------|-----------|------------|-------------|-------------------------------|---------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1/50 | 59 | 15 | 44 | 2/15 | 5/13 (38,4%) | 9/44 | 2/35 (5,7%) | 6,7 (38,4/5,7) | 0,73 (69,3/94,3) |
| 1/100 | 94 | 15 | 79 | 2/15 | 5/13 (38,4%) | 13/79 | 3/66 (4,5%) | 8,5 (38,4/4,5) | 0,69 (69,3/95,5) |
| 1/270 | 235 | 20 | 215 | 4/20 | 6/16 (37,5%) | 28/215 | 9/187 (4,8%) | 7,81 (37,5/4,8) | 0,65 (62,5-95,3) |
| 1/270-1/1000 | 782 | 2 | 780 | 1/2 | 1/1(100%) | 20/780 | 12/760 (1,57%) | 66,6 (100/1,5) | - |
| 1/50-1/1000 | 1017 | 22 | 995 | 5/22 | 7/17 (41,1%) | 48/995 | 21/947 (2,2%) | 18,68 (41,1/2,2) | 0,60 (58,9/97,8) |

T: Total

C: Cromosopatías

NV: No valorable

Tabla 54. Cocientes de Probabilidad del **DUCTUS VENOSO.**

| | T | C | N | T-21. NV/T | T-21 DV Patológ | Normal NV/T | Normales DV patológ. | LR+ | LR - |
|-------------------------|-------------|-----------|------------|---------------|-----------------------------|----------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1/50 | 59 | 15 | 44 | 1/15 | 8/14 (57,1%) | 12/44 | 4/32 (12,5%) | 4,56 (57,1/12,5) | 0,49 (42,9/87,5) |
| 1/100 | 94 | 15 | 79 | 1/15 | 8/14 (57,1%) | 16/79 | 10/69 (14,49%) | 3,9 (57,1/14,49) | 0,50 (42,9/85,5) |
| 1/270 | 235 | 20 | 215 | 3/20 | 8/17 (47%) | 41/215 | 17/174 (9,7%) | 4,84 (47/9,7) | 0,58 (53/90,3) |
| 1/270- 1/1000 | 782 | 2 | 780 | 1/2 | 1/1 (100%) | 18/780 | 33/762 (4,3%) | 23,25 (100/4,3) | - |
| 1/50- 1/1000 | 1017 | 22 | 995 | 4/22 | 9/18 (50%) | 59/995 | 50/936 (5,34%) | 9,36 (50/5,34) | 0,52 (50/94,65) |

T : Total

C : Cromosopatías

NV : No valorable

Tabla 55. Cocientes de Probabilidad de la **REGURGITACIÓN TRICUSPÍDEA.**

| | T | C | N | T-21. NV/T | T-21 RT patológ. | Normal NV/T | Normal RT patológ. | LR+ | LR - |
|-------------------------|-------------|-----------|------------|---------------|-------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1/50 | 59 | 15 | 44 | 8/15 | 3/7 (42,8%) | 15/44 | 2/29 (6,89%) | 6,29 (42,8/6,8) | 0,61 (57,2/93,2) |
| 1/100 | 94 | 15 | 79 | 8/15 | 3/7 (42,8%) | 26/79 | 10/53 (18,8%) | 2,27 (42,8/18,8) | 0,70 (57,2/81,2) |
| 1/270 | 235 | 20 | 225 | 11/20 | 3/9 (33,3%) | 61/225 | 11/164 (6,7%) | 4,97 (33,3/6,7) | 0,71 (66,7/93,3) |
| 1/270- 1/1000 | 782 | 2 | 780 | 0/2 | 1/2 (50%) | 64/780 | 27/716 (3,7%) | 13,51 (50/3,7) | 0,51 (50/96,3) |
| 1/50- 1/1000 | 1017 | 22 | 995 | 11/22 | 4/11 (36,3%) | 125/995 | 38/870 (4,3%) | 8,44 (36,3/4,3) | 0,66 (63,7/95,7) |

T : Total

C : Cromosopatías

NV : No valorable

5.6. APORTACIÓN DEL SONOGRAMA GENÉTICO SIMPLIFICADO

Aplicando el sonograma genético de forma universal a las gestantes que acuden durante el período de estudio (Julio 2005-Septiembre 2008) a la ecografía morfológica, se diagnostican 4 cromosomopatías más de las diagnosticadas con la aportación del cribado combinado de primer trimestre y los marcadores ecográficos de segundo nivel. Las características de esos casos se resumen en las **tablas 56 y 57**.

Tabla 56. Casos de cromosomopatías diagnosticados. Resumen.

| Nº | Edad | Motivo de T. Invasiva | TN (mm) | Cariotipo |
|----|------|---|---------|-----------|
| 1 | 30 | Eco (Polimalformado) CC1T (1/4690) | 1,2 | 69XXX |
| 2 | 37 | CC1T (1/2405) Ventriculomegalia Cerebral + CIV | 0,8 | 47XYT21 |
| 3 | 32 | CC1T (1/2001) Canal AV | 0,8 | 47XXT21 |
| 4 | 42 | Eco (Canal Av) RT PATOLÓGICO CC1T(1/362) | 1,5 | 47XYT21 |

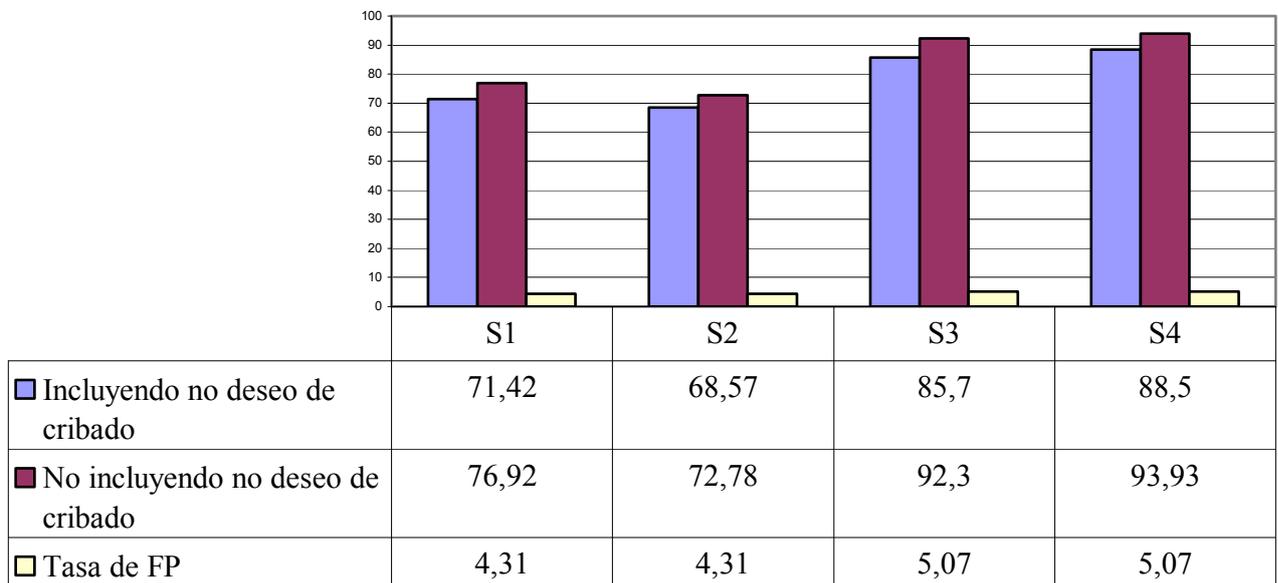
Tabla 57. Casos de cromosomopatías diagnosticadas. Resumen de datos del cribado.

| Nº | Edad (años) | Riesgo Edad (1:) | B-hCG (MoM) | PAPP-A (MoM) | Riesgo Bioq. (1:) | CRL (mm) | TN (mm) | Riesgo CCT(1:) | Cariotipo | Seguimiento |
|----|-------------|------------------|-------------|--------------|-------------------|----------|---------|----------------|-----------|-------------|
| 1 | 30 | 510 | 1.09 | 0.60 | 794 | 57 | 1.0 | 4354 | 69XXX | IVE |
| 2 | 37 | 136 | 1.69 | 1.41 | 489 | 45 | 0.8 | 2405 | 47XYT21 | IVE |
| 3 | 32 | 387 | 1.29 | 0.55 | 332 | 65 | 0.80 | 2001 | 47XXT21 | IVE |
| 4 | 42 | 39 | 0.95 | 0.65 | 99 | 53 | 1.5 | 362 | 47XYT21 | IVE |

Con esta aportación aumenta la tasa de diagnóstico de cromosomopatías y de trisomía 21 como se refleja en la **gráfica 39**.

La aplicación de este sonograma genético simplificado supone un incremento de la tasa de falsos positivos de 0,76 en nuestra población, es decir unas 77 técnicas invasivas más por marcadores ecográficos de sospecha de cromosomopatías, marcadores que incluyen las malformaciones mayores y edema nuchal. La tasa de falsos positivos de la asociación CC1T más sonograma genético simplificado es de 5,07%.

Gráfica 39. Tasa de diagnóstico del CC1T para cromosopatías en general y para trisomía 21 y aportación a la misma de la valoración de marcadores de segundo nivel y del sonograma genético.



S 1: Sensibilidad para Tri21 (%) teniendo sólo en cuenta el CC1T

S 2: Sensibilidad para el total de las cromosopatías (%) teniendo en cuenta sólo el CC1T

S 3: Sensibilidad para Tri21 (%) teniendo en cuenta CC1T más sonograma genético.

S4: Sensibilidad para el total de cromosopatías teniendo en cuenta CC1T más sonograma genético.

5.7. TÉCNICAS INVASIVAS

El periodo previo a la implantación del cribado de malformaciones estructurales y cromosopatías comprende el año 2004. Durante este año se realizan un total de 132 técnicas invasivas, se diagnostican 3 casos de Trisomía 21 (2 por edad y uno por cribado del segundo trimestre) y una Trisomía 13. En el transcurso de este tiempo de análisis nacen 6 neonatos con Síndrome de Down y un caso de Trisomía 18. En la **tabla 58** observamos las causas de realización de técnicas invasivas durante el año 2004. El 53,03% del total fueron realizadas por edad materna.

Tabla 58. Causas de realización de técnicas invasivas durante el año 2004.

| MOTIVO | NUMERO | % |
|-------------------------------------|------------|------------|
| Edad materna (≥ 35 años) | 70 | 53,03 |
| Angustia materna | 4 | 3,03 |
| Sospecha ecográfica | 14 | 10,60 |
| Cribado Combinado 1 ^{er} T | 9 | 6,81 |
| Cribado 2 ^o T | 9 | 6,81 |
| Otros | 26 | 19,69 |
| Total | 132 | 100 |

En el primer semestre del 2005 se inicia la implantación del Cribado Combinado del primer trimestre y la centralización de la ecografía morfológica en la semana 20. Durante este periodo de tiempo se practican 161 técnicas invasivas, se diagnostican 4 casos de Síndrome de Down (2 por sospecha ecográfica y 2 por edad) y un Síndrome de Turner. Nacen 2 niños con Síndrome de Down.

Durante el año 2004 y primer semestre del 2005 se realizan un total de 293 técnicas invasivas (288 amniocentesis, 2 cordocentesis y 3 biopsias de vellosidades coriales) y se producen 2 pérdidas gestacionales imputables a la técnica. En la **tabla 59** se objetivan las causas de realización de técnicas invasivas durante el primer semestre del 2005.

A continuación (**tabla 60**), se exponen los datos pertenecientes al periodo de estudio comprendido entre Julio del año 2005 y Febrero del año 2008 desglosados por semestres.

Tabla 59. Causas de realización de técnicas invasivas durante el primer semestre del año 2005.

| MOTIVO | NUMERO | % |
|-------------------------------------|------------|------------|
| Edad materna (≥ 35 años) | 63 | 39,13 |
| Angustia materna | 16 | 9,93 |
| Sospecha ecográfica | 8 | 4,96 |
| Cribado Combinado 1 ^{er} T | 50 | 31,05 |
| Cribado 2 ^o T | 10 | 6,21 |
| Otros | 14 | 8,69 |
| Total | 161 | 100 |

Tabla 60. Causas de realización de técnicas invasivas durante el período julio 2005-febrero 2008.

| MOTIVO | 2S-05 | 1S-06 | 2S-06 | 1S-07 | 2S-07/08 |
|---|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Edad materna (≥ 35 años) | 15,68% (32) | 11,76% (14) | 11,22% (11) | 7,25% (9) | 4,6% (8) |
| Angustia materna | 4,41% (9) | 6,72% (8) | 4,08% (4) | 6,45% (8) | 2,3% (4) |
| Sospecha ecográfica | 5,39% (11) | 19,32% (23) | 19,38% (19) | 7,25% (9) | 8,77% (15) |
| Cribado Combinado 1er T | 62,74% (128) | 50,42% (60) | 60,20% (59) | 69,35% (86) | 75,43% (129) |
| Cribado 2^o T | 6,86% (14) | 5,04% (6) | 3,05% (3) | 4,03% (5) | 5,84% (10) |
| Otros | 4,90% (10) | 6,72% (8) | 2,07% (2) | 5,64% (7) | 1,75% (3) |
| Total | 204 | 119 | 98 | 124 | 171 |

Durante el periodo de estudio (Julio 2005-Febrero 2008), no se observa ninguna pérdida gestacional imputable a la técnica (definida como aquella que acontece en las 2 semanas siguientes a la práctica de la técnica invasiva), sí aparecen 3 pérdidas gestacionales no imputables a la misma. Asimismo, en este análisis se notifica 1 solo caso de fallo de crecimiento de la muestra.

En total, durante el tiempo analizado (Julio 2005-Febrero 2008), se han realizado 716 técnicas invasivas: 505 amniocentesis (70,53%), 185 biopsias coriales (25,83%) y 26 cordocentesis (3,63%). El cribado de cromosopatías ha sido ofertado a 11.850 gestantes,

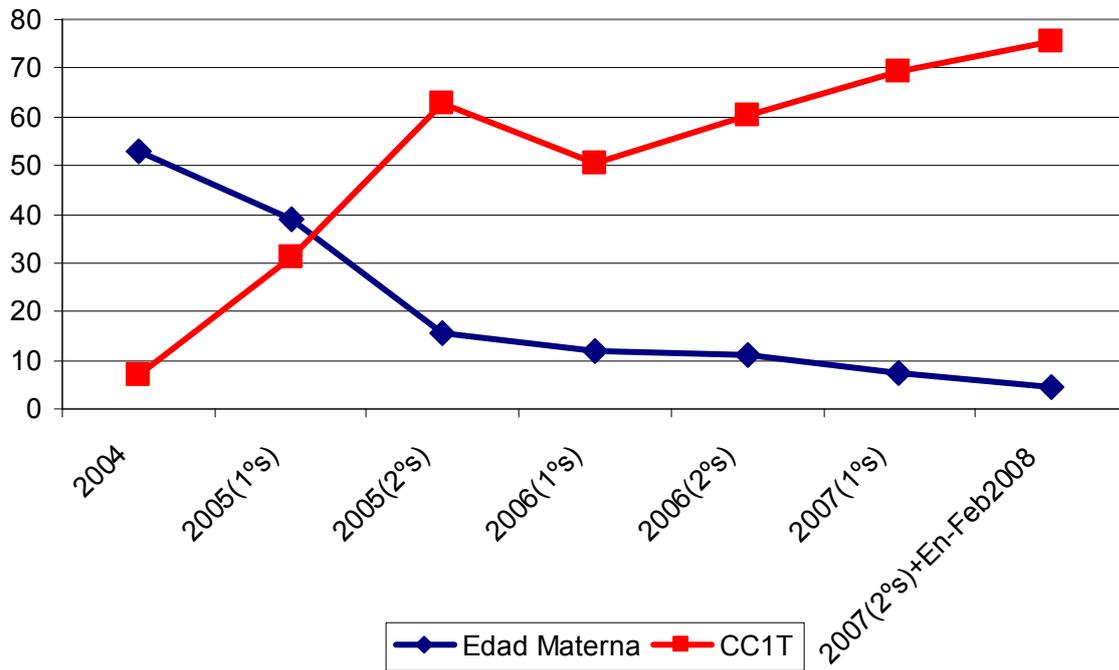
lo que significa que al 6,04% de las mismas se le ha practicado alguna técnica invasiva para alcanzar la confirmación diagnóstica.

Si observamos la evolución de las técnicas invasivas a lo largo de los semestres evaluados, apreciamos una disminución progresiva en la práctica de amniocentesis (de un 96,56% en segundo semestre del 2005 a un 59,67% en el primer semestre del 2007 y a un 49,12% durante el segundo semestres y los dos primeros meses del 2008) y un incremento igualmente progresivo de las biopsias coriales (de un 1,96% en segundo semestre del 2005 a un 36,29% en el primer semestre del 2007 y a un 43,85% durante el segundo semestre de 2007 más los dos primeros meses del 2008).

Las indicaciones de la técnica invasiva han ido cambiando a lo largo de los semestres. Así, en la segunda mitad del año 2005 la indicación más frecuente fue el resultado de “alto riesgo” en el CC1T, con 128 casos (62,74%). En esta misma etapa, la indicación por edad materna constituye el 15,68% de las gestantes (32 casos). En el segundo semestre del año 2007 más enero y febrero de 2008 la indicación más frecuente continúa siendo el resultado de “alto riesgo” en el CC1T, con 129 casos (75,43%) mientras que la indicación por edad materna desciende hasta el 4,61% (8 casos). En la gráfica siguiente (**gráfica 40**), podemos observar la evolución de las indicaciones de técnica invasiva a lo largo del tiempo y desglosado por semestres.

Se han diagnosticado prenatalmente 31 cromosopatías del total de 35, lo que supone que para la detección de una anomalía cromosómica han sido necesarias algo más de 20 técnicas invasivas (23).

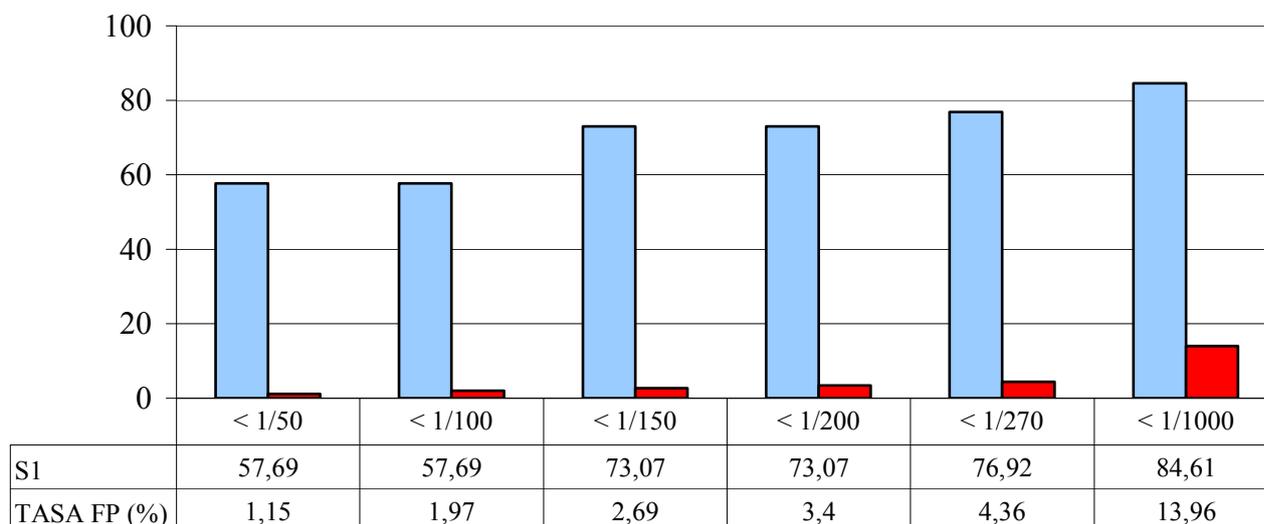
Gráfica 40. Evolución de las indicaciones de técnicas invasivas a lo largo del tiempo.



5.8. VALORACIÓN DEL PUNTO DE CORTE DE CRIBADO POSITIVO

Todos los resultados expuestos hasta ahora son los obtenidos con un cribado que usa el 1/270 como punto de corte para trisomía 21. Nos planteamos cuales hubiesen sido nuestros resultados en cuanto a sensibilidad y tasa de falsos positivos para el cribado de trisomía 21 si el punto de corte lo modificáramos a 1/50 ó a 1/100. Los resultados los resumimos en la **Gráfica 41**.

Gráfica 41. Distribución de la sensibilidad y de la tasa de FP del TC1T según distintos puntos de corte.

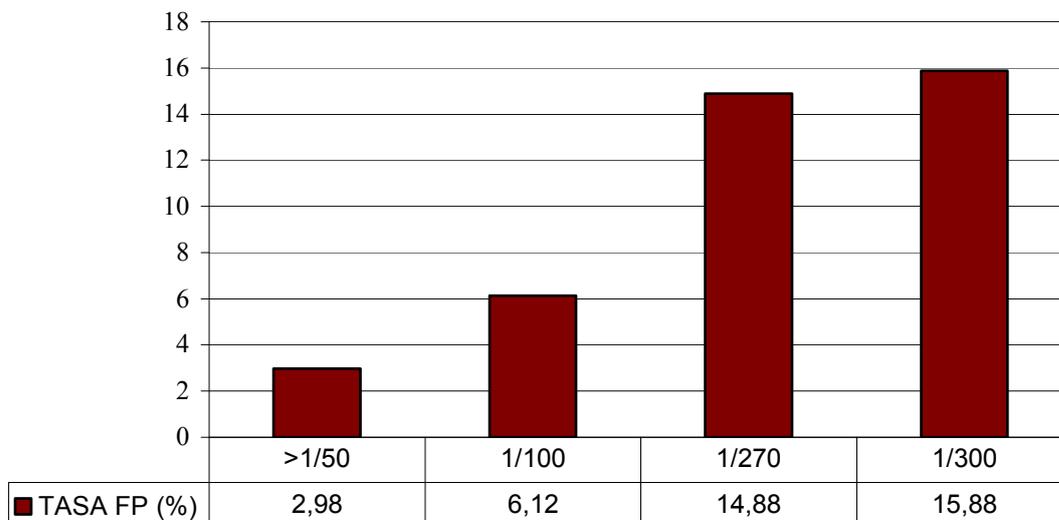


S1: Sensibilidad del TC1T para T21 no incluyendo a las gestantes que no desearon cribado de cromosomopatías

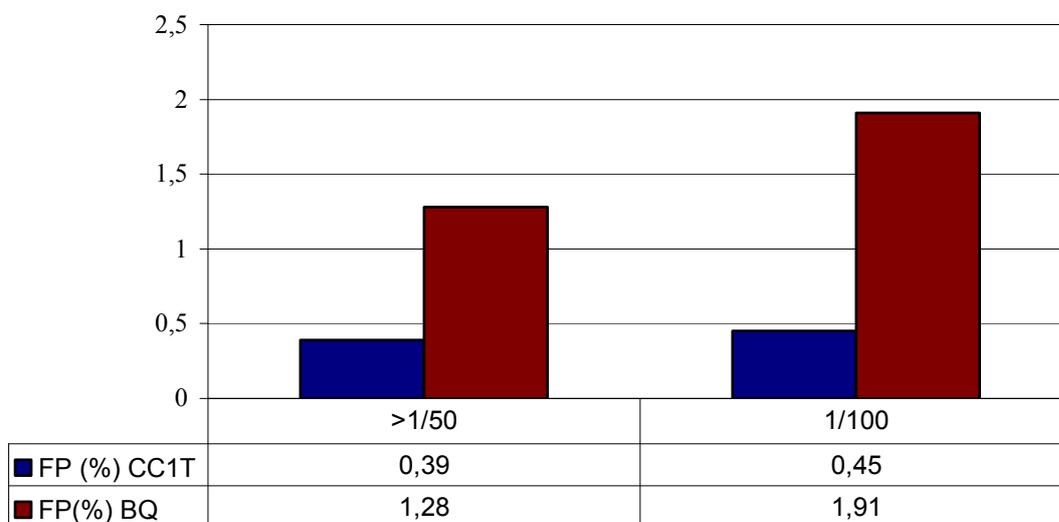
Si lo que tenemos en cuenta es el resultado del cribado bioquímico para la trisomía 21 igualmente dividido en distintos puntos de corte, la distribución de los falsos positivos en intervalos es la que se refleja en la **gráfica 42**.

Para el cribado de trisomía 18, en la **gráfica 43** se reflejan las tasas de FP en el TC1T y en el cribado bioquímico.

Gráfica 42. Distribución de la tasa de FP del cribado bioquímico según puntos de corte.



Gráfica 43. Tasa de FP para T18 del TC1T y del cribado bioquímico.



DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El análisis abarca un total de 3 años consecutivos (Julio 2005-Septiembre 2008). La población de estudio engloba a todas las gestantes de nuestra área sanitaria en ese período, es decir, 12.478 gestaciones (12.668 recién nacidos).

Si tenemos en cuenta la población que utiliza el ECEMC para la valoración de la prevalencia de malformaciones congénitas, observamos que nuestra población de estudio es similar al total de casos registrados en Andalucía en el año 2005 ⁽¹⁷⁾, con un número de recién nacidos de 13.218 (cobertura del 14,4% de los nacimientos). La cobertura que nosotros aportamos en nuestro análisis es cercana al 100% de los nacimientos ocurridos en nuestro centro hospitalario.

La edad media de las gestantes es de 29 años y el porcentaje de madres con edad igual o superior a 35 años es del 16,8%, ambos datos son similares a la media nacional y andaluza.

En cuanto a los datos gestacionales, decir que el porcentaje de embarazos múltiples es del 2,14% (267 casos) y que la tasa de cesáreas es del 20,99%. El 92,6% de los neonatos tienen un peso superior a 2500gr y la tasa de recién nacidos con un peso inferior a 1000gr es de 0,34%, datos semejantes a registros internacionales de malformaciones ^(14,17).

Como se puede observar se trata de una población de bajo riesgo para la prevalencia de malformaciones congénitas.

6.2. PREVALENCIA DE DEFECTOS CONGÉNITOS. DETECCIÓN DE MALFORMACIONES ESTRUCTURALES

La prevalencia de malformaciones estructurales en nuestro centro durante el periodo de estudio es de 1,94% (teniendo en cuenta los recién nacidos vivos + los recién nacidos muertos + interrupciones voluntarias de embarazo). Si añadimos los 29 casos de cromosomopatía diagnosticados o no diagnosticados prenatalmente y que no presentaban malformaciones estructurales ecográficamente apreciables, el porcentaje de defectos congénitos es del 2,16%. El grupo de las cromosomopatías supone el 12,41% del total de los defectos congénitos (35 casos).

La prevalencia al nacimiento de malformaciones estructurales es del 1,57% (200 casos) y si tenemos en cuenta los 4 casos nacidos y no diagnosticados de Síndrome de Down, la prevalencia total de defectos congénitos (estructurales y cromosomopatías) al nacimiento en nuestro centro es del 1,61% (204 casos).

Estos datos de prevalencia ⁽²⁶⁰⁾ son similares a los aportados por el registro europeo de malformaciones congénitas (EUROCAT) ⁽¹⁴⁾ que arroja una prevalencia global de 2,23% (incluye cromosomopatías) y 1,92% (excluye cromosomopatías). Estos datos comprenden el periodo de tiempo 1980-2006.

Si comparamos nuestros datos con los publicados por el ECEMC podemos apreciar que para el año 2005 y 2006 ⁽¹⁷⁾, la prevalencia de defectos congénitos al nacimiento es del 1,11% y 1,16% respectivamente. Asimismo, en Andalucía esta prevalencia es aún más baja, siendo del 1,10% en el 2005 y 1,06% en el año 2006 según datos publicados por el ECEMC.

En las **tablas 61 y 62** se expresan de forma detallada y resumida estos datos comparativos.

Tabla 61. Datos comparativos de nuestro centro y del registro EUROCAT. Prevalencia de defectos congénitos (DC).

| | RNV+RNM+IVEs (MC estructurales) | RNV+RNM+IVEs (MC estructurales + cromosomopatías) |
|--------------------|------------------------------------|---|
| H. U. VALME | 1,94% | 2,16% |
| EUROCAT | 1,92% | 2,23% |

RNV: recién nacidos vivos.

RNM: recién nacidos muertos.

IVEs: interrupciones voluntarias de embarazo

Tabla 62. Datos comparativos de nuestro centro y del registro ECEMC. Prevalencia al nacimiento de defectos congénitos (DC).

| | H. U. VALME (julio 2005- sept2008) | ECEMC (datos 2006) | ECEMC (datos aportados por Andalucía en 2006) |
|--|--|-----------------------|---|
| Prevalencia de DC al nacimiento | 1,61% | 1,16% | 1,06% |

El impacto que el diagnóstico prenatal ejerce sobre la prevalencia de defectos congénitos al nacimiento se puede ver reflejado en las 2 tablas expuestas con anterioridad. Así, la prevalencia disminuye de un 2,16% al 1,61% tras aplicar el cribado ecográfico de malformaciones congénitas estructurales y el cribado de cromosomopatías.

Según Gonçalves ⁽³⁸⁾, 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 datos con los aportados por nuestro centro, observamos que nuestra tasa de detección ecográfica prenatal de malformaciones estructurales es aceptable con respecto a lo publicado hasta ahora ⁽²⁶¹⁾.

En la siguiente tabla (**tabla 63**) se exponen de forma comparativa la sensibilidad de la ecografía para la detección prenatal de malformaciones estructurales y las tasas de detección antes de la semana 24 de nuestro centro y de distintos trabajos publicados.

Tabla 63. Tasas de detección ecográfica prenatal de malformaciones estructurales.

| | H.U. VALME | RADIUS | EUROFETUS | Levi et al. | Chitty et al. | Shirley et al. | Salvador et al. |
|--|---------------|--------|-----------|----------------|------------------|-------------------|--------------------|
| Nº fetos | 12746 | 7685 | 200000 | 16353 | 8432 | 6183 | 99753 |
| Tasa de diagnóstico prenatal | 79,75% | 35% | 61,4% | 40% | 71% | 67% | 56% |
| Tasa de diagnóstico antes de la semana 24 | 77,12% | 17% | 44% | 21% | 71% | 61% | 36% |

Vemos cómo nuestro estudio arroja sensibilidades superiores a las de muchas publicaciones internacionales, incluso antes de la semana 24.

Otro punto de análisis importante es el referente a las malformaciones mayores. Uno de los objetivos principales de nuestro estudio es definir el valor de la ecografía en la detección de aquellas anomalías estructurales que son incompatibles con la vida o que requieren de una atención médica o quirúrgica considerable. Detectar este tipo de malformaciones nos ayuda a crear estrategias de actuación encaminadas a la planificación del parto y a la atención precoz del recién nacido en el caso de que el defecto sea corregible o nos lleva a ofrecer la posibilidad de la interrupción voluntaria del embarazo en caso necesario.

La prevalencia de malformaciones estructurales mayores es del 41,45% y la prevalencia de malformaciones estructurales menores es del 58,54%. Se han detectado ecográficamente el 95% de las mayores (78,94% antes de la semana 24) y el 68,14% de las menores.

En nuestro estudio, la prevalencia al nacimiento de malformaciones estructurales mayores es del 0,34% (26 casos). De éstas, 21 han sido diagnosticadas prenatalmente (0,27%) y tan sólo en 5 casos no ha sido posible el diagnóstico ecográfico prenatal (0,06%).

6.3. PREVALENCIA DE CROMOSOMOPATÍAS.

TC DEL PRIMER TRIMESTRE

Durante el periodo de estudio, la prevalencia de cromosomopatías en nuestra población gestante es de 0,28% (35 casos en total). Si tenemos en cuenta que el 88,57% de estos casos son gestaciones interrumpidas, la prevalencia de cromosomopatías en recién nacidos es de un 0,03%, supone un 12,41% de los DC. La cromosomopatía más frecuente es la Trisomía 21, que supone un 80% del total de las mismas (28 casos en total), y un 9,93% de los DC.

La prevalencia del SD al nacimiento es de 0,03%, o lo que es lo mismo 3 de cada 10.000 nacimientos o 1 de cada 3.333 neonatos. Estos datos comparados con los últimos publicados por el ECEMC sobre el año 2006, donde se resume una prevalencia en Andalucía de 5,75 SD por cada 10.000 RN, confirman que nuestra población es una población de bajo riesgo.

En el periodo de estudio, se ha ofertado el cribado de cromosomopatías a 12.035 gestantes, es decir, el 95,11% de la población; y no ha sido ofrecido al 4,89% restante. Del total de la población cribada, se ha realizado un TC1T en el 86,85% de los casos (10.452 pacientes) y un cribado bioquímico del 2T o doble test (DT) en el 6,72% (808 casos). El 6,43% de las gestantes (773 casos) han revocado la realización del cribado de cromosomopatías. La tasa de cobertura poblacional de más de un 90% es fiel reflejo de la implantación UNIVERSAL del cribado de cromosomopatías. El test combinado realizado es un test secuencial, con determinación bioquímica en torno a las 9 semanas y valoración ecográfica en torno a las 12. El motivo principal de esta realización secuencial es la mejor adaptación al proceso asistencial embarazo-parto-puerperio que propone el sistema andaluz de salud, y para llevarlo a cabo se considera la valoración ecográfica como una exploración básica y que por lo tanto puede ser realizada por todo ginecólogo del servicio.

El Test Combinado presenta mayor sensibilidad que los métodos de cribado bioquímicos del segundo trimestre pero presenta mayor dificultad en su implantación, como se extrae del trabajo de Wojdemann que no pudo ofertárselo al 27% de la población

al requerir una valoración ecográfica y bioquímica en el primer trimestre de gestación. Posteriormente se publican los datos de la implantación de un cribado de cromosomopatías en Dinamarca ⁽²⁶²⁾, con una cobertura de un 84,4% de su población gestante. Una cobertura tan alta como la conseguida en nuestra área sanitaria es fruto de una adecuada información y colaboración del personal a todos los niveles de asistencia.

Es importante para mantener la calidad de nuestra asistencia, en este caso del cribado de cromosomopatías, el realizar controles periódicos del proceso. De especial interés es controlar los valores de los marcadores bioquímicos empleados en el cribado de primer trimestre, y adaptarlos mediante MoM a nuestra población, ya que éstos sufren variaciones que dependen de las características de la población y es esencial adaptarlos a las nuestras.

Igualmente se deben controlar los valores de la TN. El programa usado en nuestro centro no realiza un control exhaustivo de este marcador, de hecho, nuestra media poblacional está por debajo de la media de TN del programa como se refleja en la gráfica 11, eventualidad que hace que nuestras TN tiendan a subestimar, con el efecto negativo que esto conlleva para los resultados del cribado.

En cuanto a la sensibilidad del cribado combinado de primer trimestre, durante el periodo de estudio ha llegado a un 71,42% en el caso de trisomía 21 incluyendo a las gestantes que no desearon cribado y a 76,92% si no incluimos a estas gestantes. En cuanto al cribado de cromosomopatías en general, la sensibilidad sin incluir a las gestantes que no desearon cribado es de 71,42% y sin incluirlas de 75,75%. En el año 2005 la SEGO publica un documento de recomendaciones de organización de un servicio de ginecología, y en cuanto al cribado de cromosomopatías determina que la tasa de diagnóstico mínima aceptable debe ser del 70%, teniendo como objetivo el llegar a un 75% con los nuevos métodos de cribado. Por tanto, las sensibilidades alcanzadas en el período de estudio por el cribado combinado, tanto para la trisomía 21 como para las cromosomopatías en general, es adecuado, confirmándose un cribado universal y de calidad ⁽²⁶³⁾.

No podemos hablar de sensibilidad sin unir a esto la tasa de falsos positivos; durante el período de estudio la tasa media de FP es de 4,31%. En principio esta tasa alcanzaba el 8%, pero conforme se fueron adaptando a nuestra población los valores de

PAPP-A y β -hCG, la tasa de FP fue disminuyendo hasta llegar al valor actual. Publicaciones como las de la SEGO⁽³⁾ o las guías NICE⁽¹¹⁾ determinan que un cribado de calidad es aquel que junto a una sensibilidad por encima del 60% mantiene una tasa de FP por debajo del 5%. Por tanto mantenemos los criterios de calidad también respecto a la tasa de FP.

La implantación de un cribado combinado de primer trimestre universal y de calidad, conlleva paralelamente el abandonar el concepto de cribado por edad. En nuestra población y durante el período de estudio se ha realizado un total de 137 técnicas invasivas cuya indicación ha sido la edad materna. Analizando esta indicación por semestres de todo el período de estudio, se observa como se pasa de 63 indicaciones en el primer semestre del 2005 a 8 durante los primeros meses del 2008, consecuencia esta disminución de la implantación del cribado. Si como método de cribado en nuestra población hubiésemos empleado la edad materna la sensibilidad hubiese sido de un 40%, acompañada de una tasa de FP de más de un 16,8%, ambos valores lejos de los mínimos de calidad, lo que contribuye a la necesidad de abandonar el concepto de cribado por edad. A esto le unimos que el cribado combinado de primer trimestre tiene una alta tasa diagnóstica en el grupo de mujeres de edad mayor o igual a 35 años, tasa que llega al 86,66%.

Con objetivo de mantener la universalidad del cribado de cromosomopatías, se baraja la opción de ofrecer un Doble Test a aquellas gestantes que inician de forma tardía un control de la gestación. A pesar de esto, como se indica en los objetivos secundarios, se pretende mantener la tasa de DT por debajo de un 10%. Durante el período de estudio la tasa de DT realizada en nuestra población es de 6,72%, cumpliéndose este objetivo. La tasa media de FP de este cribado es de 14,95%, y la sensibilidad es muy difícil de valorar al existir un solo caso positivo. Aunque hemos ofertado este DT como segunda opción, basándonos en datos publicados por SURUSS y FASTER creemos que lo mejor sería ofrecer un cuádruple test. Actualmente son criterios económicos los que nos limitan esta estrategia de cribado.

6.4. APORTACIÓN DE MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL TC PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PATOLOGÍA OBSTÉTRICA

En nuestra población general, población de bajo riesgo, y durante el período de estudio, como ya hemos dicho, la prevalencia de preeclampsia es de 1,48% y la de BPEG/CIR de 3,55%, y en el subgrupo de población con cribado combinado de primer trimestre con resultado de riesgo o intermedio se eleva hasta un 12% la de preeclampsia y un 15,42% la de BPEG/CIR.

Según los resultados ya expuestos podríamos plantearnos la posibilidad de usar los marcadores bioquímicos, en concreto la PAPP-A, como método de cribado de patología obstétrica, con objeto de realizar un seguimiento más estrecho a estas gestantes y plantear tratamientos profilácticos, hoy por hoy no validados, como el uso de AAS, y evitar complicaciones obstétricas. Según nuestros resultados, un posible punto de corte de los MoM de la PAPP-A podría ser $\leq 0,4$. Con esto tendríamos sensibilidades de 4,18% y de 2,67% para el diagnóstico de BPEG/CIR ó Preeclampsia respectivamente, acompañada de una tasa de FP en el grupo de riesgo de 29,2%. Sin embargo, si tenemos en cuenta a la población general, la tasa de FP sería de 7,7%. Otro punto de corte a valorar de los MoM de la PAPP-A, sería $\leq 0,5$. En este caso, las tasas de diagnóstico para BPEG/CIR y Preeclampsia serían de 5,29% y 4% respectivamente, con una tasa de FP de 39,3% en la población que hemos considerado de riesgo, y de 13,07% en la general. Con estos resultados de momento no podemos plantear estrategias de calidad en cuanto al cribado de la patología obstétrica en población de riesgo, pero debemos tenerlos en cuenta de cara a futuros trabajos a favor de esto.

En cuanto al resto de características epidemiológicas relacionadas con el embarazo y el parto, (inicio parto, terminación, edad gestacional al parto, peso de RN, edad materna, etc), el subgrupo de nuestra población con cribado con resultado intermedio o de riesgo es similar al resto de la población.

6.5. APORTACIÓN DE LOS MARCADORES ECOGRÁFICOS DE CROMOSOMOPATÍAS DE SEGUNDO NIVEL EN EL PRIMER TRIMESTRE

Una vez instaurado un cribado de cromosomopatías de calidad y universal, con tasas de diagnóstico y de falsos positivos adecuada, el objetivo de distintos grupos atendiendo a múltiples estrategias, es el de disminuir la tasa de FP o bien aumentar la sensibilidad. Así el grupo de Nicolaides en el año 2005 ⁽⁴⁾, basándose en la distribución de la población y de las cromosomopatías por grupos de riesgo, propone una estrategia de cribado en dos pasos, añadiendo la valoración de marcadores ecográficos de segundo nivel. En el caso de lo propuesto por Nicolaides, los resultados preliminares de la aportación de la valoración del HN, DV y RT eran prometedores en cuanto al aumento de la sensibilidad, sin embargo son múltiples los grupos que posteriormente han criticado estos resultados. Nosotros, como reflejamos en nuestros objetivos primarios, pretendíamos disminuir la tasa de FP de un 5 a un 3% aplicando los marcadores ecográficos de segundo nivel descritos por Nicolaides al grupo con cribado combinado de primer trimestre < 1/1.000.

En cuanto al Hueso Nasal en la siguiente tabla (**tabla 64**) se resumen los valores de sensibilidad, tasa de FP y cocientes de probabilidad que obtenemos en nuestro estudio, comparándolos con los publicados por el grupo de Nicolaides. El Hueso Nasal es el marcador que mayor tasa de valoración tiene de los tres, habiendo sido posible valorar hasta en un 91,85% de los casos.

Tabla 64. Comparación de nuestros resultados con los del grupo de Nicolaides en cuanto al HN.

| | Sensibilidad Ausencia HN | Tasa FP ausencia HN | LR+ ausencia HN | LR- ausencia HN |
|------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|
| Nicolaides | 68% (59,8%) ²⁶⁴ | 1,4 %(2,6%) ²⁶⁴ | 49,3 | 0,32 |
| HUValme | 41,1% | 2,2% | 18,68 | 0,6 |

Con estos datos objetivamos como nuestros resultados están muy lejos de los obtenidos por el grupo de Nicolaides en su población de bajo riesgo. Existen otras series

publicadas, como las de Malone ⁽²⁴⁹⁾, Borovio ⁽²⁵⁰⁾, Ramos-Corpas ⁽²⁵¹⁾, Borrell ⁽²⁵²⁾, en las que a la ausencia del HN se le atribuye una sensibilidad <30%.

En cuanto al DV, desde hace tiempo se intenta definir correctamente su valoración, contando con la dificultad de la misma, su mala reproductibilidad, y la opción de usar parámetros cualitativos o cuantitativos. Nosotros hemos usado el criterio cualitativo, y hemos conseguido su adecuada valoración en un 89,1% de los casos. Los resultados en cuanto a este marcador son los siguientes (**tabla 65**):

Tabla 65. Comparación de nuestros resultados con los del grupo de Nicolaidis en cuanto al DV.

| | Sensibilidad OVF DV patológica | Tasa FP OVF DV patológica | LR+ OVF DV patológica | LR- OVF DV patológica |
|-------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Nicolaidis | 82,4% | 2,7% | 16,4 | 0,17 |
| HUValme | 50% | 5,34% | 9,36 | 0,52 |

De nuevo nuestros resultados difieren mucho de los obtenidos por el grupo de Nicolaidis. Autores como Prefumo ⁽²⁵³⁾ igualmente obtienen sensibilidades para la alteración de la OVF del DV muy inferiores a las obtenida por Nicolaidis, en torno al 30%.

En la valoración de la RT, existe una alta tasa de no valoración (19,97%) por la dificultad que esto presenta durante el primer trimestre. Esto hace que estos resultados sean poco adecuados a la hora de obtener conclusiones.

Tabla 66. Comparación de nuestros resultados con los del grupo de Nicolaidis en cuanto a la RT.

| | Sensibilidad RT patológica | Tasa FP RT patológica | LR+ RT patológica | LR- RT patológica |
|-------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|
| Nicolaidis | 66% (55,7%) ²⁶⁵ | 5,2%(0,9%) ²⁶⁵ | 12,7 | 0,36 |
| HUValme | 36,3% | 4,3% | 8,44 | 0,66 |

En caso de haber aplicado esta estrategia de cribado en dos pasos la tasa de falsos positivos hubiese bajado a un 2,3%, pero a su vez, la sensibilidad bajaría a niveles no adecuados, de un 71,42% a un 66,3%.

6.6. APORTACIÓN DEL SONOGRAMA GENÉTICO SIMPLIFICADO

Se ha utilizado la asociación de diferentes marcadores ecográficos, sonograma genético, como método de cribado de cromosomopatías, pero tras la aparición del test combinado el sonograma genético ha perdido utilidad, y actualmente no se conoce la aportación estos marcadores ecográficos al test combinado como método de cribado de cromosomopatías.

Nosotros realizamos un test combinado como método de cribado de cromosomopatías y a este le asociamos lo que llamamos un sonograma genético simplificado, sólo valoramos el edema nuchal y malformaciones mayores como indicación de técnica invasivas. Así logramos incrementar la sensibilidad del test combinado en un 15,4% para la T-21 y en un 15,43% para todas las cromosomopatías, con un incremento en la tasa de FP del 0,76%. El grupo de Ville ⁽¹²⁷⁾ usando una estrategia similar obtiene un aumento de la sensibilidad en el diagnóstico de la T-21, pasa de una sensibilidad del 79,6%(FP 2,7%) a un 89,7% (FP 4,2%).

Aunque es muy difícil interpretar los resultados de los marcadores ecográficos sin partir de un riesgo inicial calculado por el test combinado, con esta política de cribado secuencial obtenemos una alta sensibilidad en la detección de la T-21 (92,3%) y de todas las cromosomopatías (93,93%), con una adecuada tasa de FP (5,07%). Se precisan de estudios multicéntricos con mayor tamaño muestral que validen este método de cribado de cromosomopatías.

6.7. TÉCNICAS INVASIVAS

Analizando la tasa de pérdidas gestacionales imputables a técnica invasiva, demostramos que somos un grupo con experiencia, ya que ésta está por debajo del 1%, de hecho durante el período de estudio no existe ninguna pérdida gestacional imputable a técnica invasiva. Por tanto podemos ofrecer técnica invasiva a nuestras gestantes con una seguridad adecuada.

La implantación del cribado combinado de primer trimestre modifica el tipo de técnica realizada, a favor de las biopsias coriales, ya que es un beneficio para la población el llegar al diagnóstico definitivo de la forma más precoz posible, disminuyendo la angustia que este proceso suele generar. Observamos como pasamos de un 96,57% de amniocentesis durante el segundo semestre de 2005 a un 49,18% en el segundo semestre de 2007 y principios de 2008. Paralelamente, la tasa de biopsias coriales pasa de un 1,96% a un 43,85%.

El hecho de implantar un cribado combinado de primer trimestre debería haber supuesto la desaparición de la “edad materna” como motivo de técnica invasiva, sin embargo, como podemos ver en nuestros propios resultados, no es así. Ha sido la propia población la que ha ido asumiendo la nueva política de cribado, y la que ha ido disminuyendo la demanda de técnica invasiva por este motivo, pasando de un 53,03% en 2004 a 15,6% al implantar el Cribado Combinado de Primer Trimestre y a 4,61% al final de nuestro periodo de estudio.

Las estrategias usadas de forma secuencial al cribado combinado de primer trimestre, como valoración de marcadores ecográficos de segundo nivel en primer trimestre y sonograma genético simplificado en el segundo, hacen que la tasa de técnicas invasivas aumente escasamente, en un 0,31 y 0,76 respectivamente, aunque con diferentes resultados en cuanto a sensibilidad.

6.8. PUNTO DE CORTE DE CRIBADO POSITIVO

Hasta ahora el punto de corte tomado como referencia para determinar si un cribado es de riesgo o no ha sido el 1/270, y las distintas estrategias de cribado ideadas tenían como objetivo conseguir unas tasas de diagnóstico por encima del 60% con este punto de corte.

Una vez alcanzado este objetivo, distintos grupos de trabajo^(4,127,218) proponen otras estrategias, basadas en valoraciones ecográficas en 1T, 2T o determinaciones bioquímicas, que no sólo mejoren la sensibilidad que ya ha alcanzado un valor adecuado y de calidad, sino que disminuya la tasa de falsos positivos. Todas estas estrategias surgen de reflexiones como la realizada por el grupo de Nicolaidis, al observar que en el intervalo de riesgo del cribado de primer trimestre $>1/100$ se encuentran hasta el 80% de las cromosomopatías de la población.

En nuestro trabajo estableciendo el punto de corte en 1/150, la sensibilidad del cribado se mantendría por encima del 60%, concretamente en 73,07%, tasa aceptable que mantendría la calidad del mismo. Mientras que la tasa de FP disminuiría hasta un 2,71%, es decir 2 puntos por debajo que con el punto de corte clásico, con la consiguiente repercusión emocional para las gestantes y sus familiares y económicas para los sistemas sanitarios. Por lo tanto, con estos resultados, podríamos revalorar el punto de corte utilizado, sobre todo en este momento que contamos con otras estrategias de valoración como las que hemos ido comentando.

Sin embargo, valorando el punto de corte de 1/100, la sensibilidad del cribado obtenida no llegaría al estándar del 60%, se quedaría en 57,69% y la disminución de la tasa de FP supondría menos de 1 punto con respecto a la obtenida en el caso de punto de corte de 1/150. Perderíamos calidad de cribado sin obtener beneficios significativos.

Es importante seguir trabajando en esta línea, buscando estrategias que disminuyan la tasa de FP y a su vez mantengan la de diagnóstico sin restar calidad a los programas de cribado.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1ª. En el Hospital Universitario Valme de Sevilla hemos implementado un cribado de defectos congénitos de garantías y universal, basado en la ecografía morfológica en la semana 20 para malformaciones estructurales y en el test combinado para las cromosopatías.

2ª. En el Hospital Universitario Valme de Sevilla igualmente hemos implementado un cribado de cromosopatías basado en el cribado combinado del primer trimestre en una alta proporción, sin superar el 10% de cribado basado en doble test como método alternativo.

3ª. El cribado combinado del primer trimestre de forma secuencial y descentralizado presenta una adecuada sensibilidad, del 71,42% para una tasa de falsos positivos de 4,3% y se adapta al control gestacional establecido en Andalucía. Además su implantación lleva a la disminución de la indicación de técnicas invasivas por el motivo de “edad materna” a menos de un 5%.

4ª. Tras la implantación del cribado de cromosopatías, la prevalencia de éstas disminuye de un 0,38 a un 0,05, sin superar el 7% de técnicas invasivas en esta población.

5ª. Observamos que valores disminuidos de MoM de PAPP-A nos predicen las complicaciones obstétricas, CIR y preeclampsia, aunque su sensibilidad utilizada de forma aislada es baja.

6ª. La fórmula de test combinado en dos pasos con el objetivo de disminuir la tasa de falsos positivos consigue dicho propósito, disminuyendo ésta a un 2%, pero la baja sensibilidad para el diagnóstico de trisomía 21 invalida la aplicación de este método.

7ª. La ausencia del hueso nasal, una onda de velocidad de flujo de ductus venoso patológica y una regurgitación tricuspídea presentan una baja sensibilidad para el diagnóstico de trisomía 21, según nuestros resultados.

8ª. El sonograma genético simplificado presenta las características de sencillo y fácil de aplicar; además incrementa la sensibilidad del cribado combinado del primer trimestre hasta un 90% sin superar el 5% de falsos positivos.

9ª. Concluimos que el punto de corte para la indicación de técnica invasiva debe disminuir a valores de 1/100-1/150. Mantendríamos sensibilidades por encima al 60% y disminuiríamos la tasa de falsos positivos por debajo del 2%.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFIA

- 1 Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003; 7(11):1-77.
- 2 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) Tris1: Principal results of the nichd multicenter Down's syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:S56.
- 3 Troyano J, Usandizaga M, Ecurrída M, Valero J, Montalvo J, Martínez-Cortés 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* 2005:31-40.
- 4 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.
- 5 International Birth Defects Informatio Systems. Disponible en: <http://www.ibis-bithdefects.org/stsr/bd.htm>.
- 6 Smith DW: Naming and classification of congenital malformations. *Simposium sobre malformaciones congénitas*. Méjico 1979.
- 7 Sánchez-Sánchez P.J. Epidemiología de los defectos congénitos. *Cienc Gynecol* 2006; 1: 1-5.

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

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

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

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

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

13 EUROCAT Annual Report 2004-2005. Disponible en: www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/EUROCAT-Annual-Report-2005-for-WHO.pdf.

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

15 Garne E, Loane M, Dolk H, De Vigan C, Scarano G, Tucker D et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25:6-11.

16 Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML y Grupo Periférico del ECEMC. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: treinta años de existencia del registro del ECEMC. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol 2006; 5:57-83.

17 Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 23 años (periodo 1980-2002). Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología 2003; 3 (V): 60-100.

18 Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML y Grupo Periférico del ECEMC. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en el último cuarto de siglo (1980-2004). *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* 2005; 4:61-87.

19 Martínez-Frías M.L. Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos en nuestro país. *An Esp Pediatr* 1998; 48:395-400.

20 Cuckle H, Nanchahal K, Wald N. Birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales. *Prenat Diagn* 1991;11:29-34.

21 Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171 (2):392-9.

22 Centers for Disease Control. Contribution of birth defects to infant mortality-United States, 1986. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1989; 38 (37):663-5.

23 Anderson RN, Kochanek KD, Murphy SL. Report of the Final Mortality Statistics, 1995. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control. *Monthly Vital Statistics Report* 1997; 45 (11 suppl 2).

24 National Center for Health Statistics. Vital Statistics of the United States, 1968, vol II, mortality, Part A. Health Services and Mental Health Administration Publication No. (HMS) 72-1101. Rockville, MD:US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Center for Health Statistic, 1972.

25 Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, Mathews TJ. Report of final natality statistics, 1996. *Mon Vital Stat Rep* 1998; 46 (11): 1-99.

26 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Working Party. Routine ultrasound examination in pregnancy. London: Royal College of Obstreticians and Gynaecologists, 1984.

27 Hackelörer BJ. Die Rolle der Ultraschalldiagnostik bei der Erkennung fetaler Gefahrenzustände. Z Geburtsh Perinat 1981; 186:119-24.

28 Blondel B, Ringa V, Breat G. The use of ultrasound examination, intrapartum fetal heart rate monitoring and betamimetic drugs in France. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96:44-51.

29 US Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989.

30 Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: Final data for 2002. Natl Vital Stat Rep 2003; 17:52 (10):1-113.

31 ACOG Practice Bulletin N° 58. Ultrasonography in pregnancy. Obstet Gynecol 2004; 104 (6):1449-58.

32 ACOG Committee Opinion N° 297. Nonmedical use of obstetric ultrasonography. Obstet Gynecol 2004; 104 (2):423-4.

33 Luck CA. Value of routine ultrasound scanning at 19 weeks: a four year study of 8849 deliveries. BMJ 1992; 304:1474-8.

34 Skupski DW, Newman S, Edersheim T, et al. The impact of routine obstetric ultrasonographic screening in a low-risk population. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:1142-5.

35 Bucher HC, Schmidt JG. Does routine scanning improve outcome in pregnancy?. Meta-analysis of various outcome measures. BMJ 1993; 307:13-17.

36 Gonçalves LF, Jeanty P, Piper JM. The accuracy of prenatal ultrasonography in detecting congenital anomalies. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:1606-12.

37 Gradjean H, Larroque D, Levi S, and the Eurofetus Study Group. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:446-54

38 Gonçalves LF, Romero R, Maymon E, et al. Diagnóstico prenatal de malformaciones anatómicas congénitas. Cap. 15.

39 Bartha JL, Rivero E, Broullón R, García R, Herviás B. Cribado de malformaciones estructurales. *Cienc Gynecol* 2006; 1:10-12.

40 Weisz B, Pajkrt E, Jauniaux E. Early detection of fetal structural abnormalities. *Reprod Biomed online* 2005; 10:541-53.

41 National Institute for Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline &. Antenatal Care. Routine care for the healthy pregnant woman 2003. www.nice.org.uk.

42 Ashe RG, Dornan JC, Patterson CS, Thompson W. Evaluation of routine ultrasound in the prenatal diagnosis of structural anomalies of the fetus. *Ir Med J* 1996; 89:180-182.

43 Economides DL, Braithwaite JM. First trimester ultrasonographic diagnosis of fetal structural abnormalities in a low risk population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:53-57.

44 Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylostalo P, Heinonen OP. Ultrasound screening and perinatal mortality: Controlled trial of sistematic one-stage screening in pregnancy. The Helsinki Ultrasound Trial. *Lancet* 1990; 336:387.

45 LeFevre ML, Bain RP, Ewigman BG, Frigoletto FD, Crane JP, McNellis D. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on maternal management and outcome. RADIUS (Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(3):483-9.

46 Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D. A randomized trial of prenatal ultrasound screening: impact on perinatal outcome. *N Engl J Med* 1993; 329:931-7.

47 Krivchenia E, Huether CA, Edmonds LD, May DS, Guckenberger S. Comparative epidemiology of Down Syndrome in two United States Populations, 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1993; 137:815-828.

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

49 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.

50 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.

51 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.

52 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.

53 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.

54 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.

55 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.

56 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.

57 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.

58 EUROCAT Website Database. Disponible en <http://eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/report8tab.html>

59 Instituto Nacional de Estadística. Movimiento natural de la población. 2006.

60 Instituto de Estadística de Andalucía. “Nacimientos de madres residentes en Andalucía por provincia, estado civil y edad de la madre”. Website: <http://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadística>.

61 Penrose LS. Smith GF. *Down's Anomaly*. Boston: Little Brown & Co, 1966.

62 Down JLH. Observations on an ethnic classifications of idiots. *London Hospital, clinical lectures and reports*.1886; 3:259-262.

63 Bianchi DW. Crombleholme TM. D'Alton ME. *Fetology*.McGraw- Hill, 2000.

64 Steele MW, Breg WR Jr. Chromosome analysis of human maniotic-fluid cells. *Lancet* 1966; 1 (7434): 383-385

65 Valenti C, Shutta EJ, Kehaty T. Prenatal diagnosis of Down's syndrome. *Lancet* 1968; 2 (7561): 220.

66 Santiago Blázquez C, Manzanares Galán S, Gallo Vallejo M. Técnicas invasivas de diagnóstico prenatal: Biopsia Corial. Amniocentesis. Cordocentesis. Otras técnicas

invasivas. En: Tratado de Ginecología, Obstetricia Medicina de la Reproducción. Director: Cabero Roura L. Editorial Medica Panamericana. Tomo 1. Madrid, 2003.

67 Karp LE, Hayden PW. Fetal puncture during midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1977; 49:115-117.

68 NICHD Amniocentesis registry: Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis: safety and accuracy. *JAMA* 1976; 236:1471

69 Medical Research Council. Diagnosis of genetic disease by amniocentesis during the second trimester of pregnancy. Ottawa: Medical Research Council, 1977.

70 Working Party on Amniocentesis. An assessment of hazards of amniocentesis. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85:1.

71 Tabor A, Madsen M, Obel EB, Philip J, Bang J, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1:1287 -1293.

72 Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis y toma de muestra de vellosidades canónicas para el diagnóstico prenatal. En: *Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software.

73 Milner AD, Hoskyns EW, Hopkin IE. The effects of midtrimester amniocentesis on lung function in the neonatal periodo *Eur J Pediatr* 1992;151 :458-460.

74 Sundberg K, Smidt-Jensen S, Philip J. Amniocentesis with increased yield, obtained by filtration and reinjection of the amniotic fluido *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:91-94.

75 The Canadian Eady and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of eady and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 1998 ;351 (9098):242-247.

76 Hulten MA, Dhanjal S, Pertl B. Rapid and simple prenatal diagnosis of common chromosome disorders: advantages and disadvantages of the molecular methods FISH and QF-PCR. *Reproduction* 2003;126:279-297.

77 Hahnemann N, Mohr J. Genetic diagnosis in the embryo by means of biopsy from extra embryonic membranes. *Bull Eur Soc Hum Genet* 1968; 2:23.

78 Hahnemann N, Mohr J. Antenatal foetal diagnosis in genetic disease. *Bull Eur Soc Hum Genet* 1969; 3:47-54.

79 Hahnemann N. Possibility of culturing foetal cells at early stages of pregnancy. *Clin Genet* 1972;3:286-293.

80 Hahnemann N. Early prenatal diagnosis; a study of biopsy techniques and cell culturing from extraembryonic membranes. *Clin Genet* 1974;6:294-306.

81 Tietung Hospital of Anshan Iron and Steel Co., Anshan, China, Department of Ob/Gyn. Fetal sex prediction by sex chromatin of chorionic villi cells during early pregnancy. *Chin Med J* 1975; 1:117-126.

82 Kazy Z, Rozovsky IS, Bacharev VA. Chorion biopsy in early pregnancy: a method of early prenatal diagnosis for inherited disorders. *Prenat Diagn* 1982; 2: 39.

83 Smidt-Jensen S, Hahnemann N. Transabdominal fine needle biopsy from chorionic villi in the first trimester. *Prenat Diagn*. 1984;4:163-169.

84 Smidt-Jensen S, Hahnemann N, Hariri J, Jensen PK, Therkelsen AJ. Transabdominal chorionic villi sampling for first trimester fetal diagnosis. First 26 pregnancies followed to term. *Prenat Diagn* 1986;6:125-132.

85 Smidt-Jensen S, Hahnemann N. Transabdominal chorionic villus sampling for

fetal genetic diagnosis. Technical and obstetrical evaluation of 100 cases. *Prenat Diagn* 1988;8:7-17.

86 Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis y toma de muestra de vellosidades coriónicas para el diagnóstico prenatal (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

87 Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zaehary JM, Mohide P, Mahoney MJ, Simpson JL, Platt LD, Pergament E, Hershey D, Filkins K, Johnson A, Shulman LP, Bang J, MacGregor S, Smith JR, Shaw D, Wapner RJ, Jackson LG; NICHD EATA Trial Group. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004 ;103:1164-1173.

88 Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, Broeks V, Lundsteen C, Parner J, Keiding N, Philip J. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 1997 ;350(9079):697-703.

89 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, Tel Aviv, Israel, May 21, 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:807- 811.

90 Palomaki GE, Haddow JE. Maternal serum alpha-fetoprotein, age, and Down syndrome risk. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:460-463.

91 Nogaard-Pedersen B, Larsen SO, Arend SJ, Svenstrup B, Tabor A. Maternal serum markers in screening for Down syndrome. *Clin Genet* 1990; 37:35-43.

92 Sabrià J, Bach C, Sabrià BJ. Estet actual i perspectives de futur en la detecció prenatal de la trisomia 21 i altres aneuploidies. *In vitro veritas* 2007; 8. Disponible en: <http://acclc.cat/invitroveritas/vol8/art90.html>.

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

94 Wald NJ, Bmck DJ, Bonnar J. Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly by maternal serum-alpha-fetoprotein measurement. A controlled study. *Lancet* 1974; 1 (7861):765-767.

95 Wald NJ, Cuckle H, Bmck JH, Peto R, Polani PE, Woodford FP. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of D.K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. *Lancet* 1977; 1 (8026):1323-1332.

96 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.

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

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

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

100 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 early pregnancy. *BMJ* 1988; 297:883-887.

101 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.

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

103 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.

104 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.

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

106 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.

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

108 Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001; 12:373-379

109 Tuxen A, Keeling JW, Reintoft I, Fischer Hansen B, Nolting D, Kjaer I. A histological and radiological investigation of the nasal bone in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:22-26.

110 Stempfle N, Hutten Y, Fredouille C, Brisse H, Nessmann C. Skeletal abnormalities in fetuses with Down's syndrome: a radiographic post-mortem study. *Pediatr Radiol* 1999; 29:682-688.

111 Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21:1387-1394.

112 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.

113 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.

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

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

116 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.

117 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.

118 Borrell A, Costa D, Martinez JM, et al: Early midtrimester fetal nuchal thickness: Effectiveness as a marker of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 45.

119 Grandjean H, Sarramon M: Femur/foot length ratio for detection of Down syndrome. Results of a multicenter prospective study. *AM J Obstet Gynecol* 1995; 173: 16.

120 Johnson MP, Barr M, Treadwell MC, et al: Fetal leg and femur/ foot length ratio: A marker for trisomy 21. *AM J Obstet Gynecol* 1993; 169: 557.

121 Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, et al: Fetal pyelectasis: A possible association with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 58.

122 Nyberg DA, Resta RG, Mahony BS, et al: Fetal hyperechogenic bowel and Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 330.

123 Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG, et al: Echogenic fetal bowel during the second trimester: Clinical importance. *Radiology* 1993; 188: 527.

124 Simpson JM, Cook A, Sharland G: The significance of echogenic foci in the fetal heart: A prospective estudy of 228 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 225.

125 Bromley B, Lieberman E, Shipp T et al: Echogenic intracardiac focus (EIF): Assocoation with aneuploidy in both hig and low risk patients. *J Ultrasound Med* 1998; 17: 127.

126 Gratacós E, Gómez R, Nicolaidis K, Romero R, Cabero L: Cribado no invasivo de alteraciones cromosómicas en la gestación normal. *Medicina fetal*, cap 17. Editorial panamericana, 2007.

127 Ville et al. Screening for Down syndrome using first-trimester combined screening followed by second-trimester ultrasound examination in an unselected population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 195, 1379–87.

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

129 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.

130 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.

131 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.

132 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.

133 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.

134 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.

135 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.

136 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.

137 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.

138 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.

139 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.

140 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.

141 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.

142 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.

143 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.

144 Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides 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.

145 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.

146 Smith GCS, Stenhouse EJ, Cwssley JA, Aitken DA, Camewyn 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.

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

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

149 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.

150 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.

151 Nadel A, Bwmlay B, Benacerraf BR. Nuchal thickening or cystic hygromas in

first- and early second-trimester fetuses: pwnagnosis and outcome. *Obstet Gynecol* 1993; 82:43-48.

152 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.

153 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.

154 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.

155 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.

156 Schuchter K, Wald N, Hackshaw AK, Hafner E, Liebhart E. The distribution of nuchal translucency at 10-13 weeks of pregnancy. *Prenat Diagn* 1998; 18:281286.

157 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.

158 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.

159 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.

160 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.

161 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.

162 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.

163 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.

164 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.

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

166 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.

167 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.

168 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.

169 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.

170 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.

171 Chitayat D, Kalousek DK, Bamforth JS. Lymphatic abnormalities in fetuses with posterior cervical cystic hygroma. *AmJ Med Genet* 1989; 33:352-356.

172 von Kaisenberg CS, Nicolaides Im, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14:823-826.

173 Souka AP, Krampfl E, Geerts L, Nicolaides KH. Congenital lymphedema presenting with increased nuchal translucency at 13 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2002; 22:91-92.

174 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.

175 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.

176 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.

177 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.

178 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.

179 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.

180 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.

181 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 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:219-225.

182 Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Hofmger 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.

183 Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined

ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:667-676.

184 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.

185 Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, Platt L, Mahoney M, Johnson A, Hogge WA, Wilson RD, Mohide P, Hershey D, Krantz D, Zachary J, Snijders R, Greene N, Sabbagha R, MacGregor S, Hill L, Gagnon A, Hallahan T, Jackson L; 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.

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

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

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

189 Audibert F, Dommergues M, Benattar C, Taieb J, Thalabard JC, Frydman R. Screening for Down syndrome usmg first-tr1mester ultrasound and secondtrimester maternal serum markers in a low-risk population: a prospective longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:26-31.

190 Rozenberg P, Malagrida L, Cuckle H, Durand-Zaleski I, Nisand I, Audibert F, Benattar C, Tribalat S, Cartron M, Lemarie P, StoesselJ, Capolagui P,Janse-Marec J,

Barbier D, Allouch C, Perdu M, Roberto A, Lahna Z, Giudicelli Y, Ville y. 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.

191 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.

192 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.

193 Spencer K, Bindra R, NL, { AB, 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.

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

195 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.

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

197 National Screening Committee. Antenatal Screening for Down's Syndrome policy and quality issues June 2003. Disponible en: http://www.nelh.nhs.uk/screening/dssp/dssp_policy.pdf.

198 Malone Fd, Wald Nj, Canick Ia, Ball Rh, Nyberg Da, Comstock Ch, Bukowski R, Berkowitz Rl, Gross Sj, Dugoff L, Craigo SD, Timor Ie, Carr SR, Wolfe HM, Dukes

KA, Bianchi DW, Rudnicka A, Hackshaw A, LambertMesserlian G, D'alton ME; First- And Second-Trimester Evaluation Of Risk (Faster) Trial: Principal Results Of The Nihd Multicenter Down Syndrome Screening Study. Am] Obstet Gynecol 2003; 189:S56.

199 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:a2547.

200 Neveux LM, Palomaki GE, Larrivee DA, Knight GJ, Haddow JE. Refmements in managing maternal weight adjustment for interpreting prenatal screening results. Prenat Diagn 1996; 16:1115-1119.

201 Spencer K, Ong CY, Liao AW, Papademetriou D, Nicolaides KH. First trimester markers of trisomy 21 and the influence of maternal cigarette smoking status. Prenat Diagn 2000; 20:852-853.

202 Spencer K, Ong CY, Liao AW, Nicolaides KH. The influence of parity and gravidity on first trimester markers of chromosomal abnormality. Prenat Diagn 2000; 20:792-794.

203 Spencer K. Down's syndrome screening in multiple pregnancies. Prenat Diagn 1994; 14:537-542.

204 Wald NJ, Rish S, Hackshaw AK. Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies. Prenat Diagn 2003; 23:588-592.

205 Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins USing frSt trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. Br J Obstet Gynaecol 2003; 110:276-280.

206 Spencer K, Salonen R, Muller F. Down's syndrome screenmg in multiple

pregnancies Using alpha-fetoprotein and free beta hCG. Prenat Diagn 1994; 14:537-542.

207 Cuckle HS, Arbuzova S. Multimarker maternal serum screening for chromosomal abnormalities. En: Milunsky A. Genetic disorders and the fetus. 5 Ed. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 2004.

208 Cuckle HS, Spencer K, Nicolaides KH. Down syndrome screening marker levels in women with a previous aneuploidy pregnancy. Prenat Diagn 2005; 25:47-50.

209 Biagiotti R, Cariatì E, Brizzi L, Cappelli G, D'Agata A. Maternal serum screening for trisomy 18 in the first trimester of pregnancy. Prenat Diagn 1998; 18:907-913.

210 Spencer K, Liao AW, Ong CY, Flack NJ, Nicolaides KH. Maternal serum activin A and inhibin A in trisomy 18 pregnancies at 10-14 weeks. Prenat Diagn 2001; 21 :571-574.

211 Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJ, Nicolaides KH. First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. Obstet Gynecol 1994; 84:420-423.

212 Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides K. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. Prenat Diagn 1999; 19:1035-1042.

213 De Graaf IM, Pajkrt E, Bilardo CM, Leschot NJ, Cuckle HS, van Lith JM. Early pregnancy screening for fetal aneuploidy with serum markers and nuchal translucency. Prenat Diagn 1999; 19:458-462.

214 Wald NJ, Canick JA. Seeking other disorders within antenatal serum screening programmes for Down's syndrome. J Med Screen 2002; 9: 145-146.

215 Spencer K, Nicolaides KH. A first trimester trisomy 13/ trisomy 18 risk algorithm combining fetal nuchal translucency thickness, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A. *Prenat Diagn* 2002; 22:877-879.

216 Resta RG. Historical aspects of genetic counseling: why was maternal age 35 chosen as the cut-off for offering amniocentesis? *Med Secoli* 2002;14:793-811.

217 Dueñas Díez JL. (Coordinador). Embarazo, parto y puerperio. Proceso Asistencial Integrado. Consejería de Salud. Sevilla, 2002.

218 Ramos Corpas D, Santiago JC. Combined test + Inhibina A at week 13 in contingent sequential testing: an interesting alternative for First-trimester prenatal screening for Down Syndrome. *Prenat Diagn* 2008; 28 (9): 833-8.

219 Kagan KO, Wright D, Baker A et al. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:618-624.

220 Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000; 107(10):1265-70.

221 Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron 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(4):1762-7.

222 Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4):1446-51.

223 Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008; 28(1): 7-10.

224 Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL, et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril* 2008; 89(1): 174-8.

225 Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn* 2003; 23(12):990-6.

226 Sebire NJ, Roberts L, Noble P, Wallace E, Nicolaides KH. Raised maternal serum inhibin A concentration at 10 to 14 weeks of gestation is associated with preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107; 795 – 797.

227 Petraglia F. Inhibin, activin, and follistatin in the human placenta: a new family of regulatory proteins. *Placenta* 1997; 18: 3 – 8.

228 Van Lith JM, Pratt JJ, Beekhuis JR, Mantingh A. Second-trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenat Diagn*. 1992 Oct; 12(10):801-6.

229 Guis F, Ville Y, Vincent Y, Doumerc S, Pons JC, Frydman R. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:304-307.

230 Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358(9294):1665-1667.

231 Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Tripsanas C, Nicolaides KH. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11 :400-402.

232 Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Saeehini C, Nicolaidis KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:31-35.

233 Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaidis KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14week scan. *Ultrasound Obstet Gyneeol* 2004; 23:218-223.

234 Otaño L, Aiello H, Igarzabal L, Matayoshi T, Gadow EC. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down syndrome. *Prenat Diagn* 2002; 22:930-932.

235 Sandikcioglu M, Molsted K, Kjaer L The prenatal development of the human nasal and vomeral bones. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1994; 14:124-134.

236 Sonek JD, Mekenna D, Webb D, Croom C, Nieolaidis K.: Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:1 52-1 SS.

237 Odandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C, Viora E. Measurement of nasal bone length at 11-14 \weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:36-39.

238 Sonek JD, Cicero S. Ultrasound eyaluation of the fetal nasal bone: the techniqe (an update). *DSnews* 2004; 11 :25-28.

239 Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaidis KH. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:135-137.

240 Kanellopoulos V, Katsetos C, Economides DL. Examination of fetal nasal bone and repeatability of measurement in eady pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*

2003; 22:131-134.

241 Larose C, Massoc P, Hillion Y, Bernard JP, Ville Y. Comparison of fetal nasal bone assessment by ultrasound at 11-14 weeks and by postmortem X-ray in trisomy 21: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:27 -30.

242 Minderer S, Gloning KP, Henrich W, Stoger H. The nasal bone in fetuses with trisomy 21: sonographic versus pathomorphological findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:16-21.

243 Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Vandecruys H, Nicolaides KH. Assessment of the fetal nasal bone at 11-14 weeks of gestation by threedimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:232-236.

244 Gonzalves LF , Espinoza J, Lee W, Romero R. Should the frontal bone be visualized in midline sagittal views of the facial profile to assess the fetal nasal bones during the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:90-92.

245 Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003; 23:306-310.

246 Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2003; 23:496-500.

247 Odandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C, Viora E. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:36-39.

248 Viora E, Masturzo B, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Campogrande

M. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. *Prenat Diagn* 2003; 23:784-787.

249 Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Berkowitz RL, Dugoff L, Craigo SD, Carr SR, Wolfe HM, Tripp T, D'Alton ME; FASTER Research Consortium. First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1222-1228.

250 Borovio V, Borrell A, Penalva V, Gonce A, del Río M. Nasal bone assessment in first trimester detection of trisomy 21. Our experience. 14th World congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Abstracts en Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24:269-372.

251 Ramos-Corpas D, Santiago JC, Montoya F. Ultrasonographic evaluation of fetal nasal bone in a low-risk population at 11-13 + 6 gestational weeks. *Prenat Diagn* 2006; 26(2):112-7.

252 Borrell, A; Borobio, V; Gonce, A; Mercade, I; Sánchez, A; Penalva, V; Puerto, B; Gratacós, E. fetal nasal bone and ductus venosus blood flow assessed transvaginally at the 11-14 weeks scan-new data including unselected and high risk pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics Gynecology* 2006; 28: 359-411.

253 Prefumo F, Bhide A, Sairam S, Hollis B, Thilagantathan B. First trimester nasal bones and trisomy 21 in a low-risk population. 14th World congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Abstracts en Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24:269-372.

254 Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24 (1):19-22.

255 Molina F, Persico N, Borenstein M, Sonek J, Nicolaides KH: Frontomaxillary facial angle in trisomy 21 fetuses at 16-24 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 384-387.

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

257 Carrera JM. Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos I. Técnicas no Invasivas. Protocolo Asistencial nº5 de la SEGO, 2003.

258 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.

259 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.

260 ACOG Practice Bulletin N°77:screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007; 109 (1):217-27.

261 Sainz J, Cobo B, Serrano R, Turmo E, Garrido R. The universal implementation of quality screening for congenital defects in a health area (Valme hospital area, seville). *Am J Obstet Gynecol* (En prensa).

262 Ekelund C, Jørgensen , Petersen, Sundberg, Tabor. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ* 2008; 337-2547.

263 Sainz J, Turmo E, Peral I, Moro A, Caballero V, Garrido R. Universal implementation of the "Consecutive Combined Test" in the South Seville area (Valme University Hospital). Spain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (En prensa).

264 Kagan K.O, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 259-264.

265 Kagan K.O, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides K.H. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33 (1):18-22.