

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

VALORACIÓN DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL COMO
SCREENING DE CROMOSOMOPATÍAS

MARÍA HUESO VILLANUEVA

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2005

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 23 de
Decembre de 2004 davant un tribunal format per:

- D. Enrique Alborch Domínguez
- D. Francisco Quereda Seguí
- D. José Remohi Jiménez
- D^a. Elena Carreras Moratonas
- D. Juan Sastre Belloch

Va ser dirigida per:

D. Alfredo Perales Marín

D. Manuel Fillol Crespo

©Copyright: Servei de Publicacions
María Hueso Villanueva

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6381-7

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115

Departamento de Fisiología

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE VALENCIA



**"VALORACIÓN DE LA
TRANSLUCENCIA NUCAL
COMO SREENING DE
CROMOSOMOPATÍAS"**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:

María Hueso Villanueva

Valencia, Septiembre de 2004

Don Alfredo Perales Marín, Doctor en Medicina y Cirugía,
Jefe de Obstetricia del Hospital Maternal La Fe de
Valencia, y Profesor Asociado de Obstetricia y Ginecología
del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de
la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia

y

Don Manuel Fillol Crespo, Doctor en Medicina y Cirugía y
Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital
de La Plana de Villarreal

CERTIFICAMOS:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada "Valoración
de la translucencia nucal como screening de
cromosomopatías" ha sido realizada íntegramente por Doña
María Hueso Villanueva, bajo nuestra dirección, y
consideramos que el trabajo es apto para su exposición y
defensa oral.

Valencia, 06 de Septiembre de 2004

Fdo.: Prof. A. Perales

Fdo.: Dr. M. Fillol

AGRADECIMIENTOS

- A Alfredo Perales y Manolo Fillol, por todo lo que me han enseñado y porque sin ellos no hubiera podido finalizar la tesis.
- Al hospital La Fe, por lo mucho que allí aprendí.
- Al hospital de La Plana, en especial a mis compañeros del servicio, las secretarias, personal de archivos y documentación, docencia y laboratorio, así como a Soledad Carreguí, Rosa Gómez y Centro de Diagnóstico Biotecnológico, por su valiosa colaboración.
- A Kypros Nicolaides, porque me hizo descubrir lo fascinante que es el diagnóstico prenatal, mi pasión profesional.
- A mis padres, por su entrega y esfuerzo, por ser tan maravillosos.
- A mi esposo, por su apoyo y comprensión.
- A mis hijos, Pablo e Iván, por la fuerza que me dan.

ÍNDICE GENERAL

pág.

INTRODUCCIÓN

1. Justificación.....	21
2. Revisión y estado actual del tema.....	27
3. Hipótesis de trabajo.....	81
4. Objetivos.....	82

MATERIAL Y MÉTODO

1. Ámbito de estudio.....	83
2. Diseño del estudio.....	84
3. Descripción de la muestra.....	123
4. Estadística.....	152

RESULTADOS

1. Independencia de los marcadores de cromosomopatías.....	157
2. Las técnicas de cribado en la selección de riesgo para la trisomía 21 influyen el porcentaje de pacientes para realizar pruebas invasivas.....	159
3. Capacidad diagnóstica de las técnicas de cribado para las anomalías del cariotipo.....	164
4. Las técnicas de cribado para diagnosticar cromosomopatías y su utilidad en el diagnóstico de malformaciones fetales y resultado perinatal.....	176

DISCUSIÓN

1.Aspectos metodológicos.....	190
2.Independencia de los marcadores de cromosomopatías.....	193
3.Las técnicas de cribado influyen el porcentaje de pacientes para realizar pruebas invasivas.....	194
4.Capacidad diagnóstica de las técnicas de cribado para las anomalías del cariotipo.....	207
5. Las técnicas de cribado para diagnosticar cromosomopatías y su utilidad en el diagnóstico de malformaciones fetales y resultado perinatal.....	240

CONCLUSIONES.....	245
-------------------	-----

BIBLIOGRAFÍA.....	247
-------------------	-----

ANEXO I.....	285
--------------	-----

ÍNDICE

	<u>pág.</u>
INTRODUCCIÓN	
1.JUSTIFICACIÓN.....	21
2.REVISIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	27
2.1.Screening para el diagnóstico de cromosomopatías. Screening secuencial.....	29
2.1.1.Riesgo individual de aneuploidía fetal.....	29
2.1.2.Screening de cromosomopatías en el primer trimestre.....	35
2.1.2.1.Translucencia nucal.....	35
2.1.2.1.1.Fisiopatología de la translucencia nucal.....	40
a) Fallo cardíaco en anomalías del corazón y grandes vasos.....	41
b) Congestión de cabeza y cuello debido a compresión mediastínica en la hernia diafragmática y displasias óseas.....	42
c) Alteración en la composición de la matriz extracelular.....	43
d) Hipoplasia de los vasos linfáticos.....	43
e) Anemia e hipoproteinemia.....	44
f) Infección congénita.....	44
2.1.2.1.2.Incremento de translucencia nucal con cariotipo normal	45
a) Alteraciones cardíacas.....	53
b) Otras malformaciones y síndromes genéticos.....	54
2.1.2.2.Translucencia nucal y marcadores bioquímicos del primer trimestre.....	56

2.1.2.3.Marcadores ecográficos en el primer trimestre.....	63
2.1.2.3.1.Hueso nasal.....	63
2.1.2.3.2.Doppler.....	68
a) Ductus venoso.....	68
b) Otros vasos.....	70
2.1.2.3.3.Frecuencia cardíaca fetal.....	71
2.1.2.3.4.Longitud céfalo-nalga.....	73
2.1.2.3.5.Otros marcadores.....	74
a) Maxilar.....	74
b) Oreja.....	75
c) Fémur y húmero.....	75
d) Arteria umbilical única.....	76
e) Quiste de plexo coroideo, ectasia piélica, foco ecogénico.....	76
f) Volúmen placentario.....	77
g) Megavejiga.....	77
h) Exonfalos.....	78
2.1.2.3.6.Estudio anatómico.....	78
2.1.2.4.Células fetales en sangre materna.....	80
2.1.3. Screening en el segundo trimestre.....	83
2.1.3.1Translucencia nucal seguido de screening bioquímico en el segundo trimestre.....	83
2.1.3.2.Screening bioquímico del segundo trimestre....	85
2.1.3.3.Ecografía en el segundo trimestre.....	90
2.1.3.3.1.Marcadores de cromosomopatía.....	94
a) Hueso nasal.....	95
b) Pliegue nucal.....	97
c) Fémur corto.....	98
d) Intestino hiperecogénico.....	98
e) Foco ecogénico cardíaco.....	98
f) Quiste de plexo coroideo.....	99

g) Ectasia piélica.....	99
2.1.3.4. Relación entre marcadores ecográficos y bioquímicos.....	99
3.HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	101
4.OBJETIVOS.....	102

MATERIAL Y MÉTODO

1.ÁMBITO DE ESTUDIO.....	105
2.DISEÑO DEL ESTUDIO.....	106
2.1. Metodología.....	106
2.1.1. Ecografía.....	108
2.1.2. Ecografía del primer trimestre.....	109
2.1.2.1. Cálculo del riesgo mediante la translucencia nucal.....	117
2.1.3. Screening bioquímico del segundo trimestre....	
.....	122
2.1.3.1. Cálculo del riesgo.....	126
2.1.4. Screening secuencial.....	130
2.1.5. Técnica invasiva y cariotipo.....	131
2.1.5.1. Amniocentesis.....	132
2.1.5.2. Biopsia corial.....	139
2.1.6. Seguimiento del feto o recién nacido.....	143
2.1.7. Ecografía morfológica.....	144

3. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	145
3.1. Edad materna.....	145
3.2. Longitud céfalo-nalga y edad gestacional.....	146
3.3. Antecedentes familiares.....	149
3.4. Antecedentes médicos.....	151
3.5. Hábito tabáquico.....	152
3.6. Paridad de las pacientes.....	152
3.7. Historia obstétrica.....	155
3.8. Técnicas invasivas realizadas:.....	157
3.8.1. Amniocentesis.....	157
3.8.2. Biopsia corial.....	161
3.9. Ecografía del primer trimestre.....	161
3.10. Ecografía morfológica del segundo trimestre.....	162
3.11. Ecografía del tercer trimestre.....	164
3.12. Peso del recién nacido.....	166
3.13. Motivo de la interrupción voluntaria del embarazo.....	167
3.14. Causa de las cesáreas.....	168
3.15. Semana de finalización del embarazo.....	169
3.16. Apgar.....	169
3.17. Número de fetos.....	170
3.18. Peso materno.....	170
3.19. Anomalías al nacimiento.....	170
3.20. Anatomía patológica fetal.....	172
4. ESTADÍSTICA.....	174
4.1. Estadística descriptiva.....	174
4.2. Estadística analítica.....	174

RESULTADOS

1.INDEPENDENCIA DE LOS MARCADORES DE CROMOSOMOPATÍAS.....	181
2.LAS TÉCNICAS DE CRIBADO INFLUENCIAN EL PORCENTAJE DE PACIENTES PARA REALIZAR PRUEBAS INVASIVAS.....	183
2.1.Discrepancia modelo teórico-realidad de diagnóstico mediante pruebas invasivas.....	186
2.2.Influencia de las pruebas de cribado sobre el riesgo a priori (etario).....	187
3.CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LAS TÉCNICAS DE CRIBADO PARA LAS ANOMALÍAS DEL CARIOTIPO.....	188
3.1.Resultados del cariotipo.....	188
3.2.Sensibilidad de las técnicas de cribado para detectar anomalías en el cariotipo.....	189
3.2.1.Pacientes con cariotipo realizado.....	189
3.2.1.1.Edad en el screening del primer trimestre y cariotipo.....	189
3.2.1.2.Translucencia nugal y cariotipo.....	192
3.2.2.Pacientes con y sin realización de cariotipo.....	195
3.2.2.1.Edad en el screening del primer trimestre y cariotipo.....	195
3.2.2.2.Translucencia nugal y cariotipo.....	197
3.3.Otros factores.....	200

4.LAS TÉCNICAS DE CRIBADO PARA DIAGNOSTICAR CROMOSOMOPATÍAS Y SU UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE MALFORMACIONES FETALES Y RESULTADO PERINATAL.....	200
4.1. Concordancia ecografía y recién nacido.....	201
4.2. Edad.....	202
4.2.1. Edad y anomalías fetales.....	202
4.2.2. Edad y cardiopatías.....	203
4.2.3. Edad y peso del recién nacido.....	204
4.2.4. Edad y semana de finalización.....	204
4.2.5. Edad y Apgar.....	204
4.3. Translucencia nucal.....	205
4.3.1. Translucencia nucal y anomalías fetales....	205
4.3.2. Translucencia nucal y cardiopatías.....	206
4.3.3. Translucencia nucal y peso del recién nacido.....	206
4.3.4. Translucencia nucal y semana de finalización.....	206
4.3.5. Translucencia nucal y Apgar.....	207
4.4. Screening bioquímico del segundo trimestre..	207
4.4.1. Screening bioquímico del segundo trimestre y anomalías fetales.....	207
4.4.2. Screening bioquímico del segundo trimestre y cardiopatías.....	208
4.4.3. Screening bioquímico del segundo trimestre y peso del recién nacido.....	208
4.4.4. Screening bioquímico del segundo trimestre y semana de finalización.....	209
4.4.5. Screening bioquímico del segundo trimestre y Apgar.....	210

4.5.Screening secuencial (primer trimestre más segundo trimestre).....	210
4.5.1.Screening secuencial y anomalías fetales...210	
4.5.2.Screening secuencial y cardiopatías.....	211
4.5.3.Screening secuencial y peso del recién nacido.....	211
4.5.4.Screening secuencial y semana de finalización.....	212
4.5.5.Screening secuencial y Apgar.....	212

DISCUSIÓN

1. ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	216
2.INDEPENDENCIA DE LOS MARCADORES DE CROMOSOMOPATÍAS.....	219
3.LAS TÉCNICAS DE CRIBADO INFLUENCIAN EL PORCENTAJE DE PACIENTES PARA REALIZAR PRUEBAS INVASIVAS.....	220
3.1.Discrepancia modelo teórico-realidad de diagnóstico mediante pruebas invasivas.....	227
3.2.Influencia de las pruebas de cribado sobre el riesgo a priori (etario).....	232
4.CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LAS TÉCNICAS DE CRIBADO PARA LAS ANOMALÍAS DEL CARIOTIPO.....	233

5.LAS TÉCNICAS DE CRIBADO PARA
DIAGNOSTICAR CROMOSOMOPATÍAS Y SU
UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE
MALFORMACIONES FETALES Y RESULTADO
PERINATAL.....266

CONCLUSIONES.....273

BIBLIOGRAFÍA.....277

ANEXO I.....315

ABREVIATURAS

β -hCG: fracción β de la gonadotropina coriónica humana
1° T: primer trimestre
2° T: segundo trimestre
3° T: tercer trimestre
AFP: alfa-fetoproteína
AUU: arteria umbilical única
DTN: defecto de cierre del tubo neural
E: especificidad
F.U.R.: fecha de última menstruación
FCF: frecuencia cardíaca fetal
FN: falsos negativos
FP: falsos positivos
G.E.G.: grande para la edad gestacional
HBSS : solución salina Hank's balanced salt solution con rojo fenol
hCG: gonadotropina coriónica humana
IC: intervalo de confianza
I.V.E.: interrupción voluntaria de embarazo
Latidos por minuto: lat./min
LCN: longitud céfalo-nalga
LR: verosimilitud (likelihood ratio)
MoM: múltiplos de la mediana
P.E.G.: pequeño para la edad gestacional
PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo
R.C.I.U.: retraso de crecimiento intrauterino
S: sensibilidad
SB: screening bioquímico

SURUSS: estudio del screening sérico, urinario y ecográfico (serum urine and ultrasound screening study)

Tr: trisomía

TN: translucencia nucal

uE3: estriol no conjugado

US: ultrasonidos

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

INTRODUCCIÓN

1. JUSTIFICACIÓN.

El diagnóstico prenatal supone la suma de todas las acciones encaminadas a descubrir un defecto congénito antes del parto. La O.M.S. (Organización Mundial de la Salud) define como defecto congénito: "toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer (aunque puede manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no y única o múltiple".

El objetivo fundamental del diagnóstico prenatal es establecer con la mayor precocidad posible la presencia de un defecto congénito. Permite la identificación de cromosomopatías, anomalías morfológicas, enfermedades hereditarias mendelianas y todas aquellas alteraciones que, de forma circunstancial, fueran adquiridas durante la gestación y que tuvieran repercusión sobre el feto, como las infecciones, las acciones teratogénicas, las intoxicaciones y las afecciones inmunológicas. Además, en la mayoría de las ocasiones, la confirmación de la normalidad contribuye a reducir la ansiedad durante el resto del embarazo.

Alrededor del 3% de nacidos vivos presentan algún tipo de anomalía, pero esta cifra se incrementa hasta el 4-7% al año de vida. Según la causa subyacente se distinguen varios grupos:

- Anomalías cromosómicas, reconocibles en alrededor del 0,5-0,7% de los fetos y responsables del 12-14% de los defectos congénitos, de ellas el 50% se deben al

síndrome de Down (Carrera, 2003). Estas anomalías pueden ser numéricas o estructurales y afectar a los autosomas y a los cromosomas sexuales. En cualquier caso, se encuentra un desequilibrio genómico, por defecto o por exceso, como causa de expresión de la anomalía(s).

- Enfermedades hereditarias mendelianas o monogénicas, presentes en el 1-1,5% de nacidos y responsables de alrededor del 25% de anomalías. Los mecanismos de transmisión responden a su carácter recesivo, dominante, autosómico o ligado a los cromosomas sexuales. Aunque individualmente son poco frecuentes, en conjunto incluyen un gran número de errores metabólicos congénitos, aunque sus frecuencias varían en distintas poblaciones. En nuestro medio se dan con mayor frecuencia relativa la distrofia miotónica, fibrosis quística, riñón poliquístico y neurofibromatosis. Los riesgos de recurrencia oscilan entre el 25-50%.

- Enfermedades multifactoriales, en las que hay participación combinada de factores genéticos y ambientales. Son las más frecuentes y responsables de buen número de las malformaciones. Los riesgos de recurrencia son muy inferiores a los de las enfermedades monogénicas. Entre ellas pueden citarse los defectos del tubo neural.

- Malformaciones por efecto ambiental teratogénico en las que participan diversos factores (fármacos, infecciones, tóxicos ambientales, radiaciones ionizantes).

Las malformaciones en general están presentes en el 2-3% de los fetos. La mayoría se dan de forma aislada y son de origen ambiental.

En la consulta prenatal se realiza a todas las gestantes ecografías para la detección de malformaciones, marcadores de cromosopatías....., serología enfermedades infecciosas, estudio del grupo sanguíneo y la historia genética.

Las técnicas de diagnóstico prenatal conllevan un coste económico, y cuando son invasivas un riesgo de aborto, por ello no es posible aplicarlas a toda la población. Las técnicas a utilizar dependerán del defecto congénito a estudio.

El riesgo de afectación por enfermedades hereditarias mendelianas se sospecha por los antecedentes familiares. Éstas pueden diagnosticarse mediante estudio molecular y del ADN en líquido amniótico o células coriales.

Las malformaciones aparecen en su mayoría sin antecedentes previos, es decir, en la población de bajo riesgo. Estas se detectan mediante ecografía.

El diagnóstico de certeza de cromosopatía se realiza mediante estudio del cariotipo fetal. Las técnicas utilizadas para la obtención de la muestra de células fetales son la biopsia corial, realizada en el primer trimestre (1º T) de la gestación, la amniocentesis, en el segundo trimestre (2º T) y funiculocentesis, en el 2º y

tercer trimestre (3° T). Todas ellas son técnicas invasivas que conllevan un riesgo de pérdida fetal.

Con el fin de evitar la utilización indiscriminada de técnicas invasivas surge el screening del síndrome de Down (cromosomopatía más frecuente), la trisomía (Tr) 13 (síndrome de Patau) y 18 (síndrome de Edwards), para la detección de las pacientes de alto riesgo.

Clásicamente la estimación del riesgo se basaba en la edad materna avanzada. Inicialmente se ofreció amniocentesis a las mujeres mayores de 40 años, y con la mejora de la técnica se ha bajado a los 35-37 años. El problema es que este grupo de mujeres constituía del 5-10% de la población embarazada, conteniendo alrededor del 30% de las Tr 21.

Posteriormente se introdujo el screening bioquímico (SB) del segundo trimestre mediante la combinación de la edad materna con los marcadores bioquímicos: hormonas y proteínas específicas de la gestación que pasan a la sangre desde el 1° T, y se pueden encontrar alterados ante la presencia de cromosomopatías. Consiste en la determinación en el 2° T de los niveles de alfa-fetoproteína (AFP), estriol y gonadotropina coriónica humana (hCG) en sangre. Su utilización en las decisiones para el diagnóstico prenatal, como medio no lesivo aplicable a todas las gestaciones para ayudar a la estimación del riesgo individual de síndrome de Down se ha ido imponiendo desde la década de los 80. Para una tasa de técnicas invasivas del 5% se identifican el 60% de los mismos.

En 1866 Langdon Down observó que en las personas con síndrome de Down o Tr 21 existía un exceso de piel para su cuerpo (Langdon Down, 1866). A partir del año 1990 se observa que éste puede visualizarse mediante ecografía como un incremento de la translucencia nucal (TN) en los primeros tres meses de vida (Nicolaidis et al, 1992 a). La TN de la 11 a la 14 semana de la gestación, combinada con la edad materna es un método efectivo de screening de Tr 21, siendo actualmente el marcador más útil de cromosomopatías. Para una tasa de técnicas invasivas del 5% se identifican al menos el 75% de Tr 21.

La TN aumenta con la edad gestacional por lo que a cada semana de gestación se deberá utilizar un punto de corte determinado. Existe una relación directa entre el grosor de la TN y el riesgo de Tr 21 (a mayor TN mayor riesgo y a menor TN menor riesgo) (Pandya et al, 1994; Szabo et al., 1994; Pandya et al, 1995; Taipale et al., 1997; Economides et al., 1998; Hafner et al., 1998; Pajkrt et al., 1998 a; Snijders 1998; Theodoropulus et al., 1998; Schwarzler et al., 1999; Audibert F., 2001; Brizot et al., 2001; Gasiorek-Wiens et al., 2001; Wayda et al., 2001; Zoppi et al., 2001; Nicolaidis, 2003).

Además de valorar el riesgo de síndrome de Down, la TN también puede identificar una elevada proporción de otras anomalías cromosómicas, así como cardiopatías, displasias esqueléticas y síndromes genéticos. Entre los posibles mecanismos de incremento de la TN se incluyen fallo cardíaco, congestión venosa de cabeza y cuello debido a compresión mediastínica,

alteración de la composición de la matriz extracelular, retraso o anomalía en el desarrollo del sistema linfático, fallo en el drenaje linfático secundario a disminución de movimientos fetales, anemia fetal o infección congénita (Nicolaidis et al., 1999).

Recientes investigaciones combinan la TN con dos marcadores bioquímicos en el 1º T de la gestación, la fracción β de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), llegándose a la identificación del 90% de las T 21 (Spencer et al., 1999 a; Brinda et al, 2002; Spencer et al., 2003)

La difusión en la práctica clínica del screening bioquímico en el 2º T ha mejorado de forma sustancial la identificación prenatal del síndrome de Down en las gestantes menores de 35-37 años, sin embargo sería deseable optimizar la selección de las gestantes mediante:

- métodos más sensibles y específicos para limitar en lo posible el número de técnicas diagnósticas invasivas innecesarias, reduciendo el coste no sólo económico sino también en pérdidas fetales innecesarias.

- cribado más precoz durante el 1º T, que permita la reducción del tiempo de espera en obtener la información, que en caso de ser favorable tranquilizará a la paciente reduciendo la ansiedad que genera el screening, y en caso de ser desfavorable, permitirá

adelantar diagnóstico mediante la realización de biopsia corial.

En caso de anomalía fetal, la interrupción más precoz de la gestación conlleva menor repercusión psicológica y morbilidad materna, y en consecuencia, en el futuro reproductivo de la paciente (Lloyd et al., 1985; Zolese et al., 1992; McFadyen et al., 1998).

2. REVISIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.

Las anomalías cromosómicas son la principal causa de mortalidad perinatal y discapacidad infantil. Su diagnóstico, y en particular el de la Tr 21 es en la actualidad una auténtica demanda social, además de una necesidad sanitaria. El esmerado y costoso cuidado que se presta a los niños con síndrome de Down ha conseguido en las últimas décadas un aumento de su supervivencia, una mejora de su calidad de vida y una mayor integración social. Las parejas tienen un mayor conocimiento de las posibilidades del diagnóstico prenatal, por lo que suelen demandar a los especialistas todo tipo de pruebas desde etapas tempranas de la gestación, que les aseguren la normalidad del feto (Caughey et al., 2002; Cusick et al., 2003).

El diagnóstico de síndrome de Down constituye la primera indicación para la realización de pruebas invasivas durante el período prenatal. Sin embargo, éstas no están exentas de riesgo, ya que en alrededor de un 1% aproximadamente puede producirse un aborto. Por tanto, deben reservarse para la población de riesgo de aneuploidía fetal.

La selección de la población de riesgo se ha realizado hasta el momento mediante diversos métodos de screening: la combinación de la edad materna y los hallazgos ecográficos a las 11-14 semanas y/o el 2° T de gestación, con el test bioquímico en el 1° y/o 2° T de gestación.

Nuestra labor consiste en la utilización de un método preciso, que permita obtener el riesgo fetal de aneuploidía y brindar la información a los padres, para que decidan a favor o en contra de la realización de una prueba invasiva (Nicolaidis, 1994 a).

Toda mujer tiene un riesgo de tener un hijo con anomalía cromosómica. La utilización de un punto de corte basado en la edad materna, es una decisión justificada únicamente por la relación coste-beneficio en el ámbito de la política sanitaria. A finales de los años 70 un 5% de la población gestante era mayor de 35 años. Este grupo contenía el 30% de los fetos afectados de síndrome de Down. Estableciéndose el punto de corte en los 35 años se ofrecía un test invasivo al 5% de la población y se detectaban el 30% de los fetos afectados por síndrome de Down. En los países occidentales es cada vez mayor el número de embarazos en mujeres de edad avanzada, a finales de los 90 ya el 15% de la población gestante es mayor de 35 años. Utilizando el mismo punto de corte se ofrece test invasivo al 15% de la población, pero se detecta al 50% de los fetos afectados de síndrome de Down (Nicolaidis, 2003).

2.1. SCREENING PARA EL DIAGNÓSTICO DE CROMOSOMOPATÍAS. SCREENING SECUENCIAL.

2.1.1. RIESGO INDIVIDUAL DE ANEUPLOIDÍA FETAL.

El riesgo individual se calcula en función del background o riesgo base, que se obtiene a partir de la edad materna y la edad gestacional, y la existencia de gestaciones previas afectas de cromosomopatía. La asociación entre edad materna avanzada y Tr autosómica fue descrita por primera vez en 1933 por Penrose (Penrose, 1954).

Dicho riesgo es modificado en función de diferentes factores obtenidos mediante los estudios realizados a lo largo del embarazo: ecografía y/o estudio bioquímico. Nicolaidis calcula el riesgo cada vez que se realiza un test de screening, multiplicando el riesgo basal por el factor de dicho test, obteniéndose un nuevo riesgo. Este proceso se denomina screening secuencial (Nicolaidis et al., 1999).

Para el cálculo del riesgo base se deben tener en cuenta diferentes consideraciones:

*** Edad materna y edad gestacional: el riesgo de Tr 21, 18 y 13 aumenta con la edad materna y disminuye con la edad gestacional, debido a la mayor mortalidad intrauterina asociada a estas anomalías en las primeras semanas de embarazo. Durante la última década, con la utilización del SB)y ecográfico para la detección de

cromosomopatías, ha hecho precisa la estimación estadística de los riesgos según la edad gestacional para las mismas. Por tanto el background debe modificarse en función de la edad gestacional. Por ejemplo: la mortalidad en la Tr 21 de la 12 semana a término es del 30%, y entre la 16 semana y a término, del 20% (Snijders y Holzgreve, 1994 a; Snijders, 1999).

A continuación se muestra en las siguientes tablas (nº 1, 2 y 3) la prevalencia de las cromosomopatías más frecuentes en relación a la edad gestacional.

Edad gestacional en semanas						
Edad materna (años)	10	12	14	16	20	40
20	1/983	1/1068	1/1140	1/1200	1/1295	1/1527
25	1/870	1/946	1/1009	1/1062	1/1147	1/1352
30	1/576	1/626	1/668	1/703	1/759	1/895
31	1/500	1/543	1/580	1/610	1/658	1/776
32	1/424	1/461	1/492	1/518	1/559	1/659
33	1/352	1/383	1/409	1/430	1/464	1/547
34	1/287	1/312	1/333	1/350	1/378	1/446
35	1/229	1/249	1/266	1/280	1/302	1/356
36	1/180	1/196	1/209	1/220	1/238	1/280
37	1/140	1/152	1/163	1/171	1/185	1/218
38	1/108	1/117	1/125	1/131	1/142	1/167
39	1/82	1/89	1/95	1/100	1/108	1/128
40	1/62	1/68	1/72	1/76	1/82	1/97
41	1/47	1/51	1/54	1/57	1/62	1/73
42	1/35	1/38	1/41	1/43	1/46	1/55
43	1/26	1/29	1/30	1/32	1/35	1/41
44	1/20	1/21	1/23	1/24	1/26	1/30
45	1/15	1/16	1/17	1/18	1/19	1/23

Tabla n° 1. Prevalencia de T 21 por edad materna y edad gestacional (Nicolaides et al., 1999).

Edad gestacional (semanas)						
Edad materna (años)	10	12	14	16	20	40
20	1/993	1/2484	1/3015	1/3590	1/4897	1/18013
25	1/1765	1/2200	1/2670	1/3179	1/4336	1/15951
30	1/1168	1/1456	1/1766	1/2103	1/2869	1/10554
31	1/1014	1/1263	1/1533	1/1825	1/2490	1/9160
32	1/860	1/1072	1/1301	1/1549	1/2490	1/7775
33	1/715	1/891	1/1081	1/1287	1/1755	1/6458
34	1/582	1/725	1/880	1/1047	1/1429	1/5256
35	1/465	1/580	1/703	1/837	1/1142	1/4202
36	1/366	1/456	1/553	1/659	1/899	1/3307
37	1/284	1/354	1/430	1/512	1/698	1/2569
38	1/218	1/272	1/330	1/393	1/537	1/1974
39	1/167	1/208	1/252	1/300	1/409	1/1505
40	1/126	1/157	1/191	1/227	1/310	1/1139
41	1/95	1/118	1/144	1/171	1/233	1/858
42	1/71	1/89	1/108	1/128	1/175	1/644

Tabla nº 2. Riesgo de T 18 en relación con edad materna y gestacional (Nicolaidis et al., 1999).

Edad gestacional (semanas)						
Edad materna (años)	10	12	14	16	20	40
20	1/6347	1/7826	1/9389	1/11042	1/14656	1/42423
25	1/5621	1/6930	1/8314	1/9778	1/12978	1/37567
30	1/3719	1/4585	1/5501	1/6470	1/8587	1/24856
31	1/3228	1/3980	1/4774	1/5615	1/7453	1/21573
32	1/2740	1/3378	1/4052	1/4766	1/6326	1/18311
33	1/2275	1/2806	1/3366	1/3959	1/5254	1/15209
34	1/1852	1/2284	1/2740	1/3222	1/4277	1/12380
35	1/1481	1/1826	1/2190	1/2576	1/3419	1/9876
36	1/1165	1/1437	1/1724	1/2027	1/2691	1/7788
37	1/905	1/1116	1/1339	1/1575	1/2090	1/6050
38	1/696	1/858	1/1029	1/1210	1/1606	1/4650
39	1/530	1/654	1/784	1/922	1/1224	1/3544
40	1/401	1/495	1/594	1/698	1/927	1/2683
41	1/302	1/373	1/447	1/526	1/698	1/2020
42	1/227	1/280	1/335	1/395	1/524	1/1516

Tabla nº 3. Riesgo de T 13 en relación con edad materna y gestacional (Nicolaides et al., 1999).

El riesgo para las Tr 18 y 13 se incrementa con la edad materna y decrece con la edad gestacional. La tasa de mortalidad intrauterina entre las 12 y 40 semanas es del 80%.

El síndrome de Turner habitualmente se debe a la pérdida del cromosoma X paterno, por lo que el riesgo es independiente de la edad materna. Tiene una prevalencia de 1 de cada 1500 en la semana 12, 1 de cada 3000 en la semana 20 y uno de cada 4000 en la semana 40. Respecto al resto de anomalías cromosómicas (47,XXX, 47,XXY, y 47,XYY), no se relacionan con la edad materna, y la mortalidad intrauterina no es más alta que en los fetos cromosómicamente normales, por lo que la prevalencia (sobre 1 cada 500) no decrece durante la gestación (Nicolaidis et al., 1999).

La poliploidía afecta sobre el 2% de las gestaciones pero la mortalidad intrauterina es tan elevada que es inusual en recién nacidos vivos. La prevalencia desde la semana 12 es de uno de cada 2000 y desde la semana 20 de 1 cada 250.000 (Snijders et al., 1995 a).

*** Antecedente de anomalía cromosómica: las mujeres con antecedente de gestación previa afecta de una determinada cromosomopatía tienen un riesgo mayor que el resto de la población de padecer dicha y no otra cromosomopatía en siguientes embarazos. Según Nicolaidis este riesgo es 0,75 veces mayor, por lo que al riesgo base se le sumaría esta cifra. Ejemplo: Paciente de 35 años con antecedente de Tr 21 en gestación previa, el riesgo en la semana 12 se incrementa de 1 de cada 249 (0,40%) a 1 de cada 87 (1,15%) (Nicolaidis et al., 1999).

2.1.2. SCREENING DE CROMOSOMOPATÍAS EN EL PRIMER TRIMESTRE

2.1.2.1. TRANSLUCENCIA NUCAL

En la década de los años 80 Benacerraf describió un engrosamiento del pliegue nocal en el 2º T de la gestación, relacionado con la presencia de anomalías cromosómicas (Benacerraf et al., 1985). En 1990 se describió el mismo hallazgo por Szabo & Gellen, pero correspondiendo al 1º T (Szabo et al., 1990). El término "pliegue nocal" del 2º T de la gestación pasó a denominarse "translucencia nocal" en el 1º T, y correspondía a una región sonoluscente en la parte posterior de la nuca fetal.



Figura nº 1. Feto con colección líquida en la nuca (Nicolaidis et al., 1999).

En los primeros años de la década de los 90, varios estudios demostraron una posible asociación entre el incremento de la TN y las anomalías cromosómicas en el 1° T (Nicolaidis et al., 1992 a; Hewitt, 1993; Nadel et al., 1993 ; Savoldelli et al., 1993 ; Pandya et al, 1995). A continuación se llevaron a cabo una serie de estudios observacionales en embarazos de alto riesgo, principalmente debido a la edad materna avanzada, mediante la medición de la TN antes de la realización del cariotipo. Estos estudios obtuvieron diferentes tasas de detección de aneuploidía, del 30 al 80% (Brambati et al., 1995; Pandya et al., 1995).

El siguiente paso fue la incorporación del screening mediante la TN en la práctica rutinaria. Se estableció un punto de corte para la TN de 2,5 o 3 mm, con una tasa de éxitos en su valoración que variaba del 58 al 100% (tabla nº 4).

Se estudió la prevalencia de Tr de la 9 a 14 semanas de la gestación en diferentes grupos de edad materna (Snijders et al., 1999), observándose un incremento del riesgo por encima de 3 mm, siendo las Tr aparecidas por debajo de este punto de corte 1/5 del número esperado debido a la edad materna (Nicolaidis et al., 1994 b).

En los primeros estudios se fijó un punto de corte para la estimación del riesgo, más tarde, sin embargo, se observó que la TN se incrementa con la edad gestacional, es decir, con la longitud céfalo-nalga (LCN) (Braithwaite et al., 1996; Pajkrt et al., 1998 b).

La medida tomada como punto de corte puede ser reemplazada por un percentil para la TN, por ejemplo el 95 o 99. Además el uso de Múltiplos de la Mediana (MoM) para la población no afecta y la distribución de la TN en población normal y afecta, permite combinar la edad materna con la medida de la TN. La TN asociada a la edad materna y la edad gestacional permite un incremento de un 10% en la tasa de detección. Por ello, en un feto con una dada LCN, cada medición de TN representa un factor que se multiplica por el riesgo base para el cálculo de un nuevo riesgo. El incremento de la TN, incrementa el factor multiplicador, por lo que incrementa el nuevo riesgo, y viceversa, una medición pequeña de TN disminuye el factor multiplicador, por lo que disminuye el nuevo riesgo (Snijders et al., 1998).

Su valoración se realiza de la 11 a la 14 semana de embarazo, momento a partir del cual se resuelve normalmente, observándose ecogénica dicha zona (Ville, 2001).

En la siguiente tabla (tabla nº 4) se muestran 14 estudios prospectivos que analizan el screening de Tr 21 mediante la valoración de la TN. Se utilizan diferentes puntos de corte para la identificación del grupo de riesgo, por lo que existen diferencias en cuanto a los falsos positivos (FP) y tasas de detección, pero aún así, en todos ellos se observa elevada sensibilidad (S).

Autores	n	Gestación (semanas)	TN punto de corte	Falsos positivos (%)	Trisomia 21 (%)
Pandya et al. 1995	1763	10-14	≥ 2.5mm	3.6	3/4 (75)
Szabo et al. 1995	3380	9-12	≥ 3.0mm	1.6	28/31 (90)
Taipale et al. 1997	6939	10-14	≥ 3.0mm	0.8	4/6 (67)
Hafner et al. 1998	4371	10-14	≥ 2.5mm	1.7	4/7 (57)
Pajkrt et al. 1998	1547	10-14	≥ 3.0mm	2.2	6/9 (67)
Snijders et al 1998	96127	10-14	≥ P 95	4.4	234/327 (72)
Economides et al 1998	2281	10-14	≥ P 99	0.4	6/8 (75)
Schwarzler et al. 1999	4523	10-14	≥ 2.5mm	2.7	8/12 (67)
Theodoropoulos et al. 1998	3550	10-14	≥ P 95	2.3	10/11 (91)
Zoppi et al 2001	12311	10-14	≥ P 95	5.0	52/64 (81)
Gasiorek et al 2001	23805	10-14	≥ P 95	8.0	174/210 (83)
Brizot et al. 2001	2996	10-14	≥ P 95	5.3	7/10 (70)
Audibert et al. 2001	4130	10-14	≥ P 95	4.3	9/12 (75)
Wayda et al 2001	6750	10-12	≥ 2.5mm	4.3	17/17 (100)
Total	174473			4.7	562/728 (77)

Tabla nº 4. Estudios basados en el screening mediante la valoración de la TN (Nicolaidis, 2003).

El mayor estudio ha sido realizado por la Fetal Medicine Foundation, prospectivo y multicéntrico, con un total de 174.473 embarazadas, incluyendo 728 Tr 21, y demuestra una tasa de detección del 77% para un 4,7% de FP.

El riesgo de TR 21 se calculó a partir de la edad materna y la prevalencia en relación a la edad gestacional, multiplicado por la likelihood ratio (LR) que depende de la desviación del grosor de la TN y la CRL. Para calcular el factor multiplicador (LR) primeramente debe obtenerse la distribución de la TN en los fetos normales y con Tr 21. Para una dada TN, la LR se calcula dividiendo el porcentaje de fetos con T 21 por el porcentaje de fetos normales con esa translucencia. El riesgo combinado se calcula multiplicando el riesgo base (edad materna) por la LR (Nicolaidis et al., 1999; Snijders et al., 1998).

Sin embargo, este estudio multicéntrico de Reino Unido, tuvo algunas críticas porque la decisión de la técnica invasiva, biopsia corial, se basaba en el resultado del test de la TN en estudio. Además, una proporción de los fetos afectados no detectados con el screening sufrían abortos y se perdían en el seguimiento, produciendo una sobreestimación de la tasa de detección. Asimismo, parecía ser que la tasa de detección real de Tr 21 era más cercana al 60% que al 77% (Malone et al., 2000).

La valoración de la TN es útil en ciertos grupos de mujeres a los que el screening sérico materno no era fiable. La tasa de detección de la TN no varía ante tratamientos de reproducción asistida (Liao et al., 2001) o embarazo gemelar (Sebire et al., 1996). Incremento y discordancia en embarazos gemelares monocoriales puede indicar un incremento del riesgo del desarrollo de un síndrome de transfusión gemelar (Sebire et al., 2000).

Además de la valoración de la TN, la ecografía del 1º T permite datar la gestación, el diagnóstico temprano de determinadas malformaciones, y la detección de embarazos múltiples. En estos últimos, también aporta el estudio de la corionicidad, factor determinante en el pronóstico y seguimiento de los mismos (Souka y Nicolaidis, 1997; Nicolaidis et al., 1999).

2.1.2.1.1. FISIOPATOLOGÍA DE LA TN

La heterogeneidad de las condiciones asociadas al incremento de la TN sugiere que es posible que no exista un único mecanismo para la acumulación de líquido en la nuca fetal. Entre los posibles mecanismos se encuentran:

- Fallo cardíaco en relación con anomalías del corazón y grandes vasos.
- Congestión venosa del cuello y cabeza debido a compresión mediastínica en la hernia diafragmática o estrechamiento torácico en las displasias óseas.
- Alteración en la composición de la matriz extracelular.

- Desarrollo anormal o retardado del sistema linfático.
- Alteración del drenaje linfático debido a movimientos insuficientes por alteraciones musculares.
- Anemia fetal o hipoproteinemia.
- Infección congénita, debido a la anemia fetal o fallo cardíaco.

a) Fallo cardíaco en anomalías de corazón y grandes vasos

En estudios anatomopatológicos realizados en el corazón y grandes vasos de los fetos cuya gestación se ha interrumpido debido a cromosomopatía, con TN aumentada, se ha encontrado que gran parte de los mismos presentaban anomalías. La más frecuentemente encontrada en la Tr 21 fue defecto septal ventricular o aurículoventricular, presente en el síndrome de Down en aproximadamente el 50% de los casos (Hyett et al., 1997 a; Paladini et al., 2000). En la Tr 18 se encuentra defecto septal ventricular y anomalías polivalvulares, en la Tr 13 defecto septal ventricular o aurículoventricular, estrechamiento del istmo o tronco arterioso, y en el síndrome de Turner estrechamiento del arco aórtico (Hyett et al., 1997 b; Montenegro et al., 1997, Nicolaidis et al., 1999; Snijders et al., 1998).

Todos estos grupos de anomalías cromosómicas presentan un istmo aórtico reducido en diámetro respecto a los fetos normales, y el grado de estrechamiento es mayor a mayor valor de la TN. En las Tr 21 y 18 se acompaña de distensión de la aorta ascendente, que produciría una sobreperfusión de cabeza y cuello. Con el avance de la gestación el

incremento del diámetro del istmo aórtico produciría disminución de resistencias y posible resolución de la TN, lo que podría explicar el incremento de la TN en el 70% de las Tr 21 en el 1º T, con una resolución del 40% en la semana 20.

En las Tr 13 y síndrome de Turner, se encuentra un estrechamiento del istmo aórtico, pero con estrechamiento también de la aorta ascendente, por lo que el incremento de la TN no puede ser explicado por el incremento de perfusión tisular. En el síndrome de Turner se han encontrado anomalías en los vasos linfáticos, dilatados, como consecuencia de alteración en el drenaje hacia la vena yugular. Parece ser que la coartación aórtica podría ser secundaria a la compresión torácica producida por la distensión de los vasos linfáticos (Clark, 1984).

Sin embargo, en fetos sin cardiopatía, el mecanismo de la TN aumentada podría explicarse por un retardo en el desarrollo cardíaco en algunos casos (Huggon et al., 2004; Simpson et al., 2000).

b) Congestión de cabeza y cuello debido a compresión mediastínica en la hernia diafragmática y displasias óseas

El incremento de la TN se presenta en el 80% de los casos con hernia diafragmática que no sobreviven, y en el 20% de los supervivientes (Sebire et al., 1997 a). El mecanismo de producción podría explicarse por la herniación de las vísceras al tórax en esta etapa temprana de la gestación, aumentando la presión intratorácica con disminución del retorno venoso.

Debido a que la presión intratorácica impide el desarrollo pulmonar, los casos con supervivencia suelen presentar la herniación de las vísceras abdominales en el 2° o 3° T del embarazo (Bronshitein et al., 1995).

En las displasias óseas el incremento de la TN parece estar relacionado con el estrechamiento torácico, además de alteración de la composición de la matriz extracelular, por ejemplo, en la osteogénesis imperfecta.

c) Alteración en la composición de la matriz extracelular

La matriz extracelular está formada por mucoproteínas, mucopolisacáridos y fibras de colágeno. Este último está producido por los fibroblastos, y las integrinas (laminina y fibronectina), cuyas moléculas fijan las células a la matriz. Muchos de estos componentes se encuentran codificados en los cromosomas 21, 13 y 18. Se ha encontrado una sobreexpresión genética que conlleva un aumento de colágeno tipo VI en la Tr 21, del tipo IV en la Tr 13 y de laminina en la Tr 18. Estas alteraciones podrían ayudar a explicar la acumulación de líquido subcutáneo.

d) Hipoplasia de los vasos linfáticos

Los vasos linfáticos se desarrollan a partir de la pared de los vasos venosos, perdiendo su conexión posteriormente, excepto los sacos yugulo-axilares, que

drenan la linfa al sistema venoso. Un posible mecanismo para el incremento de la TN sería un retardo en el desarrollo de las conexiones linfáticas y venosas, o anormal proliferación linfática interfiriendo en el drenaje hacia el sistema venoso. Estudios inmunohistoquímicos han puesto de manifiesto una hipoplasia linfática en el síndrome de Turner (Tamagnone et al., 1994).

e) Anemia e hipoproteinemia

Anemia e hipoproteinemia se encuentran implicados en la fisiopatología del hidrops fetal, inmune y no inmune. Sin embargo, estudios realizados en fetos homocigóticos con α -talasemia se ha encontrado un pequeño incremento de la TN no significativo, respecto a fetos normales. Asimismo, estudios basados en la disminución de AFP hallada en la Tr 21, como posible signo de hipoproteinemia, no han evidenciado la misma.

f) Infección congénita

En el 10% de los casos de hidrops fetal en el 2º o 3º T de la gestación existe infección fetal. No se ha encontrado mayor prevalencia de infección fetal del grupo TORCH en los fetos con TN incrementada que en los normales (Sebire et al., 1997 b). Además, la presencia de incremento de TN en los fetos infectados no significa afectación de estas estructuras. Por ello, no es necesario el estudio acerca de la existencia o no de infección fetal ante el incremento de TN, a no ser

que exista edema nuczal en el 2° o 3° T, o exista hidrops.

El posible mecanismo de incremento de la TN en infecciones, como por ejemplo, parvovirus B 19 podría deberse a insuficiencia cardíaca transitoria por miocarditis vírica; la supresión de la médula ósea no podría explicarlo en el 1° T de la gestación, ya que la hematopoyesis es realizada a nivel hepático (Petrikovsky et al., 1996).

2.1.2.1.2. INCREMENTO DE TRANSLUCENCIA NUCAL CON CARIOTIPO NORMAL

La TN es una expresión fenotípica frecuentemente relacionada con anomalías cromosómicas, sin embargo, se ha encontrado relación con numerosos síndromes genéticos y malformaciones fetales.

El análisis de varios estudios basados en incremento de translucencia nuczal sin anomalías cromosómicas, ha encontrado, de 510 casos, 77 anomalías (15%). Se muestran en la tabla nº 5.

Autores	TN	n	Otros defectos
Jonson et al. 1993	>2.0	32	5 megavejiga (1) S. Noonan (1), S. inespecífico (2) higroma quístico (1).
Shulman et al. 1994	≥2.5	32	1 higroma quístico (1)
Hafner et al.	≥2.5	72	7 displasia campomielica (1) malformación cardíaca (29) pentalogía de Cantrell (1), S. de Ivemark (1), S. de Toriello Carey (1)
Van Zalen-Sprock et al. 1992	≥3.0	13	3 megavejiga (1), riñon poliquistico (1), S. de Noonan
Ville et al. 1992	≥3.0	61	10 labio leporino (1), defectos cardíacos (3) riñon multiquistico(1),exonfalos (1), FADS (2), S.inespecifico (2)
Hewitt 1993	≥3.0	10	1 acondrogénesis (1)
Salvesen et al. 1995	≥3.0	5	2 holoprosencefalia (1), defectos cardíacos (1)
Hewitt et al. 1996	≥3.0	44	3 siringomielia (1), anomalía tronco fetal (1), cifosis (1)
Reynders et al. 1997	≥3.0	35	Riñones poliquisticos (1) S. Noonan (1), S. Joubert (1)
Hernadi & Torocsik 1997	≥3.0	17	Acondroplasia(1), anomalía del tronco fetal (1)
Bilardo et al. 1998	≥3.0	47	Malformación de dandy Walker (1), agnatia (1), malformaciones cardíacas (2) S. EEC (1), atresia esofágica (1), S. Noonan (1), S. Zellweger (1), gangliosidosis GM1 (1), distrofia miotónica (1), atrofia espinal muscular (1)
Pajkrt et al. 1998	≥3.0	21	Malformación cardíaca (1)
Van Vuggt et al. 1998	≥3.0	63	Meckel-Gruber (1), hernia diafragmática (1), malformación cardíaca (2), atresia duodenal (1), riñones poliquisticos (1), megavejiga(1),atrofia espinal muscular (1).
Nadell et al. 1993	≥4.0	16	Labio leporino (1), malformación cardíaca (1), hernia diafragmática (1), exonfalos (1), FADS (1).
Mosheli et al. 1996	≥4.0	8	Malformación cardíaca (2), espina bífida (1).
Thilaganathan et al 1997 Adekunle et al. 1999	≥4.0	30	Anencefalia (1), espina bífida (1), malformación cardíaca (2), exonfalos (1), pies zambos (1), S. Noonan (1), macrocefalia (1), S. inespecífico (2),
Fukada et al. 1998	≥5.0	4	Malformación cardíaca (1), acondroplasia (1)

Tabla nº 5 (Nicolaidis et al., 1999) Estudios que describen alteraciones en fetos cromosómicamente normales, con aumento de la TN en las semanas 10-14 de gestación. El punto de corte del aumento de translucencia varía entre ellos. S: síndrome; FADS: deformación fetal secuencial acinésica. EEC: displasia ectodérmica-ectrodactilia-paladar hendido.

En el estudio multicéntrico realizado por la Fetal Medicine Foundation en 100.000 pacientes hubo 4116 gestaciones con TN por encima del percentil 95, con cariotipo normal (Nicolaides et al., 1992 a; Souka et al., 1998). La prevalencia de anomalías se incrementa conforme hace la TN: 3mm, 2,4%; 4 mm, 7,1%; 5 mm, 12,3%; 6 mm, 16,7%; 7 mm, 35,6%; el diagnóstico es realizado durante el embarazo o la finalización del mismo o bien mediante estudio anatómo-patológico (ver tabla nº 6). La persistencia del edema nucal de la 18-22 semanas de gestación, incrementa el riesgo de resultado adverso de 2-8 veces sobre el estimado mediante la TN en la 11-14 semanas (Ville, 2001).

	Translucencia nucal (mm)					Resultado gestación		
	< 3.5	3.5-4.4	4.5-5.4	5.5-6.4	≥6.5	IVE	RIP	vivos
Anomalia fetal								
Anencefalia	4	1				5		
Encefalocele	3a				1	4		
Ventriculomegalia	6					5		1
Dandy- Walker	1					1		
Holoprosencefalia	1					1		
Microcefalia	1							1
Labio leporino	2							2
Microftalmia	1b							1
Quiste laríngeo	1							1
Higroma quístico	1							1
Defecto cardíaco mayor	12	12	6	3	10	19	9	15
Hernia diafragmática	4	1	3			1	5	2
Exonfalos	2c	3de	1f	1g		5	1	1
Gastrosquisis		1					1	
Obstrucción intestinal	2							2
Atresia duodenal		1						1
Hidronefrosis	2	2	1			1		4
Riñones multiquísticos	4					3		1b
Riñones poliquísticos					1	1		
Agenesia renal	1	1				1		1b
Megavejiga	7	1				2	2	4
Espina bífida	3	1				2	1	1
Cifoescoliosis				1		1		
Anomalia del tronco fetal	1	3	1	1	4	10		
Diastomatomelia	1							1
Pies zambos	10	4	1			1		14
Deformación acinésica	2			1	3	6		
S. Jarcho-Levin	1		1			1	1	
S. Joubert	1					1		
S. Nance-Sweeney			1					1
S. Noonan					1			1
Smith-Lemli-Opitz	1		1	1		2	1	
Atrofia muscular espinal	1						1	
Displasia tanatofórica	1					1		
Trigonocefalia "C"	1							1
Asociación VACTERL	2					1		1
Síndrome inespecífico	3	1	1		1	2		4
TOTAL	83 (2.4%) 32 (7.1%) 17 (12.3%) 8 (16.7) 21 (35.6%)							

Tabla n° 6 (Souka et al., 1998). Malformaciones fetales y síndromes genéticos identificados en las 4116 gestaciones con TN aumentada en la Fetal Medicine Foundation Project. a, encefalocele + defecto septal auriculoventricular ; b, unilateral; c, espina bífida + extrofia cloacal; d, S. Beckwith-Wiedemann; e, extrocardia; f, espina bífida + anencefalia; g, espina bífida + coartación aórtica. IVE: interrupción del embarazo. S: síndrome.

De los 4116 embarazos, hubo 38 muertes neonatales, 74 abortos espontáneos y muertes intrauterinas, y 77 interrupciones voluntarias de embarazo (I.V.E.) debido a anomalías detectadas mediante ecografía durante el embarazo. En 42 casos también se realizó finalización del embarazo debido a pronóstico incierto por persistencia o incremento de la TN (tabla nº 7).

TN (mm)	Total	Finalización anormal	Muerte prenatal	Muerte postnatal	Vivos
95th-3.4	3423	49 (36)	47	29	3298 (96.3%)
3.5-4.4	448	23 (14)	9	4	412 (92.0%)
4.5-5.4	138	13 (8)	4	3	118 (85.5%)
5.5-6.4	48	13 (7)	4	0	31 (64.6%)
≥6.5	59	21 (12)	10	2	26 (44.4%)
Total	4116	119 (77)	74	38	3885 (94.4%)

Tabla nº 7 (Souka et al., 1998). Resultado en 4116 gestaciones con aumento de TN en la Fetal Medicine Foundation Project.

La ecografía permite el diagnóstico temprano, durante el 1º T, de anomalías relacionadas con la TN, tales como las que se presentan en la siguiente tabla (nº 8):

Anomalia	Semana gestación	Aumento TN	Autores
Defecto cardíaco	10-14	17 de 21	Gembruch et al. 1990, 1993, Bronshtein et al. 1990, Achiron et al. 1994
Hernia diafragmática	10-14	8 de 20	Sebire et al. 1998, Lam et al. 1998
Exonfalos	11-14	8 de 14	Van Zalen-Sprock et al. 1997
Acondrogenesis tipo II	11-12	2 de 2	Fisk et al. 1991, Soothill et al. 1993.
Distrofia torácica asfixiante	14	1 de 1	Ben Ami et al. 1997
Osteocondrodisplasia	12	1 de 1	Den Hollander et al. 1997
Anomalia del tronco fetal	10-14	10 de 14	Daskalakis et al. 1997
Displasia ectrodérmica-ectrodactilia	14	1 de 1	Leung et al. 1995
FADS	10-14	2 de 2	Hyett et al. 1997
S. de Fryn	12	2 de 2	Bulas 1992, Solí et al. 1997
S. Hidroletal	11-12	2 de 2	Ammala y Salonen 1995, de ravel et al. 1999
S. Jarcho-Levin	12	2 de 4	Eliyahu et al. 1997, Lam et al 1999.
S. Meckel-Gruber	11	1 de 6	Quintero et al. 1996, Sepúlveda et al., 1997
Megavejiga	10-14	6 de 15	Sebire et al. 1996
Osteogénesis imperfecta	11	2 de 2	Makrydimas et al. 1999
S. de Perlman	11	1 de 1	Van der Stege et al. 1998
S. de Roberts	11	1 de 1	Petrikovsky et al 1997
S. de costilla corta con polidactilia	13	1 de 1	Hill y Leary 1998
S de Smith-Lemli-Opitz	10-11	3 de 3	Hobbins et al. 1994, Hyett et al. 1995, Sharp et al 1997
Atrofia musculoespinal I	11-13	2 de 2	Rijhsinghani et al. 1997, Stiller et al. 1999
S. de Zellweger	12	1 de 1	de Graaf et al. 1999

Tabla nº 8. Casos publicados y series de anomalías fetales diagnosticadas por estudio ecográfico precoz y en las que se encontró asociada un aumento de la TN. S: síndrome; FADS: deformación fetal secuencial acinésica.

El incremento de la TN de la 11 a la 14 semana de la gestación se relaciona con numerosas anomalías. La prevalencia para algunas de ellas tales como anencefalia, holopresencefalia, microcefalia, labio leporino, gastrosquisis, anomalías renales, obstrucción intestinal y espina bífida no tiene por qué ser mayor que en la población normal. Sin embargo existen otras anomalías que sí se espera lo sea más elevada, entre las que se encuentran: cardiopatías, hernia diafragmática, exonfalos, anomalías del tronco fetal y deformación fetal secuencial acinésica (tabla nº 9). Sin embargo, patologías como displasias óseas y síndromes genéticos, al tener una prevalencia muy baja (1/10.000 o inferior) no se dispone de suficientes series para establecer conclusiones (Souka et al., 1998).

El incremento de la TN también se encuentra relacionado con mayor tasa de abortos y resultados perinatales adversos. El riesgo de aborto o muerte intrauterina es del 5,2% y de muerte neonatal es de 1,4%. De los superviventes, el 5,6% presentan problemas que requieren tratamiento médico o quirúrgico, o retraso mental. Además, el pronóstico empeora con con el incremento de la TN. La probabilidad de recién nacido vivo sin alteraciones, una vez excluidas las cromosomopatías, si la TN es mayor de 6,4% varía de un 31 a un 45% (Souka et al 1998; Souka et al 2001) entre 4,5 y 6,4 mm del 80%, y por debajo de 4,5 mm el 90% de embarazos tendrán un recién nacido sano.

La prevalencia de retraso mental varía de un 10% (Adekunle et al., 1999) a un 5,6% (Van Vugt et al., 1998), y a un 11% (Senat et al., 2002)

Por ello, se debe informar a los padres de que el incremento de la TN no constituye una patología por sí misma, y que debe servir para realizar un seguimiento adecuado del embarazo.

Anomalías cardíacas	S. De Jarcho-Levin
Hernia diafragmática	S. De Joubert
Exonfalos	S. Meckel-Gruber
Acondrogénesis tipo II	S. Nance-Sweeney
Acondroplasia	S. Noonan
Distrofia torácica asfixiante	Osteogenesis imperfecta tipo II
Sdre. Beckwiht-Wiedemann	S. Perlman
Osteocondrodíplasia d Blomstrand	S. Roberts
Anomalía del tronco fetal	S. Polidactilia y costilla corta
Displasia campomielica	S. Smith-Lemli-Opitz
S. EEC	Atrofia espinal muscular tipo I
Deformación fetal secuencial acinésica	Displasia tanatofórica
S. Fyn	S. Trigonocefalia C
Gangliosidosis GM1	Asociación VACTERL
S. Hidroletal	S. Zellweger

Tabla nº 9 (Nicolaidis et al., 1999). Alteraciones asociadas al aumento de TN. S: síndrome. ECC: displasia ectodérmica-ectrodactilia-paladar hendido.

a) Alteraciones cardíacas

Las alteraciones del corazón y grandes vasos se encuentran especialmente relacionadas con el incremento de la TN (Montenegro et al., 1997; Hyett et al., 1997 a). Ante la existencia de cardiopatía, hasta el 81% de las mismas lo presenta, siendo el riesgo mayor, a mayor TN (Achiron et al., 1994; Gembruch et al., 1993; Allan, 2003). El estudio cardíaco se realiza bien durante el embarazo, estudio anatomopatológico o seguimiento postnatal. Ante una TN igual o mayor a 5,4 mm, se encuentran hasta un 20% de cardiopatías (Hyett et al., 1999). Si el punto de corte se sitúa por encima del percentil 95 se detectan el 56% de las mismas, y por encima del percentil 99, el 40 %. La Fetal Medicine Foundation Project ha encontrado una prevalencia de 10 de cada 1000, incrementándose exponencialmente desde 4 de cada 1000 por encima de 3,4 mm, 27 de cada 1000 de 3,5 a 4,4 mm, 43 de cada 1000 de 4,5 a 5,4 mm, 63 de cada 1000 de 5,5 a 6,4 mm, y 169 de cada 1000 para TN igual o mayor a 6,5 mm (Souka et al., 1998). Sin embargo, otros estudios han obtenido otras tasas de detección: 11% (Schwarzler et al., 1999) y 27% (Michailidis y Economides, 2001 a).

Las consecuencias clínicas de estos hallazgos constituyen una indicación para la practica de una ecocardiografía fetal especializada ante el hallazgo de una TN incrementada. De hecho, la prevalencia observada (alrededor del 2%) es similar al riesgo que existe ante una diabetes mellitus pregestacional, o ante la

existencia de una cardiopatía en descendencia previa, que constituyen indicación de ecocardiografía fetal.

Las pacientes que precisan una ecocardiografía no tienen por qué esperar a la semana 20 para su realización. La mejora de los ecógrafos de alta resolución permiten el diagnóstico de cardiopatías desde el 1º T de la gestación. De hecho, desde la semana 14 pueden diagnosticarse la mayoría de malformaciones mayores, y se puede afirmar en la mayoría de los casos que el no existe la misma. En caso de sospecharse u observarse cardiopatía, deberán realizarse más estudios ecográficos de seguimiento para confirmar el diagnóstico.

b) Otras malformaciones y síndromes genéticos

Hernia diafragmática: malformación esporádica con una prevalencia de 1 de cada 4000. Aproximadamente el 50% asocian cromosomopatía u otra malformación. En los casos aislados la supervivencia es de alrededor del 50%, falleciendo el resto por hipoplasia e hipertensión pulmonar. Se ha encontrado una prevalencia más alta ante el incremento de la TN que en la población general, presentándola aproximadamente el 37% de las mismas (Souka et al., 1997), que incluye más del 80% de las que resultan en muerte neonatal debido a hipoplasia pulmonar y sobre el 20% de los supervivientes (Sebire et al., 1997 a).

Exonfalos: malformación esporádica que presenta una prevalencia de 1 de cada 4000. De la 8 a la 10 semana se encuentra una herniación fisiológica intestinal que se

observa en la base del cordón umbilical, y se retrae a la cavidad abdominal, proceso completado en la semana 11 y 5 días. Se ha encontrado una mayor prevalencia de exonfalos ante el incremento de la TN, en fetos sin cromosomopatía, a pesar de que también esta anomalía puede indicar riesgo de cromosomopatía (van Zalen-Sprock et al., 1997)

Displasias óseas y síndromes genéticos: se han encontrado casos de TN incrementada y de acondrogénesis, acondroplasia, distrofia torácica, osteocondrodisplasia, síndrome de Jeune, displasia campomiélica, síndrome de Fryn, síndrome de Jarco-Levin, gangliosidosis, síndrome de Meckel-Gruber, síndrome de Noonan, síndrome de Roberts, síndrome de Perlman, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, displasia tanatofórica, asociación VACTERL...patologías de baja prevalencia, en las que el número de casos existentes es pequeño, pero por la fisiopatología subyacente (alteraciones neurológicas, musculares, esqueléticas..) se piensa que puede estar relacionado con el aumento de TN (Nicolaidis et al., 1999).

2.1.2.2. TRANSLUCENCIA NUCAL Y MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL PRIMER TRIMESTRE.

Las determinaciones realizadas son: β -hCG y PAPP-A. Los resultados se expresan en MoM para la edad gestacional.

En los embarazos con fetos afectos de Tr 21 las concentraciones séricas maternas de β -hCG libre de la 11 a la 14 semana (alrededor de 2 MoM) se encuentran más elevadas que en los fetos cromosómicamente normales, mientras que los niveles de PAPP-A son más bajos (alrededor de 0,5 MoM).

La tasa de detección para el SB del 1º T es del 60% para una tasa de FP del 5% (Spencer et al., 1999 a).

La hCG y su subunidad beta son marcadores consolidados para el screening de Tr 21 en el 2º T, por ello es lógico que se haya investigado su utilidad en el 1º T. La hCG es una glicoproteína con un bajo peso molecular (39.500 daltons). Se purificó a partir de la orina de la mujer embarazada en 1927 (Ascheim & Zondek 1927). Es producida por la placenta, y alcanza su pico máximo en la circulación sanguínea de la 8 a las 10 semanas de embarazo. Asimismo, sus niveles decrecen rápidamente hasta la 20 semana en la que se alcanza una meseta (Braunstein et al., 1976).

A pesar de la existencia de estudios iniciales, basados en la no utilidad durante el 1º T, posteriormente, se evidenció que se encontraba significativamente elevada en la Tr 21 (Aitken et al., 1993; Macintosh et al 1994), hallazgo confirmado con numerosos estudios y

metaanálisis, mostrando un valor de la β -hCG de 1,98 MoM (Krantz et al., 1996; Cuckle, 2000). En el 1º T la β -hCG es mejor marcador que la hCG (Spencer et al., 2000 a).

La PAPP-A es una glicoproteína de gran tamaño (720.000 daltons), descrita por primera vez en 1974 (Lin et al., 1974). Su función biológica es en su mayor parte desconocida, aunque recientes investigaciones demuestran que es producida en las células de la granulosa del ovario, y sugieren que es un marcador de la selección folicular y la formación del cuerpo lúteo (Conover et al., 2001). Durante el embarazo sus niveles se incrementan hasta el término. En las células cultivadas se ha observado que, la PAPP-A es liberada al medio por las células de la decidua y por las células endometriales. Los niveles de PAPP-A se encuentran disminuídos en embarazos con fetos afectados de Tr. La desviación respecto a la normalidad disminuye con el avance de la gestación, no existiendo diferencias significativas en los niveles séricos entre embarazos con Tr 21 y los controles. La reducción de los niveles de PAPP-A es mayor en épocas más tempranas del 1º T. Los niveles séricos maternos en la Tr 21 son 0,35 MoM, 0,40 MoM y 0,62 MoM en las semanas de gestación 6-8, 9-11 y 12-14, respectivamente, y 0.94 posteriormente (aumenta alrededor de un 35% por semana durante el 1º T). La tasa de detección para la PAPP-A aislada es de 52% con un 5% de FP.

Se han realizado estudios para averiguar la posible causa de la disminución de los niveles de PAPP-A en las Tr, mediante análisis del m-RNA y la concentración de

PAPP-A en placenta y suero, en embarazos normales y con Tr. La concentración de PAPP-A en este último grupo fue significativamente más baja que en los controles, sin embargo no existían diferencias en cuanto al m-RNA placentario y concentraciones séricas de PAPP-A y los dos grupos de embarazos. Estos hallazgos sugieren que la disminución sérica de PAPP-A en las Tr se debe a alteraciones post-translación como estabilidad proteica, alteraciones en el mecanismo de liberación de la proteína, o daño en la misma tras atravesar la placenta (Brizot et al., 1996).

También se ha sugerido que en el embarazo con Tr 21 inicialmente las concentraciones séricas de los marcadores se encuentran disminuídas, y con el avance de la gestación la placenta incrementa gradualmente los marcadores hasta que alcanzan o exceden el rango normal. La teoría de paso pasivo de las proteínas a la circulación materna sugiere que la velocidad será inversamente proporcional al peso molecular, por ello, será más marcado inicialmente para las proteínas de bajo peso molecular (como la β -hCG) y más tardío para las de elevado peso molecular (PAPP-A) (Bersinger et al., 1995).

La AFP y el estriol no conjugado (uE3) también son marcadores utilizados en el 2º T. La AFP también se encuentra significativamente disminuída en el 1º T. Un metaanálisis de 542 casos mostraba un valor de 0,79 MoM (Cuckle, 2000), sin embargo su adición al SB del 1º T, PAPP-A y β -hCG, incrementa la tasa de detección sólo en un 2% (Cuckle y van Lith, 1999 a). El estriol no conjugado también está disminuído en el 1º T en la

Tr 21. Un metaanálisis de 226 casos dió 0,74 MoM (Cuckle 2000), mientras que su adición al SB del 1º T sólo incrementaría la tasa de detección en un 4% (Cuckle y van Lith, 1999 a).

A continuación se muestra una tabla con los niveles en MoM, resultado de un meta-análisis de 44 series publicadas (tabla nº 10).

Marcador	Sdre. Down	MoM	Intervalo confianza 95%
B hCG libre	579	1.98	1.83-2.10
AFP	542	0.79	0.75-0.84
uE3	226	0.74	0.67-0.82
PAPP-A			
6-8 semanas	31	0.35	0.25-0.49
9-11 semanas	197	0.40	0.35-0.46
12-14 semanas	113	0.62	0.52-0.74

Tabla nº 10. (Cuckle y van Lith, 1999 a). Marcadores serológicos maternos del 1º T.

La TN es un marcador independiente de los marcadores bioquímicos tanto en fetos afectados de Tr 21 como en fetos con cariotipo normal. Por tanto la asociación del SB a la TN aumenta la efectividad de ambos test utilizados de forma individual. Se ha estimado que con la combinación de la edad materna + TN + marcadores bioquímicos del 1º T (tabla nº11) se llegaría al 90% de detección para una tasa de FP del 5% (Spencer et al., 1999 a; Brinda et al. 2002; Spencer et al., 2003).

El momento de la realización más adecuado es de la 8 a las 13 semanas (óptimo 9-10 semanas).

Combinación	DR	5% FP		Punto de corte riesgo (a término)					
		1 en 200		1 en 250		1 en 300			
		DR	FP	DR	FP	DR	FP		
TN aislada	72.9	67.1	2.6	69.3	3.4	71.3	4.2		
PAPP-A + β -hCG libre	64.9	63.8	4.7	67.8	6.0	70.9	7.2		
PAPP-A, β -hCG, AFP y uE3	70.4	67.1	4.1	70.7	5.1	73.5	6.1		
TN, PAPP-A y β -hCG	86.5	80.3	2.3	82.1	2.8	83.5	3.4		
TN, PAPP-A, β -hCG, AFP y uE3	88.4	81.5	2.0	83.2	2.5	84.5	2.9		

Tabla nº 11 (Cuckle, 2000). Tasa de detección del primer trimestre (DR) y FP.

La TN y los marcadores bioquímicos del 1º T pueden sufrir variaciones en función del sexo fetal, lo que llevaría a una disminución de 1-2% en la tasa de detección de T 21 en un feto de sexo femenino. Sin embargo, el momento de la determinación analítica y ecográfica no precisa el sexo fetal con exactitud en una gran parte de casos, por lo que no es posible realizar la corrección en función de este factor (Spencer et al., 2000 b). De igual modo, se han observado diferencias en cuanto a la raza, siendo los marcadores bioquímicos del 1º T más elevados en la raza afro-caribeña y asiática que en la caucasiana, a pesar de aplicar la corrección por el peso. El marcador más afectado es la PAPP-A, con niveles hasta 17-35% más elevados (Spencer et al., 2000 c). También se está estudiando el impacto del hábito tabáquico sobre el SB 1º T, el cual

es pequeño, con un reducción en la tasa de FP y niveles inferiores a las no fumadoras (Spencer et al., 2004).

Con la introducción de una nueva y rápida técnica para el análisis bioquímico mediante inmunoensayo (random acces immunoassay analyzer using imeresolved-amplified-cryptate-emission), que proporciona medidas precisas, automatizadas y reproducibles, se obtiene el resultado en 30 minutos tras la obtención de la muestra sanguínea. Actualmente es posible la realización de la ecografía del 1º T, test bioquímico sérico materno y consejo sobre el riesgo obtenido en una hora, desarrollado en el programa OSCAR (One Stop Counseling, Assessment and risk) (Spencer et al., 2000 d).

OTRAS CROMOSOMOPATÍAS:

El incremento de la TN también es un marcador de otras cromosomopatías además de la T 21 (T 18, T 13, síndrome de Turner y demás cromosomopatías ligadas al sexo y otras aneuploidías) (Taipale et al., 1997; Sebire et al., 1998; Snijders et al., 1998; Spencer et al., 2000 d). Además del aumento de TN también encontramos hallazgos ecográficos del tipo de malformaciones y marcadores de cromosomopatías, que se indicarán más adelante.

Al igual que en la T 21, los marcadores utilizados, por ser los mejores para el 1º T son la β -hCG y PAPP-A. En las T 18 y 13 los marcadores bioquímicos del 1º T se encuentran disminuídos (Tul et al., 1999; Spencer et al., 2000 d, e y f). En anomalías cromosómicas ligadas al sexo la β -hCG libre es normal y la PAPP-A se encuentra disminuída (más sensible en el síndrome de Turner) (Spencer et al., 2000 g). En la triploidía tipo I la B-hCG se encuentra aumentada y la PAPP-A algo disminuída. En la triploidía tipo II existe disminución de la B-hCG y la PAPP-A (Spencer et al., 2000 h). El screening mediante la combinación de la TN y el SB 1º T puede identificar hasta el 90% de todas las anomalías cromosómicas para una tasa de FP del 1% (Spencer et al., 2000 a; Brinda et al., 2002; Nicolaides, 2003).

2.1.2.3. MARCADORES ECOGRÁFICOS EN EL PRIMER TRIMESTRE

2.1.2.3.1. HUESO NASAL

Basándose en la descripción de Langdon Down de las características fenotípicas de la Tr 21, que observaba "flat face" (cara aplastada o allanada) con nariz pequeña, se publicó en el 2001 un estudio observacional con 701 fetos a los que se valoró el hueso nasal previamente a la extracción de muestra para cariotipo en el 1º T (Cicero et al., 2001).

Recientemente se ha propuesto la ausencia o hipoplasia de hueso nasal mediante valoración ecográfica, como nuevo marcador de Tr 21 entre las 11 y 14 semanas de gestación. Su exploración se puede realizar por vía transabdominal en un plano sagital del feto, con el transductor paralelo a la dirección nasal, con la visión del perfil fetal y el diencéfalo (tálamos), con un ángulo de incidencia del haz ultrasónico y la línea trazada desde la frente a la barbilla del feto de 45-135 grados, y con el 75% de la pantalla ocupada por el feto (Sonek y Nicolaidis, 2002). En este plano, son visibles tres líneas ecogénicas: la más superficial, en la parte anterior, corresponde a la piel de la punta nasal, posteriormente la piel de la nariz y por debajo de la anterior, el hueso nasal (figura nº 2). Al igual que para la valoración de la TN, su valoración ecográfica requiere de un entrenamiento apropiado. El éxito en su valoración ecográfica varía de un 94 a un 99%.

Se considera ausencia de hueso nasal la no visualización o una pérdida clara de ecogenicidad de la línea correspondiente al hueso nasal.

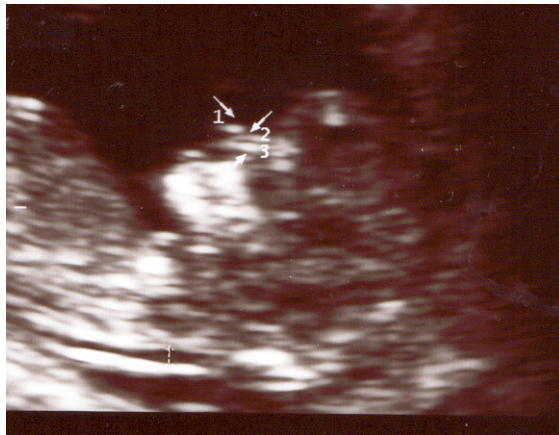


Figura nº 2. Valoración del hueso nasal. 1: punta nasal, 2: piel nasal, 3: hueso nasal.

Se ha evidenciado que alrededor del 60-70% de los fetos afectados de síndrome de Down presentan una ausencia de hueso nasal, así como más del 50% de las Tr 18 y el 30% de las Tr 13, y sin embargo menos de un 1% de los fetos normales para la misma edad gestacional (Cicero et al., 2001; Otaño et al., 2002; Orlandi et al., 2003; Zoppi et al., 2003). Este hallazgo es compatible con estudios radiológicos e histológicos en abortos, que muestran la aparición del hueso nasal con 42 mm de LCN y se incrementa con el avance de la gestación (Gras, 2000). La asociación al screening mediante la edad materna y la valoración de la TN, incrementa la sensibilidad de un 75% a un 85%, disminuyendo la tasa de FP a un 1% (Cicero et al., 2001). Otro estudio

realizado en 5532 fetos de población no seleccionada, confirma los resultados hasta ahora ofrecidos (Zoppi et al., 2003). Es interesante, además de la elevada S para el síndrome de Down, la baja prevalencia en todas las series de la ausencia de hueso nasal cuando el cariotipo es normal (Otaño et al., 2002), lo que lo convierte en el marcador para la Tr 21 con la aparente más baja tasa de FP de los descritos hasta el momento.

La longitud del hueso nasal depende de la edad gestacional y de la raza. Es más frecuente su ausencia en la raza afro-caribeña (8,8%) y en la asiática (3%), que en la caucásica (0,5%), así como con el aumento de la TN, y con la disminución de la LCN. Por ello, el cálculo del riesgo debe hacerse teniendo en cuenta estos factores de confusión (Cicero et al., 2003 a) Estudios antropométricos en Tr 21 han encontrado que la raíz del hueso nasal es anormalmente corta en el 50% de los casos (Farkas et al., 2001), y estudios radiológicos postmortem han encontrado en fetos con Tr 21 ausencia de osificación o hipoplasia del hueso nasal hasta en el 50% de los casos (Stempfle et al., 1999; Keeling et al., 1997). Estudios ecográficos entre las 15-24 semanas de gestación encuentran hasta el 65% de fetos con estas características del hueso nasal. El proceso de osificación intramembranosa se desarrolla en el tercer mes de vida intrauterina, a partir de los centros de osificación que se encuentran en contacto con el cartílago del septum nasal, originados de las células de la cresta neural que migran desde el ectodermo al mesénquima de la región anterior del cráneo. En este complejo proceso pueden interferir una serie de factores exógenos, síndromes genéticos y

anomalías cromosómicas. Su ausencia puede ser consecuencia de hipoplasia o retraso en la osificación de este hueso (alteración en la migración celular); además, su crecimiento depende de la matriz extracelular, y estudios inmunohistoquímicos han demostrado alteración en la misma, lo que podría ser consecuencia de las alteraciones genéticas, responsables por ejemplo, del incremento de ácido hialurónico y como consecuencia de la superóxido dismutasa, codificado por el cromosoma 21 y que protege frente a la acción de los radicales libres producidos por la degradación del ácido hialurónico. También en la Tr 21, la dermis presenta exceso de colágeno tipo IV, y dos de sus tres cadenas polipeptídicas se codifican en el mismo cromosoma (Cicero et al., 2001).

Estos dos marcadores ecográficos, el hueso nasal y la amplitud de la TN, no se encuentran relacionados entre sí, por lo que pueden combinarse para aumentar la eficacia del screening de la Tr 21, incrementando la S y disminuyendo la tasa de FP, así como la de técnicas invasivas. Para una tasa de FP de 1%, la S se incrementaría de un 57 a un 85%, y para una tasa de FP del 5%, del 75 al 93% (Cicero et al., 2001). El incremento de S del 75 al 85% con una reducción de la tasa de FP del 5 al 1 %, supone una reducción de 5 veces en la tasa de abortos, así como en la realización de las técnicas invasivas y estudios analíticos.

La LR para la T21 es de 26 para la raza caucasiana y 7 para la afro-caribeña, 17 para CRL de 45-54 mm,

incrementándose hasta 44 para CRL de 75-84 mm, y 34 para TN inferior al percentil 95, disminuyendo a 5 para TN > 5,5 mm (Cicero et al., 2003 a). En la tabla nº 12 se muestra la LR positiva y negativa por Cicero (Cicero et al., 2004 a).

CRL	Hueso nasal ausente LR+	Hueso nasal presente LR-
Total	27.8	0.32
45-54	17.6	0.17
55-64	19.4	0.35
65-74	52.0	0.28
75-84	51.8	0.48

Tabla nº 12 (Cicero et al., 2004 a). LR para hueso nasal en relación con CRL.

Estudios preliminares sugieren que la asociación del hueso nasal a la TN y al SB del 1º T conseguiría identificar al 97% de las T21 (screening positivo en un 5% de la población, con tasa de procedimientos invasivos 5%) (Cicero et al., 2003 b). La presencia del hueso nasal reduce el riesgo de alteraciones cromosómicas en un 30%.

2.1.2.3.2. DOPPLER

a) Ductus venoso

El ductus venoso consiste en un shunt que comunica la vena umbilical con la vena cava inferior. Lleva sangre oxigenada muy acelerada, por lo que no se mezcla con la de la vena cava inferior, pasa a través del foramen oval al corazón izquierdo, y de allí se dirige al cerebro. Es el vaso cuyo estudio resulta más útil en el 1º T.

El flujo por este vaso se caracteriza por presentar elevada velocidad en la sístole (1) y diástole ventriculares (2) y flujo anterógrado en la contracción atrial (3) (Figura 3).

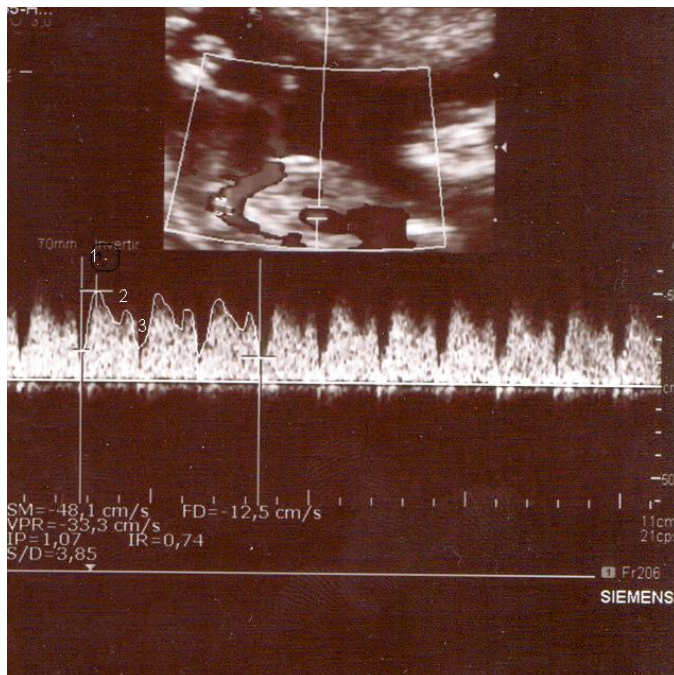


Figura nº 3. Doppler del ductus venoso.

Es posible estudiar su flujo de la 11 a la 14 semana tanto por vía abdominal como vaginal. La vena cava inferior, venas hepáticas y ductus venoso drenan en un vestíbulo común subdiafragmático; debe evitarse en ese lugar la contaminación con los otros vasos, que podrían dar falsos flujos patológicos del ductus.

En la insuficiencia cardíaca, con o sin anomalía cardíaca, existe durante la contracción atrial una onda ausente o reversa (Nicolaidis et al., 2000). En las cromosomopatías se ha observado un aumento del índice de pulsatilidad, y hasta el 80-90,5% de flujo ausente o reverso durante la contracción auricular, mientras que sólo en el 3,1-5% de los normales (Matias et al., 1998; Nicolaidis et al., 2004).

Las alteraciones en su flujo también se encuentran relacionadas con mayor riesgo de cardiopatías y complicaciones durante la gestación (Matias et al., 1998; Borrell et al., 2003). Estos hallazgos sugieren que una elevada proporción de fetos cromosómicamente anormales, de la 11-14 semana muestran presencia de fallo cardíaco. Se ha observado que el fallo cardíaco puede ser transitorio, y corregirse posteriormente el flujo, en los controles de cromosomopatías que han continuado el embarazo, tanto en presencia de anomalía morfológica cardíaca como en corazones normales. (Huisman et al 1997; Matías et al., 1998).

La valoración del ductus venoso puede combinarse con la de la TN para incrementar la eficacia del screening de Tr 21 en el 1º T. Parece tratarse de un método de screening secundario tras screening del 1º T anormal, y más fiable en mujeres a partir de 35 años. Uno de cada

4 fetos con aumento de TN presentará cardiopatía, y se incrementa al 64% si el ductus es patológico.

Su realización podría reducir la tasa de FP, tras el screening primario de riesgo elevado mediante edad materna, β -hCG y PAPP-A de la 11-14 semana. Se podría reservar la práctica de técnica invasiva para los casos con flujo anómalo, lo que reduciría la misma de un 5% a menos del 0,5% con una pequeña reducción (5-10%) de la sensibilidad del 90% (Matias et al., 1998).

Estudios de biología molecular han encontrado incremento de los niveles de péptido natriurético atrial y cerebral en fetos con aumento de TN. Se codifican en el cromosoma 1 y están relacionados con la homeostasis electrolítica, con efecto diurético-natriurético y vasodilatador. El péptido natriurético atrial se sintetiza en la aurícula cardíaca, y el cerebral en su mayor parte en el ventrículo cardíaco. En la vida postnatal se liberan como mecanismo compensatorio a la retención de sodio y vasoconstricción vascular que produce el fallo cardíaco, por lo que podría estar relacionado con sobrecarga cardíaca en las cromosomopatías (Hyett et al., 1996; Huisman et al., 1997).

b) Otros vasos:

Arteria umbilical

El índice de pulsatilidad disminuye conforme avanza la gestación, como consecuencia del aumento de vasos y su volumen en el corion y la expansión de la circulación intervéllosa. Aunque existe información contradictoria, parece ser que no es útil para el screening de la Tr 21, y

sin embargo, en las Tr 18 se encuentra un incremento de la resistencia, y en el 20% flujo diastólico reverso persistente (Harman et al 2003; Nicolaides et al., 2000; Nicolaides et al., 2004).

Vena umbilical

En el 2° y 3° T el flujo pulsátil en la vena umbilical se considera un signo tardío e inminente de grave compromiso fetal. De la 11 a 13 semanas más 6 días se encuentra flujo pulsátil en el 25% de los fetos normales y en el 90% de las Tr 18 y 13. (Brown et al., 1999; Nicolaides et al., 2004).

Otros vasos

Vena yugular y arteria carótida: no se han encontrado diferencias en la pulsatilidad entre los fetos con y sin cromosomopatía. Tampoco en las arterias uterinas, por lo que el retraso de crecimiento intrauterino (R.C.I.U.) y aumento de mortalidad intrauterina de las cromosomopatías podrían no ser secundarios a la placentación anómala durante el 1° T (Nicolaides et al., 2004)

2.1.2.3.3. FRECUENCIA CARDÍACA FETAL

En el embarazo normal la frecuencia cardíaca fetal (FCF) se incrementa de 110 lat./min en la semana 5 a 170 en la semana 9 y disminuye gradualmente a 150 en la semana 14. La elevada FCF al principio se debería al

inicial desarrollo del corazón y disminuiría posteriormente con la maduración del sistema nervioso parasimpático.

Estudios de la FCF en el 1º T en fetos con cromosomopatía han observado que la Tr 13 y el síndrome de Turner se asocian a taquicardia y la Tr 18 y la triploidía a bradicardia, mientras que en la Tr 21 parece existir un ligero incremento de la FCF. Por ello, no es útil como screening de la Tr 21, pero es una medida útil en la T 13. (Nicolaides et al., 1999; Liao et al., 2000).

En la tabla nº 13 se muestra la FCF en un estudio realizado en 10.083 gestaciones normales, y tras definir los percentiles 5, 50 y 95 (percentil 5 y 95= 10 latidos por debajo o por encima de la media), se estudió la distribución de la FCF para cada LCN. En la Tr 13, síndrome de Turner y Tr 21 la media de la FCF superaba 14, 11,4 y 1,4 latidos por minuto para la media para cada LCN, y en las Tr 18 y triploidía, la FCF bajaba 3,4 y 4,8 latidos por debajo de la media para cada LCN, respectivamente. De 451 fetos con Tr 21, el 13,7% presentan FCF por encima del P 95 (Nicolaides et al., 1999). Sin embargo, existen estudios contradictorios al respecto.

Anomalía cromosómica	< percentil 5	> percentil 50	> percentil 95
Trisomia 21 (n= 451)	27 (6.0%)	256 (56.8%)	62 (13.7%)
Trisomia 18 (n=176)	33 (18.8%)	65 (36.9%)	9 (5.1%)
Trisomia 13 (n=77)	2 (2.6%)	72 (93.5%)	53 (68.8%)
Triploidia (n=42)	15 (35.7%)	13 (31.0%)	2 (4.8%)
Sdre Turner (n=96)	2 (2.1%)	85 (88.5%)	51 (53.1%)

Tabla n° 13 (Nicolaidis et al., 1999). Frecuencia cardíaca en anomalías cromosómicas, en percentiles para la LCN.

La taquicardia observada en el síndrome de Turner, Tr 13 y 21 podría deberse a un retraso en la maduración del sistema parasimpático, o bien al mecanismo compensatorio como consecuencia del fallo cardíaco que podría ser responsable del incremento de la TN. La bradicardia de la Tr 18 puede estar relacionada con el retraso de crecimiento desde el inicio, más severo en esta cromosomopatía que en el resto. La triploidía se asocia con una elevada letalidad temprana intrauterina, la bradicardia podría ser un signo pre-mortem.

2.1.2.3.4. LONGITUD CÉFALO-NALGA

El bajo peso al nacimiento es común en las anomalías cromosómicas; éste se puede manifestar incluso como un RCIU severo durante el 2º y 3º T de la gestación.

Numerosos estudios han revelado disminución de la LCN correspondiente desde el 1º T. La Tr 18 y la triploidía se asocian a moderado-severo retraso de crecimiento, la Tr 13 y el síndrome de Turner con moderado, mientras que en la Tr 21 impresiona de normalidad.

Del 10-45% de las gestaciones presentan una fecha de última menstruación (F.U.R.) incierta, bien porque han quedado gestantes tras el abandono de contraceptivos

orales, bien porque presentan irregularidades en el ciclo, o bien porque no recuerdan con exactitud la F.U.R. . Además, debido a variaciones en la ovulación e implantación el 10% de las pacientes con ciclos regulares presentan un desfase superior a una semana mediante ecografía. Por ello, es preciso determinar exactamente la semana de gestación mediante ecografía. Datar exactamente la gestación mediante la LCN no afectaría a los fetos con Tr 21, y en el caso de cromosomopatías con R.C.I.U. estaríamos incrementando la sensibilidad para una dada TN y menor edad gestacional, ya que la TN se incrementa con la gestación.

2.1.2.3.5. OTROS MARCADORES

a) Maxilar

Entre las características fenotípicas que describía Langdon Down se encontraba la cara aplastada o allanada ("flat face"), que puede ser secundaria a hipoplasia del maxilar. Estudios antropométricos y radiológicos muestran esta característica del maxilar en el 50% de los casos (Farkas et al., 2001).

El maxilar puede ser visualizado fácilmente en el feto en la ecografía de la 11 a 14 semana (Cicero et al., 2004 b), en una visión sagital en la que angulando el transductor se observa el maxilar superior y el inferior, incluyendo el cóndilo y el gonion. En los fetos cromosómicamente normales la longitud se incrementa 0,1 mm por cada 1 mm de aumento de la LCN. El la Tr 21

la longitud es inferior a la media normal, 0,7 mm, y se encuentra por debajo del P 5 en el 25 % de los casos. Sin embargo, se ha encontrado una asociación significativa entre el hueso nasal y la longitud maxilar (en aquellos con ausencia de hueso nasal, la longitud maxilar también es más corta), por lo que su utilidad en el screening de la Tr 21 de momento está por determinar. No se ha encontrado asociación entre la longitud maxilar y otras cromosomopatías.

b) Oreja

La corta longitud de la oreja es una de las características de las Tr 21 durante la vida postnatal. Estas pueden ser visualizadas de la 11 a 14 semana de gestación mediante ecografía (Sacchini et al., 2003). Aunque se ha encontrado diferencia significativa en la longitud respecto a los cromosómicamente normales, ésta es tan pequeña que no es útil para el screening de la Tr 21.

c) Fémur y húmero

La Tr 21 se caracteriza por corta estatura, y durante el 2º T se asocia a relativa cortedad del fémur, y mayor del húmero. Durante la ecografía del 1º T la longitud de estos huesos es significativamente menor que la correspondiente para la LCN pero el grado de desviación es muy pequeño para que sea útil como screening (Longo et al., 2004).

d) Arteria umbilical única

La arteria umbilical única (AUU) está presente en el 1% de los partos, y puede asociarse a malformaciones o cromosomopatías. En el 1º T pueden visualizarse con el Doppler-color cada una de las arterias alrededor de la vejiga y en continuidad con el cordón umbilical en un corte transversal del abdomen inferior fetal. De la 11 a la 14 semana la AUU se encuentra en el 3% de los fetos cromosómicamente normales, y en el 80% de las Tr 18 (Rembouskos et al., 2003). En los fetos con AUU no se ha observado mayor riesgo de Tr 21 que el estimado mediante la TN. Sin embargo, sí existe un aumento del riesgo de 7 veces más para la Tr 18. De todos modos, las Tr 18 asocian en una elevada proporción malformaciones que pueden detectarse ecográficamente, incluso en el 1º T, que ofrecerían la indicación de cariotipo.

También recientemente se está estudiando la relación entre el diámetro del cordón umbilical y las cromosomopatías. Se ha encontrado relación significativa con la Tr 21, siendo en estos fetos menor el diámetro, sin embargo la magnitud de la diferencia es muy pequeña para que pueda ser utilizado como screening (Rembouskos et al., 2004).

e) Quiste de plexo coroideo, ectasia piélica, foco ecogénico

En la 11-14 semanas la prevalencia de quistes de plexos coroideos, ectasia piélica y foco ecogénico cardíaco fue 2,2, 0,9 y 0,6%, respectivamente. Aunque la mayoría de

las aneuploidías pueden detectarse mediante la TN o anomalías estructurales (78%), el uso de marcadores ecográficos en el 1° T aumenta la tasa de detección en un 3% adicional (Witlow et al., 1998).

f) Volúmen placentario

El volumen placentario, estudiado mediante ecografía en tres dimensiones, se ha observado que aumenta conforme la LCN en el 1° T. No se han observado diferencias en la Tr 21 respecto a los normales, pero sí en la Tr 18, en la que el volumen se encuentra significativamente disminuído (Metzembauer et al., 2002; Nicolaidis et al., 2004).

g) Megavejiga

La vejiga se visualiza en el 80% de los casos en la semana 11 y prácticamente en todos en la 13. La megavejiga, definida por una longitud de la vejiga igual o mayor a 7 mm, se encuentra en 1/1500 embarazos. Entre 7 y 15 mm, la incidencia de anomalías cromosómicas, principalmente Tr 13 y 18, es del 20%, pero en el grupo cromosómicamente normal la megavejiga se resuelve espontáneamente en el 90% de los casos (Liao et al., 2003).

h) Exonfalos

De las 11 a 14 semanas la incidencia de exonfalos es de 1/1000, 4 veces mayor que al nacimiento. La incidencia de anomalías cromosómicas, principalmente Tr 18, es del 60%, frente al 30% a mitad de la gestación y el 15% en nacidos vivos. La Tr 18 se incrementa con la edad materna, y tiene una elevada letalidad intrauterina, sin embargo los fetos con exonfalos cromosómicamente normales no tienen mayor letalidad intrauterina que los que no tienen esta anomalía. Como consecuencia, la prevalencia de exonfalos asociado a cromosomopatía se incrementa con la edad materna y disminuye con la edad gestacional (Nicolaidis et al. 2004).

2.1.2.3.6. ESTUDIO ANATÓMICO

Con el avance de la gestación durante el 1º T podemos observar cada vez más estructuras, y por lo tanto malformaciones (Souka et al., 1997; Nicolaidis et al., 1999; Cabero, 1999). Podemos observar:

- Sistema nervioso central: integridad de la calota y la línea media (11 semanas), plexos coroideos ocupando los ventrículos laterales, cávum del septum pellucidum, tálamos y cerebelo (13 semanas). Podemos diagnosticar: acrania, exencefalía, anencefalía, encefalocele y ventriculomegalia, hidrocefalia, holoprosencefalía.

- Cara: se observan las órbitas oculares, maxilares y mandíbula. Se puede diagnosticar: probóscide y labio leporino.
- Columna vertebral: se observan los cuerpos vertebrales (10 semanas) y la integridad de la piel (13 semanas): Se puede diagnosticar: espina bífida; el signo del limón y la banana más tarde (15 s).
- Tórax: se observa la ecogenicidad pulmonar y el diafragma. A diagnosticar: hernia diafragmática (la edad gestacional al diagnóstico es muy variable). A valorar en el corazón situación y tamaño, corte de 4 cámaras con ventrículos y aurículas simétricos (76% de éxito vía abdominal y 95% transvaginal). El cruce de los grandes vasos se puede observar de la 12 a 14 semanas. A diagnosticar: cardiopatías severas (canal atrioventricular, CIV, tetralogía de Fallot, dextrocardia..) que se confirmarán en exámenes posteriores.
- Abdomen: valorar presencia de cámara gástrica y hernia intestinal fisiológica, integridad de la pared (12 semanas), inserción del cordón umbilical, estómago (8-9 semanas). A diagnosticar: onfalocele, gastrosquisis, exonfalos.
- Sistema urinario: riñones (9 semanas), vejiga (10 semana) y arterias hipogástricas. A diagnosticar:

agenesia renal, poliquistosis renal, riñón multiquístico, hidronefrosis y megavejiga.

- Extremidades: esbozo (8 semanas), fémur/húmero (9 semanas), tibia, peroné, radio y cúbito (10 semana), dedos de manos y pies (11 semanas). La longitud de los huesos largos es similar de la 11 a 14 semanas, y se incrementa linealmente de 6 mm en la 11 semanas a 13 mm en la 14. La razón fémur/pie es 0,85. Se estudia la presencia de los huesos largos y la correcta orientación de manos y pies, así como motilidad de las extremidades. A diagnosticar: acondroplasia, displasia tanatofórica, osteogénesis imperfecta T II, distrofia torácica asfixiante (síndrome de Jeune), síndrome de Roberts, síndrome de Jarcho-Levin, síndrome EEC (ectrodactilia, displasia ectodérmica, paladar hendido), FADS (deformación fetal secuencial acinésica).

2.1.2.4. CÉLULAS FETALES EN SANGRE MATERNA.

Una de las áreas más interesantes en la investigación actual se basa en el desarrollo de un método incruento de diagnóstico prenatal basado en el aislamiento y el estudio de las células fetales encontradas en la circulación materna. Se ha demostrado la existencia de una serie células fetales nucleadas en la misma, incluyendo eritrocitos, linfocitos y trofoblastos. Respecto a los eritroblastos, es extremadamente rara

su presencia en sangre adulta, abundan en la fetal y su vida media es de 30 días. Las células trofoblásticas son aclaradas de la circulación materna por los pulmones, por lo que no se consideran buenas para el diagnóstico prenatal. En cuanto a las células sanguíneas de la serie blanca fetales su presencia es muy escasa y su vida media muy larga, de unos 5 años, lo que podría dar lugar a confusión con embarazos previos.

El número de células fetales en la circulación materna es sumamente escaso, por lo que es necesario un proceso de enriquecimiento celular antes del análisis. En la actualidad se está desarrollando este complejo proceso con el objetivo de sustituir finalmente el diagnóstico prenatal invasivo. Una de cada 10^3 - 10^7 células nucleadas en sangre materna son fetales. Su proporción se puede concentrar mediante técnicas como MACS (selección magnética celular) o FACS (selección celular mediante fluorescencia) tras marcar magnéticamente o con anticuerpos fluorescentes la superficie celular. La primera de ellas es más barata, rápida y sencilla. En ella, se separan las células en primer lugar mediante centrifugación, en células de diferente densidad, separando los eritroblastos del resto de células sanguíneas maternas. Estas células se incuban con anticuerpos anti-CD 71, contra el receptor de la transferrina que se encuentra en la superficie celular, activando la incorporación del hierro. La muestra no sirve para análisis citogenético, pues se encuentra contaminada con sangre materna, sin embargo, mediante técnicas de FISH (hibridación in situ fluorescente) es posible sospechar las principales

Tr fetales por la presencia de tres señales en el núcleo de las células fetales, mediante el uso de sondas de colores contra los cromosomas 21, 13 y 18, X e Y.

La S oscila alrededor del 97% y una tasa de FP del 13%, para la Tr 21 (punto de corte en 3% de células trisómicas), y para las Tr 18 y 13, S del 95% y 100%, con FP del 16% y 22%, respectivamente. Sin embargo, cuando encontramos al menos un 5% de células trisómicas la S es del 60%, tasa de FP 0%, lo que sugiere que este método alcanza la misma S que el SB 2º T, pero con una tasa de FP de 0%, respecto a un 5%. Sin embargo MACS seguido de FISH es más laborioso y requiere personal cualificado, por lo que no es posible aplicarlo a toda la población como el SB. Se está investigando para poder realizar la técnica mediante análisis computerizado.

Por el momento puede constituir una técnica de asesoramiento de riesgo más que de diagnóstico prenatal no invasivo. Una propuesta sería reservar esta técnica para la población de riesgo tras la realización del screening del 1º T (TN y SB 1º T), lo que reduciría las técnicas invasivas a menos de un 1% de la población con una disminución de un 3% en la S para la detección de Tr 21 (Nicolaidis et al., 1999).

2.1.3. SCREENING EN EL SEGUNDO TRIMESTRE.

2.1.3.1. TN SEGUIDO DE SCREENING BIOQUÍMICO EN EL SEGUNDO TRIMESTRE.

En la semana 16 de la gestación las concentraciones en sangre materna de AFP, estriol, hCG (total y fracción B libre) e inhibina A en gestaciones con fetos con Tr 21 son diferentes a las gestaciones no afectas. Existe un aumento de riesgo de Tr 21 ante niveles elevados de hCG y/o inhibina, y ante niveles disminuídos de AFP y/o estriol. La detección es del 50-70% para una tasa de FP del 5%.

En aquellas pacientes a las que se realiza SB del 2º T a continuación de la determinación de la TN en el 1º T, el riesgo base debe ser ajustado teniendo en cuenta los resultados del screening del 1º T. Partiendo de que el screening del 1º T identifica cerca del 90% de Tr 21, el SB del 2º T identificará al menos el 6% (60% del 10% residual) de los embarazos afectos, con un aumento de la tasa de técnicas invasivas del 5 al 10%. Sería posible combinar varias técnicas de los dos trimestres, por ejemplo TN con SB del 1º y 2º T. Wald combina la TN con PAPP-A del 1º T, con determinación en el 2º T de estriol, B-hCG e inhibina A con una potencial sensibilidad del 94% para una tasa de FP del 5% (Wald et al., 1999), aunque es probable que este tipo de screening tenga una aceptabilidad baja (Copel et al., 1999).

Existen estudios sobre el impacto del screening mediante TN en el SB del 2º T. En uno de ellos la proporción de mujeres afectas del grupo con screening

positivo en el 2º T fue de 1 de 40 (valor predictivo positivo o VPP). Tras la introducción del screening mediante TN, el 83% de las Tr 21 fueron identificadas en el 1º T y el VPP del screening bioquímico del 2º T se redujo a 1 de 200 (Kadir et al., 1999). En otro estudio el screening del 1º T mediante TN identificó el 71% de T 21 y el VPP mediante el SB del 2º T bajó a 1 de 150 (Thilaganathan et al., 1997). Por ello, cuando se ha realizado un test de screening previo, debe ser tenido en cuenta a la hora de la interpretación de los resultados.

Asimismo, existen estudios que han realizado el screening mediante TN y posteriormente el SB del 2º T, y han interpretado aisladamente sus resultados. Schuchter estudió 9342 embarazadas, considerando screening positivo con el punto de corte con la TN $\geq 2,5$ mm, y mediante el SB en 1:250. Obtiene un screening positivo del 7,2% y una sensibilidad del 94,7% (18/19 casos) (Schuchter et al., 2001). Audibert estudió 4130 gestantes, y con punto de corte de TN ≥ 3 mm, de SB en 1:250, obtiene un screening positivo del 5% y una S del 90% (9/10 casos) (Audibert et al., 2001).

Estos datos demuestran que se puede obtener una sensibilidad de al menos el 90% con un screening positivo del 5%, mediante la combinación del screening del 1º T mediante edad y TN, y SB con PAPP-A y fracción libre de β -hCG o con el 2º T mediante SB, bien con el triple test: β -hCG, AFP, uE3 o con el cuádruple test: β -hCG, AFP, uE3 e inhibina A.

2.1.3.2. SCREENING BIOQUÍMICO DEL SEGUNDO TRIMESTRE

En 1984 Merkatz et al. hicieron un importante descubrimiento, al detectar alteración en los niveles séricos maternos de AFP en aquellas gestaciones afectas de Tr 21 (Merkatz et al., 1984). Posteriormente surgieron estudios con otros productos feto-placentarios, encontrando también alteraciones en los niveles en gestaciones afectas de cromosopatías, como uE3, fracción libre de β -hCG e inhibina A (Canick et al., 1988; Macri et al., 1990; Van Lith et al., 1992), pasando a constituir el SB del 2º T. El screening materno para el síndrome de Down es una práctica establecida en muchos países. La hCG o β -hCG es el de primera elección, siendo el segundo marcador la AFP, y el uE3 el tercero. Si el feto padece Tr 21, las concentraciones de hCG en el suero materno alcanza aproximadamente al doble de la mediana normal, mientras que las concentraciones de AFP y uE3 se encuentran disminuídas.

Como se ha citado anteriormente, este screening tiene una S para las cromosopatías del 50-70% para un screening positivo del 5%. Para su cálculo es necesario datar adecuadamente la gestación, pues en caso contrario la detección baja a un 10% (Nicolaidis, 2003).

El riesgo para la Tr 21 se obtiene a partir del riesgo base materno (riesgo de la edad materna para la edad gestacional), multiplicado por la LR para estas sustancias, tras las correcciones para las

interrelaciones entre las mismas. Para estimar el riesgo, se fija el riesgo individual según la edad y posteriormente el que corresponde a la combinación de la edad materna y los marcadores bioquímicos, y se compara con un punto de corte establecido. Si el resultado se sitúa por encima del punto de corte, se considera "screening positivo", y si lo hace por debajo "screening negativo". La tasa de detección es un porcentaje, para un determinada tasa de FP (porcentaje de embarazos no afectos con screening positivo). La elección del punto de corte es arbitraria, muchos centros utilizan 1 en 250 a término, que es equivalente a 1/350, debido a que aproximadamente un cuarto de ellos finalizarán en aborto (Cuckle, 2000). A partir de un modelo Gaussiano de distribución de frecuencias de los niveles de los marcadores en gestaciones afectas y no afectas, se calcula la LR y se aplica a una distribución de riesgo de síndrome de Down según la edad materna.

A continuación (tabla nº 14) se muestran los cuatro marcadores más frecuentemente utilizados en el 2º T, basados en un meta-análisis de 44 series publicadas (Cuckle, 1995).

Marcador	Sdre. Down	MoM	Intervalo confianza del 95%
hCG	850	2.02	1.91 - 2.13
B-hCG libre	477	2.30	2.13 - 2.49
AFP	1140	0.73	0.71 - 0.75
uE3	613	0.73	0.70 - 0.76

Tabla n° 14 (Cucke, 1995). Screening bioquímico de la T 21 para el 2° T.

La AFP se reconoció como una globulina específica fetal en 1956 (Bergstrand y Czar, 1956), es una glucoproteína similar a la albúmina con un peso molecular de 70.000 daltons que se sintetiza en el hígado fetal, saco vitelino y tracto gastrointestinal; los niveles plasmáticos fetales se alcanzan entre las 10 y 13 semanas, y declina progresivamente hasta el término. Las concentraciones en líquido amniótico procedentes de la orina fetal alcanzan su pico en el 2° T de la gestación, mientras que las concentraciones séricas maternas de AFP continúan aumentando hasta la 28-32 semanas de embarazo. Esta discrepancia entre el líquido amniótico y la circulación materna fue la base para el screening de los defectos del tubo neural en 1972. En 1977 se estudió la relación de concentraciones bajas de AFP (<10 ng/ml), observando relación con malos resultados obstétricos: pérdidas fetales, gestaciones molares y defectos de cierre del tubo neural (DTN) (Kjessler et al., 1977). Posteriormente Davenport y Macri describieron un 38% de pérdidas fetales cuando los niveles de AFP eran menores de 2,5 MoM (Davenport y Macri, 1983). Merkatz et al. en 1984 concluyeron la relación entre

bajos niveles de esta proteína y las Tr autosómicas. Entre las causas que pueden provocar incremento de las concentraciones se encuentran: disrafia del sistema nervioso central (anencefalia, espina bífida abierta, meningoencefalocele), atresias o estenosis digestivas, onfalocele, laparquisis, celosomía, higroma quístico cervical y teratoma sacrocóccigeo, síndrome nefrótico congénito y síndrome polimalformativo.

Se propuso como screening, con un doble objetivo: detectar riesgo de DTN ante concentraciones altas y de cromosopatía ante concentraciones bajas (Cuckle et al., 1987). Actualmente los progresos de la ecografía han disminuído notablemente el interés de la cuantificación sérica materna para la valoración de los DTN (Henrion et al., 1990).

La hCG y su subunidad beta se han consolidado como marcadores bioquímicos del 2º T, así como del 1º T, como se ha comentado anteriormente. Es preferible la fracción libre de la β -hCG tras analizar las desviaciones estándar de los niveles promedios en los embarazos afectados y no afectados, y además es mejor marcador que la hCG en el 1º T (Macri et al., 1990). Niveles francamente elevados se relacionarían con alta probabilidad de muerte fetal.

Se ha preferido como segundo marcador la AFP al uE3, a pesar de que el análisis de sus desviaciones estándar muestra resultados similares, ya que en la semana 15 puede utilizarse para el screening de DTN (se considera riesgo ante niveles incrementados) y para el

de síndrome de Down. Por este motivo, la mayoría de los centros realizan este screening de la 15 a las 19 semanas de embarazo. Se ha encontrado relación entre los bajos niveles de uE3 con fetos pequeños en las Tr 21 (Benn et al., 1998), y se ha descrito incluso mejor tasa de detección para el uE3, que para la AFP aislada o la edad materna (Wald et al., 1988).

La inhibina A se encuentra incrementada en la Tr 21 en el 2º T (Van Lith et al., 1992), pero sus beneficios como marcador sérico no se encuentra totalmente aceptado (Reynolds, 2000). Durante el embarazo los niveles de inhibina parecen encontrarse relacionados con los de β -hCG, la sensibilidad para la detección de Tr 21 mediante su combinación, y la β -hCG aislada no muestran diferencias significativas (Noble et al., 1997). Sin embargo, existe un trabajo reciente mostrando una tasa de detección para el cuadruple screening del 70%, mayor que el triple o doble screening (Wald et al., 2003), incluso en un meta-análisis de 11 estudios, incrementa la misma en un 7% más que el triple screening (Cuckle, 2000). Se encuentra a unos niveles de 1,84 MoM con un intervalo de 95% de confianza 1,73-1,95 MoM. En el 1º T los resultados son controvertidos, pues existen trabajos mostrando diferencias y otros no, aunque la opinión más extendida es que es útil a partir de las 14 semanas.

Se han realizado estudios sobre la determinación de los marcadores en orina, con tasas de detección muy variables, de un 20 a un 80% para un 5% de FP. El más estudiado por ser el metabolito más concentrado en

orina es la fracción core de la β -hCG. El valor es de 3,75 MoM con un intervalo del 95% de confianza de 3,21-4,37. Otro metabolito estudiado es la hCG hiperglicosilada, pero ésta última es más inestable que la anterior y ha sido menos estudiada. También es posible realizarlo con la β -hCG y estriol total. Sin embargo, dada la escasez de estudios prospectivos y que parece no superar la tasa de detección de la TN, probablemente no se utilice en la práctica rutinaria.

Recientemente se ha publicado el estudio SURUSS (Serum Urine and Ultrasound Screening Study) realizado en 47.053 pacientes, que compara entre sí los diferentes tipos de screening (TN, SB 1º T, SB 2º T, marcadores bioquímicos en orina en 1º T y 2º T) y los integra, obteniendo mejores resultados para el screening integrado (Wald et al., 2004).

2.1.3.3. ECOGRAFÍA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE.

En la ecografía del 2º T encontramos en las anomalías cromosómicas, numerosas anomalías fenotípicas asociadas a cada una de ellas:

-Síndrome de Down: braquicefalia, ventriculomegalia, facies plana, edema nucal, cardiopatía tipo defecto septal auriculoventricular, atresia duodenal, intestino hiperecogénico, hidronefrosis, fémur y húmero cortos, signo del sandal gap y clinodactilia o hipoplasia de la falange media del quinto dedo.

-Trisomía 18: cráneo en fresa, agenesia del cuerpo calloso, mega-cisterna magna, labio leporino, micrognatia, edema nuczal, cardiopatía, hernia diafragmática, atresia esofágica, exonfalos, AUU, alteraciones renales, mielomeningocele, R.C.I.U., acortamiento de extremidades, aplasia del radio, dedos solapados y pies zambos.

- Trisomía 13: holoprosencefalia, microcefalia, onfaloccele, labio leporino, fisura palatina, edema nuczal, cardiopatía, mielomeningocele, riñones hiperecogénicos, intestino hiperecogénico, polidactilia y R.C.I.U. .

- Síndrome de Turner: higroma quístico, cardiopatía, hidrops, riñones en herradura e hidronefrosis. La forma no letal no suele asociar anomalías ecográficas.

- Triploidía: holoprosencefalia, ventriculomegalia, micrognatia, mielomeningocele, cardiopatía, alteraciones renales, sindactilia.

- Anomalías cromosómicas ligadas al sexo: las principales, además del S. de Turner, son: 47,XXX 47,XXY y 47,XYY. No se ha encontrado incremento de su prevalencia ante anomalías ecográficas (Pilu y Nicolaidés, 1999).

El riesgo de un feto de presentar anomalía cromosómica aumenta conforme lo hace el número de defectos identificados (ver tabla nº 15) (Nicolaidés et al., 1992 b). Por ello, ante el hallazgo de un marcador mayor o menor de cromosopatía se debe realizar un exámen morfológico minucioso para descartar la existencia de otras anomalías, pues ante su presencia, el incremento del riesgo de cromosopatía sería substancial.

Anomalías ecográficas	Riesgo de cromosomopatía
1	2%
2	11%
3	32%
4	52%
5	66%
6	63%
7	69%
8 o >	92%

Tabla nº 15. (Nicolaides et al., 1992 b) Incidencia de anomalías cromosómicas en relación al número de anomalías identificadas mediante ecografía.

En sentido contrario, la ausencia de un marcador de cromosomopatía mayor o menor, disminuye el riesgo basal. No obstante, el 25% de los fetos afectados de síndrome de Down no muestran ninguna anomalía ecográfica (frente al 86% de los fetos normales) (Nyberg et al., 2001; Bromley et al., 2002). Como consecuencia, la LR para los fetos que no muestran ninguna malformación o marcador de cromosomopatía es de 0,3 (95% CI 2,25-0,35) (Nicolaides, 2003).

Por ejemplo: una paciente de 35 años de edad que va a someterse a la práctica de una amniocentesis, en la exploración ecográfica previa que lleva a cabo el ecografista que va a realizar la técnica invasiva, no se detecta malformación ni marcador de cromosomopatía. El riesgo que presenta se reduce de 1:246 a 1:820 (equivalente al de una mujer de 27 años), y la paciente puede plantearse si se somete o no a la amniocentesis. De la misma manera, si la paciente se somete a la amniocentesis por el resultado del triple screening, ej. 1:150, y la ecografía es normal, el riesgo resultante de 1:500 puede cambiar su elección.

Existen diferentes situaciones en las que la obtención del cariotipo fetal es recomendable a pesar del riesgo obtenido:

- Ante la presencia de defectos morfológicos, aunque aparezcan aislados y sabiendo que es más frecuente su presencia sin relación con cromosomopatía que con la misma, ya que al ser la prevalencia de este tipo de anomalías baja, no tendría importante repercusión económica y/o social. Incluso ante malformaciones letales o asociadas a minusvalía severa: se recomienda estudio del cariotipo para conocer la posible causa y estimar el riesgo de recurrencia para siguientes embarazos de la paciente. Como ejemplo se encuentran: hidrocefalia, holoprosencefalia, displasia renal, hidrops.

- Ante la posibilidad de tratamiento quirúrgico intrauterino o postnatal de la anomalía, dada la importancia del conocimiento de la asociación o no a cromosomopatía, puesto que frecuentemente se asocian a Tr 21 o 13. Como ejemplo se encuentran: labio leporino, hernia diafragmática, atresia esofágica, exonfalos, cardiopatías. En el caso de gastrosquisis y obstrucción de intestino delgado, no existe evidencia de asociación a Tr.

2.1.3.3.1. MARCADORES DE CROMOSOMOPATÍA.

Existen anomalías que por sí mismas no se asocian a minusvalía, pero sí pueden hacerlo si se presentan asociadas a cromosomopatía: son los marcadores de cromosopatías.

Realizar cariotipo sistemáticamente ante su hallazgo, puede tener mayor número de consecuencias negativas que positivas, con incremento de abortos (pérdida de fetos sanos) y costes económicos. Parece recomendable realizar una estimación del riesgo de forma individualizada en función del marcador encontrado y/o del número de los mismos. Según Nicolaidis existe suficiente literatura al respecto para la estimación del riesgo mediante la LR específica para cada marcador encontrado en el 2º T de la gestación. Entre los marcadores de cromosomopatías se encuentran: hueso nasal, pliegue nugal, fémur corto, intestino hiperecogénico, foco ecogénico cardíaco, quiste de plexo coroideo, ectasia piélica, húmero corto (ver tabla nº 16).

	Normal	Tris 21	LR+	LR-	LR
Hidronefrosis moderada	2.6%	17.1%	6.8	0.85	1.0
Foco ecogénico	4.4%	30.3%	6.4	0.75	1.0
Fémur corto	5.2%	42.0%	7.9	0.62	1.5
Intestino ecogénico	0.6%	17.3%	21.2	0.87	3.0
Húmero corto	1.5%	33.4%	22.8	0.68	4.0
Edema nuca > 6 mm	0.6%	41.1%	53.1	0.67	10.0
Defectos mayores	0.7%	21.4%	33.0	0.79	5.0

Tabla nº 16 (Nicolaidis, 2003): Incidencia de defectos mayores y menores identificados en la ecografía del 2º T de gestación en fetos afectados de Tr 21 y fetos normales. Con estos datos puede ser calculada la (LR) positiva y negativa para cada marcador.

a) HUESO NASAL

Descrito recientemente, parece ser el marcador ecográfico del 2º T de mayor impacto sobre el screening de la Tr 21. Consiste en la valoración de la ausencia o hipoplasia del hueso nasal: hueso nasal no visible o menor de 2,5 mm. El 60-70% (aproximadamente dos de cada tres) de los fetos afectados de T 21 presentan una ausencia o hipoplasia del hueso nasal, frente a un 1-2% de la población normal.

La longitud del hueso nasal depende de la edad gestacional y de la raza, como se muestra en la tabla nº 17, siendo más frecuente su hipoplasia en la población afro-caribeña. Su longitud oscila en la semana 15 en el percentil 2,5: de 2,8 a 3,2 mm, a la semana 22: de 5,6 a 6 mm. La media oscila de 4,3 a 4,7 mm (Cicero et al., 2003 c).

	Trisomía 21 (n=34) (%)		Cariotipo normal (n=982) (%)	
	Hipoplásico (n=21)	Presente (n=13)	Hipoplásico (n=12)	Presente (n=970)
Total (n=1016)	21/34 (61.8)	13/34(38.2)	12/982 (1.2)	970/982 (98.8)
Caucásica (n=898)	17/28 (60.7)	11/28 (39.3)	4/870 (0.5)	866/870 (99.5)
Afro-caribeña (n=72)	3/4(75.0)	1/4 (25)	6/68 (8.8)	62/68 (91.2)
Anomalía ecográfica (n=67)	7/21 (33.3)	2/13 (15.4)	0/12	58/970 (6.0)
≥2 marcadores cromosómicos (n=56)	7/21 (33.3)	6/13 (46.1)	1/12 (8.3)	42/970 (4.3)
Un marcador cromosómico (n=195)	4/21 (19.1)	4/13 (30.8)	4/12 (33.3)	183/970 (18.9)
Sin anomalías (n=698)	3/21 (14.3)	1/13 (7.7)	7/12 (58.3)	687/970 (70.8)

Tabla nº 17 (Cicero et al., 2003 c). Incidencia de hipoplasia del hueso nasal en la Tr 21 y fetos cromosómicamente normales según su grupo étnico y asociación con otros hallazgos ecográficos.

Las series recientes muestran que en la Tr 21 se encuentran marcadores ecográficos de cromosomopatía, o malformaciones en el 70% de los fetos, mientras que en los controles, en el 13%. Las tasas de detección y de FP, para la Tr 21, oscilan de 41,1% y 0,6% para el pliegue nucal, 17,3% y 0,6% para el intestino hiperecogénico, 30,3% y 4,4% para el foco ecogénico cardíaco, 17,1% y 2,6% para la ectasia piélica, y 42% y 5,2% para el fémur corto (Nyberg et al., 2001; Bromley et al., 2001).

Los hallazgos encontrados hasta el momento, se corresponden entre el 1º T y 2º T. Por tanto, en la ecografía del 2º T es posible detectar potencialmente el 60% de los síndromes de Down, con una tasa de FP

del 1%. Además, como consecuencia de la LR, la existencia de hipoplasia nasal incrementa el riesgo de Tr 21 en 50 veces, mientras que su normalidad disminuye el riesgo a la mitad (Cicero et al., 2003 a). Si se confirman estos hallazgos en estudios prospectivos posteriores, se convertirá en el marcador aislado más sensible y específico del 2ºT para la T 21, por lo que podría incorporarse a la ecografía del 2º T de la gestación.

En el 2º T las tasas de detección de la edad materna, y ésta asociada al SB obtiene unas tasas de detección para un 5% de FP del 30% y 65%, respectivamente. Por el momento no se disponen de datos para precisar las tasas de detección en el 2º T para la combinación de la edad materna + SB del 2º T + valoración del hueso nasal y otros marcadores ecográficos.

b) PLIEGUE NUCAL

Descrito por Benacerraf en 1985 (previamente a la TN), consiste en una medida del edema nual en un momento diferente de la gestación al que se valora la TN (Benacerraf et al., 1985). El punto de corte se ha establecido en ≥ 6 mm. Se encuentra en un 0,5% de los fetos, y puede no tener significado patológico. Sin embargo, en ocasiones se asocia a anomalías cromosómicas, cardiopatías, infecciones o síndromes genéticos (Nicolaidis et al., 1992 c). Se consigue una detección del 40% con un 0,1% de FP. Para su aparición aislada se estima una LR de 9,8.

c) FÉMUR CORTO

Si aparece de forma aislada el fémur por debajo del percentil 5, siendo el resto de las mediciones normales, probablemente se tratará de un feto normal, y raramente se asociará a enanismo. Puesto que está descrito en la literatura puede ser un marcador de defectos cromosómicos, y basado en los estudios existentes, se puede calcular una LR de 1,6 (Nyberg et al., 2001; Bromley et al., 2002). Sin embargo, también existen trabajos que no asocian mayor incidencia de cromosomopatías (Nyberg et al., 1998).

d) INTESTINO HIPERECOGÉNICO

Se encuentra en el 0,5% de los fetos, y no suele tener significado patológico. La causa más frecuente es el sangrado intraamniótico, aunque ocasionalmente se puede asociar a fibrosis quística o alteraciones cromosómicas. Para su aparición aislada se encuentra un incremento del riesgo de tres veces del riesgo basal (Bromley et al., 1994; Nyberg et al., 1998).

e) FOCO ECOGÉNICO CARDÍACO

Se encuentra en el 4% de los fetos, no asociando generalmente significado patológico. Sin embargo existe información contradictoria acerca del riesgo de Tr 21 (Carrico et al., 2004; Lamont et al., 2004; Sotiriadis et al., 2003), obteniéndose en ciertos

trabajos para su aparición aislada una LR de 1,1 (Simpson et al., 1996; Nyberg et al., 1998;).

f) QUISTE DE PLEXO COROIDEO

Se encuentra en el 1-2% de los embarazos, y no suele asociar significado patológico. Si se encuentran otras anomalías, existe entonces un riesgo elevado de presencia de cromosomopatía, generalmente Tr 18, aunque también puede a Tr 21. Para su presencia aislada, el incremento del riesgo base para Tr 18 y 21 es de 1,5 veces (Snijders et al., 1994 b).

g) ECTASIA PIÉLICA

Se encuentra en el 1-2% de los embarazos, y no suele asociar significado patológico. Se asocia a un incremento del riesgo cuando se asocia a otras anomalías, siendo la LR de 1 (Snijders et al., 1995 b; Vintzileos et al., 1997).

2.1.3.4. RELACIÓN ENTRE MARCADORES ECOGRÁFICOS Y BIOQUÍMICOS.

No existen suficientes datos en la literatura por el momento, sobre la interacción entre los marcadores ecográficos y bioquímicos del 1º T y 2º T, aunque ante la no existencia de relación fisiológica, es presumible que sean independientes. Si se confirma esta hipótesis en el futuro, se podrá realizar un screening secuencial e

integrado teniendo en cuenta todas las pruebas para así obtener un resultado final para la estimación del riesgo, de mayor fiabilidad. Por ejemplo, una paciente de 39 años gestante de 20 semanas (riesgo 1 en 100), cuyo resultado en el SB 1° T + TN le redujo el riesgo 10 veces (1 en 1000), tras el hallazgo de fémur corto aislado en la ecografía morfológica del 2° T (LR=1,6), el riesgo resultante es 1 en 625.

Existen excepciones, debido a que puede haber marcadores que se encuentren alterados por procesos no relacionados a cromosomopatías, por ejemplo, un sangrado intraamniótico que sea la causa de un intestino hiperecogénico, y a la vez de alteración de los marcadores bioquímicos por lesión placentaria, o, por ejemplo, un aumento de TN, edema nucal y una cardiopatía, o bien, fémur corto y alteración del SB en relación con una insuficiencia placentaria. Todos ellos no se pueden considerar como factores independientes en la estimación del riesgo de Tr 21. De esta forma, una paciente de 20 años (riesgo base 1 en 1175) con elevada β -hCG e inhibina A y estriol bajo en el SB 2° T, que le incrementa el riesgo 10 veces (1 en 118), el hallazgo de intestino hiperecogénico en la ecografía morfológica del 2° T no debería llevarnos a incrementar el riesgo 3 veces (1 en 39). La coincidencia de varios signos ecográficos y bioquímicos que podrían indicar insuficiencia placentaria debe orientarnos hacia el despistaje de una preeclampsia o R.C.I.U. .

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Los métodos de screening para el síndrome de Down tanto del primero como del 2º T, son efectivos para seleccionar pacientes para realización de cariotipo, pero existe controversia sobre qué método o métodos deben ser usados en la práctica clínica.

El screening prenatal se basa en la estimación del riesgo mediante la edad materna, y se asocia a factores como concentraciones séricas de marcadores sanguíneos, medidas y marcadores ecográficos. Se fija el riesgo por encima de un determinado punto de corte numérico por encima del cual se considera screening positivo, y en ese caso se ofrece a la paciente biopsia corial o amniocentesis para la obtención del cariotipo.

El hospital de La Plana, inaugurado a finales del año 2000, comenzó su screening de cromosomopatías con el que se venía realizando clásicamente, la edad y los marcadores bioquímicos del 2º T, y con los datos de la bibliografía existente, se introdujo la valoración de la TN, abandonándose en algunos casos el SB. Con el presente estudio queremos valorar los aspectos positivos y negativos de la introducción de este nuevo método en un hospital comarcal.

La realización del screening de cromosomopatías mediante la valoración de la TN tiene una elevada S, por lo que debe incorporarse al screening universal:

- Se ha postulado que la sensibilidad del cribado del 1º T y del 2º T, realizando un screening secuencial, superaría la sensibilidad para la predicción de cromosomopatías a la utilización de cualquiera de los dos por separado, y que tendría menos porcentaje de FP, es decir, menos posibilidad de pérdidas reproductivas asociadas a la técnica y menor coste económico. Proponemos la realización de un screening en el que, teniendo en cuenta los datos de los dos trimestres, sean integrados para estimar un único riesgo de síndrome de Down y además,
- La valoración de la TN asociada a la edad materna, supera la eficacia para la predicción de las cromosomopatías al SB del 2º T asociado a la edad materna.

4. OBJETIVOS

- Análisis de la independencia de los marcadores de cromosomopatías.
- Estudio de la influencia de las técnicas de cribado en la selección de riesgo para la T 21 sobre el porcentaje de pacientes para realizar pruebas invasivas.
- Evaluar la capacidad diagnóstica de los test para las anomalías del cariotipo.
- Evaluar la utilidad de las técnicas de cribado en el diagnóstico de malformaciones fetales y resultado perinatal.

MATERIAL
Y
MÉTODO

1. ÁMBITO DE ESTUDIO

El presente estudio ha sido realizado en un Hospital Comarcal, el Hospital de la Plana, en el Servicio de Obstetricia que incluye la Unidad de Ecografía, Consulta de Obstetricia y Diagnóstico Prenatal, y el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital de la Plana y Hospital General de Castellón y Centro de Diagnóstico Biotecnológico (Castellón). Han sido recogido los datos de 909 pacientes, en el período comprendido entre los meses de Octubre del año 2000 (apertura del hospital) y Noviembre de 2003. Durante el tiempo de estudio hubo 4.614 nacimientos.

Las pacientes forman parte del área poblacional de cobertura del Hospital de la Plana, remitidas por su matrona para comenzar el control hospitalario dentro del programa de screening del 1º T. Dicho programa se viene realizando desde la creación del Servicio de Obstetricia, coincidiendo con la apertura de dicho hospital en Villarreal.

El Hospital de La Plana realiza la única atención médica especializada obstétrica de toda el área poblacional, ya que no dispone de especialista de zona, y se realiza la atención por matronas en los correspondientes pueblos del área, que colaboran en el seguimiento de las gestaciones.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

El objetivo principal era la realización de un estudio retrospectivo con el fin de evaluar la utilidad de un marcador ecográfico de reciente utilización: la TN, aplicado como screening universal de cromosomopatías a toda el área poblacional (población de riesgo y no riesgo). Asimismo, se estudia la eficacia del SB 2º T y se realiza screening secuencial que combina los dos tipos de técnicas.

Además se han recogido los datos de las gestaciones con malformaciones fetales, y valoramos en ellas la utilidad de los dos tipos de screening, del 1º y 2º T.

También se han estudiado aquellas gestaciones en las que se ha practicado técnica invasiva de diagnóstico prenatal para realización de cariotipo durante este período, analizando los motivos, y los resultados del análisis.

2.1. METODOLOGÍA

Dada la necesidad de una atención obstétrica ágil y eficaz a toda las gestantes del área poblacional perteneciente al hospital, y la conocida eficacia del screening del 1º T mediante la valoración de la TN, se diseñó un programa basado en la realización de screening ecográfico del 1º T, del que formara parte también el SB del 2º T, e integrarlos de manera que pudiéramos valorarlos de forma independiente y a la vez combinada. Al ser un proyecto pionero tanto a nivel nacional como de la Comunidad Valenciana, no estando protocolizado pr la S.E.G.O. (Sociedad Española de

Ginecología y Obstetricia), tomamos la iniciativa, siguiendo las directrices del Profesor Kypros Nicolaides, de su trabajo realizado en el King's College Hospital de Londres, y en la Fetal Medicine Foundation.

Teniendo en cuenta la gran demanda asistencial existente y los recursos personales de que dispone el servicio, diseñamos el programa de la siguiente manera: la gestante acude en primera instancia a su matrona que realiza una petición ecográfica a nuestra unidad de ecografía obstétrica, para realizarla de la 11 a la 14 semanas de gestación, preferiblemente en la 12-13 semanas, para poder evaluar correctamente la TN y tener un margen de tiempo en caso de desfase ecográfico positivo o negativo en cuanto al tiempo real de gestación, respecto a la F.U.R. de la paciente. De este modo, disminuíamos la posibilidad de tener que repetir la exploración para poder valorar la TN, o bien de que ya no se pudiera evaluar por encontrarse gestante de mayor tiempo. A continuación, y preferiblemente en el mismo día, la paciente acude a la consulta de Obstetricia para realizar su primera visita del embarazo. En ella se realiza su historia clínica, teniendo en cuenta la existencia o no de antecedentes familiares o personales de riesgo para la actual gestación, tales como enfermedades hereditarias, cromosopatía o malformaciones fetales. A continuación se valora la ecografía del 1º T y se calcula el riesgo de cromosopatía, y tras informar a la paciente se solicita SB del 2º T o técnica invasiva de diagnóstico prenatal para cariotipo, según el resultado y la demanda de la paciente. Tras realizarse el SB del 2º

T, la paciente acude a la semana siguiente de nuevo a la consulta de Obstetricia, para valorar el riesgo analítico, y dentro de nuestro programa de screening secuencial, el riesgo combinado del 1º T y 2º T. De nuevo la paciente puede optar por realización de cariotipo, tras analizar los anteriores resultados. Desde la consulta se solicita la ecografía morfológica del 2º T, y si la gestación no se considera de riesgo se informa a la paciente que el control del embarazo lo continuará con su matrona, a excepción del seguimiento ecográfico, que es realizado en el hospital. La paciente se remitiría de nuevo a la consulta hospitalaria en caso de anomalía ecográfica o considerar la gestación de riesgo. Cuando la gestación se considera a término comienza los controles en el Hospital de Día para la valoración del bienestar materno-fetal.

2.1.1. ECOGRAFÍA

El Servicio de Obstetricia realiza en el hospital todas las ecografías obstétricas de toda la población, tanto normales como patológicas.

La ecografía se basa en la utilización de ultrasonidos (US), que consisten en ondas de alta frecuencia que se generan aplicando corriente alterna a un transductor compuesto por cristales piezoeléctricos. Se coloca el transductor sobre la zona a explorar utilizando un compuesto gelatinoso que impida la pérdida de US en la interfase entre la zona explorada y el transductor. Los US atraviesan los tejidos de distinta manera dependiendo de las características estructurales de los mismos, siendo muy bien transmitidos por el agua y muy

poco por el aire. Cuando los US llegan a la interfase entre dos estructuras de distinta densidad son reflejados con una intensidad proporcional a la diferencia de estas densidades. El transductor lleva acoplado un receptor que percibe estos US reflejados. La integración en el espacio temporal entre los US emitidos y los reflejados la hace un sistema computerizado que genera una señal que puede ser visualizada en un monitor en tiempo real, lo que permite observar movimiento.

Hemos utilizado un equipo Kretz inicialmente, modelo SA6000C (MEDISON CO. LTD) y desde Febrero/2002 un Toshiba Nemio, ambos con sonda abdominal y vaginal. Las sondas abdominales de 3'5, 4, y 5 MHz y las vaginales de 5, 6'5 y 7'5 MHz, para el primer ecógrafo, y para el segundo 3, 4'2 y 6 MHz con armónicos de 4,6 y 5 MHz para la sonda abdominal, y 5, 6 y 7'5 MHz para la vaginal. Para la ecografía del 1º T se utilizaba preferentemente la vía abdominal, y cuando la visualización no era óptima, la vaginal. La vía para realizar la ecografía del 2º T es la abdominal.

2.1.2. ECOGRAFÍA DEL PRIMER TRIMESTRE

En el período señalado anteriormente, se practica a toda gestante una ecografía de la 11 a la 14 semanas de la gestación, la cual tiene diversas utilidades:

- Datar la gestación y establecer el número de fetos.
- Valorar la TN para el cálculo de riesgo.

- Valorar otros marcadores ecográficos.
- Descartar de forma precoz la presencia de malformaciones mayores.
- En caso de gestación múltiple evaluar la corionicidad, que es el principal determinante de la evolución de la misma.

Para la valoración de una nueva técnica que se introduce en la práctica rutinaria es precisa una capacitación adecuada. La Fetal Medicine Foundation, auspiciada por la Sociedad Internacional de Ultrasonidos en Obstetricia y Ginecología, ha establecido un proceso de enseñanza y certificación de competencia para la ecografía del 1º T para poder unificar criterios y la reproducibilidad de las valoraciones. Nuestro servicio cuenta con personal formándose por esta vía, y personal que ha adquirido a través del trabajo diario la capacidad para la realización de esta ecografía.

Exploración ecográfica en el primer trimestre:

-Se realiza de la 11 a la 14 semana, preferentemente por vía transabdominal, que puede ser exitosa en el 95% de los casos. En caso contrario se utiliza la vía vaginal, para visualizar mejor alguna estructura o marcador ecográfico.

- El equipo debe ser de buena calidad, disponer de función de cine para recuperar imágenes, y ser capaces de medir al menos un decimal.

-El tiempo necesario debe ser como mínimo de 10 minutos.

Sistemática para la exploración:

- Determinar el número de fetos y la frecuencia cardíaca fetal positiva.
- Medición de la LCN y establecer la edad gestacional. Modificación de la esta última en caso de F.U.R. dudosa o desfase ecográfico mayor de 7 días respecto a la última menstruación.
- En caso de gemelares, establecer la corionicidad.
- Medición de la TN.
- Revisión anatómica detallada del feto.
- Revisión del útero y los anejos.

A continuación se detalla la técnica para la exploración:

Revisión anatómica:

La evaluación anatómica del feto debe incluir:

- Corte transversal del cráneo y cerebro y observación de los plexos coroideos.
- Corte transversal del tórax observando la posición del corazón.
- Corte transversal superior de abdomen y observar la presencia de la cámara gástrica.
- Corte transversal inferior de abdomen y observar la inserción del cordón umbilical, dimensión y características de la vejiga.
- Posición y evaluación de las extremidades, incluyendo manos y pies.
- Corte longitudinal y observación de la columna.

Medición de la TN:

Hemos valorado la TN de acuerdo a la normativa existente, lo que facilita la reproducibilidad de la técnica:

-LCN: 45-84 mm, obtenida en un plano sagital medio, visualizando la columna fetal. La mejor edad gestacional es de la 11 a 13 semanas + 6 días, con un éxito en la medición del 98-100%, disminuyendo al 90% en la semana 14, debido a que a partir de esta semana la posición fetal vertical dificulta la medición. La edad gestacional es fundamental, ya que la TN se incrementa con la misma, de una media de 1,2 mm en la semana 11, a 1,9 mm en la 13 semanas + 6 días de gestación.

- Medición de la TN en un plano sagital medio como el descrito, con el 75% de la pantalla ocupada por el feto, con cabeza y tórax.

-Identificación clara del amnios separado, no se debe confundir, pues en este momento de la gestación se identifican ambas como finas membranas. Debe visualizarse movimiento fetal alejándose de la membrana, o bien inducir balanceo del feto mediante tos o con suaves presiones sobre el abdomen materno.

- Escoger la máxima medición de la TN, de preferiblemente 3 mediciones, colocando los calibradores sobre las líneas ecogénicas (on-to-on), como se muestra en la imagen inferior (figura nº 4).

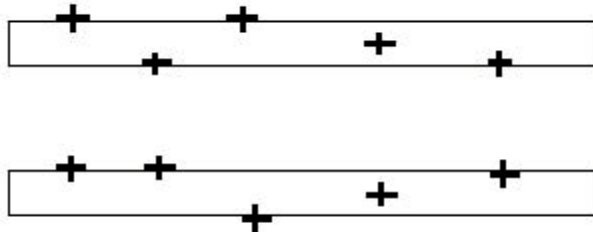


Figura nº 4 (Nicolaidis et al., 1999). Las dos cruces superior e inferior de la derecha muestran la posición correcta de los calibradores, que corresponden al área sonoluscente entre la piel y los tejidos blandos sobre la columna.

- Posición neutral del feto, sin hiperextensión ni hiperflexión. La primera puede aumentar la medición en 0,6 mm, la segunda puede disminuirla en 0,4 mm (Whitlow et al., 1998).

- En 5-10% de los casos puede encontrarse el cordón alrededor del cuello, modificando el valor de la TN, aumentándola falsamente hasta 0,8 mm. En tal caso, las medidas por encima o por debajo son distintas, por lo que se recomienda escoger la menor de ellas.

En la figura nº 5 se muestra una imagen con la medición de la TN.

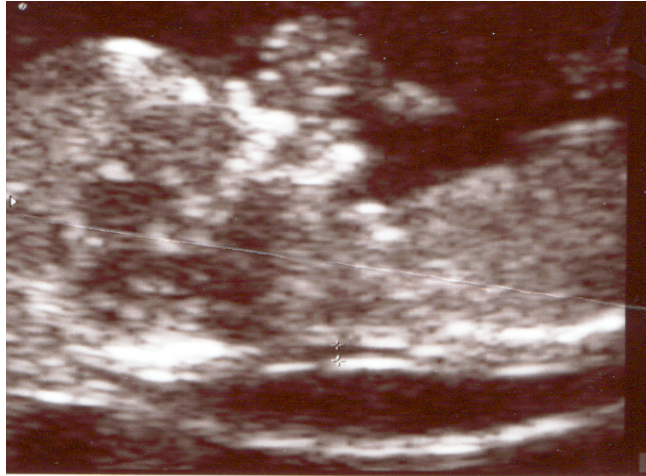


Figura nº 5. Medición de la TN. Obsérvese el área sonoluscente en la nuca fetal, e independientemente la membrana amniótica.

Se estima que tras la realización de unas 80-100 ecografías abdominales y vaginales, respectivamente, es posible obtener una suficiente práctica para valorar adecuadamente la TN. Se ha observado que cuando el ecografista realiza también la técnica invasiva además de la ecografía de la TN se obtienen menos TN patológicas que cuando la paciente es remitida a otro centro, y también obtiene resultados más reproducibles (Nicolaidis et al., 1999).

Se considera positivo el resultado si el valor de la TN es superior al percentil 95 para la edad gestacional (ver figura nº 6).

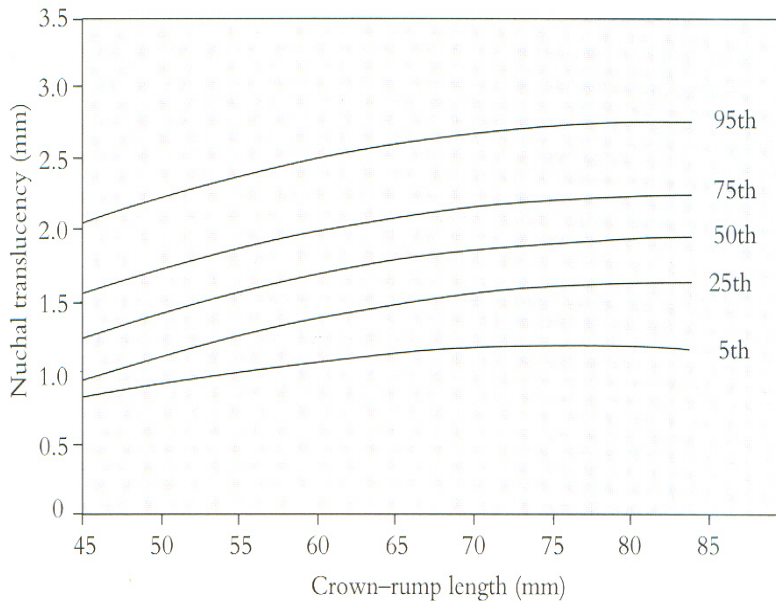


Figura n° 6. (Nicolaides et al., 1999). Percentiles para la TN en relación a la LCN. Eje de ordenada: translucencia nucal. Eje de abscisa: longitud céfalo-nalga.

Valoración del ductus venoso

Su estudio requiere de un aprendizaje adecuado. En el presente estudio ha sido realizado en determinados casos en que la TN se encontraba aumentada.

Técnica para su exploración:

- Corte para-sagital derecho a nivel del tronco del feto, o bien corte transversal a la altura del estómago.
- Tamaño del feto ocupando el 75% de la imagen.

- Con ayuda del Doppler-color se localiza el ductus venoso.
- Colocación de la muestra del Doppler pulsado ocupando todo el vaso, en la parte distal del seno umbilical. Debe evitarse la contaminación con los vasos próximos: venas hepáticas y vena cava inferior.
- Ausencia de movimientos fetales.
- Al menos tres ondas de buena calidad y mismo tamaño.

Se considera anormal la ausencia o flujo reverso durante la contracción atrial (ver figura nº 7).

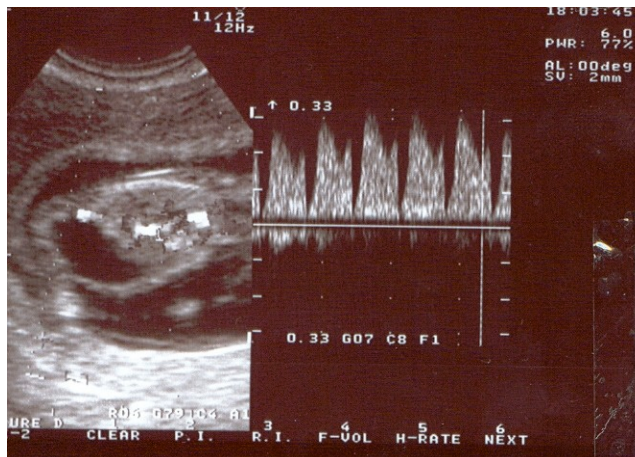


Figura nº 7. Doppler en ductus patológico, con ausencia de flujo durante la contracción auricular en un feto con megavejiga.

2.1.2.1. CALCULO DEL RIESGO MEDIANTE LA TN

La forma ideal para realizar el cálculo es mediante la utilización de programas automáticos, pero en caso de no disponer de ellos se puede ofrecer una idea muy aproximada a cada paciente con cálculos sencillos.

La estimación de un riesgo numérico se consigue mediante la aplicación de LR para cada test, que se multiplica por el riesgo base (riesgo por la edad materna y semanas de embarazo), resultando en un nuevo riesgo (ver figura nº8).

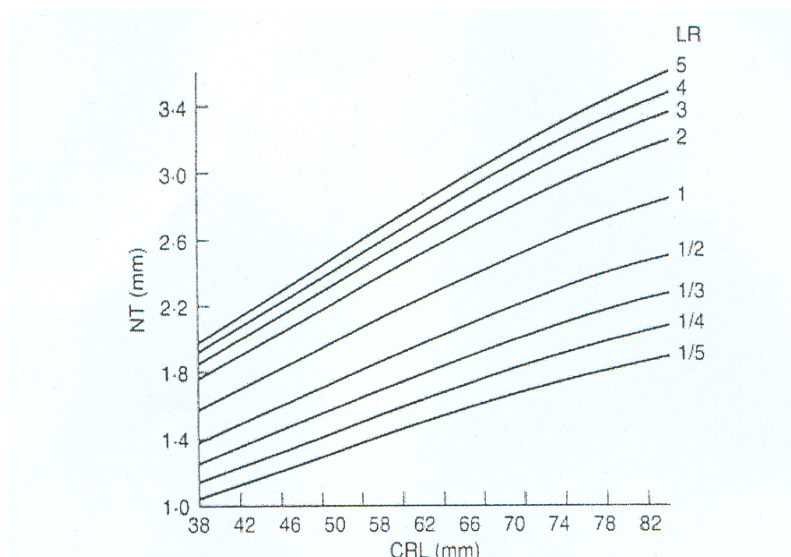


Figura nº8. LR de NT según LCN (Cuckle y Sehmi, 1999 b).

En el presente trabajo el cálculo ha sido realizado mediante un programa informático para el cálculo de riesgo de síndrome de Down basado en la edad materna, translucencia nucal y LCN según Nicolaidis & Snijders & Cuckle (Nicolaidis et al., 1998), versión 2.0.11, realizado por J. Sabriá y C. Bach, SBP Software 1999.

Para la estimación del riesgo de síndrome de Down el programa utiliza el método de la LR propuesto por Palomaki & Haddow (Palomaki y Haddow, 1987).

La secuencia de procedimientos matemáticos empleados para calcular el riesgo de síndrome de Down es la siguiente:

- Transformación de la TN a MoM.
- Cálculo del riesgo relativo de síndrome de Down para la edad de la paciente en el momento del screening.
- Cálculo del riesgo relativo de síndrome de Down para la TN (LR).
- Cálculo final del riesgo combinado para la edad y TN.

Transformación de la TN a múltiplos de la mediana

Ya se ha comentado que el grosor de la TN aumenta con el avance de la gestación, la conversión de la misma a MoM posee la ventaja de independizar el valor resultante del momento del embarazo en que se ha determinado.

La medición de la LCN proporciona la mejor estimación de la edad gestacional en el 1º T de embarazo, con una fiabilidad muy superior a la obtenida mediante el cálculo realizado a partir de la F.U.R. A la luz de los conocimientos actuales únicamente las Tr 18, triploidías

y Tr 13 y síndrome de Turner pueden presentar un retraso precoz del crecimiento embionario que podría falsear la edad gestacional obtenida a partir de la LCN (las dos primeras de severo a moderado, mientras que las dos últimas moderado). Afortunadamente suelen asociarse a importantes anomalías congénitas morfológicas que ayudan a sospechar su presencia, o abortan espontáneamente. Además, aunque datemos la gestación como de menor tiempo, realmente estamos aumentando la S para una determinada TN, al disminuir la LCN.

Los MoM de la TN se obtienen directamente a partir de la LCN mediante la fórmula del programa informático citado anteriormente, obtenida por regresión a partir de 95.476 gestaciones no afectas, de feto único y 326 síndromes de Down. Es la siguiente:

$$\text{Log}_{10}\text{TN} = -0,3599 + 0,0127\text{CRL} - 0,000058\text{CRL}^2$$

Los MoM se truncan cuando exceden los siguientes límites: 0,6-5 MoM; es decir, a los valores que rebasan estos límites se les asignan MoM iguales al límite excedido, tal como recomiendan Wald & Hackshaw (Wald y Hackshaw, 1997 a).

Riesgo relativo para la edad

Es el riesgo de presentar un feto afecto de síndrome de Down, en el momento del parto y para la edad de la madre en el momento del parto; está basado en un estudio epidemiológico realizado a partir de ocho

estudios independientes (Cukle et al., 1987). La fórmula para derivar el riesgo es:

$$p = 0,000627 + (e^{(-16,2395 + (0,286 * (EDAD - 0,458)))})$$

Riesgo para la edad en el momento del parto: $1: (1-p)/p$

La fórmula calcula el riesgo "en el momento del parto para la edad de la madre en el momento del parto" y se convierte en "riesgo en el momento de la ecografía para la edad de la madre en el momento del parto" mediante una corrección al alza del 45% para el síndrome de Down (multiplicación por 0,55), que representa la pérdida fetal tardía (Haddow et al., 1998); es decir, aquellos fetos afectados que fallecen espontáneamente intraútero entre el momento del screening y el parto.

Riesgo para la edad en el momento del screening= $1: ((1-p)/p) * 0,55$

Riesgo relativo de síndrome de Down para la TN

El riesgo relativo de síndrome de Down para su TN se define como la LR, o cociente de la probabilidad entre que el feto presente o no un síndrome de Down ante un determinado valor de la TN.

$$\text{Likelihood ratio} = \frac{\text{Probabilidad de que el resultado sea un feto afecto}}{\text{Probabilidad de que el resultado sea un feto no afecto}}$$

Riesgo combinado para la edad y la TN

El riesgo de síndrome de Down combinado para la edad y la TN se obtiene a partir de multiplicación del riesgo para la edad por la LR de la TN, previamente convertida a MoM.

Como el riesgo para la edad fue previamente convertido a riesgo en el momento del cribaje, el riesgo combinado para la edad y la TN también quedará expresado como riesgo en el momento del screening ecográfico.

Riesgo combinado de síndrome de Down = riesgo para la edad * LR

La fórmula utilizada para el cálculo del riesgo combinado está basada en la publicada en el artículo de Cuckle & Wald & Thompson (Cuckle et al., 1987), citado anteriormente, y los parámetros de la distribución Gaussiana univariante utilizados en el programa son los publicados por Nicolaidis & Snijders & Cuckle (Nicolaidis et al., 1998), citado también anteriormente. En el anexo I se presenta la pantalla del programa del cálculo de riesgo de la edad con la TN.

Cálculo del tiempo de gestación a partir de la LCN

Para el cálculo automatizado que da el programa de las semanas y días de gestación a partir de la biometría ecográfica se ha utilizado la fórmula:

$$Y = a + bx^2 + c \sqrt{x}$$

"y" son las semanas completas de gestación, desde el primer día de la última menstruación, y "x" la LCN. Las constantes "a", "b" y "c" son respectivamente: 4,1, 0,00020798 y 0,94113212.

2.1.3. SCREENING BIOQUÍMICO DEL SEGUNDO TRIMESTRE

Uno de los screenings de cromosomopatías utilizados en el servicio es la valoración de los marcadores bioquímicos del 2º T, se calcula el riesgo bien de forma aislada o con el screening secuencial.

En la unidad de Diagnóstico Prenatal los marcadores séricos que se determinan son la AFP, y la hCG.

En el laboratorio de análisis clínico la técnica empleada para cuantificar las mismas es la denominada *electroquimioluminiscencia*. Esta técnica consiste en la emisión luminosa asociada con la energía a través de una reacción (enzima-sustrato).

Metodología

Test inmunológico in vitro que determina la AFP de forma cuantitativa (alfa1-fetoproteína) en suero y plasma humanos. También se determina de forma cuantitativa la suma de la hCG y la subunidad β de la hCG en suero y plasma humanos. Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) se ha empleado con los analizadores automáticos Roche Elecsys 2010 y el módulo Elecsys MODULAR ANALYTICS E170.

*Principio del test:

Técnica de sándwich, con una duración total de 18 minutos.

1ª incubación: 10 μ l de muestra, un anticuerpo biotinilado monoclonal específico monoclonal anti-AFP, otro anti-hCG y oro anticuerpo monoclonal específico anti-hCG marcado con quelato de rutenio forman un complejo sándwich.

2ª incubación: después de la incorporación de micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por la interacción entre biotina y estreptavidina.

La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.

Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración realizada en el sistema a partir de una calibración a dos puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.

*Sensibilidad analítica (límite inferior de detección):

AFP: 0,5 UI/ml (0,61 ng/ml).

hCG+β: <0,1 mUI/ml.

Se realizan controles de evaluación, tanto a nivel interno como externo. Éste último forma parte del Programa de la Evaluación Externa de Calidad de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). Hemos obtenido la certificación de que en cuanto a las magnitudes biológicas AFP y hCG los resultados de las evaluaciones siempre han sido aceptables.

La concentración de estas moléculas en sangre materna varía sensiblemente a lo largo del embarazo, en particular en las semanas en las que se practica el análisis. Por tanto, hay que buscar un parámetro que relacione la concentración puntual de cualquiera de estos marcadores con su concentración en la población normal a una edad gestacional determinada, y que permita la combinación entre ellos para dar un factor de riesgo.

Este parámetro es el múltiplo de la mediana (MoM). La mediana de una muestra respecto a un parámetro es un estadístico de centralización que se define como el valor que ocupa la posición central de la lista ordenada de valores para este parámetro. A veces, la mediana es

sustancialmente diferente a la media, pero en poblaciones de distribución normal tiende a acercarse. Los valores de los marcadores bioquímicos utilizados en el screening del 2º T siguen una distribución próxima a la normal. Una vez establecidas las medianas de la población normal en relación a la edad gestacional, los valores individuales se dividen por estas para dar los MoM. Si el valor es mayor que 1 significa que la gestante tiene un nivel del marcador por encima de la mediana de la población normal y viceversa.

Cuando se utiliza más de un marcador, los MoMs se combinan a través de un análisis gaussiano multivariable donde se introducen unos factores de corrección en función de las pequeñas correlaciones que pueda haber entre cada par. Los valores corregidos de MoM se multiplican, y este valor se vuelve a multiplicar por el riesgo inherente a la edad materna. Se obtiene así el índice de riesgo, sobre el cual se tomará una decisión.

Normalmente se utilizan programas informáticos de cálculo, en los que se introducen todos los parámetros del screening (edad materna, edad gestacional, peso materno, concentración de marcadores....) para obtener automáticamente el índice de riesgo.

El valor predictivo varía en función de la edad materna, o lo que es lo mismo en función de la prevalencia de la anomalía.

2.1.3.1. CALCULO DEL RIESGO

Para el cálculo del riesgo se ha utilizado la segunda versión del programa SSD para el screening del síndrome de Down (Ssdw 2.0E), realizado por J. Sabriá, C. Bach y J. Pont (1996). Calcula los MoM a partir de las medianas obtenidas por regresión lineal balanceada por el número de determinaciones, entre los días de gestación y el logaritmo decimal del valor de cada marcador bioquímico.

Permite el cálculo opcional del riesgo de DTN, Tr 18, riesgo secuencial bioquímico-ecográfico (a partir de la TN en el 1º T), riesgo bioquímico en el 1º T y riesgo en gestaciones múltiples.

En nuestro hospital calculamos los siguientes riesgos: riesgo de síndrome de Down para la edad, riesgo combinado edad-bioquímica 2º T (Tr 21 y Tr 18), riesgo de DTN (cualitativo: si/no) y riesgo de síndrome de Down combinado edad-bioquímico-ecográfico (secuencial).

Se introducen los valores de los marcadores bioquímicos, cuantificados (AFP: ng/ml y β -hCG libre: mU.I./ml). Podría introducirse tan sólo un valor, pero la eficacia es menor.

Al mismo tiempo la aplicación informática nos informa del riesgo de defectos del canal neural, en base al valor de la AFP (nivel de corte: 2,49 MoM).

Fórmulas empleadas en los cálculos:

Riesgo para la edad

La fórmula del riesgo para la edad es la especificada anteriormente para el cálculo del riesgo para la TN. Cuando este riesgo se expresa como riesgo en el momento de la determinación analítica del SB 2º T, en vez del riesgo de la fecha probable del parto, al resultado de esta fórmula se le aplica una corrección del 2% para el síndrome de Down (factor de división de 0,775), y del 74% para el síndrome de Edwards (factor de división de 0,2) que representa la pérdida fetal tardía.

Riesgo de cromosomopatía

El riesgo de Tr 21 se define como la LR, o coeficiente de probabilidad de que el feto presente o no una Tr 21, en el momento de la determinación analítica, ante un determinado valor de los parámetros bioquímicos estudiados.

$$LR = \frac{\text{Probabilidad de que el resultado sea de un feto afecto}}{\text{Probabilidad de que el resultado sea de un feto no afecto}}$$

$$\text{Riesgo de Tr 21} = \text{riesgo por edad} * LR$$

Las fórmulas utilizadas para el cálculo de riesgo de Tr 21 están basadas en las publicadas por NJ Wald et al.,

en el apéndice de su artículo (Wald et al., 1998), tomando como parámetros poblacionales los datos de una población de gestantes, portadoras y no portadoras, de un feto afecto de Tr 21 publicados por el mismo Wald et al., en 1992 en el apéndice estadístico (Wald et al., 1992). Cuando se utiliza un solo parámetro BQ (AFP o hCG) para el cálculo de riesgo de Tr 21, la fórmula utilizada está basada en la publicada en 1987 por Cuckle (Cuckle et al., 1987).

Los parámetros poblacionales para la AFP y la fracción libre de la β -hCG para la Tr 21 han sido publicados por K. Spencer en 1992 (Spencer et al., 1992).

Los parámetros poblacionales para la AFP y la fracción libre de la β -hCG para la Tr 18 fueron publicados en el año 1993 por K. Spencer (Spencer et al., 1993). En este mismo trabajo está basado el algoritmo de cálculo de riesgo para la Tr 18 cuya sensibilidad es de un 50% (asociada con la ecografía con diagnóstico de defectos de la pared abdominal y DTN llega al 60-65%), con una tasa de FP del 1%.

Corrección para el peso

Para la AFP y la hCG las fórmulas de corrección en función del peso de la paciente son las siguientes:

$$\text{AFP corregida} = \text{AFP} / e^{((0,2472 - (0,003758 * \text{peso})) * \ln(10))}$$

$$\text{hCG corregida} = \text{hCG} / e^{((0,2139 - (0,003251 * \text{peso})) * \ln(10))}$$

Otros factores de corrección

Se realiza corrección para la diabetes, raza negra, raza amarilla, tabaquismo y gestación múltiple. El factor de corrección actúa como divisor del marcador considerado, por lo que, como en el caso de las unidades, deberá introducirse un 1 cuando no requiera corrección.

Hemos aplicado las siguientes:

	AFP	β -hCG
Diabetes insulín dependiente	0,75	0,91
Raza negra	1,1	1,1
Raza amarilla	0,94	1
Fumadora	1,05	0,89
Gestación gemelar	1,97	1,64

Cálculo del tiempo de gestación a partir del CRL

Se ha realizado mediante las mismas fórmulas que las expuestas en el cálculo mediante la TN.

2.1.4. SCREENING SECUENCIAL

El programa informático calcula el riesgo mediante la combinación del bioquímico 2º T y el valorado a partir de la TN en el 1º T, tal como se describió por Snijders RJM y Nicolaidis KH en su libro: Ultrasound markers for fetal chromosomal defects (Partenon Publishing, 1996). El punto de corte es de 1/270. Si la TN supera los 3 mm, el programa informa de la presencia de riesgo (ya que supera el punto de corte) pero sin cuantificar, independientemente de la bioquímica. El cálculo es realizado por el programa en el momento del cálculo del riesgo para el SB 2º T, obteniendo simultáneamente todos los riesgos en la misma pantalla.

Este método, que no debe confundirse con el riesgo combinado de la edad, TN y marcadores BQ, está basado en la presunción de que el método bioquímico y el ecográfico no detectan los mismos fetos trisómicos (Brizot y cols.1994) y que, para una determinada paciente, el riesgo estimado de T 21 después del SB puede ser ajustado en base a la LR del screening previo mediante la TN.

Riesgo combinado= riesgo SB 2º T+edad * LR derivada de la TN

Las fórmulas utilizadas para la corrección para el peso y para el cálculo del tiempo de gestación a partir de la LCN son las mismas que las descritas anteriormente.

En el anexo I se muestra el resultado de los cálculos de riesgo del programa.

2.1.5. TÉCNICA INVASIVA Y CARIOTIPO

Debido a la realización del SB 2º T la amniocentesis ha sido el método de elección para la obtención del cariotipo. Recientemente se viene realizando la biopsia corial, ante situaciones de malformaciones mayores o riesgo elevado, en la que una mejoría o normalización del riesgo no modificaría la decisión de los futuros padres respecto al deseo de conocer el cariotipo.

Tanto para la biopsia corial como para la amniocentesis se obtiene el consentimiento informado por escrito de la paciente.

Los criterios de inclusión para el ofrecimiento de amniocentesis o biopsia corial son:

- Aumento del riesgo de cromosopatía en el screening ecográfico del 1º T mediante la valoración de la translucencia nucal.
- Aumento del riesgo de cromosopatía en el SB 2º T.
- Aumento del riesgo de cromosopatía en el screening secuencial.
- Malformaciones o presencia de marcadores de cromosopatías ecográficos en la gestación actual.
- Hijo anterior con anomalía cromosómica.
- Historia de anomalía cromosómica estructural en uno de sus progenitores.
- Historia familiar de defecto genético diagnosticable mediante análisis bioquímico o de DNA.
- Edad materna avanzada superior a 35-37 años.

2.1.5.1. AMNIOCENTESIS

Se realiza preferiblemente de la 15 a la 17 semana. Consiste en la inserción de una aguja por la pared abdominal hasta el interior del saco amniótico para extracción de líquido amniótico. El líquido amniótico contiene células vivas (amniocitos) desprendidas del feto. Se realizan estudios citogenéticos tras el cultivo de los amniocitos para aumentar su número. De modo adicional puede obtenerse un crecimiento celular para análisis bioquímico o de DNA. También se mide el nivel de AFP en líquido amniótico, con el fin de detectar un posible DTN. Los resultados de los estudios citogenéticos se obtienen típicamente al cabo de 10-14 días.

Una vez practicado la exploración clínica y ecográfica para obtener una evaluación detallada de la presentación fetal, su viabilidad, biometría, situación placentaria, inserción del cordón, cantidad de líquido amniótico, características de la pared uterina... y en los casos con gestaciones múltiples, caracterización del tipo de placentación existente procedíamos a practicar la amniocentesis.

En esencia la metodología que seguíamos es:

1. Identificación ecográfica del punto más apropiado para la punción
2. Desinfección de la pared abdominal con una solución antiséptica de amplio espectro. Nosotros utilizamos clorhexidina.
3. La punción la efectuamos siguiendo la "técnica de mano libre" utilizando el transductor como apoyo,

utilizando una aguja desechable de calibre 20-22 y de 7-12 cm de longitud, con el mandril colocado para reducir al máximo el riesgo de contaminación de la muestra con tejido materno. Introducíamos la aguja en la cavidad amniótica a través de un área de la pared uterina libre de la placenta (en la medida de lo posible) y perpendicular a la cavidad uterina, mediante un movimiento controlado que puncionase la membrana amniótica sin desplazarla, y evitando puncionar al feto. La maniobra la practicábamos bajo control ecográfico vigilando el trayecto de la aguja a través de los tejidos maternos y su estancia en la cavidad uterina. Intentábamos un máximo de dos inserciones de la aguja ya que existe una clara relación entre el número alto de intentos y el porcentaje de complicaciones y/o pérdidas fetales.

4. Una vez que la punta de la aguja se encontraba en el interior de la cavidad uterina, retirábamos el mandril. Si la punción había sido eficaz fluía el líquido.

Aspirábamos el líquido amniótico mediante una jeringa adecuada de 20 ml, que por lo común, es una cantidad suficiente.

5. Retirábamos la jeringa y a continuación, la aguja.

6. Confirmábamos la vitalidad fetal mediante ecografía.

7. Administrábamos profilaxis con gammaglobulina anti-D en mujeres Rh negativas.

Tras la extracción del líquido no realizábamos cambio a otro medio de transporte, sino que la misma jeringuilla de la extracción se taponaba con el capuchón y su aguja y para mayor seguridad se precintaba con papel de esparadrapo en su unión a la misma. Tras su etiquetado

adecuado, se enviaba al laboratorio, siempre transportados a temperatura ambiente.

El análisis del CARIOTIPO tiene lugar en el laboratorio de genética, mediante el análisis de células fetales presentes en el líquido amniótico. Para el cultivo de células de líquido amniótico pueden utilizarse generalmente dos técnicas, cultivo in situ o en frasco. El método que se ha utilizado es en frasco.

Procesamiento de la muestra

- Se reparte la muestra en dos tubos estériles, y se separa 1 ml para realizar la AFP en líquido amniótico, en un tubo no estéril pequeño y se guarda en el congelador.
- Se centrifuga entre 10 y 15 minutos a 1500 rpm., después se observa el botón celular y se quita el sobrenadante excepto 1 ml.

Tubo 1: resuspender en 2 ml de medio de cultivo F-10 y se pasa al frasco de cultivo, se observa al microscopio la celularidad de la muestra y seguidamente se guarda en la estufa de CO₂.

Tubo 2: resuspender en 3 ml de cultivo F-10, se pasan 2,5 ml a un frasco de cultivo, y 1,5 ml a un tubo truncado. Se introduce en la estufa de CO₂.

- Cultivo: se introducen los frascos y el tubo en la estufa de CO₂ durante 3 días. Pasado este tiempo añadir medio nuevo (1 ml a los frascos y 0,5 ml a los tubos), y se dejan otros 2-3 días. Se chequean las colonias, y cuando hay suficientes se retira 1,5 ml de medio y se añade la misma cantidad de medio nuevo.

Con el tubo se realiza lo mismo pero con la cantidad de 1 ml. Si el crecimiento es lento en lugar de cambiar medio, se resiembra (se introduce la mitad del medio en un tubo estéril y se centrifuga durante 10 mn a 1500 rpm, se retira el sobrenadante y se resuspende en 3 ml si se pone en un frasco y en 1,5 ml si se hace en un tubo).

Se examinan diariamente los cultivos y se cambia todo el medio el día 7-9. Al día siguiente del cambio ya está lista para sacrificar. Debe haber suficientes colonias (como mínimo 4 o 5, mejor 7 u 8) con proliferación celular activa. Si ha pocas colonias o éstas son pequeñas, seguir cambiando medios cada 2 o 3 días. Si las colonias están muy apretadas se hace un doblaje con tripsina.

Normas para el control del cultivo:

- si el líquido amniótico es hemático el control con el microscopio va a ser dificultoso, para ello se añade medio (por ejemplo F-10) y posteriormente se elimina.
- cierto tipo de morfología celular hace sospechar contaminación materna.
- es conveniente hacer un cambio completo de medio el día anterior al sacrificio, tanto si se ha realizado doblaje como si no.
- cuando hay muchas células y están muy apretadas, se dobla en dos frascos o en frasco y tubo. Cuando hay muchas mitosis se sacrifica directamente. Lo normal es realizarlo a los 8-9 días de cultivo.

- si el cultivo está pasado las células se vuelven filamentosas (alargadas) cubriendo prácticamente todo el frasco, y las mitosis o bien son muy pequeñas o bien desaparecen.

Para el análisis cromosómico, y una vez las células han crecido en número suficiente se añade colchicina al cultivo. La colchicina tiene la propiedad de prevenir la formación del huso y detiene la mitosis en metafase, cuando los cromosomas están contraídos al máximo y definidos con más claridad, después de una hora, aproximadamente, se añade una solución hipotónica (procesamiento de la muestra). Esto hace que las células se hinchen, lo que permite que los cromosomas se extiendan (de lo contrario permanecerían apelmazados y se haría muy difícil la contabilización y análisis de los mismos) una vez fijados y montados en un porta.

- Sacrificio: se elimina el medio, se añaden 3 ml de F-10 y 2 gotas de colcemid (colchicina) con una jeringa de insulina, y se incuba 1 h 30 mn en la estufa a 37 °C.; posteriormente se pasa el medio a un tubo de centrifuga. Se añade al frasco o al tubo tripsina. Se pone el frasco en la estufa a 37 °C durante 3-5 mn. Se mira al microscopio invertido para ver si se están despegando las células; se pasa el contenido del tubo de centrifuga al frasco, se resuspende varias veces y se pasa el contenido al tubo de centrifuga. Se centrifuga 10 mn a 2000-2200 rpm. Se añaden 5-6 ml de CIK 0,055 M (solución hipotónica), se introduce en el baño a 37 °C durante 13 mn. Se añaden 6 gotas de Carnoy, se

centrifuga 10 mn a 2200 rpm, y se añaden 5-6 ml de Carnoy. Se deja 10 mn a temperatura ambiente y el mismo tiempo de nuevo centrifugando posteriormente, se añaden 3-4 ml de Carnoy y se vuelve a dejar 10 mn a temperatura ambiente. Se introduce en el congelador 30 mn. Tras centrifugar 10 mn a 2200 rpm se elimina el sobrenadante y se hacen las extensiones.

- Extensiones: sobre los portas sacados de la estufa donde han estado previamente a 60 °C durante 15 mn, y tras estar con etanol en la nevera, se resuspende el sedimento del líquido amniótico con una pipeta Pasteur. Se revisa la preparación al microscopio invertido y se dejan las preparaciones en la estufa a 60 °C hasta el día siguiente.

- Bandas: se atemperan las muestras y se diluye tripsina congelada o bien 1 ml en 39 ml de HBSS (solución salina Hank's balanced salt solution con rojo fenol) o 2 ml en 38 ml de HBSS; esta mezcla debe estar a PH 7-7,2; se introduce en el baño a 25 °C. Se introducen los portas en la tripsina, y tras 75 segundos se realizan dos pases de suero fisiológico a temperatura ambiente. Se pasa la preparación a giemsa (al 7% en fosfato monopotásico) durante 6 minutos inicialmente. Se saca la preparación y pasar por agua destilada 5 segundos, y dejar secar al aire.

El siguiente paso consiste en contar cuantos cromosomas están presentes en una serie de metafases, alrededor de 15/20 en un análisis de cromosomas rutinario, con ayuda de un microscopio de inmersión de alta resolución. Es práctica común fotografiar el cromosoma "expandido" resultante con la

ayuda de una cámara incorporada al microscopio, se recorta la fotografía de cada cromosoma y se colocan por parejas de la 1 a la 22, junto con los dos cromosomas sexuales. Hasta principios de los sesenta, no fue posible distinguir con facilidad cada cromosoma individual, los primeros cariotipos facilitaron el recuento de cromosomas pero no las anomalías estructurales, como las deleciones, duplicaciones... Gracias a las diferentes técnicas de bandeado cromosómico (tripsina, giemsa, invertido, C y NOR) se pueden detectar las anomalías estructurales y la identificación de cromosomas individuales. Los 22 pares de cromosomas autosómicos se dividieron por convenio en siete grupos (de la A a la G) según su tamaño y posición del centrómero (A= 1-3, B= 4-5, C= 6-12, D= 13-15, E= 16-18, F= 19-20, G= 21-22) con el cromosoma X considerado, por lo general, del grupo C y el cromosoma Y que se considera aparte. Se conoce como cariotipo a la ordenación de los cromosomas según este convenio (Emery y Mueller, 1992).

La técnica de diagnóstico rápido que se ha utilizado es la hibridación in situ con fluorescencia (FISH). Consiste en una técnica desarrollada en los años noventa en la que un segmento marcado de DNA específico (sonda) se hibrida con cromosomas en metafase o interfase y después se observan en un microscopio por fluorescencia. La FISH puede utilizarse para detectar material cromosómico perdido o adicional. Detecta las trisomías o monosomías de los cromosomas más frecuentemente asiento de anomalías, como el 21, 18, 13, X e Y (Santiago et al., 2003); ya que los resultados se obtienen antes que con la técnica habitual, se usa en

aquellos casos en los que necesitamos un diagnóstico rápido (Jorde et al., 1996).

El mosaicismo cromosómico puede originar errores diagnósticos. El mosaicismo más evidente está causado por la generación de un cromosoma adicional durante el cultivo celular in vitro y se denomina pseudomosaicismo. Puede diferenciarse del mosaicismo verdadero si se utilizan técnicas en las que todas las células de una colonia son descendientes de una única célula fetal. Si tan sólo algunas células de la colonia presentan el cromosoma adicional, se asumen la existencia de pseudomosaicismo. Sin embargo, si se visualiza una aneuploidía constante en todas las células de múltiples colonias, entonces se diagnostica un mosaicismo fetal verdadero.

El riesgo de complicaciones maternas es bajo. En el 1% de las pacientes se produce una filtración transitoria de líquido amniótico, y las infecciones maternas son muy raras. El principal motivo de preocupación es la pérdida del feto (0,5-1%) (Jorde et al., 1996; Papp et al., 2004).

2.1.5.2. BIOPSIA CORIAL

La biopsia de vellosidad coriónica se efectúa aspirando tejido trofoblástico fetal (vellosidades coriónicas) mediante abordaje transcervical o transabdominal, bien mordiendo con una pinza sacabocados las vellosidades coriales, o aspirándolas con una cánula o catéter.

Técnica de realización:

Las biopsias coriales que se han realizado han sido vía transvaginal, debido a la mayor experiencia en la misma del personal.

- En primer lugar se realiza una ecografía para localizar la placenta y su accesibilidad. Vejiga moderadamente replecionada.
- Paciente en posición ginecológica y visualización del cervix con espéculo. Asepsia del mismo.
- Introducción de la pinza bajo control ecográfico a través del canal endocervical, y a partir del orificio cervical interno, entre pared uterina y membranas, hasta alcanzar el espacio intervelloso retroplacentario.
- Apertura, avance y cierre de la pinza, y posteriormente retroceso de la misma, para la extracción del material.
- Repetición si es necesario para obtener adecuada cantidad de tejido. No se realizaban más de tres extracciones.
- Reaseptización.
- Profilaxis anti-D en caso de paciente Rh negativo.

Procesamiento de la muestra

- Se transporta en 100 ml RPMI 1640 + 4 ml antibiótico (penicilina + estreptomycin).
- Se decanta manualmente para eliminar el medio. Se pasa el medio que haya quedado junto con la vellosidad a una placa de Petri pequeña. Se retira

con otra placa de Petri estéril el medio sobrante y se añade nuevo medio de transporte (el mismo).

- Se observa en la lupa. Se separa lo que se considera materno, que se distingue por su aspecto denso y sin estar irrigado, y se desprecia.
- En función del material disponible se siembran más o menos placas. Si el material es suficiente se guarda para cultivo largo y otro de reserva (que se congela a mitad del procesamiento de la muestra). El número de placas a sembrar depende de la cantidad.
- Se añade medio de transporte (2,5 ml) en todas las placas, y se introducen todas en la estufa. Se dejan aquí durante 19-20 horas, controlando que no esté contaminado.
- Si la cantidad de muestra lo permite se realiza un cultivo largo, siguiendo el siguiente protocolo: se trocea el contenido de la placa de Petri donde está la muestra con la hoja de un bisturí. Con una jeringa de insulina se van colocando en un frasco de cultivo en hileras (alrededor de 30 explantes por frasco); si es posible se siembran dos frascos. Se añade una gota de suero bovino fetal a cada explante con una jeringa de insulina. Se pone el frasco en la estufa vertical y se deja en la estufa de CO₂ durante 10-20 minutos. Se recogen en una pipeta los restos de SBF. Se añaden 3 ml de medio (RPMI + antibiótico), dejando el frasco vertical. Volcar el frasco cuidadosamente a los 30 minutos. Se deja en la

estufa de CO₂ y se procesa como un cultivo de líquido amniótico.

- Se colocan los portas (dos por cada placa sembrada) en una placa termostatada para que se atemperen a 40 °C. Se añaden dos rayas de Colcemid (10 µg/ml) a cada cultivo y se distribuye. Tras dejarlo actuar durante una hora se elimina el medio con una pipeta Pasteur. Se añade 2,5 ml de solución hiposódica (citrato trisódico dihidrato) a cada placa y se introducen las placas en la estufa a 37 °C durante 10 minutos. Posteriormente se elimina la solución hiposódica y se añade 2,5 ml de fijador a cada placa, y se realizan tres fijaciones de 10 minutos cada una. Se agrupa la muestra y se añaden 10 gotas de ácido acético diluído y se deja actuar durante 10 minutos. Pasado este tiempo se disgrega la muestra y se deposita sobre el porta que está sobre una placa termostatada a 40°C. Se observa al microscopio la calidad de la muestra, se introduce en la estufa a 60 °C durante una noche, y posteriormente se hacen extensiones.
- *Bandas*: se diluye tripsina congelada, o bien 1 ml de tripsina en 39 ml de HBSS o 2 ml en 38 ml de HBSS, a PH 7-7,2, y se introduce en el baño a 25 °C. Se añaden los portas 75 s y posteriormente se realizan dos pases de suero fisiológico. Se pasa la preparación a giemsa (giemsa al 7% en fosfato monopotásico) durante 6 minutos

inicialmente (el tiempo puede ir variando dependiendo de cómo se observan las bandas). Se pasa la preparación por agua destilada durante 5 segundos y se deja secar al aire.

El mosaicismo limitado a la placenta (mosaicismo en la placenta, pero no en el feto) se observa en el 1-2% de los casos en que se efectúa el análisis de material de vellosidades (Papp y Papp, 2003). Esto confunde el diagnóstico, ya que el mosaicismo observado en material (vellosidad) placentario no se presenta en realidad en el feto. Esta confusión puede resolverse mediante una amniocentesis de control.

2.1.6. SEGUIMIENTO DEL FETO O RECIÉN NACIDO

El exámen fetal se realiza mediante estudio anatomopatológico en el caso de aborto, IVE o muerte fetal ante o postparto. Cada recién nacido es explorado por el pediatra, y se realizó cariotipo en caso de que se sospechara anomalía cromosómica.

2.1.7. ECOGRAFÍA MORFOLÓGICA

La ecografía morfológica que se realiza de la 18-22 semanas de gestación, preferiblemente 20 semanas, debe examinar rutinariamente los siguientes órganos (Nicolaidis et al., 1999):

- Cráneo: estudio de su integridad y forma normal, y medida del diámetro biparietal y circunferencia cefálica.
- Cerebro: estudio de los ventrículos cerebrales, plexos coroideos, cerebro medio, fosa posterior (cerebelo y cisterna magna).
- Cara: estudio del perfil, órbitas y labio superior.
- Cuello: medida de la nuca fetal.
- Columna: exámen en corte longitudinal y transversal.
- Corazón: estudio de la frecuencia cardíaca y ritmicidad, corte de 4 cámaras y tractos de salida de grandes vasos.
- Tórax: exámen de su forma, pulmones y diafragma.
- Abdomen: observación del estómago, hígado, riñones, vejiga, pared abdominal e inserción del cordón, y medida de la circunferencia abdominal.
- Miembros: exámen del fémur, tibia y peroné, húmero, radio y cúbito, manos y pies (incluyendo forma y ecogenicidad de los huesos largos y movimiento articular), y medida del fémur y/o húmero.

3. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Como se ha comentado con anterioridad, en el estudio hemos recogido los datos de 909 pacientes gestantes. Se han analizado 744 screening del 1º T mediante la TN y edad materna, 494 screening del 2º T mediante los marcadores bioquímicos, y 414 screening secuenciales, combinando los resultados del screening del 1º T y 2º T (todas las pacientes que tienen SB 2º T no tienen TN). La confirmación de la presencia o no de anomalía cromosómica se ha realizado prenatalmente mediante la realización de cariotipo (mediante muestra obtenida por amniocentesis o biopsia corial), o por diagnóstico postnatal. Se han obtenido 347 cariotipos. Se han estudiado los screenings positivos, tanto del 1º como del 2º T y los cariotipos. Se han estudiado las gestaciones con malformaciones diagnosticadas tanto prenatal como postnatalmente, y sus resultados en los screenings.

3.1. EDAD MATERNA

La media de la edad de nuestras pacientes fue de 31,89 (\pm 5,34). El 28,9% de los casos es mayor de 35 años, y el 3,3% los de 40 años. El 2,9% es \leq a 20 años.

La máxima concentración de edades se sitúa entre los 28-37 años de edad. Las edades más frecuentes son: 31 años (69 pacientes), 35 años (70 pacientes) y 36 años (71 pacientes). En la gráfica de frecuencias se observa

una desviación hacia la derecha con incremento progresivo de la edad, disminuyendo bruscamente a partir de los 40 años.

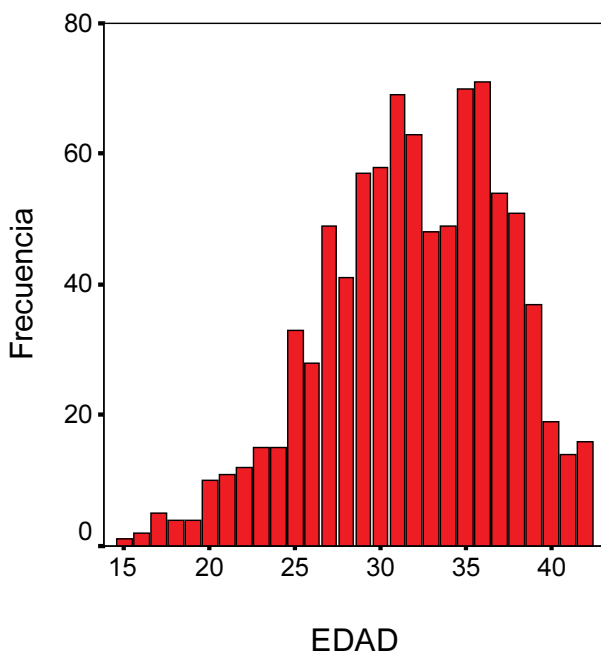


Figura nº 9. Gráfica de frecuencias de la edad materna.

3.2. LONGITUD CÉFALO-NALGA Y EDAD GESTACIONAL.

La medición de la LCN es importante porque data la gestación, y permite calcular el riesgo de la TN en un momento dado de la misma. Disponemos de 829 casos, con una media de 64,3 mm ($\pm 13,38$), y en 80 casos no practicamos la medición, por encontrarse en semana gestacional tardía para valorar LCN y TN. Existe una

centralización en la gráfica de frecuencias, con LCN entre 50 y 80 mm, que eran los óptimos para la realización de la ecografía del 1º T y medición de la TN. Las LCN extremos (no válidos para valorar TN) son poco frecuentes (figura nº 10).

La edad gestacional media ecográfica valorada por LCN en la que se practicaba la ecografía 1º T era de 12,3 semanas ($\pm 1,20$) (figura nº 12).

En cuanto a la edad gestacional por F.U.R. en la que se encontraban las pacientes en el momento de la ecografía del 1º T, la media era de 12,8 semanas ($\pm 1,10$) (figura nº 11). Se observa la buena concordancia entre la amenorrea y la edad gestacional comprobada mediante ecografía, basada en la LCN.

Observamos que las ecografías se practicaron más frecuentemente entre las semanas 12 y 13, que son idóneas para valorar la TN y estudio anatómico del 1º T. A las pacientes que se encontraban gestantes de más de 14 semanas en el momento de la ecografía no se les pudo valorar la TN, por encontrarse fuera del intervalo válido para su medición, se les ofrecía entonces SB 2º T o amniocentesis, si acudían a tiempo, según la edad o antecedentes de riesgo.

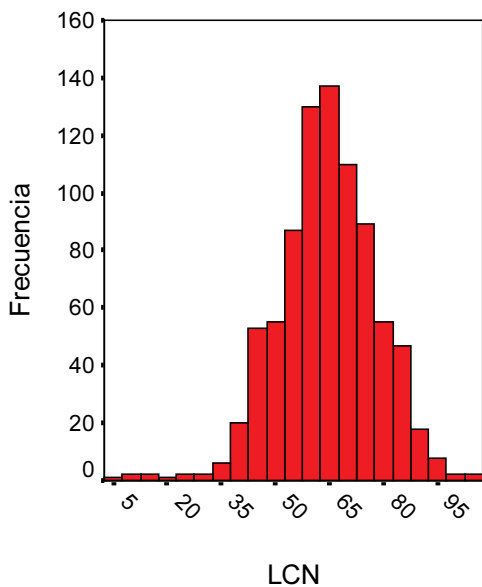


Figura n° 10. Gráfica de frecuencias de la LCN.

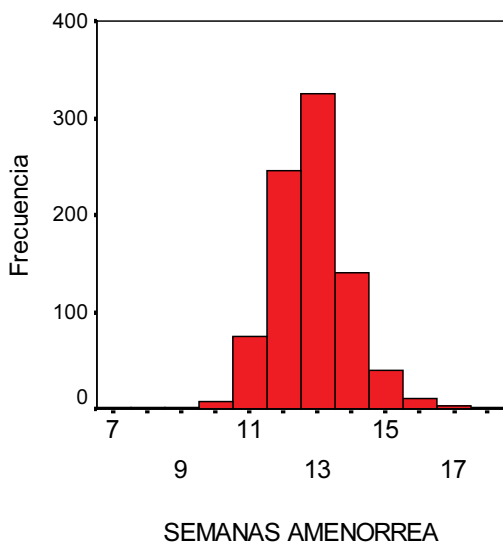


Figura n° 11. Gráfica de frecuencias según las semanas de amenorrea en la ecografía del 1° T.

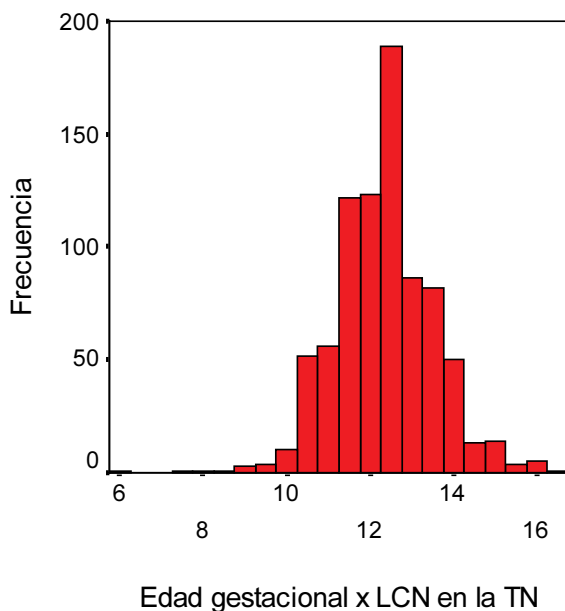


Figura nº 12. Gráfica de frecuencias de la edad gestacional según LCN en la ecografía de la TN.

3.3. ANTECEDENTES FAMILIARES

Se han recogido antecedentes familiares relevantes en 449 casos, frente a 460 casos que no los presentaban. Se recogió el principal, y uno por paciente. Entre los más destacables, se encuentran:

DIABETES primer o segundo grado: 98 casos (10,8%)

HTA primer grado: 63 casos (7,9%)

CROMOSOMOPATÍAS:

T 21:

primer grado: 4 casos (0,4%)

segundo grado: 4 (0,4%)

tercer grado: 3 (0,3%)

T 18 (segundo grado):1

T 13 (segundo grado):1

Alteraciones cromosómicas varias:

Translocación CR: 1

Mosaico padre 46 XY (t 1,17): 1

Agnesia de parietales (segundo grado): 1

Duchenne primer grado: 1

Ataxia de Friedrich: 1

Distrofia muscular no identificada: 1

Esclerosis múltiple: 1

Retraso mental: segundo y tercer grado: 3 (0,3%)

primer grado:6 (0,6%)

S. Di George: 1

Cardiopatía congénita: 4 (0,4%)

S. Apert (segundo grado): 1

DTN primer grado: 2

segundo y tercer grado: 4 (0,4%)

Displasia ósea (segundo grado): 1

Labio leporino: 2

S. Williams: 1

Ataxia de Friedrich: 1

Hemofilia varones: 2

Hipoacusia neurosensorial congénita: 1

Neurofibromatosis (primer grado): 1

3.4. ANTECEDENTES MÉDICOS

Se han recogido antecedentes de interés en 283 casos, no existiendo en 626 casos (tabla nº 18). A destacar:

Intervención quiste ovárico	26 (2,86%)
Asma	17 (1,87%)
Hipotiroidismo	13 (1,43%)
Fibroadenoma de mama	12 (1,32%)
Conización	10 (1,1%)
Mioma	8 (0,88%)
Meningitis	7 (0,78%)
Hipertensión crónica	6 (0,67%)
Utero septo	5 (0,56%)
Epilepsia	5 (0,56%)
Hiperprolactinemia	5 (0,56%)
Conización	5 (0,56%)
Miomectomía	4 (0,44%)
Tumor tiroideo	3 (0,33%)
DTN	3 (0,33%)
Portadora de hemofilia	2 (0,22%)
Insuficiencia mitral	2 (0,22%)
Talasemia	2 (0,22%)
Hipoacusia congénita	2 (0,22%)
Cardiopatía congénita	1 (0,11%)
Portadora de Duchenne	1 (0,11%)
Obstrucción pilórica congénita	1 (0,11%)
Melanoma	1 (0,11%)
Cáncer de mama	1 (0,11%)
Lupus eritematoso sistémico	1 (0,11%)
Portadora de translocación	1 (0,11%)

Tabla nº 18. Antecedentes médicos de las pacientes del estudio.

3.5. HABITO TABÁQUICO

Hemos recogido el hábito tabáquico como dato cualitativo sí/no a las pacientes que se realizó SB 2° T, de 487 casos, 34 refieren fumar (6,98%).

3.6. PARIDAD DE LAS PACIENTES

La mayoría de las pacientes cursan su primera o segunda gestación. El 7,8% presentan más de tres gestaciones anteriores (tabla n° 19).

Gestación	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado %
1	332	36,5	36,5
2	360	39,6	76,1
3	146	16,1	92,2
4	52	5,7	97,9
5	9	1	98
6	7	0,8	9
7	3	0,3	99,7
Total	909	100	100

Tabla n° 19. Número de gestaciones de las pacientes.

La mayoría de las pacientes, por lo tanto, han parido ninguna o una vez (73,1%); con 4 y 5 partos hay 1 y 2 casos, respectivamente, y ninguno con 6 o 7, que eran el máximo número de gestaciones observadas (tabla n° 20).

Paridad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	326	35,9	43,4
1	338	37,2	88,3
2	70	7,7	97,6
3	15	1,7	99,6
4	1	0,1	99,7
5	2	0,2	100
Total	752	82,7	
Perdidos	157	17,3	
Total	909	100	

Tabla n° 20. Paridad de las pacientes.

Respecto al número de cesáreas, el 10,9% presentaba una o dos cesáreas anteriores. Tan sólo el 0,6% tenía dos cesáreas anteriores (tabla n° 21).

N° de cesáreas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	94	10,3	94,9
2	5	0,6	100
Total	99	10,9	

Tabla n° 21. Cesáreas anteriores.

Los abortos se encuentran en un 19,75% de las pacientes (179 casos) (puede que esta cifra esté sobreestimada por los IVEs, ya que a veces la población inmigrante no lo deja claro debido al desconocimiento del idioma y el elevado número de IVEs en ocasiones). La mayor frecuencia es de 1 aborto (83,2% de los abortos), mientras que el resto presentan hasta 4 abortos (en su mayoría 2, que equivale al 12,8%) (tabla n° 22).

Abortos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	149	16,4	83,2
2	23	2,5	96,1
3	3	0,3	97,8
4	4	0,4	100
5	179	19,7	

Tabla n° 22. Abortos.

Hay 8 pacientes con una gestación ectópica previa, que corresponde al 0,9% de la muestra.

El 3,3% de las pacientes tienen alguna interrupción voluntaria de embarazo previa (I.V.E.), de ellos el 16,7% de los casos corresponde a 2 o 3, y el resto a 1 (tabla n° 23).

I.V.E.	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	25	2,8	83,3
2	3	0,3	93,3
3	2	0,2	100
Total	30	3,3	

Tabla n° 23. Número de I.V.E.

3.7 HISTORIA OBSTÉTRICA

Se recogen en 150 casos (16,5 % de las gestantes) antecedentes de interés. Respecto a los antecedentes a destacar en gestaciones previas, se encuentran:

DTN: 7

Anencefalia: 2

Encefalocele: 2

Espina bífida: 3

Hijo T 21: 4

Hijo T 13: 1

Monosomía cromosoma 11: 1

Hijo cromosoma marcador adicional: 1

Hijo síndrome de Di George: 1

Hijo síndrome de Pierre Robin: 1

Muerte fetal: 8

-anteparto: 6

- postparto: 2

Hijo cardiopatía congénita severa: 5

-Muerte intraútero: 3

- Muerte postparto: 1

Hidrotórax/ascitis: 2

Higroma quístico: 2

Edema cutáneo generalizado: 2

Malformación renal: 4

Agenesia renal: 2

Riñón poliquístico: 1

Otra malformación renal: 1

Fisura palatina: 1

Onfalocele: 1

Pies zambos: 1

Hernia diafragmática: 1

Hijo con hipotiroidismo congénito: 1

Hijo rehabilitación neurológica: 1

Hijo parálisis facial: 2

Malformación sistema esquelético posicional: 1
 Hidrocefalia: 1
 Cesárea por distocia de dilatación: 21
 Esterilidad: 36
 Gestante sin tratamiento: 17
 Gestante con tratamiento: 21
 Consanguinidad: 3 (embarazo)
 R.C.I.U. en gestación previa: 7
 Aborto tardío: 6
 - DPPNI: 1
 - Insuficiencia cervical: 2
 Parto prematuro: 9
 Parto inmaduro: 1
 Transfusión sanguínea en gestación previa: 5
 Placenta previa: 2
 Feto macrosoma: 3
 Gemelar: 5
 Tromboflebitis: Tromboflebitis en miembros inferiores: 1
 Trombosis de la vena ovárica postparto: 1
 Preeclampsia: 1

Como se puede observar, las malformaciones más frecuentes han sido los DTN (el más frecuente, 0,77%), cardiopatías (0,55%) y renales (0,44%), como cromosomopatía la T 21 (0,44%), y entre las complicaciones de la gestación recogidas, parto prematuro (0,99%), muerte fetal (0,88%) (más frecuente anteparto), el RCIU (0,77%), aborto tardío (0,66), y macrosomía (0,33%).

3.8. TÉCNICAS INVASIVAS REALIZADAS.

3.8.1. AMNIOCENTESIS

La paciente tras ser vista en la Unidad de Ecografía, en la misma mañana, es visitada en la Consulta de Obstetricia. Se calcula el riesgo y se informa a la paciente de la conveniencia o no de técnica invasiva, en función de éste y otros factores, incluyendo anomalías ecográficas en el 1º T o 2º T. En ese momento se programa la cita para la amniocentesis, preferentemente para la 15, o mejor, 16 semanas, y se entrega el consentimiento informado a la paciente.

En el período del estudio se han citado 343 amniocentesis (37,7% de las pacientes estudiadas). El 9 % de las mismas (31 casos), no acude a la cita para realizarla (esto puede ser debido a que la paciente posteriormente medita con su familia la decisión, o bien tras la consulta con su ginecólogo privado, práctica común en esta área, realizando él mismo la amniocentesis o decidiendo la paciente que no se la realiza). El número de cariotipos obtenidos es de 356, debido a que hay casos que no constan con citación, y cariotipos no realizados por nosotros, además de las biopsias coriales.

Se conoce la semana de gestación de realización de la amniocentesis en 287 casos, no estando reflejado dicho dato en la historia clínica en 57 de ellas. El 21,3% de ellas se realizan en la semana 15, y el 61,3% durante la semana 16. A ello contribuye que el SB 2º T se realiza preferentemente en la semana 15 y el tiempo que

transcurre tras solicitarse la analítica para evaluar el resultado, de nuevo en la consulta es de una semana.

El 5,2% de las pacientes se ha realizado la amniocentesis de la semana 20 a la 22, ello es debido que acuden tarde a la primera ecografía+visita, o bien a gestaciones no controladas, y de mayor tiempo que el esperado, o a algún hallazgo ecográfico que orientara a practicar cariotipo.

Respecto a las incidencias de la amniocentesis, se encuentran reflejado su existencia o no en 311 casos (93,1% de las amniocentesis), de las cuales el 86,5% no presenta ninguna (269 casos), y a destacar la realización de dos punciones en 23 casos (2,5% de las pacientes) (tabla nº 24).

Incidencia amniocentesis	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	269	29,6
Difícil por tejido adiposo	3	0,3
Dos citas	3	0,33
2 punciones	23	2,5
Hematoma	1	0,11
Cuadro vagal	1	0,11
Pocas metafases	2	0,22
RPM postamnio	1	0,11
Contaminación del líquido	2	0,22
Líquido hemático	1	0,11
Mioma gigante	1	0,11
Oligoamnios	1	0,11
Extraclínica	3	0,44

Tabla nº 24. Incidencias de la amniocentesis.

Entre los motivos de las amniocentesis encontramos 367 indicaciones, ya que existen casos en los que se ofrecía, y posteriormente rehusaron hacérsela, con o sin cita programada para la misma. El motivo más frecuente fue la edad, con 171 casos (46,7%), seguido del SB 2° T con 49 casos (13,4%), y posteriormente TN con 32 casos (8,7%). En 40 casos (10,9%) se indicó por riesgo positivo para la edad y tras el cálculo de la TN. Existen 15 situaciones compuestas por varios motivos por los que se indicó cariotipo, que corresponde al 18% de las pacientes (66 casos), siendo el más frecuente el aumento de riesgo por la edad y tras el cálculo del riesgo por la TN (40 casos, 10,9%) (tabla nº 25).

Motivo de amniocentesis	Frecuencia	Porcentaje válido %
RC	1	0,3
TN	32	8,7
SB 2° T, riesgo T 21	49	13,4
Edad	171	46,6
Antecedentes patología fetal	5	1,4
Ansiedad	8	2,2
QPC unilateral	6	1,6
QPC bilateral	7	1,9
Espina bífida	2	0,5
Antecedente cromosomopatía	9	1
SB 2°T riesgo S. Edwards	1	0,3
Malformado actual	8	0,9
Intestino hiperecogénico	1	0,1
Displasia ósea	1	0,1
RC+SB 2° T riesgo T 21	6	1,6
TN+SB 2° T riesgo T21	3	0,82
Edad+TN	40	10,9
SB 2° T riesgo T 21+ antecedentes patología fetal	1	0,3
Edad límite+ antecedentes patología fetal	2	0,5
Edad límite + ansiedad materna	3	0,82
QPC unilateral + Ect piel unilateral	1	0,3
TN + MHO	1	0,3
SB 2°T riesgoT 21+SB riesgo EB	1	0,3
SB 2°T riesgo T 21+ SB riesgo S. Edwards	1	0,3
Edad+ antecedente cromosomopatía	1	0,3
Edad+MHO	2	0,5
Antecedente patología fetal y cromosomopatía	1	0,3
Ansiedad+antecedente de cromosomopatía	2	0,5
RC+SB 2° T riesgo T 21+antecedentes patología fetal	1	0,3
Total	367	100

Tabla n° 25. Motivo de amniocentesis. Abreviaturas: RC: riesgo combinado TN + SB 2°T; QPC: quiste de plexo coroideo; S.:síndrome; Ect Piel:ectasia piélica; Mala historia obstétrica: MHO; EB: espina bífida.

3.8.2. BIOPSIA CORIAL.

El servicio ha podido introducir la técnica recientemente, por lo que sólo existen 8 casos en los que se indicó (0,9 % de las gestantes). En uno de ellos la paciente no acudió (se trataba de una paciente con obesidad mórbida, añosa y antecedente en la gestación anterior de una T 13) porque rehusó realizar cariotipo tras haber aceptado la indicación.

3.9. ECOGRAFÍA DEL PRIMER TRIMESTRE

Existen 794 exploraciones realizadas, de las cuales se enumeran las anomalías morfológicas encontradas en la siguiente tabla (nº 26):

Encefalocele	1
Onfalocele	2
Acráneo	1
Higroma quístico	3
Raquisquisis+Acráneo	1
Hidrocefalia+mielomeningocele+gastrosquisis	1
Hernia diafragmática+TN patológica	1
Edema cutáneo generalizado+intestino hiperecogénico	1
Megavejiga	1

Tabla nº 26. Anomalías en la ecografía del 1º T.

3.10. ECOGRAFÍA MORFOLÓGICA DEL 2º TRIMESTRE

El hospital realiza todas las ecografías morfológicas del área poblacional que le corresponde. La solicitud se realiza desde la Consulta de Obstetricia cuando acude la paciente a valorar el screening del 1º T. Si esta ecografía normal, el ecografista informa a la paciente, y no vuelve a la consulta del hospital, siguiendo el control por su matrona si no existe ninguna incidencia.

Se han recogido los datos de 783 ecografías morfológicas (86,1% de la muestra), no estando recogido en la historia clínica en 126 casos (13,1%); estos casos perdidos son debidos a a varias razones: que el informe se haya dado a la paciente en mano para su matrona (hubo una época inicial en que esto se hacía), o que no haya acudido a la cita (en ocasiones se la hace su ginecólogo privado); 4 de las ecografías recogidas constan como no realizadas.

Se consideran normales 709 exploraciones, de ellas 698 se han realizado en la consulta de ecografía del hospital (89,1% de las realizadas), y además existen 11 casos en los que se refleja que la ecografía la realizó su ginecólogo privado, y fue normal. Por lo tanto 70 pacientes (8,9 %) presentan alguna incidencia como marcador de cromosomopatía, malformación, etc (tabla nº 27).

Ecografía	Frecuencia
Normal	709
Ectasia piélica Bilateral	6
Unilateral	12 (+ mioma 1)
Quiste de plexo coroideo Bilateral	7
Unilateral	7
Intestino hiperecogénico	4 (dilatación intestinal 1)
Ventriculomegalia unilateral	1
Hidronefrosis bilateral	1
AUU + ventriculomegalia bilateral	1
Espina bífida	4 (ventriculomegalia bilateral: 1, hidrocefalia + pies zambos: 1, ectasia piélica unilateral :1)
Displasia ósea	1
Agenesia renal bilateral	1
Quiste de la vena umbilical	1 (+ ectasia piélica bilateral)
Hernia diafragmática	2 (pies zambos:1)
Cardiopatía	4 Tetralogía de Fallot 2 Hipoplasia VD 1(+labio leporino+ventriculomegalia bilateral) Hipoplasia VI 1
Síndrome de regresión caudal	1 (+ dextrocardia + artrogriposis miembros inferiores)
Ausencia de estómago	1 (+ Doppler arteria umbilical flujo reverso+AUU+RCIU+ Intestino hiperecogénico)
Ausencia dedos una mano	1
Síndrome de Dandy- Walker	1 (megacisterna magna)
Hidramnios	1
Brida amiótica	1
Labio leporino	1
Hidrotórax+ascitis	1
Placenta previa	6
GEG	1
PEG	1
Mioma	1
No valorable	2
Total	70

Tabla nº 27. Ecografía morfológica del 2º T.

Abreviaturas: GEG: grande para la edad gestacional; PEG: pequeño para la edad gestacional; VI: ventrículo izquierdo

3.11. ECOGRAFÍA DEL TERCER TRIMESTRE

Se realiza alrededor de la semana 32, y encontramos reflejados 752 ecografías, de las cuales 595 constan como normales, habiendo alguna anotación en la historia clínica en 157 casos. El resto de pacientes puede que se la hayan realizado, pero, al igual que en la ecografía morfológica, no conste en la historia clínica al haber entregado el informe a la paciente en mano para su matrona, o bien que no se la haya realizado por hacérsela su ginecólogo privado, o falta de control, o finalización temprana de la gestación por diversos motivos. Además, las pacientes que antes o después de realizar esta ecografía se consideraba que precisaban control periódico ecográfico o de bienestar fetal se remitían a hospital de día, por lo que pueden existir anomalías no reflejadas en la ecografía del tercer trimestre.

En la siguiente tabla (nº 28) aparecen las incidencias encontradas:

Anomalia	Frecuencia
G.E.G.	57
P.E.G.	1.
Huesos largos cortos	4
Hidramnios	8
R.C.I.U.	4
Doppler de arteria umbilical patológico	1
Ectasia piélica	
Unilateral	6
Bilateral	4
Placenta previa	4
Feto papiráceo	1
Oligoamnios	1
Ausencia dedos una mano	1
Igual a eco semana 20	3
G.E.G.+ hidramnios	2
G.E.G. + ectasia piélica unilateral	1
P.E.G.+ huesos largos cortos	1
P.E.G.+ hidramnios	1
Hidramnios + ectasia piélica bilateral	1
R.C.I.U. + Doppler de arteria umbilical patológico	1
R.C.I.U. + ectasia piélica bilateral	1
P.E.G. + ventriculomegalia unilateral	1
P.E.G. + hidronefrosis bilateral	1
Hidramnios + placenta previa	1
Hidramnios + doble burbuja	1
Intestino hiperecogénico + dilatación intestinal	1
RCIU + Doppler de arteria umbilical y arteria cerebral media patológico	1
P.E.G. + oligoamnios + Doppler arteria cerebral media patológico	1
Dextrocardia + síndrome regresión caudal + artrogriposis miembros inferiores	1
P.E.G.+ oligoamnios + quiste de vena umbilical + Doppler de arteria cerebral media patológico	1
Displasia ósea	1
Huesos largos cortos + ectasia piélica unilateral + dilatación intestinal + aumento tamaño renal + macrocefalia + riñones ecogénicos	1
No realizada	25
Extraclínica normal	18

Tabla nº 28. Ecografía del 3º T.

3.12. PESO DEL RECIÉN NACIDO

Al no disponer el hospital de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, los pesos estimados fetales por debajo de 2000 g y gestaciones de menos 35 semanas, que deben finalizar por algún motivo o existe riesgo, se remiten al hospital de referencia. Existen 757 pesos registrados. El resto no constan, lo que puede ser debido a que no han parido en el hospital por haber sido remitidos al hospital de referencia, bien por indicación pediátrica por prematuridad o por peso, o por falta de camas en nuestro centro, o también pueden haber finalizado la gestación en un centro privado. En algún caso de parto en nuestro hospital el peso no está reflejado en la historia clínica.

Encontramos 7 pesos al nacimiento menor o igual a 2000 g, siendo el menor de 1390 g, y 38 pesos de 2000 a 2500g. Por encima de 4500 g existen 6 casos, siendo el mayor de 5170 g, y de 4000 a 4500g, existen 41 casos.

3.13. MOTIVO DE LA INTERRUPCIÓN VOLUNTARIA DEL EMBARAZO

Existen 39 I.V.E., reflejados los motivos en la siguiente tabla (nº 29):

Motivo I.V.E.	Frecuencia
T 21	5
Encefalocele	1
Onfalocele	3
Espina bífida	4
Anhidramnios	1
Fibrosis quística	1
Hidrotorax + ascitis	1
Cardiopatía	2
Monosomía XO	1
Acráneo	1
Displasia ósea	1
T 18	2
Cromosoma marcador adicional	2
Delección terminal cromosoma 7	1
Hernia diafragmática	1
Posible teratogenia por retinoico	1
Agenesia renal bilateral	2
T 21+ cardiopatía	1
Hidrocefalia + higroma quístico	1
Espina bífida + ventriculomegalia	1
Acráneo + raquisquisis	1
Hidrocefalia + mielomeningocele + gastrosquisis	1
Hidrotórax + ascitis + higroma quístico + oligoamnios	1
Cardiopatía + labio leporino + ventriculomegalia	1
Otra cromosomopatía (cromosoma marcador adicional, mosaico)	1
No consta	1

Tabla nº 29. Motivo I.V.E.

3.14. CAUSA DE LAS CESÁREAS

Hay 150 cesáreas, siendo las causas más frecuentes, por orden de frecuencia: parto estacionado, presentación de nalgas, alteraciones de la FCF e inducción fallida (tabla nº 30). A destacar:

Causa cesárea	Frecuencia
Alteraciones de la FCF	17
Parto estacionado	38
Inducción fallida	14
Podálica	25
Cesárea anterior	9
Macrosoma	6
Situación transversa	2
Osteosíntesis columna madre	1
Desproporción pelvifetal	10
Placenta previa	4
Síndrome HELLP	1
DPPNI	1
Presentación de cara	3
Procidencia del pie	1
No colaboración materna	1
Madre portadora de hemofilia con feto varón	2
Mala historia obstétrica	2
Parto estacionado y alteraciones de la FCF	2
Preeclampsia + alteraciones de la FCF	1
Preeclampsia + podálica	1
Podálica + cesárea anterior	2
Preeclampsia + cesárea anterior	1
RPM + podálica	1
Miomectomía previa + podálica	1
Gemelar + síndrome polimalformativo	2
Gemelar + Miomectomía previa	2

Tabla nº 30. Causa de las cesáreas. DPPNI: desprendimiento de placenta normoinserta; RPM: rotura prematura de membranas.

3.15. SEMANA DE FINALIZACIÓN DEL EMBARAZO

De los 909 casos, en 111 no disponemos de la semana de finalización (12,2%), lo que en su mayoría se debe a que se ha realizado en otro hospital, el de referencia por falta de camas o condiciones pediátricas, o bien un centro privado por elección de la paciente.

El 3,5% finaliza antes de la semana 26 (nuestra población debe presentar un bajo porcentaje de abortos, ya que se empieza a controlar al final del primer trimestre, y además está seleccionada la población con amniocentesis), y antes de la semana 35, el 4,4% (siempre que es posible si hay viabilidad fetal, se remite al centro de referencia). El 91,1% finaliza a partir de la semana 37, siendo la semana más frecuente la 39 (tabla nº 31).

Semana de finalización	Frecuencia	Porcentaje %
37	61	6,7
38	145	15,9
39	225	24,8
40	155	17
41	138	15,2
42	3	0,3

Tabla nº 31. Finalización a término.

3.16. APGAR

De 767 casos recogidos, la mayor parte corresponde a la puntuación 9,10 (9 al minuto y 10 a los 5 minutos). Le sigue en frecuencia 10,10 con 109 casos, y 8,10 con 40 casos. El 4,8% presenta Apgar inferior a 7 al minuto, y sólo el 1,6% es inferior a 7 al minuto y 5 minutos.

3.17. NÚMERO DE FETOS

De las pacientes del estudio en general, encontramos 3 embarazos gemelares (6 casos). El resto corresponden a embarazos únicos.

3.18 PESO MATERNO

Hemos recogido ese dato en las pacientes a las que realizamos SB 2º T, con la siguiente distribución de pesos (tabla nº 32):

Peso	Frecuencia	Porcentaje %
40-49	25	5
50-59	147	30,3
60-69	184	37,9
70-79	74	15
80-89	32	6,4
90-99	15	3
100-109	4	0,8

Tabla nº 32. Peso materno

El menor peso corresponde a 42 Kg, y el mayor a 105 Kg.

3.19. ANOMALÍAS AL NACIMIENTO

A continuación (tabla nº 33) se detallan los casos recogidos en los que se encuentran anomalías tras el nacimiento (a término o no):

Tabla nº 33. Anomalías al nacimiento. S: síndrome. CIA: comunicación interauricular. TGV: transposición de grandes vasos. VI: ventrículo izquierdo.

ANOMALÍA	FRECUENCIA	ANOMALÍA	FRECUENCIA
S. de Di George	1	Sindactilia pies	1
Ano imperforado	2	Inserción velamentosa cordón	1 (reanimación profunda)
Cardiopatía CIA TGV CIV Ventrículo único Estenosis pulmonar CIV+CIA	6 (1 parto s34) 1 4 1 2 1	Angiomas Espalda Mano Cara	1 1 1 (fractura clavícula)
Estenosis hipertrófica de piloro	2	Infarto placentario	1
Displasia ósea Acondroplasia Otra	1 1 1	Diástasis musculatura abdominal	1
Riñón multiquístico	1	Sospecha cardiopatía	1
Labio leporino Aislado Con fisura palatina	1 1 1	T 18	1
Retrognatia+asimetría craneal	1	Polidactilia Ambas manos Una mano	2 1
Agnesia cuerpo calloso + hidrocefalia	1	Apéndice preauricular Único Múltiple	7 2 (+ fistula preauricular)
Circular apretada	64 (G.E.G. 1,fractura de clavícula:1, distocia hombros 1, cordón corto 1, apéndice preauricular 1, paladar hendido 1)	S. polimalformativo (retrognatia, pterigium colli, atresia coanas, artrogriposis miembros inferiores)	1
Circular laxa	32	Pie zambo bilateral	1
Nudo verdadero de cordón	3	Translocación equilibrada	1
G.E.G	17 (cefalohematoma 1)	Prominencia ósea occipital	1
Fractura de clavícula	4	Hemofolia	1
Cefalohematoma	4 (circular laxa 1, P.E.G. 1)	T 21	1
P.E.G.	5	Sospecha displasia ósea	1
Estenosis cordón por brida amniótica	1	Dextrocardia + S. regresión caudal + artrogriposis miembros inferiores.	1
Criptorquidia	2	Frenillo lingual	1
Coombs directo +	1	Exantema tóxico del recién nacido	1
Distocia hombros	1	Clinodactilia bilateral	1
Cordón corto	1	PH patológico	2
S. Pierre Robin	1	Mano hipoplásica + clinodactilia	2
Dolicocefalia	1	Ectasia piélica bilateral	1

- Una displasia ósea fallece inmediatamente tras nacer (presenta además inserción velamentosa de cordón), y no se realiza estudio anatomopatológico.
- La translocación equilibrada se realizó la amniocentesis por presencia de quistes de plexo coroideo bilaterales.
- El síndrome polimalformativo con retrognatia, pterigium colli, atresia de coanas y artrogriposis de miembros inferiores, no fue controlada en el hospital, acudió por primera vez al parto.
- Se dispone de PH recientemente y no se recoge sistemáticamente.

3.20. ANATOMÍA PATOLÓGICA FETAL

Hemos recogido las siguientes anatomías patológicas procedentes de IVE (ver tabla nº 34):

ANATOMÍA PATOLÓGICA	FRECUENCIA Y COMENTARIOS
No	1 (displasia ósea observada durante el embarazo, fallece tras nacer, no realizándose estudio anatomopatológico)
Tetralogía de Fallot + T 21	1 (IVE por T 21+ Tetralogía de Fallot)
Síndrome de regresión caudal + dextrocardia + artrogriposis miembros inferiores	1 (Gemelo, fallece tras nacer, no desea interrupción selectiva durante embarazo)
Espina bífida	2 (IVE)
Agenesia renal bilateral	1 (diagnosticada en 2º T, eco 1ºT extraclínica normal)
Encefalocele	1 (visto eco 1ºT, no se puede medir TN, IVE s 13)
Onfalocele	2
Normal	1 (Posible teratogenia por retinoico)
Higroma quístico + riñones en herradura	1 (T 18)
Encefalocele + tetralogía de Fallot	1 (IVE por cardiopatía)
Malformación de Arnold Chiari + espina bífida + hidrocefalia + QPC unilateral	1 (IVE por espina bífida + hidrocefalia)
Higroma quístico + hidrotórax + ascitis + hernia diafragmática	1 (cariotipo normal, IVE por hidrotórax + ascitis + higroma)
Higroma quístico + T21	1(No eco 1ºT, cariotipo por higroma quístico, IVE s16)
Onfalocele + atresia colon derecho	1 (no eco 1ºT, cariotipo normal, IVE s 16)
Gastrosquisis + malposición órganos abdominales + orejas de implantación baja	1 (eco 1ºT, no es posible TN, gastrosquisis e impresiona también mielomeningocele,IVE s 12)
Raiz nasal ancha, orejas implantación baja, adelgazamiento de mejillas	(cariotipo por aumento riesgo TN, cromosoma marcador adicional, IVE s 21)
Agenesia renal bilateral , síndrome de regresión caudal con agenesia de ano, útero, vagina y uretra + artrogriposis de miembros inferiores con sindactilia + AUU	1 (TN normal, anhidramnios + sospecha agenesia renal bilateral, IVE s 22)
Hernia diafragmática + pies zambos + brida amniótica	1 (no eco 1º T, eco s 20 hernia diafragmática + pies zambos→IVE)
AUU + ano imperforado + atresia de recto	1 (eco 1ºT normal, eco s 20 AUU + ventriculomegalia bilateral+hipotelorismo→cariotipo delección terminal Cr7→IVE s20)
CIA + hipoplasia VD + labio leporino bilateral + paladar hendido	1 (eco 1ºT normal, eco 2ºT: hipoplasia VD, labio leporino, ventriculomegalia bilateral→carotipo normal, IVE s 21)

Tabla nº 34. Anatomía patológica de los I.V.E.

4. ESTADÍSTICA

Para el procesamiento de datos del presente estudio, todos los casos han sido introducidos en una base de datos y tratados estadísticamente con el paquete estadístico SPSS versión 10 para Windows.

A continuación se definen los métodos estadísticos aplicados en cada uno de los apartados del estudio.

4.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se ha realizado una descripción estadística de algunas variables motivo de estudio, en las cuantitativas, su tendencia central (media aritmética) y su dispersión (expresada en desvío estándar y rango respectivamente).

Para la descripción de variables categóricas se han utilizado números absolutos y porcentaje respecto al total.

4.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Los métodos estadísticos utilizados varían en función de que la variable que queremos estudiar sea cualitativa o cuantitativa. El nivel de significación lo establecimos en el 95% de confianza ($p < 0,05$).

Para la comparación de variables cuantitativas hemos utilizado los tests de la "t" de Student y el análisis de la varianza (ANOVA), según se comparen dos o más grupos respectivamente.

Para los datos cualitativos hemos utilizado el test de χ^2 o el test de la probabilidad exacta de Fisher.

Para realizar el estudio de asociación entre variables aplicamos un análisis de regresión, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman según se trate de variables cuantitativas o cualitativas categóricas respectivamente.

Partiendo de la información contenida en tablas de 2X2 o tablas de contingencia calculamos la capacidad diagnóstica las técnicas de cribado y de otros marcadores recogidos en el estudio. Así calculamos la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), proporción de FP y negativos (FN), exactitud, índice J de Youden, y probabilidad pre-prueba. La S consiste en la proporción de gestaciones con la característica (cromosomopatía o anomalía fetal) que presentan un resultado positivo, la probabilidad de que la prueba sea positiva entre aquellas que presentan la característica, es decir, indica la utilidad de la prueba para identificar a las gestantes con la característica (las pruebas de cribado o screening han de ser muy sensibles). La E es la proporción de gestaciones sin la característica que presentan un resultado negativo, la probabilidad de que la prueba sea negativa entre aquellas que no presentan la característica, es decir, indica la utilidad para identificar a las gestaciones sin la característica. La sensibilidad y especificidad no se afectan por la prevalencia. El VPP indica la probabilidad de que cuando exista un resultado positivo la gestación está afectada, se

reduce conforme disminuye la prevalencia de la característica en la población objeto de estudio. En situaciones de alta prevalencia, en las que se incrementa el VPP, éste será más útil para confirmar un diagnóstico de lo que el VPN para descartarlo. El VPN indica la probabilidad de que cuando exista un resultado negativo en el test no está afectada la gestación. Aumenta conforme disminuye la prevalencia de la característica en la población objeto de estudio. En situaciones de baja prevalencia, en las que se incrementa el VPN, éste ayuda más a descartar una anomalía o cromosomopatía que el VPP a confirmarla. Los FP son la probabilidad de que la prueba sea positiva entre los pacientes que no tienen la cromosomopatía o anomalía fetal, y los FN la probabilidad de que la prueba sea negativa entre los pacientes que tienen dicha característica. La exactitud indica la probabilidad de que la prueba clasifique correctamente a los pacientes. El índice J de Youden (seguridad diagnóstica: sensibilidad + especificidad -1) cuanto más se aproxima a 1, mayor es la calidad del resultado obtenido al realizar la prueba. La probabilidad pre-prueba es una estimación del grado de verosimilitud (probabilidad) de un determinado diagnóstico que es emitido en base a la información disponible en el momento en que se solicita la prueba.

Para estimar el riesgo de que aparezca determinada condición, y basándonos en el Teorema de Bayes, calculamos la LR positiva y negativa (LR). Es el cociente entre la probabilidad de un resultado en los pacientes

que tienen la característica y la probabilidad de un resultado entre los pacientes que no la tienen.

Una prueba diagnóstica es inútil si $LR=1$, y es mejor cuanto más difiere de 1, si es >1 indica un incremento de la probabilidad, y si es menor, un descenso de la misma.

$LR >10$: incrementos amplios

$LR 5-10$: incrementos moderados

$LR 2-5$: incrementos pequeños

$LR 1-2$: incrementos insignificantes

$LR=1$: no generan cambios

$LR 0,5-1$: descensos insignificantes

$LR 0,2-0,5$: descensos pequeños

$LR 0,1-0,2$: descensos moderados

$LR <0,1$: descensos amplios

La $LR +$ indica cuántas veces aumenta la probabilidad de encontrar un resultado positivo en una paciente que tenga la característica que en uno que no la tenga, constituyendo un indicador óptimo para confirmar la misma; la $LR -$ indica cuántas veces aumenta la probabilidad de encontrar un resultado negativo en una paciente que tenga la característica que en uno que no la tenga, constituyendo un indicador óptimo para descartar la misma.

La ganancia de información obtenida tras aplicar una prueba diagnóstica, además de su LR , va a depender de la probabilidad pre-prueba estimada.

La concordancia entre variables la realizamos tras la constitución de una tabla de contingencia y calculando el índice de Kappa de Cohen. Los valores obtenidos se clasifican de concordancia:

Mala: $<0,20$, débil: $0,21-0,4$, moderada: $0,41-0,6$, buena: $0,61-0,8$, muy buena: $0,8-1$.

RESULTADOS

RESULTADOS

Hemos comparado el riesgo secuencial para la Tr 21, y el screening del 1º T con el del 2º T y la edad, mediante la evaluación de la capacidad diagnóstica de cada test.

1. INDEPENDENCIA DE LOS MARCADORES DE CROMOSOMOPATÍAS.

Hemos realizado un estudio de correlación entre los diferentes marcadores utilizados para el diagnóstico de cromosomopatías. En la tabla nº 35 se puede observar que no hay correlación significativa entre la edad, TN, β -hCG, AFP o los MoM de estos últimos, por lo que podemos concluir que al no existir autocorrelación son independientes y útiles asociados para el diagnóstico de Tr 21 y/o Tr 18.

Las únicas correlaciones significativas son los valores absolutos de AFP y β -hCG con sus MoM respectivamente, sin embargo esto carece de importancia ya que sólo se utilizan los valores de MoM para los cálculos, por lo tanto la autocorrelación por lo demás esperable no influye en los resultados del cálculo de riesgo bioquímico o secuencial.

MARCADORES		EDAD	AFP ng/ml	BHCG mUI/ml	MoM_afp	MoM_bhcg
TN	r	-,050	,073	,036	,082	,036
	p	,161	,128	,458	,087	,455
	N	784	435	434	434	434
EDAD	r		-,073	,041	-,044	,041
	p		,104	,367	,333	,367
	N		493	492	492	492
AFP ng/ml	r			,069	,810(**)	,069
	p			,127	,000	,127
	N			492	492	492
BHCG mUI/ml	r				,088	1,000(**)
	p				,051	,000
	N				491	491
MoM_afp	r					,088
	p					,051
	N					492

Tabla n° 35. Estudio de la correlación entre los diferentes marcadores estudiados ** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral), p=significación, r= coeficiente de correlación de Pearson.

2. LAS TÉCNICAS DE CRIBADO EN LA SELECCIÓN DE RIESGO DE TRISOMÍA 21 INFLUENCIAN EL PORCENTAJE DE PACIENTES PARA REALIZAR PRUEBAS INVASIVAS.

A continuación vamos a analizar cuál es el porcentaje de pacientes de riesgo que se observaría según el método de cribado utilizado.

De los 367 cariotipos indicados (algunos no se realizan en el hospital), analizamos el porcentaje de pacientes que resultado de riesgo o no, en cada uno de los screening realizados, tomando como punto de corte 1/270.

En la tabla nº 36 exponemos los valores absolutos de todas nuestras pacientes analizadas con el porcentaje correspondiente.

PRUEBA DE SCREENING	RIESGO	NO RIESGO	TOTAL	PORCENTAJE %
EDAD	219	117	336	65,18
TN	78	211	289	26,99
SB 2º T	52	17	69	75,36
SECUENCIAL	15	39	54	27,77

Tabla nº 36. Pacientes con riesgo en cada prueba de screening, en valores absolutos y porcentaje, de las que se ha indicado cariotipo.

Posteriormente realizamos el mismo proceso en todas las pacientes de nuestro estudio (909), es decir, con y sin realización de cariotipo (tabla nº 37).

PRUEBA DE SCREENING	RIESGO	NO RIESGO	TOTAL	PORCENTAJE %
EDAD	348	558	906	38,41
TN	97	660	757	12,81
SB 2° T	78	416	494	15,79%
SECUENCIAL	17	397	414	4,11%

Tabla n° 37. Pacientes con riesgo en cada prueba de screening, en valores absolutos y porcentaje, de todas las pacientes del estudio (indicado cariotipo o no).

****Hay 47 casos de cariotipos indicados que no tienen TN, y 152 de las que no tienen cariotipo; entre las causas se encuentran: haber acudido fuera de tiempo a la ecografía del 1° T, que en caso de ser tarde se solicita el SB 2° T si aún se estaba a tiempo, y en caso de temprano se realiza una nueva ecografía, pero podría ser que no se realizara si la paciente solicitaba directamente prueba invasiva (sobre todo en un principio).**

En las siguientes tablas exponemos los porcentajes correspondientes con su intervalo de confianza (IC) del 95%. En la tabla n° 38 se exponen las pacientes con riesgo en cada prueba de screening de las que tienen indicado cariotipo, y en la n° 39 de las que tienen y no indicado cariotipo.

PRUEBA DE SCREENING	PORCENTAJE	IC 95%
EDAD	65,18%	59,94 a 70,08
TN	26,99%	22,2 A 32,38
SB 2° T	75,36%	64,04 a 84,01
SECUENCIAL	27,77%	17,62 a 40,89

Tabla n° 38. Porcentaje de las pacientes con riesgo en cada prueba de screening con su intervalo de confianza del 95%, de las que se han indicado cariotipo.

PRUEBA DE SCREENING	PORCENTAJE	IC 95%
EDAD	38,41%	35,3 a 41,62
TN	12,81%	10,62 a 15,38
SB 2° T	15,79%	12,84 a 19,27
SECUENCIAL	4,11%	2,58 a 6,48

Tabla n° 39. Porcentaje de las pacientes con riesgo en cada prueba de screening con su intervalo de confianza del 95%, de todas las pacientes del estudio (indicado cariotipo o no).

Con estos datos podemos afirmar que:

Al analizar cuál ha sido la realidad a partir de los cariotipos indicados (en nuestra decisión no pesó el resultado del screening secuencial, y sí el criterio etario, y/o la TN, y/o SB 2° T), en valores brutos esto queda patente en el hecho de que al observar de entre estas pacientes las que tenían mayor riesgo según la técnica de cribado (una paciente puede estar en diferentes grupos) fueron por el criterio etario el mayor, con 219 cariotipos (de 336 en total), seguido de 78 por la TN (de 289 en total), 52 por el SB 2° T (de 69 en total) y 15 por el secuencial (de 54 en total). Al considerar los IC 95% podemos afirmar que de las pruebas invasivas indicadas la edad y el SB 2° T acotan un porcentaje de riesgo semejante en su grupo siendo menor el porcentaje para la TN y la prueba secuencial.

$$\text{EDAD} \approx \text{SB 2° T} > \text{TN} \approx \text{SECUENCIAL}$$

Sin embargo, si hubiéramos programado las pruebas invasivas en función del riesgo evaluado por las diferentes pruebas o indicadores de riesgo tendríamos que el mayor porcentaje de riesgo lo acota la edad,

menos significativamente el cribado del 2º T que es semejante a la TN, y ambos mayores que la prueba secuencial. Obtienen que con la prueba secuencial, asumiendo que con todas se detecta la misma cantidad de fetos afectados de cromosomopatías, tendría un menor porcentaje de FP, ya que del total de la población sólo detectaría como a riesgo el 4,11%, lo que es compatible con los postulados de tasa de FP en el screening para la práctica de pruebas invasivas.

EDAD > SB 2º T ≈ TN > SECUENCIAL

2.1. DISCREPANCIA MODELO TEÓRICO-REALIDAD DE DIAGNÓSTICO MEDIANTE PRUEBAS INVASIVAS.

Al comparar el porcentaje de riesgo entre el modelo teórico y la práctica de pruebas invasivas para cada uno de los métodos de cribado, observamos, como ya adelantábamos en el punto anterior, que el comportamiento es diferente estadísticamente entre el modelo que deberíamos haber seguido según el modelo teórico y la realidad de los cariotipos indicados (tabla nº 40).

	MODELO TEÓRICO	CARIOTIPO	
EDAD	38,41 (35,3 A 41,62)	65,18 (59,94 a 70,08)	P < 0,05
TN	12,81 (10,62 a 15,38)	26,99 (22,2 a 32,38)	P < 0,05
SB 2° T	15,79 (12,84 a 19,27)	75,36 (64,04 a 84,01)	P < 0,05
SECUENCIAL	4,11 (2,58 a 6,48)	27,77 (17,62 a 40,89)	P < 0,05

Tabla nº 40. Porcentaje de riesgo para la T 21 en función de los métodos de cribado. Los valores están expresados en porcentaje e intervalo de confianza del 95%.

2.2. INFLUENCIA DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO SOBRE EL RIESGO A PRIORI (ETARIO)

De las pacientes que parten de un riesgo elevado de cromosopatía por la edad, tras la estimación del mismo con la TN, se normaliza un 70,19% de las mismas (113 de 161 pacientes). En las pacientes añosas el SB 2° T normaliza el 56,5% (9 de 16 pacientes), pero muy pocas añosas llegan a realizarse esta prueba.

Respecto a las pacientes no añosas, tras realizar el cálculo con la TN, el 7,7% pasa a ser de riesgo (29/377), y con el SB 2° T el 9,6% (32/332). Al comparar estos resultados mediante una prueba exacta de Fisher, las diferencias no son estadísticamente significativas (p=1,06).

3. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LAS TÉCNICAS DE CRIBADO PARA LAS ANOMALÍAS DEL CARIOTIPO

3.1 RESULTADOS DEL CARIOTIPO

Existen 347 cariotipos numéricos realizados mediante procedimiento invasivo durante el embarazo (tabla n° 41). De ellos, 332 casos fueron normales, y hubo 15 anomalías cromosómicas (4,32% de las técnicas invasivas)

Cariotipo	Frecuencia	Porcentaje válido
Normal	332	95,7
Tr 21	6	1,7
Tr 18	2	0,6
Monosomía XO	1	0,3
Cromosoma marcador adicional	2	0,58
Cromosoma marcador adicional (mosaico)	1	0,3
Delección terminal cromosoma 7	1	0,3
46 XY t (1,17)	1	0,3
Inv cromosoma 9 no patológica	1	0,3
Total	347	100

Tabla n° 41. Resultados del cariotipo (obtenidos tras amniocentesis o biopsia corial). Inv: inversión

Estos cariotipos numéricos se obtuvieron como resultado del procedimiento invasivo durante el embarazo; además hay un caso de Tr 21 y otro de Tr 18 que fueron diagnosticados postnacimiento. Por lo tanto, existen 7 casos de Tr 21 y 3 de Tr 18.

3.2. SENSIBILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE CRIBADO PARA DETECTAR ANOMALÍAS EN EL CARIOTIPO

Los cálculos realizados a continuación tienen en cuenta todas las Tr 21 y 18, es decir, entre los cariotipos patológicos se incluye los dos casos de Tr 18 y 21 diagnosticados tras nacer por el pediatra.

3.2.1. PACIENTES CON CARIOTIPO REALIZADO

3.2.1.1. EDAD EN EL SCREENING DEL PRIMER TRIMESTRE Y CARIOTIPO

Considerando como punto de corte $1/270$, que es el considerado para una edad de 35 años, se valorará como existencia de riesgo cuando la cifra sea menor o igual a la citada, y no existencia de riesgo cuando sea superior a 270. En la tabla nº 42 se muestra el cálculo estadístico, observando que la S es del 28,6%, con un intervalo de confianza muy amplio (IC 8,2% a 64,1%).

	Tr 21	No Tr 21	
Aumento R.E.	2	217	219
No aumento R.E.	5	74	79
		291	298

		IC95%
S	28,6%	8.2% a 64.1%
E	25,4%	20.8% a 30.7%
VPP	0,9%	0.3% a 3.3%
VPN	93,7%	86.0% a 97.3%
FP	74,6%	69.3% a 79.2%
FN	71,4%	35.9% a 91.8%
Exactitud	25,5%	20.9% a 30.7%
Índice J de Youden	-0,5	
LR(+)	0,38	0.12 a 1.24
LR(-)	2,81	1.67 a 4.73
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	2,3%	

Tabla nº 42. Evaluación de la capacidad diagnóstica de la edad en la ecografía de la TN para Tr 21. R.E.= riesgo edad.

Estos datos confirman que la edad por sí sola no es un factor para determinar una prueba invasiva por sus bajos valores de S y E con un porcentaje de FP elevado. Asimismo tiene una pobre exactitud diagnóstica y bajo índice de Youden. Llama la atención que la LR (-) está ligada a un IC 95% mayor de la unidad, lo que indica que existiría en pacientes menores de 35 años un aumento del riesgo de cromosopatías.

A continuación mostramos los resultados de la evaluación de la edad como factor de riesgo en el momento de la ecografía de la TN, para la detección de Tr 21 + Tr 18 (tabla nº 43). La S es del 33,3% (IC95% 12,1 a 64,6%). La muestra afecta de cromosopatía tiene un caso de menos porque hay una paciente que no tiene realizada ecografía del 1º T (no TN y no riesgo estimado para la edad). Idéntica consideración al de la ecografía de la TN para la Tr 21 puede hacerse en este caso. A destacar también que la exactitud diagnóstica y el índice J de Youden son muy bajos.

	Tr21 + Tr18	No Tr21 ni Tr18	
Aumento R.E.	3	217	220
No aumento R.E.	6	74	80
	9	291	300

		IC95%
S	33,3%	8.2% a 64.1%
E	25,4%	20.8% a 30.7%
VPP	1,4%	0.3% a 3.3%
VPN	92,5%	86.0% a 97.3%
FP	74,6%	69.3% a 79.2%
FN	66,7%	35.9% a 91.8%
Exactitud	25,7%	20.9% a 30.7%
Índice J de Youden	-0,4	
LR(+)	0,45	0.12 a 1.24
LR(-)	2,62	1.67 a 4.73
Probabilidad pre-prueba(Prevalencia)	3.0 %	

Tabla nº 43. Evaluación de la capacidad diagnóstica de la edad en la ecografía de la TN, para la Tr 21 + Tr 18. R.E.= riesgo edad.

3.2.1.2. TRANSLUCENCIA NUCAL Y CARIOTIPO

Existe un caso de Tr 21 diagnosticado durante el embarazo en el que no se valoró la TN en la ecografía, por ello, se consideran 6 pacientes con cariotipo patológico. En el screening de la TN ya hemos comentado que se combina con la edad para el cálculo del riesgo. A continuación se muestra la tabla nº 44, con los resultados de la evaluación de la capacidad diagnóstica de la TN para la Tr 21. Observamos que la S es del 66,7% (IC95% 30% a 90,3%), y E 74,6%, siendo interesante el VPN de 99,1%.

	Tr 21	No Tr 21	
Aumento T.N	4	72	76
No aumento T.N	2	212	214
	6	284	290

		IC95%
S	66.7%	30.0 a 90.3 %
E	74.6%	69,3% a 79,4%
VPP	5.3%	2.1% a 12.8%
VPN	99.1%	96.7 % a 99.7 %
FP	25.4%	20.6 % a 30.7%
FN	33.3%	9.7% a 70.0%
Exactitud	74.5%	69.2% a 79.2%
Índice J de Youden	0.4	
LR(+)	2.63	1.44 a 4.79
LR(-)	0.45	0.14 a 1.40
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	2.1%	

Tabla nº 44. Evaluación de la capacidad diagnóstica de la TN para la Tr 21.

Obsérvese que la capacidad diagnóstica de la TN es superior a la edad, siendo diferentes significativamente la E que es superior, el porcentaje de FP inferior y una mayor exactitud diagnóstica. La LR es significativamente diferente de 1, es decir, a mayor TN mayor riesgo, sin embargo una TN normal, en nuestra casuística no es protectora (LR (-) no diferente de 1 y con valores menores).

La S y E de la TN para la Tr 21 + Tr 18 muestra resultados similares, 62,5% y 74,6%, respectivamente (tabla nº 45), siendo el VPN del 98,6%. Persiste respecto a la edad, la mayor E y exactitud, y menores FP. Obsérvese que los valores son semejantes que para la Tr 21, y las diferencias con la edad como sistema diagnóstico también permanecen significativamente, es decir, que la TN como es de esperar es mejor herramienta para cribado que la edad.

Existe un caso de Tr 18 que no tiene valorada la TN, por lo que el total de cariotipos alterados es de 8, ya que como se ha comentado anteriormente, hay otro caso de Tr 21 sin TN.

	Tr21 + Tr18	No Tr21 ni Tr18	
Aumento T.N	5	72	77
No aumento T.N	3	212	215
	8	284	292

		IC95%
S	62.5%	30.6 a 86.3 %
E	74.6%	69,3% a 79,4%
VPP	6.5%	2.8% a 14.3%
VPN	98.6%	96.0 % a 99.5 %
FP	25.4%	20.6 % a 30.7%
FN	37.5%	13.7% a 69.4%
Exactitud	74.3%	69.0% a 79.0%
Índice J de Youden	0.4	
LR(+)	2.47	1.39 a 4.37
LR(-)	0.50	0.20 a 1.24
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	2.7%	

Tabla nº 45. Evaluación de la capacidad diagnóstica de la para Tr21 + Tr18.

3.2. PACIENTES CON Y SIN REALIZACIÓN DE CARIOTIPO

Consideramos todas las pacientes y asumimos, pues, que aunque no se hayan realizado cariotipo son normales, ya que al nacimiento se diagnosticarían por el pediatra.

3.2.2.1. EDAD EN EL SCREENING DEL PRIMER TRIMESTRE Y CARIOTIPO

Si analizamos la capacidad diagnóstica de la edad en la ecografía del 1º T, tomando toda la población (con o son cariotipo, pero normales) respecto a la Tr 21 (tabla nº 46), encontramos la misma S e IC, 28,6% (IC95% 8,2% a 64,1%) que tomando como muestra la población con cariotipo realizado. A destacar una mayor E y exactitud diagnóstica con una menor cantidad de FP si se comparan con el análisis del cribado en el caso donde sólo se asumieron los cariotipos realizados ($p < 0,05$) (tabla nº 42). Sin embargo, el índice J de Youden es bajo, y las LR no son significativas, es decir, la edad no se podría tomar como elemento entre las herramientas útiles para el cribado.

	Tr21	No Tr21	
Aumento R. E	2	346	348
No aumento R.E	5	442	447
	7	788	795

		IC95%
S	28.6%	8.2% a 64.1 %
E	56.1%	52.6% a 59.5%
VPP	0.6%	0.2% a 2.1%
VPN	98.9%	97.4 % a 99.5 %
FP	43.9%	40.5 % a 47.4%
FN	71.4%	35.9 % a 91.8%
Exactitud	55.8%	52.4% a 59.3%
Índice J de Youden	-0.2	
LR(+)	0.65	0.20 a 2.10
LR(-)	1.27	0.79 a 2.05
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	0.9%	

Tabla n° 46. Capacidad diagnóstica de la edad tomando toda la población (cariotipados o no pero nomales) respecto a la Tr 21.

El mismo cálculo realizado para la detección de Tr 21 y Tr 18 (tabla n° 47), muestra resultados similares, con la misma S e IC que tomando como muestra la población con cariotipo realizado, 33,3% (IC 95% 12,1% a 64,6%). A destacar el VPN de 98,7%.

	Tr21 + Tr18	No Tr21 ni Tr18	
Aumento R. E	3	346	349
No aumento R.E	6	442	448
	9	788	797

		IC95%
S	33.3%	12.1% a 64.6 %
E	56.1%	52.6% a 59.5%
VPP	0.9%	0.3% a 2.5%
VPN	98.7%	97.1 % a 99.4 %
FP	43.9%	40.5 % a 47.4%
FN	66.7%	35.4 % a 87.9 %
Exactitud	55.8%	52.4% a 59.2%
Índice J de Youden	-0.1	
LR(+)	0.76	0.30 a 1.92
LR(-)	1.19	0.74 a 1.90
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	1.1 %	

Tabla n° 47. Capacidad diagnóstica de la edad tomando toda la población (cariotipados o no pero normales) respecto a la Tr 21 y 18.

3.2.2.2. TRANSLUCENCIA NUCAL Y CARIOTIPO

Evaluamos la capacidad diagnóstica de la TN tomando toda la población (cariotipados o no pero normales) respecto a la Tr 21 (tabla n° 48), observamos la misma S, IC y VPN que cuando nuestra muestra era la

población cariotipada, 66,7% (IC95% 30%-90,3%) y VPN de 99,7%, respectivamente. Como es de esperar al aumentar el número de casos normales aumenta la E, también el porcentaje de FP disminuye y aumenta la exactitud de la prueba de manera significativa; respecto a los valores obtenidos cuando sólo se analizaron cariotipos (tabla nº 44) no hay diferencias respecto al resto de índices calculados.

	Tr21	No Tr21	
Aumento T.N	4	90	94
No aumento T.N	2	652	654
	6	742	748

		IC95%
S	66.7%	30.0% a 90.3 %
E	87.9%	85.3% a 90.0%
VPP	4.3%	1.7% a 10.4%
VPN	99.7%	98.9 % a 99.9 %
FP	12.1%	10.0 % a 14.7%
FN	33.3%	9.7 % a 70.0 %
Exactitud	87.7%	85.2% a 89.9%
Índice J de Youden	0.5	
LR(+)	5.50	3.02 a 10.00
LR(-)	0.38	0.12 a 1.18
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	0.8 %	

Tabla nº 48. Capacidad diagnóstica de la TN tomando toda la población (cariotipados o no pero normales) respecto a la Tr 21.

El mismo análisis para la Tr 21 + Tr 18 (tabla nº 49), obtiene la misma S e IC que con la población sólo cariotipada: 62,5% (IC95% 30,6% A 86,3%); a destacar VPN 99,5%.

	Tr21	No Tr21	
Aumento T.N	5	90	95
No aumento T.N	3	652	655
	8	742	750

		IC95%
S	62.5%	30.6% a 86.3 %
E	87.9%	85.3% a 90.0%
VPP	5.3%	2.3% a 11.7%
VPN	99.5%	98.7 % a 99.8 %
FP	12.1%	10.0 % a 14.7%
FN	37.5%	13.7 % a 69.4 %
Exactitud	87.6%	85.0% a 89.8%
Índice J de Youden	0.5	
LR(+)	5.15	2.91 a 9.12
LR(-)	0.43	0.17 a 1.05
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	1.1 %	

Tabla nº 49. Capacidad diagnóstica de la TN tomando toda la población (cariotipados o no, pero normales) respecto a Tr 21 y 18

3.3. OTROS FACTORES

La evaluación de la edad utilizada en el cálculo del SB 2º T como factor de riesgo, no ha mostrado capacidad de detección de cromosopatías. No hay casos detectados mediante riesgo en el SB 2º T y screening secuencial, por lo que no podemos evaluar la sensibilidad de estos puntos.

4. LAS TÉCNICAS DE CRIBADO PARA DIAGNOSTICAR CROMOSOMOPATÍAS Y SU UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE MALFORMACIONES FETALES Y RESULTADO PERINATAL.

A continuación se muestra el estudio de la relación entre las técnicas de screening, con las anomalías fetales y resultado perinatal. Hemos analizado la ecografía, edad, TN, SB 2º T y screening secuencial, y su concordancia con las anomalías fetales, cardiopatías, peso, resultado perinatal y apgar (a los 5 minutos). Se han excluido las cromosopatías. Las anomalías fetales se encuentran reflejadas en las tablas anteriormente expuestas de diagnóstico ecográfico y anomalías al nacimiento (tablas nº 26, 27, 28 y 33).

4.1. CONCORDANCIA ECOGRAFÍA Y RECIÉN NACIDO

Hemos estudiado la relación entre la ecografía y las anomalías fetales, mayores y menores.

Se ha estudiado la relación entre las anomalías del recién nacido, y las observadas mediante ecografía, mostrado en la siguiente tabla (nº 50).

	NO ANOMALÍA RECIÉN NACIDO	SÍ ANOMALÍA RECIÉN NACIDO
ECO NORMAL	630	24
ECO PATOLÓGICA	6	22

Tabla nº 50. Relación entre ecografía y anomalías del recién nacido.

Se calcula el índice de Kappa: 0,573 (EE 0,0076), IC 95% 0,423 a 0,722, lo que indica una concordancia moderada-buena.

Entre las anomalías ecográficas con recién nacido normal, se encuentran: 3 casos de huesos largos cortos, 2 quistes de ovario fetal (desaparecidos tras nacimiento) y una displasia ósea (este caso falleció tras nacer y no se realizó estudio anatomo-patológico).

Entre las anomalías del recién nacido no diagnosticadas mediante ecografía, se encuentran: 1 síndrome de Di George, 1 ano imperforado, 1 displasia ósea, 1 estenosis

hipertrófica de píloro, 1 caso de pies zambos, 1 retrognatia, 1 polidactilia, 1 hipoplasia de mano, 1 paladar hendido, y 15 cardiopatías (se tratan en buena parte de comunicaciones interauriculares (6) e interventriculares (4) en muchas ocasiones no visibles en ecografía prenatal; además 1 transposición de grandes vasos, 2 estenosis pulmonares, 1 ventrículo único y 1 comunicación interauricular + interventricular). Comentar que durante los primeros años se realizaban todas las ecografías con el ecógrafo Kretz, no siendo la resolución adecuada para el estudio morfológico, por lo que posteriormente se adquirió el Toshiba Nemio. Asimismo, las exploraciones eran realizadas por diversos especialistas con un nivel de preparación y dedicación para la ecografía no homogéneo.

Entre las anomalías ecográficas que también se observaron al nacimiento: 3 labios leporinos, 1 hipoplasia de mano, 1 síndrome de regresión caudal, 2 hernias diafragmáticas, 4 cardiopatías, 4 casos de espina bífida, 1 hidronefrosis, 1 caso de hidrotórax/ascitis, 3 AUU.

4.2. EDAD.

4.2.1. EDAD Y ANOMALÍAS FETALES.

Hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre las malformaciones (no consideradas las ligadas a cromosomopatías) y la edad materna, siendo el riesgo de malformaciones mayor en las

pacientes no añosas que en las añosas (tabla nº 51). Ésto va contra lo que cabría esperar, es decir, a mayor edad mayor probabilidad de malformaciones fetales.

	NO ANOMALÍAS FETALES	SÍ ANOMALÍAS FETALES
NO AUMENTO RIESGO EDAD	399	45
SÍ AUMENTO RIESGO EDAD	334	12

Tabla nº 51. Relación entre las malformaciones y la edad materna. $\chi^2=11,93$ ($p < 0,01$).

4.2.2. EDAD Y CARDIOPATÍAS.

Asimismo, también persiste la diferencia estadísticamente significativa cuando analizamos la edad materna con las cardiopatías (tabla nº 52), es decir, en nuestra casuística se obtuvieron más cardiopatías entre las pacientes jóvenes (menores de 35 años).

	NO CARDIOPATÍAS	SÍ CARDIOPATÍAS
NO AUMENTO RIESGO EDAD	399	17
SÍ AUMENTO RIESGO EDAD	334	2

Tabla nº 52. Relación entre la edad materna y las cardiopatías. Prueba exacta de Fisher $p < 0,002$.

4.2.3. EDAD Y PESO DEL RECIÉN NACIDO.

No existe relación estadística entre la edad y el peso del recién nacido (tabla nº 53).

	PESO DEL RECIÉN NACIDO
Correlación de Pearson	+ 0,068
Significación (bilateral)	0,079
N	670

Tabla nº 53. Relación entre la edad en la ecografía de la TN y peso del recién nacido.

4.2.4. EDAD Y SEMANA DE FINALIZACIÓN.

No existe relación entre la edad y la semana de finalización (tabla nº 54).

	EDAD Y SEMANA DE FINALIZACIÓN
Correlación de Pearson	+ 0,048
Significación (bilateral)	0,204
N	695

Tabla nº 54. Relación entre la edad en la ecografía de la TN y semana de finalización.

4.2.5. EDAD Y APGAR

No hemos encontrado diferencias entre la edad y el Apgar (tabla nº 55). El deprimido se considera como Apgar menor de 7 a los 5 minutos.

	VIGOROSO	DEPRIMIDO
NO AUMENTO RIESGO EDAD	375	3
SÍ AUMENTO RIESGO EDAD	294	5

Tabla nº 55. Relación entre la edad en la ecografía de la TN y Apgar.

4.3. TRANSLUCENCIA NUCAL.

4.3.1. TRANSLUCENCIA NUCAL Y ANOMALÍAS FETALES.

Se ha estudiado la relación entre las anomalías del recién nacido en fetos sin anomalías cromosómicas, y los casos con translucencia nucal considerados como de riesgo (valor $\geq 1/270$), mostrado en la siguiente tabla (nº 56), no observándose asociación estadística:

	NO ANOMALÍA RECIÉN NACIDO	SÍ ANOMALÍA RECIÉN NACIDO
RIESGO TN NORMAL	497	157
RIESGO TN PATOLÓGICO	61	29

Tabla nº 56. Relación entre riesgo por la TN y anomalías del recién nacido.

Merece la pena comentar que los dos casos de hernia diafragmática presentaron incremento de riesgo mediante la TN, y también el caso de onfalocele. Aunque sí está descrita la relación con estas anomalías, son pocos casos como para establecer conclusiones. Sin embargo, las 2 displasias óseas, mostraron TN normales.

A propósito del ductus venoso, existen pocos casos estudiados, y se valoró en situaciones con incremento de TN o anomalía fetal, encontrándose 5 normales (con aumento de riesgo por la TN) y 4 patológicos con 2 flujos reversos y dos disminuciones de flujo durante la contracción atrial, que correspondieron a 2 higromas quísticos, y 1acráneo y una megavejiga, respectivamente.

4.3.2. TRANSLUCENCIA NUCAL Y CARDIOPATÍAS.

Hemos realizado lo mismo entre la translucencia nucal y las cardiopatías (tabla nº 57), no existiendo diferencia estadística:

	NO CARDIOPATÍA	SÍ CARDIOPATÍA
RIESGO TN NORMAL	638	16
RIESGO TN PATOLÓGICO	87	3

Tabla nº 57. Relación entre riesgo por la TN y cardiopatía.

4.3.3. TRANSLUCENCIA NUCAL Y PESO DEL RECIÉN NACIDO.

No hemos encontrado relación entre la translucencia nucal y el peso del recién nacido (tabla nº 58).

	TN Y PESO RECIÉN NACIDO
Correlación de Pearson	+ 0,061
Significación (bilateral)	0,128
N	634

Tabla nº 58. Relación entre la translucencia nucal y peso del recién nacido.

4.3.4. TRANSLUCENCIA NUCAL Y SEMANA DE FINALIZACIÓN.

Tampoco hemos encontrado relación entre la translucencia nucal y la semana de finalización (tabla nº 59).

	TN Y SEMANA DE FINALIZACIÓN
Correlación de Pearson	- 0,038
Significación (bilateral)	0,331
N	656

Tabla nº 59. Relación entre la translucencia nucal y semana de finalización.

4.3.5. TRANSLUCENCIA NUCAL Y APGAR.

Al analizar la relación entre la translucencia nucal y el apgar, no se observa diferencia (tabla nº 60).

	VIGOROSO	DEPRIMIDO
RIESGO TN NORMAL	561	6
RIESGO TN PATOLÓGICO	72	2

Tabla nº 60. Relación entre la TN y Apgar.

4.4. SCREENING BIOQUÍMICO DEL SEGUNDO TRIMESTRE.

4.4.1. SCREENING BIOQUÍMICO DEL SEGUNDO TRIMESTRE Y ANOMALÍAS FETALES.

No hemos encontrado relación entre el riesgo estimado del SB 2º T y las anomalías fetales (tabla nº 61). Los pacientes con menor riesgo bioquímico tienen mayor número de anomalías fetales, por lo que no es un buen método para descartar malformaciones fetales en general.

	NO ANOMALÍAS FETALES	SÍ ANOMALÍAS FETALES
NO AUMENTO RIESGO SB 2º T	402	14
SÍ AUMENTO DE RIESGO	78	0

Tabla nº 61. Relación entre el SB 2º T y anomalías fetales.

4.4.2. SCREENING BIOQUÍMICO DEL SEGUNDO TRIMESTRE Y CARDIOPATÍAS.

No hemos encontrado relación entre el SB 2º T y las cardiopatías (tabla nº 62).

	NO CARDIOPATÍA	SÍ CARDIOPATÍA
NO AUMENTO RIESGO SB 2ºT	402	1
SÍ AUMENTO DE RIESGO	78	0

Tabla nº 62. Relación entre el SB 2º T y las cardiopatías.

4.4.3. SCREENING BIOQUÍMICO DEL SEGUNDO TRIMESTRE Y PESO DEL RECIÉN NACIDO.

Sí observamos relación estadísticamente significatva entre el riesgo estimado del SB 2º T y el peso del recién nacido, es decir, a mayor riesgo, menor peso fetal (tabla nº 63).

	PESO DEL RECIÉN NACIDO
Correlación de Pearson	+ 0,175
Significación (bilateral)	0,000
N	432

Tabla nº 63. Relación entre el SB 2ºT y peso del recién nacido.

Al analizar la relación entre la AFP y β -hCG en ng/ml y mUI/ml, respectivamente y en MoM, observamos que existe correlación negativa entre la AFP y el peso del recién nacido, y no con la β -hCG (tabla n° 64).

	Peso RN (AFP ng/ml)	Peso RN (AFP MoM)	Peso RN (β -hCG mUI/ml)	Peso RN (β -hCG MoM)
Correlación de Pearson	- 0,173	- 0,070	0,041	0,41
Significación(bilateral)	0,000	0,150	0,399	0,392
N	431	430	430	430

Tabla n° 64. Relación entre la AFP y β -hCG y el peso del recién nacido.
RN: recién nacido.

4.4.4. SCREENING BIOQUÍMICO DEL SEGUNDO TRIMESTRE Y SEMANA DE FINALIZACIÓN.

También encontramos relación estadística entre el riesgo estimado mediante SB 2° T y la semana de finalización, pues a mayor riesgo, la semana de finalización es menor (tabla n° 65).

	SEMANA DE FINALIZACIÓN
Correlación de Pearson	+ 0,111
Significación (bilateral)	0,019
N	440

Tabla n° 65. Relación entre el SB 2° T y semana de finalización

Al analizar la relación entre la AFP y β -hCG en ng/ml y mUI/ml, respectivamente y en MoM, observamos que también existe correlación negativa entre la AFP y la semana de finalización, y no con la β -hCG (tabla n° 66).

	Sem. Fin. (AFP ng/ml)	Sem. Fin. (AFP MoM)	Sem. Fin. (β -hCG mUI/ml)	Sem. Fin. (β -hCG MoM)
Correlación de Pearson	- 0,330	- 0,293	- 0,004	- 0,004
Significación (bilateral)	0,000	0,000	0,930	0,935
N	439	438	438	438

Tabla n° 66. Relación entre la AFP y β -hCG y la semana de finalización.
Sem.Fin: semana de finalización.

4.4.5. SCREENING BIOQUÍMICO DEL SEGUNDO TRIMESTRE Y APGAR.

Tras es estudio del SB 2° T con el Apgar, observamos que no existe relación (prueba exacta de Fisher) (tabla n°67).

	VIGOROSO	DEPRIMIDO
NO AUMENTO RIESGO SB 2° T	369	1
SÍ AUMENTO DE RIESGO	66	2

Tabla n° 67. Relación entre el SB 2° T y Apgar.

4.5. SCREENING SECUENCIAL (1° + 2° TRIMESTRE).

4.5.1. SCREENING SECUENCIAL Y ANOMALÍAS FETALES.

No existe relación entre el screening secuencial y las anomalías fetales (tabla n° 68).

	NO ANOMALÍA FETAL	SÍ ANOMALÍA FETAL
NO AUMENTO RIESGO SECUENCIAL	385	12
SÍ AUMENTO RIESGO SECUENCIAL	17	0

Tabla n° 68. Relación entre screening secuencial y anomalías fetales.

4.5.2. SCREENING SECUENCIAL Y CARDIOPATÍAS

Tampoco podemos establecer entre el screening secuencial y las cardiopatías (tabla nº 69).

	NO CARDIOPATÍA	SÍ CARDIOPATÍA
NO AUMENTO RIESGO SECUENCIAL	403	0
SÍ AUMENTO RIESGO SECUENCIAL	78	0

Tabla nº 69. Relación entre screening secuencial y cardiopatías.

4.5.3. SCREENING SECUENCIAL Y PESO DEL RECIÉN NACIDO.

Hemos encontrado relación significativa entre el screening secuencial y el peso del recién nacido, es decir, a mayor riesgo, menor peso (tabla nº 70).

	PESO DEL RECIÉN NACIDO
Correlación de Pearson	+ 0,168
Significación (bilateral)	0,001
N	362

Tabla nº 70. Relación entre el screening secuencial y el peso del recién nacido.

4.5.4. SCREENING SECUENCIAL Y SEMANA DE FINALIZACIÓN.

Del mismo modo, también existe relación con la semana de finalización, es decir, a mayor riesgo, menor será la misma (tabla nº 71).

	SEMANA DE FINALIZACIÓN
Correlación de Pearson	+ 0,104
Significación (bilateral)	0,048
N	366

Tabla nº 71. Relación entre el screening secuencial y semana de finalización.

4.5.5. SCREENING SECUENCIAL Y APGAR.

No hemos encontrado diferencia entre la posible asociación entre el screening secuencial y el Apgar (tabla nº 72).

	VIGOROSO	DEPRIMIDO
NO AUMENTO RIESGO SECUENCIAL	351	2
SÍ AUMENTO RIESGO SECUENCIAL	13	0

Tabla nº 72. Relación entre el screening secuencial y el Apgar.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados sugieren que:

1°. La TN y los marcadores del 2° T son independientes, consecuencia de ello es que diferentes pruebas de cribado acoten diferentes porcentajes de pacientes a riesgo.

2°. Existe una discrepancia entre la conducta seguida en la práctica a la hora de realizar una amniocentesis y cuál debería haber sido la pauta en función del conocimiento acerca de los marcadores.

3°. En nuestro hospital la TN es un buen método de cribado.

4°. Si bien no podemos establecer la potencia diagnóstica del cribado secuencial en base a cromosomopatías, sí que nos proporcionaría una menor proporción de población a riesgo.

5°. Una TN anómala, en nuestros resultados, no se asocia a un mayor porcentaje de malformaciones (excluidos los casos que se presentaron con cromosomopatías) ni tuvieron peor resultado perinatal.

A continuación, y como consecuencia de lo anterior, comentaremos diferentes aspectos como son los relacionados con la metodología, la independencia de marcadores y su influencia a la hora de asignar pacientes al grupo de riesgo y por lo tanto a pruebas invasivas, la capacidad diagnóstica de las pruebas de cribado, y la relación entre éstas y el resultado perinatal incluídas las malformaciones.

1. ASPECTOS METODOLÓGICOS

****Capacidad diagnóstica de la edad y la TN:** El cálculo realizado para valorar la capacidad diagnóstica de la edad para la Tr 21 cuando se realiza la ecografía de la TN incluye 7 casos de Tr 21, que son todos los que aparecen en el estudio... Sin embargo, cuando se realiza la misma valoración para la Tr 21, pero con la medida de la TN, incluye 6 casos, ya que hay un caso de las 7 Tr 21 que no se realizó la valoración de la TN (acudió en la semana 9 más 5 días a la ecografía por LCN, y su edad era de 42 años, por lo que decidió de entrada realizar amniocentesis).

**** Consecuencias de aplicar la TN en el 1º T y el SB 2ºT:** Se realiza como screening universal la TN en el 1º T, pero cuando existe un riesgo elevado mediante la TN, la paciente opta por la prueba invasiva y no se realiza el screening del 2º T.

No existe ningún cariotipo con resultado Tr 21 o 18 que se halla realizado SB 2º T. Ello podría explicarse porque de los 6 casos de Tr 21 diagnosticados anteparto, 5 se realizaron la TN en el 1º T, y de ellos 4 tuvieron riesgo aumentado. Estas pacientes, como comentamos, optaron por la realización de técnica invasiva, por lo que no desearon realizar el SB. Por tanto, en nuestro estudio, todas las Tr 21 que se realizaron la valoración de la TN mostraron incremento del riesgo, excepto un caso, que fue normal (TN=2,1 mm), y se cariotipó por la presencia de una cardiopatía (tetralogía de Fallot) diagnosticada en la ecografía morfológica del 2º T. Es sabida la elevada prevalencia de cromosopatías entre los fetos que presentan malformaciones mayores y especialmente

cardiopatías (Achiron et al., 1994, Nicolaidis, 2003). El caso diagnosticado tras nacer tampoco se realizó SB 2° T.

Respecto a la Tr 18, de los diagnosticados anteparto, un caso tuvo la TN patológica y otro no (la TN normal se realizó cariotipo por quiste de plexo coroideo). Con diferente algoritmo tanto la TN como el SB 2° T se han mostrado eficaces en la selección de pacientes que son portadoras de hijos afectados de Tr 18 (Spencer et al., 1993; Spencer, 1999 b; Spencer et al., 1999 c; Tul et al., 1999; Spencer et al., 2000 d). El caso diagnosticado postparto tuvo un control insuficiente, no se realizó ecografía del 1° T ni 3° T, ni SB 2° T, y sí la morfológica del 2° T pero indicaba imposibilidad de valoración de estructuras dada la mala transmisión vibroacústica.

Esto se podría explicar porque clásicamente se venía realizando en dicha zona a las gestantes el SB 2° T, por ello, desde la creación del servicio en el año 2000 se realizaba los dos tipos de screening (TN y SB 2° T). Con los casos detectados por el incremento de riesgo de la TN, poco a poco los especialistas fueron abandonando el SB 2° T como screening universal, y se realizaba ante pacientes en edad límite (35-37 años), ansiedad materna, etc.

Al igual que otros estudios en los que se ha realizado screening secuencial ofreciendo tras el del 1° T la obtención del cariotipo, se detectan la mayor parte de las anomalías en el 1° T, y la paciente que lo presenta alterado no desea realizarse otro screening, ya que no va a modificar su decisión en cuanto al deseo de cariotipo.

De todos modos, existen estudios que aumentan la sensibilidad para la detección de Tr 21 cuando realizan como en este trabajo el SB 2º T, llegando a una tasa de detección del 95% con una tasa de resultados positivos del 7,2% (Schuchter et al., 2001); es más, la combinación de los dos métodos mejora a la utilización de cualquiera de los otros dos de manera aislada. Si el uso del SB 2º T se limitara sólo a los casos con riesgo por la TN, se reducirían las técnicas invasivas, pero a costa de disminuir la tasa de detección.

**** Ecografía morfológica:**

*El síndrome de regresión caudal observado en la ecografía morfológica correspondía a un embarazo gemelar gestante con FIV, que además presentaba dextrocardia y artrogriposis de miembros inferiores. Se trataba de una gestación bicorial biamniótica, con screening mediante TN normal de ambos gemelos, que no se realizó SB 2º T, y rehusó la realización de cariotipo. La paciente no deseó interrumpir la gestación mediante oclusión del cordón umbilical. Dada la mala transmisión ecográfica y la no visualización del diafragma, se realizó una RMN y se descartó hernia diafragmática. La paciente fue remitida para el parto al hospital de referencia, el feto falleció tras nacer.

* La ausencia gástrica observada en la ecografía morfológica presentaba Doppler de arteria umbilical con flujo reverso, R.C.I.U. e intestino hiperecogénico. Se trataba de una gestación gemelar bicorial biamniótica espontánea, y la paciente se citó al día siguiente para la realización de amniocentesis, no

presentando latido cardíaco dicho feto, por lo que al ser normal el otro feto, no se cariotipó.

**** Gestación gemelar:** existen 3 casos de gestaciones gemelares, realizándose SB 2° T en dos casos, uno de ellos fue de riesgo (no otro factor de riesgo), realizándose amniocentesis, con cariotipo normal.

2. INDEPENDENCIA DE LOS MARCADORES DE CROMOSOMOPATÍAS

Los marcadores ecográficos y bioquímicos pueden combinarse con la edad, y así aumentar la sensibilidad y hacer el screening más efectivo. Para ello, deben ser independientes entre sí. No existen datos de interrelación entre los marcadores ecográficos del 2° T y la TN en el 1° T, o el SB en el 1° T o el 2° T. Sin embargo, no existe ninguna razón fisiológica por la que puedan estar interrelacionados, por lo que se podría asumir que son independientes (Nicolaidis, 2003). Nosotros hemos realizado el estudio de correlación entre nuestros marcadores, y se observa que la edad, TN, β -hCG y AFP no se encuentran relacionados entre sí. Así mismo, otros estudios han comprobado la ausencia de asociación entre los marcadores bioquímicos, tanto del 1° como del 2° T, con la TN y la edad (Cuckle et al., 1987; Spencer et al., 1999 a; Spencer et al., 1999 b; Nicolaidis, 2004).

Como consecuencia, es posible realizar un screening secuencial en la estimación del riesgo, teniendo en cuenta el resultado del screening previo, por lo que el riesgo se va modificando en función del resultado de las

pruebas anteriores. Existen algunas excepciones en el screening secuencial, ya comentado anteriormente.

3. LAS TÉCNICAS DE CRIBADO INFLUENCIAN EL PORCENTAJE DE PACIENTES PARA REALIZAR PRUEBAS INVASIVAS.

Entre los beneficios del screening de cromosomopatías se encuentran:

- La elección de la continuación o no de una gestación afecta.
- Tranquilidad derivada del conocimiento de un menor riesgo.
- Ajuste ante la nueva situación de los padres que opten por la continuación en caso de la confirmación de patología.

Entre los inconvenientes:

- Pérdidas de fetos normales derivados de las pruebas invasivas.
- Ansiedad causada por resultados FN y FP.
- Toma de decisiones traumáticas innecesarias; la prevalencia de aneuploidías disminuye con la edad de gestación (Perales et al., 2000).

La posibilidad de cultivar y analizar el cariotipo en las células de líquido amniótico se demostró a finales de la década de los 60. Los primeros intentos se realizaron vía transvaginal, y posteriormente se adoptó la vía abdominal. A principios de los años 70 se realizaba a ciegas, y posteriormente y hasta principios de los 80, se realizaba mediante ecografía, estática y luego en

tiempo real, que se utilizaba para identificar una laguna de líquido amniótico libre de placenta. La posición era marcada en el abdomen materno, y, posteriormente (en ocasiones pasaban hasta dos días), se realizaba la extracción a ciegas. Actualmente se practica bajo visión ecográfica directa (Nicolaidis et al., 1999).

La amniocentesis temprana surge para evitar los problemas de diagnóstico tardío de la amniocentesis en el 2º T, cuando la gestante ya nota los movimientos fetales y la gente de alrededor ya reconoce su estado por su apariencia física, y evitar los problemas de fallo de cultivo celular de la biopsia corial. Consiste en la amniocentesis de la 10-13 semanas de gestación. Se introdujo al final de los 80, pero se ha abandonado por sus desventajas: el fracaso del cultivo es mayor, así como la tasa de abortos, y se ha observado mayor incidencia de pies zambos, probablemente como consecuencia de pérdida de líquido tras el procedimiento (Sundberg et al, 1997; CEMAT et al., 1998). Recientemente se ha propuesto la amniofiltración en relación a la amniocentesis temprana, técnica que precisa de mayores estudios para evaluar su seguridad (Papp et al., 2003).

La biopsia corial se comenzó a realizar a finales de los años 60 mediante histeroscopia, pero la técnica se abandonó a favor de la amniocentesis, debido a los fracasos en la obtención de la muestra y el cariotipo. En los 70 resurgió, por el deseo de un diagnóstico temprano, realizándose mediante una cánula que se introducía a ciegas en el útero a través del cervix. Posteriormente se realizó mediante control ecográfico

directo vía transabdominal y transcervical, mediante la introducción de diversas cánulas y pinzas de biopsia.

Al realizarse antes que la amniocentesis, tiene la ventaja de proporcionar un diagnóstico mucho antes. Esto es beneficioso para las parejas que consideran la interrupción del embarazo como una opción. Se realización también es posible durante el 2º y 3º T. Se han observado amputaciones de miembros en los casos en que se ha realizado de la 8 a las 10 semanas de gestación. Entre los posibles mecanismos se encontraría la hipoperfusión, embolización o liberación de sustancias vasoactivas, y traumatismo. Por ello, debe realizarse a partir de la 11 semana, y por personal experimentado (Nicolaidis et al., 1999).

Existen diferentes pruebas de screening que además pueden ser realizadas en diferentes momentos de la gestación, y presentan diferentes tasas de detección, por ello, debemos plantearnos qué pruebas utilizamos en determinados momentos. En principio sería deseable una prueba con la mayor S posible (sóla o asociada), ya que con ello detectamos el mayor número de cromosomopatías, con una menor necesidad de realizar técnicas invasivas, y por tanto disminuyendo la tasa de pérdida de fetos sanos.

La tasa de técnicas invasivas equivale a la tasa de FP, y normalmente se fija en un determinado porcentaje (generalmente 5%). A partir de éste se estima la S de cada prueba de screening, lo que permite la comparación entre las mismas.

La realización de screening de cromosomopatías conlleva la realización de técnicas invasivas para el

estudio del cariotipo, y la paciente que ha realizado este paso es porque en caso de resultado positivo y esté indicado, probablemente va a desear I.V.E. .

Es importante pues conocer en cifras la importancia que representa para la paciente la existencia de un screening positivo, respecto a si decide diagnóstico mediante prueba invasiva, así como su decisión acerca de la continuidad o no del embarazo en caso de feto afecto. Estudios realizados acerca del porcentaje de pacientes que deciden realizarse prueba invasiva tras el conocimiento de la existencia de riesgo, en diferentes poblaciones, estiman alrededor del 70-83%. De manera similar, las pacientes que deciden finalizar la gestación tras conocer la existencia de cromosomopatía, según los datos publicados se aproxima al 90-100% (Biggio et al., 2004; Spencer et al., 2000 d). En nuestra población, prácticamente la totalidad de la muestra decidió realizar prueba invasiva si el screening se consideraba positivo, y todas las alteraciones cromosómicas que comportaban anomalías o riesgo de las mismas, decidieron I.V.E. .

Actuar con técnica invasiva si se utiliza el screening del 1° T, conlleva realizar biopsia corial, y en cambio, cuando se obtiene el resultado en el 2° T, la amniocentesis. Esto podría suponer diferencias en cuanto a las pérdidas fetales inherentes a la técnica invasiva, ya que, aunque para algunos autores es prácticamente la misma, para otros se estima del 0,3 hasta el 2% para la biopsia corial (Biggio et al., 2004). Sin embargo Papp y Papp, estiman similar tasa de pérdida fetal para la amniocentesis y la biopsia corial

transabdominal (1%), y mayor para la biopsia corial transcervical (3-4,8%). Otra técnica en estudio es la celocentesis, que posibilitaría el diagnóstico de la 6-10 semanas de embarazo, y consiste en la aspiración del líquido extra-amniótico. Parece ser que el riesgo de aborto es similar a las otras técnicas, pero faltan estudios a largo plazo para evaluar las posibles anomalías estructurales fetales (Papp y Papp, 2003).

La amniocentesis es la más utilizada, pero la biopsia corial va ganando popularidad, ya que posibilita el diagnóstico antes durante el embarazo.

Es difícil estimar el riesgo de pérdida fetal que se asocia a cada técnica, ya que no se pueden realizar estudios con un grupo control, por razones éticas evidentes, y existen diferencias entre las pacientes en cuanto a la edad, indicación, raza y paridad. Durante la década pasada el 50% de las gestantes añosas se realizaban técnica invasiva, mientras que actualmente la mayor parte de ellas se la realizan, por lo que es difícil la comparación entre grupos. Además, la edad materna avanzada acompaña un incremento del riesgo de aborto: existe un aumento de cromosomopatías y disminución de la función uterina y hormonal. Otros factores relacionados con el incremento de riesgo de aborto tras la amniocentesis es el sangrado uterino antes del procedimiento e independiente de la edad, historia de tres o más abortos previos del 1º T, o aborto del 2º T en gestante a partir de 35 años. Los miomas uterinos incrementan el riesgo de aborto en el 2º T, aunque no parece hacerlo en relación a la amniocentesis. La gestación gemelar conlleva un riesgo incrementado de aborto, tienen un 1,6% y 1,2% más de riesgo de

anomalías genéticas y cromosómicas, respectivamente, y se ha observado un incremento de abortos postamniocentesis (2,73%), hasta 4 semanas después de la técnica. Todo ello dificulta la interpretación de los resultados. El tiempo hasta el cual se observa pérdida fetal alcanza un pico a las tres semanas, y se estabiliza a partir de la quinta.

Sin embargo, en la gestación gemelar se obtendrían ventajas con la biopsia corial debido a que en caso de realizar interrupción selectiva sería más segura durante el 1º T. Sin embargo, el riesgo de fallo en el cultivo o mosaicismo, o muestra doble de un feto indicaría la repetición de técnica invasiva en un 2%.

En cualquier caso, el riesgo de aborto siempre depende de la experiencia del especialista, ya que si es buena, las tasas son similares. Existen muchos centros que no realizan o no disponen de experiencia suficiente para la biopsia corial, lo cual es lógico, ya que clásicamente se ha realizado el SB 2º T, que conlleva la utilización de la amniocentesis. Se debe tener en cuenta el riesgo decreciente de abortos espontáneos a lo largo del embarazo, que para fetos euploides se estima del 1% entre la 10 y 14 semanas, y un 1% adicional entre la semana 15 y el parto. Además, se debe considerar que estamos actuando sobre fetos que pueden tener un mayor riesgo de aborto por su posible patología cromosómica o morfológica subyacente. En nuestro estudio disponemos de pocas biopsias coriales, ya que se introdujo la técnica posteriormente a la amniocentesis.

En cuanto a las pérdidas fetales por las técnicas invasivas en nuestra muestra hubo 2 casos de pérdida fetal, una tras biopsia corial y otra tras amniocentesis. Se ha de procurar utilizar los métodos de screening y diagnósticos de forma racional, para no elevar la tasa de amniocentesis.

En estudios realizados en la población de bajo riesgo, eliminando las indicaciones de cariotipo por añosidad, la tasa de amniocentesis llega a un 4-5% (Audibert et al., 2001). Si se no se consideran los marcadores ecográficos de cromosopatías, cuando se presentan únicos y de forma aislada, como indicación de cariotipo se pueden disminuir considerablemente las amniocentesis. Otros autores sugieren la combinación de SB 2º T y US en el 2º T para disminuir las mismas (Nyberg et al., 1998; Ecker y Frigoletto, 1999; Devore, 2000).

De todos modos, el screening prenatal actualmente ha incorporado nuevas técnicas que deben ser consideradas y analizadas, ya que nos van a permitir incrementar la S de los métodos clásicamente utilizados (edad, ecografía 2º T, SB 2º T) permitiendo un abordaje de la situación en una época más temprana del embarazo y con menor riesgo de pérdidas fetales.

En términos generales podemos afirmar que se oferta una prueba invasiva tras la estimación del riesgo mediante TN elevada, en función del riesgo de pérdida reproductiva, así cuando el riesgo es mayor o igual a 1/100 se oferta la biopsia corial, y amniocentesis si menor; en todo caso la paciente es quien decide.

3.1. DISCREPANCIA MODELO TEÓRICO-REALIDAD DE DIAGNÓSTICO MEDIANTE PRUEBAS INVASIVAS.

Como podemos observar, existe una discrepancia entre el modelo teórico inicial y real tras la realización de los test de screening, respecto a la totalidad de pruebas invasivas indicadas (ver tablas nº 73 y 74):

MODELO TEÓRICO			
EDAD ----->	SB2ºT----->	TN----->	SECUENCIAL
38,41	15,79	12,81	4,11

Tabla nº 73. Cifras en % de las pacientes con riesgo en cada prueba de screening, de toda la muestra (indicado cariotipo o no).

REALIDAD			
EDAD ----->	SB2ºT----->	SECUENCIAL ----->	TN
65,18	75,36	27,7	26,99

Tabla nº 74. Cifras en % de las pacientes con riesgo en cada prueba de screening, de las que se indicó cariotipo.

Esta discrepancia entre los dos modelos podría responder a:

- No todos los casos tienen el estudio secuencial completo.
- El criterio etario tiene aún mucho peso.

Puesto que es importante la voluntad de la paciente acerca del deseo sobre un tipo de screening u otro y/o cariotipo, y también lo son los costes tanto desde el punto de vista económico como asistencial, es

importante analizar cuál es la realidad en la muestra. La proporción más importante la constituye la edad materna (aún siendo que el grupo que más cromosopatías tiene son las consideradas "no añosas"), y en segundo lugar el SB 2° T. Esta proporción se mantiene al analizar en la muestra el motivo por el cuál las pacientes se han realizado cariotipo, observando que de éstas, el 65% eran consideradas añosas, y por ese motivo se la han hecho, y el 75% de las que tenían SB 2° T se la han realizado por este motivo. Debe tenerse en cuenta que la edad juega un papel importante en el resultado de riesgo del SB 2° T, por lo que ambas indicaciones se solapan.

Sin embargo, de las pacientes que se han realizado TN y también cariotipo, el 26,99% tenían entre su motivo riesgo elevado por la TN, porcentaje mucho menor a los dos anteriores. En el cálculo del riesgo de la TN también lo hemos realizado en base a la edad de la paciente, jugando un papel fundamental, por lo que también se solapa la indicación de cariotipo por la TN y la edad, como ocurre en el SB 2° T, y sin embargo, los resultados son mejores.

Al realizar el estudio de las pacientes que se han realizado cariotipo y tenían como resultado un screening secuencial de riesgo, observamos que el porcentaje es del 27,77%. El screening secuencial se calcula en base a la edad, el SB 2° T y la TN. Teniendo en cuenta que parte de las pacientes añosas no llegaban a realizarse el SB 2° T, y por lo tanto tampoco el screening secuencial, y que además, la totalidad de las pacientes con TN patológica se han realizado cariotipo y lo han decidido en el 1° T, no llegando a realizarse SB

2º T, ya que no evitaría la realización de cariotipo y sí podría causar más confusión, podemos concluir que las pacientes que se han realizado screening secuencial incluye la mayor parte de pacientes que tienen TN normal, y jóvenes y no jóvenes. Es decir, las pacientes que llegan al screening secuencial son mayoritariamente aquellas que presentaban situaciones de bajo riesgo previo en términos de edad y de TN normal.

El porcentaje de 27,77 reducido del 75,36 del SB 2º T, nos indica que una gran parte de los SB 2º T de riesgo elevado se han normalizado con el screening secuencial, quedándose muy similar la cifra a la de los cariotipos realizados por la TN. Por ello, observamos que realizando screening secuencial obtenemos beneficios si comparamos los cariotipos que hubiéramos realizado si hubiéramos tenido en cuenta sólo el SB 2º T, y no hubiéramos realizado el screening secuencial. Sin embargo, las cromosomopatías que se han realizado TN han sido patológicas, por lo que estos fetos afectados no se han realizado el screening del 2º T, ya que estamos realizando un screening secuencial, y cada vez que calculamos un riesgo informamos a la paciente, y puede decidir sobre si se cariotipa o no. En nuestro estudio no hemos obtenido beneficio por realizar el SB 2º T, por lo que en nuestra muestra hemos cumplido nuestro objetivo con la realización de la TN. El realizar el SB 2º T nos ha supuesto un coste económico adicional, que incluye medios técnicos y humanos, con la consiguiente sobrecarga de las consultas de Obstetricia, ya que el realizar el SB 2º T conlleva citar a la paciente una vez más, y la sobrecarga de la consulta de Ecografía para realizar las técnicas invasivas. Todo ello en un Servicio

que sufre de una importante demanda asistencial para los recursos que dispone. Tras estar realizando el S 1º T mediante la TN, el SB 2º T, y el secuencial, sin saber realmente cuáles íban a ser los beneficios, podemos afirmar que en nuestro medio no nos compensa realizar el SB 2º T ni el secuencial.

Aunque tratamos de estudiar las diferentes técnicas de screening desde la perspectiva de su sensibilidad en base a los FP (que se relacionan directamente con la tasa de técnicas invasivas), conviene citar los costes aproximados de cada test, ya que es difícil estimar con precisión las diferentes técnicas entre diferentes hospitales, y los diferentes costes en relación al personal y medios técnicos.

Se estima, aproximadamente, en dólares, los siguientes costes, detallados en la siguiente tabla (n° 75):

Técnica de screening	Coste estimado
Triple screening	59
Cuadruple screening	76
Screening combinado 1° T (TN + SB)	130
Screening integrado	206
Screening secuencial	
S 1° T positivo	130
S 1° T negativo (+ cuadruple screening)	206
Amniocentesis	191
Biopsia corial	235
Consejo prenatal	60
Cariotipo	384
Ecografía genética	228
Legrado	375
Finalización en el 2° T (medicación y coste hospitalario)	2000
Coste de mantenimiento de T 21 a lo largo de su vida.	677.692

Tabla n° 75 (Biggio et al., 2004). Costes de diferentes técnicas de screening de cromosopatías en dólares.

Como se puede observar, el coste de la finalización en el 2° T es mayor que el 1° T, ya que en éste último podría ser suficiente con tratamiento médico, y precisar o no legrado o aspirado, y sin embargo en el 2° T precisaría de inducción médica del parto hospitalaria, con superiores costes técnicos y humanos. La

finalización del embarazo en el 2º T tiene más desventajas que en el 1º T, pues, además de ser mayores los costes, lo son los riesgos desde el punto de vista médico, y el impacto psicológico materno va a ser más importante.

La información previa al resultado que se da a la paciente es la misma. El consejo prenatal se refiere a la información adicional que requerirá la paciente en caso de que el screening haya sido positivo.

En el hipotético caso de que no se realizara screening alguno, estimado en un millón de mujeres, nacerían 971 T 21, con un coste de 662 millones de dólares. Esta estrategia es más cara que cualquier tipo de screening, por lo que es evidente que es preciso realizar pruebas de detección cromosómica (Biggio et al., 2004).

3.2. INFLUENCIA DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO SOBRE EL RIESGO A PRIORI (ETARIO)

En grupos de riesgo etario ($\geq 1/270$) al practicar TN el riesgo desaparece en 113 de 161 casos, lo que supone 70,19% (IC 95% 62,72 a 76,72), es decir, lo disminuye significativamente de 100% de riesgo. En el mismo grupo sólo a 16 pacientes se realizó SB 2º T, de los que en 9 casos se disminuyó el riesgo por bajo de 1/270, lo que corresponde a 56,25% (IC 95% 33,18 a 76,9).

No son diferentes entre sí los porcentajes de disminución de riesgo entre TN y SB 2º T en pacientes añosas, lo que indica que en nuestra muestra, con un estudio secuencial no podemos establecer qué prueba disminuye más (normaliza) el riesgo en la población de edad elevada.

4. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LAS TÉCNICAS DE CRIBADO PARA LAS ANOMALÍAS DEL CARIOTIPO

Sensibilidad para la estimación del riesgo de cromosomopatías mediante la edad materna

Las cromosomopatías constituyen la causa más importante de retraso mental, morbilidad a largo plazo y mortalidad infantil. Considerando su prevalencia (1/700 a 1/800 nacidos vivos) y la importante morbilidad asociada, la Tr 21 es la más importante en el ser humano. En nuestro estudio hemos obtenido una prevalencia de 1/659 nacimientos, cifra aproximada a la literatura (puede ser algo mayor ya que al ser un hospital público las pacientes pueden ser remitidas ante la existencia de alguna anomalía, pero en este caso la población suele seguir el control en nuestro hospital y en muchos casos sincrónicamente con su ginecólogo privado, por lo que la cifra debe aproximarse a nuestra realidad).

El riesgo de Tr 21 (y otras Tr autosómicas) se incrementa con la edad materna avanzada. La utilización de la edad materna avanzada como principal criterio para seleccionar las gestaciones con mayor riesgo de aneuploidía se instauró en los años 70, coincidiendo con la difusión inicial de la amniocentesis genética como método de diagnóstico citogenético. Este criterio se aplicó con razonamientos de riesgo-beneficio, debido a que esta prueba invasiva conllevaba un riesgo de pérdida fetal cercano al 1%, que coincidía

aproximadamente con el riesgo de Tr 21 en este grupo de edad. Este método de cribado ha mostrado índices de detección entre 20 y 30% en función de la distribución de la edad materna en la población estudiada, asumiendo una tasa de FP del 5% (Nicolaidis et al., 1994 b). Ello permitía detectar, por tanto, sólo entre un tercio y una cuarta parte de los fetos afectados, y se seleccionaron para amniocentesis el 5% de las gestaciones en poblaciones de gestantes en las que la proporción con edad de 35 años o más se situaba alrededor del 6-7%. En los últimos años, sin embargo, la pirámide poblacional se ha modificado drásticamente, pues la proporción de gestantes de edad avanzada ha mostrado un incremento considerable, de modo particular en poblaciones urbanas. Así, en estimaciones de año 2001, este porcentaje puede llegar hasta el 21-26% (Fortuny et al., 2004), situándose en la actualidad por encima del 20% en la Comunidad Valenciana.

Desde 1968 se ha considerado el punto de corte como existencia de riesgo en 35 años. Según Biggio et al., esta estrategia excluye aproximadamente alrededor del 85% de gestantes más jóvenes, entre las que se encuentran la mayoría de las aneuploidías (Biggio et al., 2004).

Además se debe considerar que el riesgo al nacimiento para la Tr 21 es un 33% inferior que a las 15-20 semanas y un 53% inferior que a las 9-14 semanas. Además, también afecta a las demás cromosomopatías, siendo que para la Tr 18 y 13 disminuye de un 30% de la 9 a 14 semanas, a un 20% de la 15 a 20 semanas, y un 12% al nacimiento (Snijders et al., 1994 a).

La edad materna muestra en nuestro estudio una sensibilidad del 28,6% para la Tr 21 y del 33,3% para la Tr 21 y 18 conjuntas, lo que es concordante con la literatura, que muestra una S del 30% (Snijders et al., 1998; Brinda et al., 2002). Por lo tanto, no es válido como factor de riesgo aislado para el screening de Tr 21 y/o 18.

En nuestro estudio, la proporción de gestantes con edad materna avanzada (considerada a partir de 35 años), es del 38,41 %, pero esta cifra no corresponde a la población general, ya que incluye las pacientes cariotipadas, por lo que se encuentra incrementada.

Así pues, la edad materna como marcador aislado es inefectiva, ya que la mayoría de Tr 21 provienen de gestantes jóvenes. Así, si se practicara un estudio citogenético a las pacientes a partir de 35 años de edad (considerando 5-12%, que actualmente es superior), diagnosticaríamos del 20-30% de T 21, en tanto que por debajo tendríamos del 70-80%. Esta situación plantea la necesidad de otros marcadores que detecten el riesgo en edades más precoces. Las políticas de cribado actuales combinan diferentes marcadores con el riesgo de la edad materna (Perales et al., 2000).

En la actualidad, existe abundante evidencia acumulada para afirmar que el uso de la edad materna como criterio único de selección de gestantes, es totalmente inadecuado. Una de las conclusiones adoptadas en el reciente congreso del grupo internacional para el cribado de la Tr 21 cita que "el uso aislado de la edad materna para valoración del riesgo de síndrome de Down debe ser abandonado" (IDSSG, 2004).

Sensibilidad de la translucencia nucal como screening universal de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación

Aunque la reproducibilidad de los marcadores séricos es alta, es incierta la de la medida de la TN, siendo uno de los motivos por los que ha surgido el debate sobre qué tipo de screening es el de elección, 1º o 2º T.

En el 1º T la Tr 21 se asocia a valores aumentados de TN valorada mediante ecografía, elevadas concentraciones de β -hCG libre y bajas de PAPP-A; éstos últimos son marcadores séricos maternos y constituyen el SB 1º T. La TN se utiliza sólo o combinada con estos dos marcadores séricos (test combinado).

Existen varias formas de valorar la TN (Audibert et al., 2001):

-fijando el punto de corte a partir de 3 mm. Este método es sencillo si no es posible realizar cálculos matemáticos o de software (Nicolaidis et al., 1992 a; Pandya et al., 1994).

-valorar la TN en relación con la LCN, ya que la TN se incrementa con el aumento de la LCN. Es posible realizarlo mediante un cálculo matemático o con el software de la Fetal Medicine Foundation.

La TN sólo puede detectar alrededor del 80% de las Tr 21 (Snijders et al., 1998; Brinda et al., 2002), y del 75% para otras cromosomopatías (Brizot et al., 2001).

Gasiorek-Wiens et al., obtiene hasta 87% de detección para todas las cromosomopatías (Gasiorek-Wiens et al., 2001). La cifra obtenida en nuestro estudio es del 66,7% de detección para la Tr 21, con una especificidad del 74,6%, y para la Tr 21 + 18 del 62,5% y 74,6%, respectivamente, en las pacientes cariotipadas. Al analizar toda la muestra (cariotipadas o no), observamos la misma S tanto para la detección de Tr 21 como de Tr 18 + 21. Nuestra tasa de técnicas invasivas aproximada es del 13,3%, elevada, pero no es aplicable al screening mediante la TN, ya que al haberse incorporado recientemente se han seguido diversos criterios para indicar técnicas invasivas. Por ello, al percibir las numerosas indicaciones de amniocentesis nos preguntamos acerca de la utilidad del screening.

El SB 1º T, es decir la determinación de la PAPP-A y la β -hCG pueden detectar el 60% de Tr 21 para una tasa de FP del 5%, es decir, tasas de detección al menos tan elevadas como el SB 2º T (AFP + hCG con o sin uE3) (Krantz et al., 1996; Canick et al., 1999).

Es de gran importancia obtener un asesoramiento y diagnóstico lo más fiable y temprano posible durante el embarazo, por ello ha surgido una nueva estrategia basada la combinación de la TN y el SB 1º T. Para una tasa de FP del 5% se obtienen sensibilidades del 78-91% (Orlandi et al., 1997; Wald y Hackshaw, 1997 b; Haddow et al., 1998; deGraaf et al., 1999; Spencer et al., 1999 a; Spencer et al., 2000 d; Wapner et al., 2003; Borrell et al., 2004). La sensibilidad es comparable al SB 2º T con los 4 marcadores (β -hCG, AFP, uE3 y estriol) (ACOG, 2004). Por ello, se presupone será el

método de elección en el screening prenatal del síndrome de Down.

Recientemente, la asociación al S 1º T con TN y marcadores bioquímicos de la valoración de la ausencia del hueso nasal, ha incrementado la tasa de detección de Tr 21 al 97% con una tasa de 5% de FP, y 90% para una tasa de FP del 0,5% (Cicero et al., 2003 b).

Respecto al uso del S 1º T en el Sistema Americano de Salud, aunque recientemente está introduciendo, hasta hace poco se consideraba más como investigación que como una oferta de cuidados estandarizada. Los trabajos más extensos son europeos, pero los resultados de los Institutos Nacionales de Salud han confirmado su viabilidad como screening.

Hasta ahora no se precisaba de la biopsia corial, por lo que la capacidad diagnóstica en el 1º T se encuentra de momento limitada en muchos centros, al no disponer de esta técnica.

Nuestro propósito es el de evaluar la incorporación de la TN en la atención obstétrica de nuestro hospital, desde su inicio. Hemos obtenido una buena tasa de detección, sin precisar aumentar el número de ecógrafos ni de personal, por lo que se ha podido introducir la técnica y con ello la biopsia corial, sin repercusiones negativas para el funcionamiento del servicio. Estos aspectos también han sido evaluados por Pandya et al, habiendo sido bien aceptada su incorporación (Pandya et al., 1995; Pajkrt et al., 1998 a).

Como inconveniente del S 1º T, la más elevada prevalencia de Tr 21 en el 1º T del embarazo eleva artificialmente la tasa de detección de las estrategias

de screening del 1º T. Acerca de los abortos espontáneos en la Tr 21, el 30-40% lo sufrirán entre la 12 semana y embarazo a término, y de éstos, un tercio lo harán entre la semana 12 y 16, es decir, entre el período de tiempo que transcurre entre el screening del 1º T y SB 2º T (Snijders et al., 1999). Por ello, en el 1º T podemos estar diagnosticando y actuando sobre gestaciones que espontáneamente se perderían. Las críticas en ese sentido indican que el mayor diagnóstico temprano se compensaría con la mortalidad intrauterina espontánea; además, a nivel mundial, se estima que al menos el 40% de la población inicia el control en un momento tardío para que pueda realizarse el screening temprano (Thilaganathan, 1999).

Sensibilidad del screening bioquímico del segundo trimestre para la estimación del riesgo de cromosomopatías

El screening de Tr 21 en el 2º T de la gestación, basado en las concentraciones de varios marcadores en suero y la edad maternas ha sido ampliamente utilizado desde la década pasada. Egan et al. propusieron que en vista del incremento de embarazos de forma progresiva en edad avanzada, sería más efectivo realizar SB 2º T para reducir el número de amniocentesis y de pérdidas fetales, que ofrecer amniocentesis de entrada a toda paciente a partir de 35 años, tal y como se propuso inicialmente en 1978 (Egan et al., 2000). La Tr 21 se asocia a bajas concentraciones séricas de AFP y uE3, y elevadas de hCG e inhibina. La valoración de los tres

primeros asociados a la edad constituye el triple test, y la de los cuatro con la edad, el cuádruple test.

La AFP + β -hCG obtiene una S del 57-59% (Lam et al., 1998; Cuckle et al., 2000). La combinación de AFP, hCG y uE3 con la edad materna detecta del 55 al 66% de las Tr 21 en el 2º T, con una tasa de FP del 5%. La adición de la inhibina A mejora la detección al 70-75% para una tasa de FP similar. Si se realiza junto a la ecografía, la S se incrementa y la tasa de FP disminuye, mejorando la S del screening sin inhibina A al 70% con una tasa de FP del 7,5% (Cusick et al., 2003).

Una revisión de 7 años de screening con AFP y β -hCG realizada por Spencer obtiene un 75% de S para 5,1% de FP (Spencer et al., 1999 b).

En nuestro estudio no es posible valorar la capacidad diagnóstica de Tr 21 del SB 2º T. Un caso de cromosoma adicional fue diagnosticado por SB 2º T de riesgo elevado.

Ya comentamos que nuestro protocolo secuencial, los pacientes detectados a riesgo anteriormente (edad avanzada, TN elevada, malformaciones) optaban por la prueba invasiva no llegando al cribado bioquímico del 2º T.

La adición al SB 2º T de la biometría en la ecografía del 2º T (pliegue nucal, longitud de fémur y húmero) obtiene tasas de detección que superan al S 1º T y al integrado del 1º T y 2º T (SB + TN), con 93% frente a 94% para el integrado (5% FP) (Benn et al., 2002). Además, en esta ecografía se valoran el resto de marcadores de cromosopatía. Un caso de Tr 18 se diagnosticó por la presencia de quistes de plexos coroideos en la ecografía del 2º T.

Consideraciones previas a la realización del SB 2º T:

El screening del 2º T es menos eficaz cuando se data la gestación en base a la F.U.R.; la S disminuye y la tasa de FP se incrementa, lo que conlleva mayor tasa de técnicas invasivas y menor detección de Tr 21 (8 frente a 10,6 casos con 0% de ecografía 1º T y 100% respectivamente) (Cusick et al., 2003). Por tanto, es imprescindible la valoración ecográfica de la gestación, previa a la determinación de los marcadores bioquímicos, para confirmar o corregir las semanas de gestación. Aproximadamente un 15% de las gestantes presentan una discordancia de una o más semanas en el tiempo de amenorrea, calculado por la F.U.R., y el ecográfico.

El momento de realización óptimo del SB 2º T se determinaba en cada paciente mediante la estimación de la edad gestacional tras la realización de la ecografía del 1º T. En caso de discrepancia se utilizó la estimación ecográfica.

- Los valores absolutos de la AFP y hCG obtenidos en el laboratorio precisan una corrección por el peso de la paciente, raza, tabaquismo, diabetes insulino dependiente y gemelaridad.

El peso tiene un efecto dilucional, un incremento del mismo de 60 a 80 Kg harían disminuir los valores séricos maternos de AFP, uE3 y hCG de un 15 a un 20%. Respecto al origen étnico, las mujeres negras tienen valores de AFP un 10% superiores, y también elevada la hCG, y no para el uE3; la raza amarilla presenta una disminución de un 5% de AFP y podría estar algo más

elevada la β -hCG (Spencer et al., 2000 c) . La diabetes materna insulino dependiente tiene valores disminuidos la AFP, no variando prácticamente la hCG. En la gestación gemelar la AFP se duplica prácticamente, estando también elevada la hCG, así como el uE3 cuyos niveles son 1,7 veces el esperado en gestaciones únicas; aún teniendo estos datos en cuenta, la S del SB 2º T es de un 45% para una tasa de FP del 5%, por lo que para alcanzar una S aceptable precisa una tasa de técnicas invasivas muy elevada, con el incremento adicional de riesgo en el 2º T, que también lo es en el caso de finalización selectiva del embarazo; además, un screening positivo en la gestación múltiple no indica qué feto puede ser el afectado (lo que sí podría orientarnos la TN). En el tabaquismo, los niveles de β -hCG decrecen en un 11-14% y los de AFP aumentan de un 3-8% (Spencer, 1999 d). Respecto al sexo, la Tr 21 es más frecuente en varones, en gestaciones normales las madres portadoras de fetos varones tendrían valores de AFP mayores y hCG menores que las portadoras de mujeres, ésto a nivel de triple marcador se traduce en una mayor cantidad de FP entre las pacientes portadoras de mujeres. En pacientes sometidas a fertilización el valor de la mediana de la β -hCG está elevado un 9%, la hCG un 14%, el uE3 un 6% menor, y sin cambios la AFP y la inhibina A. En estas pacientes se podría sobreestimar el riesgo (Wald et al., 1997 b; Perales et al., 2000). El Hospital recientemente ha incorporado la realización de inducciones de la ovulación para técnicas de reproducción asistida. En estas pacientes, que suponen un 2,2% de los embarazos, hemos optado por la realización del screening mediante

la TN, ya que es el que se viene realizando preferentemente y puede considerarse más fiable en las mismas (Maymon y Shulman, 2002).

- Algunos autores incluyen como marcadores de cromosomopatía, principalmente Tr 18, valores muy bajos de ambos marcadores; así, para la AFP un valor inferior a 0,4 MoM y para la hCG una cifra menor de 0,2 MoM.

- Ya que los diferentes marcadores varían su concentración sérica en función de la semana de gestación, es importante elaborar valores de referencia para los diferentes marcadores en función de la misma, en función de la variabilidad individual de cada uno.

Se pueden establecer gráficas de normalidad para cada parámetro bioquímico, para cada técnica, para cada laboratorio y para su población. Para ello es necesario disponer de un mínimo de 100 determinaciones para cada semana de gestación entre la semana 14 y 18. De este modo es posible expresar los parámetros bioquímicos en MoM, que serán utilizados, junto con la edad, para el cálculo del riesgo.

- El riesgo de síndrome de Down se obtiene mediante una aplicación informática que calcula el riesgo combinado (verosimilitud) en la fecha probable del parto o en el momento de la determinación analítica, para la edad de la paciente y los MoM de los marcadores bioquímicos. Las aplicaciones informáticas para el cálculo de riesgo de la Tr 21 utilizan un conjunto de variables obtenidas a partir del análisis estadístico

de una población afecta y no afecta de síndrome de Down. Es de suma importancia que estas variables sean las adecuadas para cada técnica analítica. En el momento actual existen publicadas variables poblacionales para la AFP, hCG intacta y uE3, por N.J. Wald y cols. (1992) y para la AFP, fracción beta libre de la hCG y uE3 por K. Spencer y cols. (1992).

- Este cálculo nos da como resultado una fracción (probabilidad) que indica el riesgo teórico de la gestante de ser portadora de un feto afecto de síndrome de Down. El nivel de corte elegido para la indicación de una técnica invasiva para la determinación del cariotipo fetal, varía según diversos autores entre 1/270 y 1/350, dependiendo de si consideramos el riesgo equivalente de una gestante de 35 años de edad en el momento de la determinación analítica (1/270) o bien en el momento del parto (1/350). El riesgo que hemos utilizado ha sido el primero de ellos.

- Existe un límite mínimo y máximo para las semanas de gestación y cada marcador, ya que los diferentes marcadores son útiles en unas semanas, y sus asociaciones deben corresponder a las semanas comunes en las que son efectivos. Así el PAPP-A es un buen marcador entre las semanas 9 y 13, la alfafetoproteína entre la 13 y 20, y la fracción libre de la β -hCG entre la 9 y a 20.

- Cumpliendo todos estos requisitos podremos obtener, con los marcadores bioquímicos y para el síndrome de Down, una capacidad de detección del 60-70% con una

tasa de FP del 5-6% en gestantes menores de 35 años, y del 8-10% si incluimos a todas las gestantes de cualquier edad, pudiendo variar estos porcentajes ligeramente según la distribución de edad de la población estudiada.

Utilización de TN frente a SB 2º T:

Dado que los dos métodos han mostrado su eficacia, y aunque la tasa de detección de ambos fuera similar, si sólo se hubiera de realizar una prueba de screening:

* El ecográfico aporta mayor información: viabilidad fetal, datar gestación, diagnóstico y determinación de la corionicidad de la gestación múltiple, y estudio de anomalías morfológicas severas (Economides et al., 1998 a; Neilson, 2004). Además, se realiza en un período más temprano del embarazo (al realizar el screening secuencial podemos posponer la decisión acerca de técnica invasiva e I.V.E., de ahí la importancia de los marcadores bioquímicos del 1º T). El estudio morfológico se complementa con la medición de la TN en el screening de cromosomopatías (Economides et al., 1998 b).

* Sin embargo, la ecografía requiere una adecuada formación.

* Ambos métodos requieren control de calidad, que es más objetivable en el método biológico que en el ecográfico.

* En cualquier caso la realización del SB 2º T precisa de una ecografía del 1º T para comprobar que la gestación se ha datado correctamente, porque si no estamos

incrementando los costes, las amniocentesis y disminuyendo la detección de Tr 21, por lo que esta ecografía se puede realizar en el tercer mes de la gestación, y simultáneamente valorar la TN.

* La sensibilidad para la detección de otras cromosomopatías aparte de las Tr 21 parece ser mayor con el screening del 1º T (TN y SB) que con el SB 2º T. Aunque la S de este último para la Tr 18 es del 60-70%, para la Tr 13, monosomía XO y triploidía es desconocida (podría ser del 20%) (Krantz et al., 2000).

La mayor sensibilidad del 1º T para otras cromosomopatías podría suponer un beneficio adicional al screening.

* La AFP permite detectar incremento de riesgo de DTN (aunque con los ecógrafos actuales estas anomalías se diagnostican por ecografía), defectos de pared adominal y otras anomalías congénitas. Añadir su determinación al S 1º T supondría un coste adicional, pero aún así sería más coste-efectivo que realizando sólo SB 2º T. Es preferible la AFP en el 2º T al 1º T para el estudio de los DTN (Aitken et al., 1993). La ecografía para estudio morfológico de alta resolución se realizaría en cualquier caso, con o sin elevación de AFP, aunque podría adelantarse o realizarse una adicional en la semana 16 en caso de encontrarse aumentada. Sin embargo, la ecografía del 1º T puede detectar anomalías entre las que también se incluyen los DTN y anomalías de la pared abdominal, y es más, aunque no exista cromosomopatía, la TN también puede indicar incremento de riesgo para otras anomalías y síndromes genéticos. Entre estas anomalías se

encuentran algunas que no se diagnosticarían a lo largo del embarazo. Merece la pena destacar las cardiopatías, ya que se ha encontrado que la valoración de la TN es un método útil para el screening de las anomalías congénitas del corazón y grandes vasos, por lo que puede ayudar al diagnóstico prenatal y posibilitar las I.V.E. en los casos seleccionados, con el consiguiente ahorro económico (Hyett et al., 1997; Hafner et al., 1998; Hippala et al., 2001; Cusick et al., 2003). Esta selección no la podemos realizar con el SB 2º T. En nuestros resultados no hemos obtenido relación entre la TN y las cardiopatías ni tampoco con las anomalías fetales, y lo mismo ha ocurrido con el SB 2º T.

* Otros beneficios derivados del screening en el 1º T frente al 2º:

- Cuando se realiza screening en el 1º T, la paciente puede decidir sobre más técnicas a realizar, de screening o invasivas (biopsia corial o amniocentesis), del 1º o 2º T.

- La paciente puede obtener inmediatamente o en pocos minutos el resultado, y por tanto ser asesorada.

- También es importante considerar la tasa de técnicas invasivas que se derivan del screening del 1º T y SB 2º T, por sus repercusiones a nivel económico y de labor asistencial, y de pérdidas fetales. Con los marcadores bioquímicos del 1º T se detectaría 1 caso de Tr 21 por cada 26 amniocentesis realizadas, y con el SB 2º T, 1 de cada 57 (Cusick et al., 2003). Incluso la TN aplicada a la población añosa (a partir de 35 años) se ha observado que reduce en ella la tasa de técnicas invasivas. En

aquellas pacientes añosas que de entrada no están seguras acerca del deseo o no de técnica invasiva, un buen resultado en la TN puede inclinarlas hacia la no realización de la misma, o bien SB 2º T (Chasen et al., 2004).

- En caso de que la paciente desee I.V.E., o bien se produzca la pérdida de un feto sano como consecuencia de la técnica invasiva, en el 1º T va a tener mayor privacidad, en un momento en el que aún no es aparente el estado gestante. Como consecuencia, el impacto emocional va a ser menor con el diagnóstico temprano, y aunque no se pueda evaluar desde la perspectiva económica tiene mucha importancia desde el punto de vista individual.

El screening del 1º T ha demostrado tener, al menos, si no mejor, igual eficacia que el SB 2º T (Orlando et al., 1997; Krantz et al., 2000; Spencer et al., 2000; Cusick et al., 2003; Wapner et al., 2003; ACOG 2004) y con menores costes. El SB 2º T realizado tras el screening ecográfico del 1º T según Comas et al., no mejora la detección, repercutiendo únicamente en los FP, por lo que a la luz de la información actual podría cuestionarse su aplicación clínica (Comas et al., 2001). Sin embargo otros autores sí encuentran aumento de la S, pero al aumentar los FP recomiendan la combinación de ambos test (TN + B 2º T) (Audibert et a., 2001). La TN incluso aislada, sin los marcadores bioquímicos del 1º T, es más efectiva y con mejor coste-efectividad que el SB 2º T (Caughey et al., 2002). Estas ventajas, además de ser más precoz y los beneficios maternos, merece considerar como el screening fetal universal el del 1º T (Michailidis et al., 2001 b). Además, la incorporación del

cribado bioquímico al 1º T mediante la PAPP-A y β -hCG a la TN, se muestra como método de elección en el futuro inmediato, con lo que el cribado del 2º T probablemente permanezca sólo para los casos en que la primera consulta prenatal se realice más allá del 1º T (Fortuny et al., 2004). Por tanto, a la luz de los conocimientos actuales es evidente la implantación del S 1º T mediante la TN, y parece ser que la única cuestión a dilucidar estriba sobre el coste-efectividad del SB 1º T (Ville, 2001).

Sensibilidad de tests combinados y screening secuencial e integrado.

Ya se ha comentado que el screening de cromosomopatías comenzó con la edad materna. Posteriormente se introdujo el SB 2º T y ecográfico, y más recientemente se han desarrollado los programas de screening del 1º T. En Estados Unidos se realiza de forma estandarizada el SB 2º T, mientras que en Reino Unido y otros lugares de Europa se ha incorporado el screening ecográfico y serológico del 1º T. Aunque es evidente que todos los métodos han superado al screening mediante la edad materna aislada, existen controversias sobre la eficacia y coste-efectividad de los mismos.

Durante la década pasada se han estudiado diversos métodos alternativos para el screening de la Tr 21. El SB 2º T combina varios marcadores (hCG, AFP, uE3, inhibina) habitualmente de la 14-18 semanas de embarazo, mientras que el screening ecográfico del 1º T basado en la TN se realiza de la 10-11 a la 14 semana.

La tasa de detección del SB 2° T varía del 40 al 70% para una tasa de FP del 5%, dependiendo de los marcadores analizados. La S de la TN varía del 30 al 85% (Nicolaidis et al., 1992 a; Nicolaidis et al 1994 b; Taipale et al., 1997). Sin embargo, los estudios que analizan ambos métodos sugieren que la aplicación de la TN reduce el VPP del SB 2° T (Kadir y Economides, 1997; Thilaganathan et al., 1997). Además, parece ser que se incrementa la tasa de FP. Por ello, debe reevaluarse el cálculo del riesgo cuando se aplican ambos test en la población de bajo riesgo.

Con los actuales tipos de screening, el 5 % o más de las pacientes se realizan técnica invasiva, y con ello se detecta del 60 al 80% de las Tr 21. La mayoría de las pacientes con screening positivo tienen cariotipos normales. Sin embargo, los FP causan una considerable ansiedad, y además, en alrededor del 0,9% de las amniocentesis del 2° T y 1,4% de las biopsias coriales del 1° T se producen abortos. Se obtendría un gran beneficio si se dispusiera de un test de screening con la tasa de detección de los actuales, pero con una marcada disminución de los FP, para reducir así la necesidad de procedimientos diagnósticos invasivos. Por ello, evaluamos en el presente trabajo el screening del 1° T mediante la valoración de la TN y los tradicionalmente utilizados marcadores séricos del 2° T, por separado, y además los asociamos para dar un único riesgo (screening secuencial).

Existen variadas y diferentes estrategias de screening, bien utilizando los test tradicionalmente utilizados en el 2° T, bien los del 1° T, o bien diferentes combinacio-

nes entre los diferentes tipos de screening. Entre las mismas se encuentran:

- screening sérico del 2º T: combinación de la edad materna con la determinación en suero materno de AFP, hCG, y/o estriol y/o inhibina, habitualmente.

- screening ecográfico del 1º T mediante la valoración de la TN.

- screening sérico del 1º T mediante la determinación de hCG y PAPP-A. Este se combina generalmente con la TN.

- Combinación del screening mediante la valoración de la TN y/o marcadores bioquímicos del 1º T, asociado a los marcadores séricos del 2º T. Existen dos modalidades en su asociación:

 - Screening integrado: se da un único riesgo resultante de la asociación de todas las pruebas, por lo que el resultado no se obtiene hasta el 2º T.

 - Screening secuencial: se ofrece el resultado del riesgo obtenido tras la prueba del 1º T, lo antes posible, y se ofrece técnica invasiva si el riesgo se considera positivo. Posteriormente se ofrece un nuevo cálculo de riesgo tras la realización del SB 2º T, y también se ofrece diagnóstico prenatal si el riesgo se considera elevado.

- Combinación del SB 2º T y valoración ecográfica del riesgo de cromosopatía (ecografía genética).

El uso secuencial del screening mediante la TN y el SB 2º T permite una elevada tasa de detección de Tr 21, sin embargo, el mejor modo de utilizarlos sería combinándolos mediante un algoritmo basado en la edad materna, TN (en relación con la LCN) y marcadores

bioquímicos. Estudios prospectivos obtienen para una tasa de FP del 5% una tasa de detección de Tr 21 del 85-90%, similar a la del screening combinado del 1º T (Nicolaidis, 2004).

En la siguiente figura (nº 13) se muestra la comparación entre los resultados del SB 2º T por un lado, SB 1º T combinado con TN por otro lado, y el screening integrando los resultados de los dos trimestres. Se analiza la tasa de detección y de FP (Wald et al., 1999).

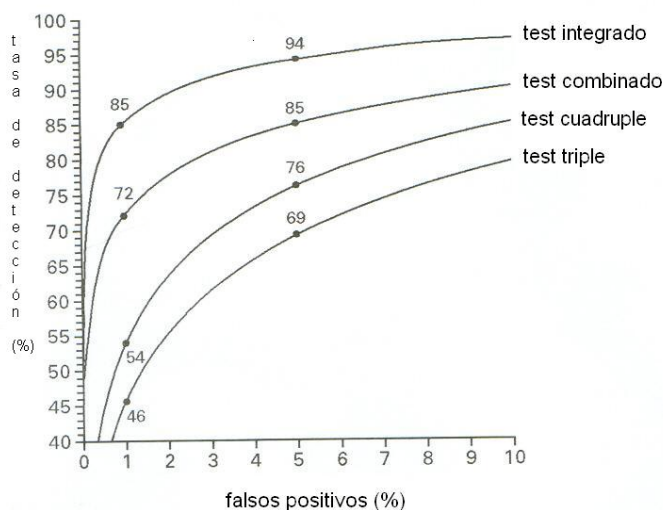


Figura nº 13 (Wald et al, 1999). Tasas de detección de T 21 y FP en %.
 Triple test: AFP, uE3 y hCG en el 2º T.
 Cuádruple test: AFP, uE3, hCG e inhibina-A en el 2º T.
 Test combinado del 1º T: PAPP-A, β-hCG libre y TN.
 Test integrado: PAPP-A y TN en el 1º T y AFP, uE3, hCG e inhibina-A en el 2º T.

Para un 5% de FP, la tasa de detección del test integrado fue del 94%, mayor que la del test del 2º T más completo, el cuádruple, con un 76%, y también mayor que la del test combinado del 1º T con un 85%.

Para un 1% de FP la tasa de detección del test integrado fue del 85%, mientras que para el cuádruple del 2º T 54% y el combinado del 1º T 72%.

El test integrado detecta, para un 1% de FP, al menos tantas gestaciones afectas que el 1º T o el 2º T, para un 5% de FP. Es decir, con el test integrado obtenemos elevadas tasas de detección con pocos FP.

Si se elimina del screening la TN (muchos centros no la realizan) y la inhibina A (muchos centros no la determinan), el screening integrado continúa superando a los demás.

Si en lugar de tomar como punto de referencia los FP, lo hacemos con la tasa de detección, y la fijamos en un 80%, y comparamos el porcentaje de técnicas invasivas que resultan de cada test, es decir el porcentaje de gestaciones afectas y no afectas que van a ser sometidas a prueba invasiva, Wald y cols. obtienen los siguientes resultados (figura nº 14):

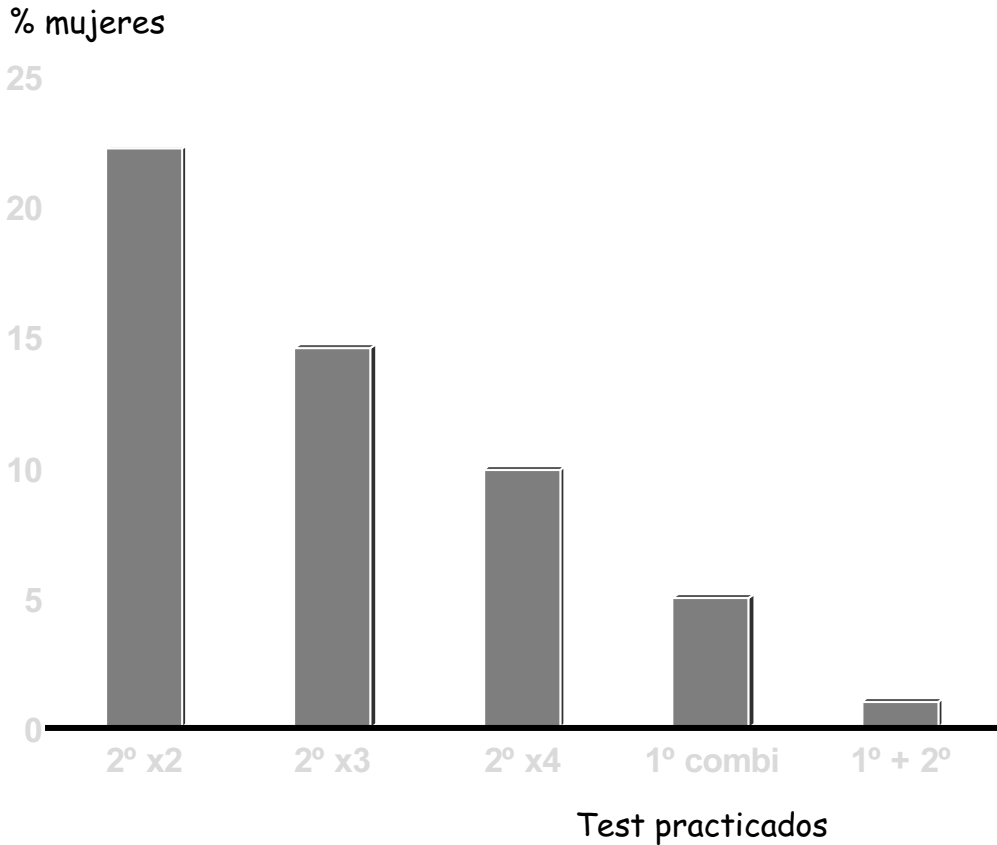


Figura n° 14 (Wald et al., 1999) Porcentaje de mujeres que necesitarían técnica invasiva con S del 80%.

Como se puede observar, existe una disminución del porcentaje de técnicas invasivas del 22% al 1% con el SB 2º T con dos marcadores, y el test integrado, respectivamente.

En nuestra casuística la aplicación teórica sobre la totalidad de la población nos da un 4,11% de técnicas invasivas, lo que se encuentra en la línea de lo apuntado por Wald.

De gran importancia resulta el análisis del número de pérdidas fetales que se van a producir como

consecuencia de las técnicas invasivas indicadas tras la realización de cada tipo de prueba, especificadas en la siguiente tabla (nº 76):

Test de screening	Punto de corte (para 85% sensibilidad)	FP %	Odds para s. Down si test positivo	Pérdida de fetos sanos por las técnicas invasivas (cada 100.000 gestantes)
<u>1º y 2º T</u>				
Test integrado				
Completo	1 en 120	0,9	1:9	8
Sin TN	1 en 190	1,5	1:13	13
Sin inhibina-A	1 en 410	5,2	1:47	47
Sin ambas	1 en 560	7,7	1:70	69
<u>1º T</u>				
Test combinado	1 en 540	4,9	1:45	66
<u>2º T</u>				
Test cuádruple	1 en 630	9,8	1:88	88
Triple test	1 en 830	14,5	1:131	130
Doble test	1 en 1040	22,1	1:200	199

Tabla nº 76 (Wald et al., 1999). Odds para Tr 21 si test positivo y pérdida de fetos sanos por las técnicas invasivas. **Odds: proporción entre el número de afectos y el número de no afectos.

Biggio et al., al analizar varios tipos de screening, muestra resultados similares en cuanto a que la estrategia más segura es el screening integrado, pero sin embargo obtiene la mayor tasa de pérdidas fetales con el screening secuencial. La incorporación de la ecografía genética tras el SB 2º T positivo, disminuye de forma considerable las pérdidas fetales al disminuir las amniocentesis realizadas. Incluso igualando el porcentaje de pérdidas fetales entre la biopsia corial y la amniocentesis, el porcentaje de pérdidas de fetos euploides sería con el screening secuencial, el doble que con el SB 2º T (triple o cuádruple) y el 1º T (combinado TN y SB 1º T), y 10 veces mayor que con el integrado (Biggio et al., 2004).

Merece la pena comentar que la reducción de la tasa de FP con el test integrado es mayor cuando tenemos pacientes de mayor edad. Por encima o igual a 35 años, el test integrado obtiene 3,3% de FP, y triple test 19% (con punto de corte 1/250), con una mejoría de la S del 92% y 88%, respectivamente; la tasa de pérdidas fetales de cada 100.000 mujeres sería de 30 y 171, respectivamente (Wald et al., 1999).

El screening prenatal de la Tr 21 clásicamente se ha venido realizando en suero materno, de la 14 a la 22 semana de gestación. Dependiendo de los marcadores utilizados, este método alcanza una S del 59 al 76%, para una tasa de FP del 5%. El test integrado puede alcanzar una elevada y similar tasa de detección pero con menor tasa de FP (0,9%), por lo que los procedimientos invasivos se reducen en 4 puntos.

La asociación de varios tipos de screening del 1º T y 2º T reduce la tasa de amniocentesis, por ejemplo, para una S del 85% el screening con β -hCG, AFP y uE3 reduciría las técnicas invasivas en 13,6 de cada 100 mujeres (tasa de FP de 14,5 frente a 0,9%), además de reducir a un quinto los FP (0,9 frente al 5%) (tabla nº 76: pérdidas fetales). El punto de corte necesario para dicha S con el SB con β -hCG y AFP precisa ponerse en 1/1040, con una tasa de FP del 22% y una odds de Down/test positivo de 1/200, por ello no es posible bajar la necesidad de técnicas invasivas (es decir, FP) subiendo la S, ya que estos datos no son viables para la práctica clínica.

Los estudios de coste-efectividad incluyen todos los costes que se relacionan con el screening, es decir, el de cada técnica y el de mantenimiento médico o no de las Tr 21 a lo largo de su vida. Respecto a estos estudios de coste-efectividad, Biggio et al. analizan en una población hipotética menor de 35 años diferentes estrategias de screening del 1º y 2º T (triple y cuadruple screening, 1º T con β -hCG y PAPP-A, integrado y secuencial) y compara la tasa de detección y los costes económicos (incluyendo el del screening y coste de vida de Tr 21). Obtiene que el screening secuencial tiene los mejores resultados, puesto que es el menos costoso y además es el que detecta más Tr 21 (Biggio et al., 2004), mientras que el que menos detecta es el triple screening. También obtienen mejores resultados las estrategias del 1º T que las que no permiten actuar hasta el 2º T, aunque si se tienen en cuenta los abortos espontáneos del 1º T (sobre un 25%

de Tr 21 entre la 10 y 15 semana), y se realiza la corrección (la tasa de detección se reduce por un factor de 0,25), obtienen resultados similares en cuanto a detección, el 1º T y el screening integrado, pero siendo menos costoso el primero de ellos (este último es el más caro). Es decir, al comparar estrategias de screening de 1º y 2º T, y aún combinándolos, obtenemos resultados que son comparables a los obtenidos en nuestra muestra, ya que expone como de elección primero frente a 2º T (menos caro y más efectivo), y de todos, el triple screening es el que peores resultados obtiene (a pesar de que el SB 2º T aparentemente sería la opción más económica).

Al comparar el coste-efectividad del S 1º T combinado frente al SB 2º T (AFP, β -hCG y uE3) en otra población hipotética, Cusick et al. obtuvieron una S y tasa de FP del 91% y 5 %, frente al 70% y 7,5%, respectivamente. El estudio de coste (coste de screening y coste de vida de Tr 21) fue 29,1% menor con el 1º T, por lo que el coste-efectividad de este screening del 1º T es mejor que el del universal SB 2º T (Cusick et al., 2003). En este estudio se incluyeron las pacientes de todas las edades. Es evidente que el coste de seguir realizando el SB 2º T sólo es menor, pero a costa del mayor número de nacimientos de Tr 21, lo que incrementa más los costes por otro lado. Además, debe tenerse en cuenta que, como se ha comentado antes, el no poder datar la gestación ecográficamente si no se realiza ecografía del 1º T incrementa los costes por realizar mayor tasa de técnicas invasivas por más FP y detectar menos Tr 21, que si se realiza determinación de la TN. La comparación de la realización de SB 2º T con ecografía

en el 1º T al 50% de la población frente a S 1º T con TN y bioquímica tiene costes similares, pero cuando se realiza al 100% de la población, los costes son mayores en el primer que en el segundo caso. Es decir, cuando se comparan SB 1º T + TN frente a SB 2º T, obtenemos ventajas económicas con la primera opción debido a la mayor S y menor tasa de FP, y reducción de las amniocentesis hasta en un 50%. Estos resultados son concordantes en varios estudios (Gilbert et al., 2001; Cusick et al., 2003).

El mejor resultado de coste-efectividad obtenido con el screening secuencial deriva de la reducción de nacimientos con Tr 21. Obviamente, al menos el 70% de las pacientes deben elegir I.V.E. cuando se da un diagnóstico de cromosomopatía, pues en caso contrario sería mejor el SB 2º T por su menor coste (Cusick et al., 2003; Biggio et al., 2004). El screening secuencial obtiene mayor detección de Tr 21 a expensas de sus elevados resultados positivos, y como consecuencia de técnicas invasivas, por lo que diagnostica muchas Tr 21. Como consecuencia, también incrementa considerablemente la pérdida de fetos sanos (ratio pérdida de feto euploide/Tr 21: 1,4). El número de pérdidas con el screening secuencial fue 3 veces superior al cuadruple screening y 13 veces al screening integrado.

Comentar respecto que la ecografía genética realizada tras el SB 2º T positivo, incrementa el VPP del SB 2º T. Es más segura, ya que disminuye considerablemente las amniocentesis, y como consecuencia la pérdida de fetos euploides, pero incrementa los costes del screening debido a que baja la tasa de detección.

Otros estudios analizan estrategias de screening, pero sin todas las combinaciones, por lo que es más difícil extrapolar los datos (Vintzileos et al., 2000; Gilbert et al., 2001).

* ¿Screening secuencial o el integrado?

Existe controversia sobre si comunicar el riesgo resultante de los test del 1º T y posteriormente del 2º T (screening secuencial), o esperar al 2º T para dar el resultado (screening integrado).

Una característica que diferencia el screening secuencial del integrado es que el primero permite el diagnóstico en el 1º T si el screening es positivo, lo que afecta a la prevalencia de las Tr 21 (no diagnosticados en el 1º T) en el 2º T. Sin embargo, la paciente recibe y debe asimilar información sobre diferentes riesgos que pueden causar confusión y ansiedad, en diferentes momentos del embarazo. Esta situación es de especial importancia ante riesgo elevado en el 1º T. Se ha observado que incluso en estas situaciones el screening integrado es capaz de reducir e invertir el riesgo negativizándolo (Biggio et al., 2004).

El screening integrado utiliza información de ambos trimestres del embarazo, lo que posiblemente lo haga más seguro que las pruebas realizadas en un momento puntual. Conlleva la realización de la amniocentesis como prueba invasiva, en caso de catalogar a la paciente como de riesgo elevado, que sus defensores consideran una prueba más precisa y segura que la biopsia corial.

Como inconveniente se encuentra el retraso en obtener el resultado del screening unas semanas más tarde que si se realiza sólo en el 1º T, por lo que la nueva cita se dará aproximadamente 4 semanas más tarde, lo que conlleva además una sobrecarga asistencial para el servicio obstétrico. Además, la paciente no obtiene información tras la prueba de si el feto está bien o no, y debe asumir el diagnóstico en el 2º T, y si procediera, también la finalización del embarazo. Estas características hacen que existan dudas acerca de su aceptabilidad como screening (Nicolaidis, 2004).

En Estados Unidos el uso del screening integrado aumentaría la detección a 800 embarazos afectados más que con el screening con tres marcadores, y reduciría los abortos a 1400 fetos sanos menos como consecuencia de amniocentesis o biopsia corial. En Inglaterra y Gales se estima que las correspondientes reducciones serían de 160 y 280, respectivamente (Wald et al., 1999). El uso del S 1º T y 2º T integrados maximiza la S y minimiza la tasa de FP. Si no se integran, la adición de pruebas eleva la tasa de FP (Wald et al., 1999; Malone et al, 2000).

Sin embargo, en mujeres que tienen screening mediante la valoración de la TN y SB del 1º T (PAPP-A y fracción libre de β -hCG), no se recomienda la realización del SB 2º T debido a que, en primer lugar, la S del screening del 1º y 2º T son similares, y en segundo lugar, el principal componente del SB del 2º T es la fracción libre de la β -hCG, y en tercer lugar, existe una buena correlación entre los niveles de hCG entre el 1º y 2º T.

En caso de que se lleven a cabo ambos tests bioquímicos del 1º T y 2º T, la LR correspondiente a la TN se

multiplicará por los resultados analíticos del 1° o 2° T. Existen cálculos válidos para el 2° T principalmente basados en la β -hCG (Brizot et al., 1995).

El estudio SURUSS, que realiza también un screening integrado, como se ha comentado anteriormente, con la TN y los marcadores bioquímicos en sangre y orina en el 1° y 2° T, se cuestiona de momento, ya que un elevado porcentaje no reúne todos los componentes del protocolo, y obtiene mejores resultados con el estudio retrospectivo que con el prospectivo, llegando hasta un 93% de detección con un 5% de FP (Wald et al., 2003). Un estudio similar (FASTER) que incluye el 1° y 2° T, estima un 90% de S para un 5,3% de FP. Sin embargo, estudios prospectivos mediante la combinación de la TN y SB 1° T ha mostrado resultados similares (Brinda et al., 2002; Spencer et al., 2003).

Los defensores del screening secuencial, asesorando a la paciente tras la realización de cada prueba, del 1° y 2° T, inciden en que la paciente puede reaccionar cuando la TN da riesgo elevado, y con una tasa de técnicas invasivas ligeramente superior (alrededor del 7,2%), obtienen prácticamente los mismos resultados, detectando al menos el 60% de cromosomopatías en el 1° T y un 35% adicional en el segundo (al menos el 57% de las restantes T 21) (Biggio et al., 2004). Aunque no esté validado el screening secuencial, existen datos en la literatura sobre sus tasas de detección aplicados de forma individual, por lo que es razonable que en su asociación, las tasas sean al menos iguales o superiores. Recientes estudios acerca de la combinación de la TN y SB 2° T obtienen una elevada eficacia como screening (Herman et al., 2003; Muller et al., 2003).

Los datos de nuestro estudio no permiten el cálculo de la efectividad del SB 2º T, ya que la mayoría de cromosomopatías han presentado incremento del riesgo con la TN y la paciente ha decidido cariotipo. Estos resultados también se obtienen en otros estudios similares, que obtienen elevadas tasas de detección con el 1º T (hasta el 83%) y bajo VPP con el SB 2º T (baja del 5% a 0,45 -2,2%) (Kadir y Economides, 1997; Thilaganathan et al., 1997; Schuchter et al., 2001). La valoración de la TN en el 1º T no sólo es un método efectivo, sino que además tiene consecuencias en la LR y el VPP del SB del 2º T. Esto es lógico, ya que ahora el SB 2º T pasa a aplicarse en población de bajo riesgo. Aunque en nuestro estudio no hayamos detectado cromosomopatías con en sreening secuencial, hemos obtenido beneficios respecto al uso del SB 2º T aislado, ya que nos ha reducido el porcentaje de amniocentesis. Sin embargo, podemos decir que la TN aislada funciona bien en nuestro hospital, con una S superior a la descrita para el SB 2º T aislado, con la ventaja de adelantar el screening al 1º T, por lo que debemos plantearnos hasta qué punto es recomendable que sigamos realizando el screening secuencial, analizando todos los aspectos.

Según la literatura, la combinación de varios métodos, bien sea de forma secuencial o integrada, precisa combinar recursos, pero a cambio incrementa la tasa de detección y puede reducir la tasa de técnicas invasivas. El screening mediante la edad debería ser sustituido por la TN asociada a SB del 1º T o 2º T.

Si el objetivo del diagnóstico prenatal es mejorar las opciones en la gestación deben ser tenidas en cuenta otras opciones aparte de la económica. Las pacientes deben de ser informadas acerca de:

- La probabilidad de detectar una anomalía si ésta está presente (S de la técnica).
- La probabilidad de que el test dé positivo y se realice una técnica invasiva en un feto normal (tasa de FP).
- La relación que existe entre un screening positivo y las posibles anomalías fetales, por ejemplo, en el caso de la TN es importante una buena información previa a su realización para que la paciente conozca el significado de la prueba, y su relación aparte de cromosopatías con malformaciones. Se ha observado que existe mayor ansiedad tras el screening positivo de la TN que con el SB 1º T (Weinas et al., 2004).

La confusión causada por la variedad de resultados nos indica que no existe un test único óptimo. Según la perspectiva, desde el sistema sanitario o desde el punto de vista del paciente, la selección puede ser distinta. Incluso mientras que la detección de la Tr 21 puede ser primordial para algunos pacientes, para otros puede serlo minimizar el riesgo para un embarazo normal. Puede que permita a las pacientes escoger no sea la mejor opción respecto al coste-efectividad, pero si el screening prenatal tiene como objetivo mejorar las opciones reproductivas, podría ser preferible el screening individualizado, teniendo en cuenta el sistema de salud de que se trate. Es decir, probablemente el mejor test de screening dependerá de las perspectivas de la paciente en el contexto del sistema sanitario y país en el que nos encontremos, aunque debe

considerarse la viabilidad en la práctica clínica de las diferentes opciones. En general, la mayoría de las pacientes preferirían conocer los resultados en el 1º T que en el 2º T, a pesar de las críticas realizadas referentes a que el diagnóstico temprano se realizaría en ocasiones sobre gestaciones que espontáneamente finalizarían en aborto, pues las pacientes preferirían conocer la causa del aborto (Mulvey y Wallace, 2000). El diagnóstico temprano permite adelantar la finalización de la gestación, y también evitar la realización de una técnica invasiva si el riesgo es bajo, por lo que aumentaría la autonomía de la mujer embarazada (Chasen et al., 2001).

5. LAS TÉCNICAS DE CRIBADO PARA DIAGNOSTICAR CROMOSOMOPATÍAS Y SU UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE MALFORMACIONES FETALES Y RESULTADO PERINATAL.

Analizando las técnicas de screening y su utilidad para detectar las anomalías fetales y el resultado perinatal: Con la ecografía hemos obtenido una buena concordancia, pese a haber contado con anomalías no diagnosticables con esta técnica, por lo que si hubiéramos tenido en cuenta sólo las malformaciones diagnosticables, además de un buen equipo durante los primeros años, probablemente la concordancia hubiera sido mejor.

Respecto a la edad, observamos una curiosa relación estadística entre las anomalías fetales y la edad no avanzada, y lo mismo con las cardiopatías. No existe relación con el peso, semana de finalización y el Apgar. Se observa contraste con la literatura, ya que está descrita la relación entre las malformaciones congénitas, así como peores resultados perinatales ante la edad materna avanzada, respecto a las pacientes de menor edad (Jacobsson et al., 2004; Naqvi y Naseem, 2004).

Cuando analizamos la TN, a pesar de la asociación establecida en la bibliografía con las malformaciones, al incluirlas todas, no hemos encontrado relación. Las anomalías fetales que requieren tratamiento médico o quirúrgico o suponen la presencia de minusvalía, se encuentran en el 1,6% cuando la TN es inferior al P 95, 2,5% cuando la TN se encuentra entre el P 95 y 99, y

aumenta exponencialmente hasta el 45% cuando la TN es igual o mayor a 6,5 mm (Nicolaidis et al, 2004). Ya se ha comentado que los dos casos de hernia diafragmática presentaron incremento de la TN, así como el onfalocele. Existen publicaciones, como ya se ha citado, que relacionan estas anomalías con la TN (Souka et al., 1997; van Zalen-Sprock et al., 1997). Las dos displasias óseas y el caso de artrogriposis de miembros inferiores presentaron TN normal; sin embargo, en la literatura está descrita la relación entre estas anomalías e incremento de la TN (Hyett et al., 1997 c; Nicolaidis et al., 1999).

Asimismo, es de destacar la ausencia de relación entre la TN y las cardiopatías, a pesar de las publicaciones que las relacionan (Allan, 2003, Gembruch et al., 1993; Achiron et al., 1994; Chitty y Pandya 1997; Hyett et al., 1997 a; Rizzo et al., 2003). Las cardiopatías pertenecen a la clase III de la clasificación de las malformaciones atendiendo al momento de inicio, lo que significa que su inicio es variable o potencialmente inestable (Rottem, 1997). Constituyen la malformación congénita más frecuente y la prevalencia al nacimiento es de 5-8/1000. La detección de una TN aumentada o el antecedente de cardiopatía permitirían clasificar a la paciente como de riesgo e iniciar el estudio cardiológico a partir de la 12-14 semanas, y además se debería descartar cromosomopatía (Allan, 2003). Hasta el 50% de las TN aumentadas presentarán cardiopatía (Pilu y Nicolaidis, 1999). En general, la mitad de las cardiopatías congénitas son letales o requieren cirugía (cardiopatías mayores) y la otra mitad son asintomáticas. El examen de las 4 cámaras sólo

identifica el 26% de las cardiopatías mayores (Souka y Nicolaidis, 1997). Tenemos 3 casos de cardiopatía con TN patológica (de las 19 en total), que corresponde al 15,8%, y no existe relación estadísticamente significativa. La mayor parte de cardiopatías observadas al nacimiento han sido comunicaciones interauriculares (6) e interventriculares (4), que forman parte de la mayoría de cardiopatías que pueden escapar al diagnóstico prenatal debido al momento en que se realiza el estudio, ya que las primeras podrían ser interpretadas como agujero oval en la vida fetal, y las segundas si son pequeñas también pueden sustraerse al diagnóstico cardiológico (Mortera et al., 2000). Además, para su diagnóstico se requiere adiestramiento y una buena resolución ecográfica, y como ya se ha comentado, se disponía de un ecógrafo no adecuado para estudio morfológico, y el nivel de preparación y dedicación a la ecografía no era homogéneo.

Tampoco existe relación entre la TN y el peso fetal, semana de finalización o el Apgar. Según la bibliografía, en ausencia de cromosomopatía el riesgo de muerte fetal se incrementa de un 1,3% en aquellos con TN entre el percentil 95 y 99 al 20% cuando la TN es igual o mayor a 6,5 mm. La mayoría de las muertes ocurren alrededor de la semana 20, habiendo mostrando progresión desde incremento de la TN a hidrops. Este estudio se ha realizado también asociando el SB 1º T, confirmando los hallazgos (Chitty y Pandya, 1997; Goetzl et al., 2004).

En cuanto al desarrollo retardado y la TN, es difícil saberlo de momento ya que existen escasos estudios de

seguimiento a largo plazo en la infancia, y además deberán compararse con un grupo control (Brady et al., 1998; Van Vught et al., 1998).

En la siguiente tabla (nº 77) se observan las probabilidades de supervivencia intrauterina y parto de un niño sano sin alteraciones:

Translucencia nucal	Alteración cromosómica	Muerte fetal	Malformaciones fetales mayores	Vivos sanos
< percentil 95	0.20%	1.30 %	1.60 %	97%
Percentil 95-99	3.70%	1.30%	2.50%	93%
3.5- 4.4 mm	21.10 %	2.70%	10.00%	70%
4.5 – 5.4 mm	33.30%	3.40%	18.50%	50%
5.5 – 6.4 mm	50.50%	10.10%	24.20%	30%
> 6.5 mm	64.50%	19.00%	46.20%	15%

Tabla nº 77 (Nicolaidis et al., 2004). Relación entre TN y prevalencia de alteraciones cromosómicas, abortos o muertes fetales, y malformaciones fetales mayores. En la última columna se presenta la prevalencia estimada de partos de recién nacidos sanos sin malformaciones mayores.

Al igual que se ha descrito en la literatura, hemos encontrado relación entre el SB 2º T y el peso fetal, es decir a mayor riesgo en la prueba, menor peso fetal. Del mismo modo, encontramos una lógica relación con la semana de finalización, ya que ésta menor a mayor riesgo en el screening, lo que se relacionaría con el bajo peso. En nuestro hospital se realizan los partos a partir de la semana 35 (no se dispone de UCI neonatal), por lo que los pacientes con complicaciones obstétricas que pueden hacer sospechar riesgo de prematuridad se envían al hospital de referencia. Por lo tanto, la mayoría de semanas de gestación pretérmino son de la 35 a la 37. No existe relación entre el SB 2º T y las anomalías fetales (a pesar de estar descritas determinados tipos

de anomalías con riesgo en el screening), ni tampoco con las cardiopatías ni el Apgar. Las alteraciones del SB 2° T se han relacionado con malos resultados perinatales, así como malformaciones, ya comentadas anteriormente (Kjessler et al., 1977; Davenport et al., 1983; Dimitrova et al., 2002).

Desde mediados de la década de los 70 sabido es que los DTN se relacionan con incremento de niveles de AFP (Wald y Cuckle, 1977; Johnson y Summers, 1999; Aitken et al., 1993). De nuestros 5 casos de espina bífida, todos ellos diagnosticados anteparto, 3 no se realizaron SB 2° T, y los 2 que sí lo tienen presentaron aumento de riesgo de DTN en el mismo.

Respecto al screening secuencial, obtenemos relación con el menor peso fetal y la semana de finalización del embarazo, al igual que con el SB 2° T. No encontramos asociación con las anomalías fetales, ni tampoco con las cardiopatías ni el Apgar. Sin embargo, sí que existen trabajos que encuentran la relación de la TN y SB 2° T con un aumento de detección de anomalías fetales (Sieroszewski et al., 2003; Sieroszewski et al., 2004).

CONCLUSIONES

1. Los marcadores estudiados: edad, TN y bioquímica del 2° T, son independientes, por lo tanto al no proporcionar información redundante pueden utilizarse integrándolos para el cálculo del riesgo de Tr 21. Consecuentemente, al acotar el riesgo de cromosomopatías, las pruebas para screening de la Tr 21 detectan diferentes porcentajes de fetos a riesgo.

2. Hemos objetivado la discrepancia del modelo teórico ideal con la práctica requerida.

3. Podemos considerar la TN como un buen método de screening de cromosomopatías, en nuestro hospital comarcal.

4. No podemos establecer la potencia diagnóstica del screening secuencial (1° T + 2° T), ya que no se presentó ningún caso afecto de Tr 21 a los que se le hubiera practicado estas dos pruebas de forma conjunta.

Del resto podemos observar que el porcentaje de FP es mayor si consideramos la edad y menor si la TN.

5. En nuestro estudio una TN anómala, excluyendo las cromosomopatías, no se asocia con un peor resultado perinatal objetivado por las malformaciones mayores/menores, índice de Apgar a los 5 minutos, peso y prematuridad, en tanto que el SB 2° T y el screening secuencial sí se asocia a mayor prematuridad y menor peso fetal.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

ACOG Committee Opinion 296: first-trimester screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2004; 104:215-7.

Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Maschiach S, Hegesh J. First-trimester diagnosis of Fetal Congenital Heart Disease by Transvaginal Ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1994; 84:69-72.

Adekunle O, Gopee A, el-Sayed M, Thilaganathan B. Increased first trimester nuchal translucency: pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. *Br J Radiol.* 1999;72:457-60.

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 ;13:681-9

Allan LD. Cardiac anatomy screening: what is the best time for screening in pregnancy? *Curr Opin Obstet Gynecol* 15:143-6.

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

Benacerraf BR, Bars VA, Laboda L. A sonographic sign for the detection in the second trimester in the fetus of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:1078-9.

Benn PA. Preliminary evidence for associations between second-trimester human chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol levels with pregnancy outcome in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1998; 18:319-24.

Benn PA, Kaminsky LM, Ying J, Borgida AF, Egan JFX. Combined Second trimester Biochemical and Ultrasound Screening for Down Syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1168-76.

Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest* 1956; 8:174.

Bersinger NA, Zakher A, Huber U, Pescia G, Schneider H. A sensitive enzyme immunoassay for pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): a possible first trimester method of screening for Down syndrome and other trisomies. *Arch Gynecol Obstet* 1995;256:185-92.

Biggio JR, Morris TC, Owen J, Stringer JSA. An outcomes analysis of five prenatal screening strategies for trisomy 21 in women younger than 35 years. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 721-9.

Borrell A, Casals E, Fortuny A, Farre MT, Gonce A, Sanchez A, Soler A, Cararach V, Vanrell JA. First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study. *Prenat Diagn* 2004; 24:541-5.

Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003; 23:921-6.

Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaidis KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998; 35:222-4

Braithwaite JM, Morris RW, Economides DL. Nuchal translucency measurements: frequency distribution and changes with gestation in a general population. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:1201-4.

Brambati B, Cislighi C, Tului L, Alberti E, Amidani M, Colombo U, Zuliani G. First-trimester Down's syndrome screening using nuchal translucency: a prospective study in patients undergoing chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:9-14.

Braunstein GD, Razor J, Danzer H, Adler D, Wade ME. Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:678-

81.

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

Brizot ML, Carvalho MHB, Liao AW, Reis SV, Armbruster-Moraes E, Zugaib M. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:652-55.

Brizot ML, Hyett JA, Mckie AT, Bersinger NA, Farzaneh F, Nicolaides KH. Gene expression of human pregnancy-associated plasma protein-A in placenta from trisomic pregnancies. *Placenta* 1996; 17:33-6.

Brizot ML, Snijders RJ, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:127-32.

Bromley B, Doubilet P, Frigoletto FD Jr, Krauss C, Estroff JA, Benacerraf BR. Is fetal hyperechoic bowel on second-trimester sonogram an indication for amniocentesis? *Obstet Gynecol* 1994; 83:647-51.

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21:1087-96; quiz 1097-8.

Bronshitein M, Lewit N, Sujov PO, Makhoul IR, Blazer S. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: timing of visceral herniation and outcome. *Prenat Diagn* 1995; 15:695-8

Brown RN, Di Luzio L, Gomes C, Nicolaides KH. First trimester umbilical venous Doppler sonography in chromosomally normal and abnormal fetuses. *J Ultrasound Med* 1999; 18:543-6.

Cabero Roura LI. *Avances en diagnóstico prenatal*. Barcelona (Spain). Ediciones Mayo 1999.

Canick JA, Kellner LH. First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers. *Semin Perinatol* 1999; 23:359-68

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; 95:330-3.

Carrera JM. *Diagnóstico Prenatal de los Defectos Congénitos I: Técnicas no invasivas*. Protocolos de la SEGO, Número 5, 2003.

Carrico A, Matias A, Areias JC. How important is a cardiac echogenic focus in a routine fetal examination? *Rev Port Cardiol.* 2004 Mar; 23:459-61.

Caughey AB, Kuppermann M, Norton ME, Washington AE. Nuchal translucency and first trimester biochemical markers for down syndrome screening: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1239-45.

CEMAT Group (The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial). Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 1998; 351:242-7.

Cicero S, Brinda R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free β -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003 b; 23:306-310.

Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sones J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358:1665-1667.

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 b; 24:19-22.

Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 a; 22:31-5.

Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 a; 23:218-23.

Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 c; 21: 15-18.

Clark EB. Neck web and congenital heart defects: a pathogenic association in 45 X-O Turner syndrome? *Teratology* 1984; 29:355-61.

Comas C, Antolín E, Figueras F, Torrents M, Muñoz A, Echevarría M, Carrera JM. Screening precoz de cromosomopatías: nuevas estrategias. *Prog Diag Prenat* 2001; 13:3-17.

Copel J, Bahado-Singh RO. Prenatal screening for Down's syndrome -a search for the family's values. *N Engl J Med* 1998; 341: 521-522.

Cuckle H. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. *Prenat Diagn* 1995 ;

15:1057-65.

Cuckle H. Biochemical screening for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92:97-101.

Cuckle H, Sehmi I. Calculating correct Down's syndrome risks. *Br J Obstet Gynaecol* 1999 b; 106:371-2.

Cuckle HS, van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1999 a; 19:505-12.

Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:387-402.

Cusick W, Buchanan P, Hallahan TW, Krantz DA, Larsen JW Jr, Macri JN. Combined first-trimester versus second-trimester serum screening for Down syndrome: a cost analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188:745-51.

Chasen ST, McCullough LB, Chervenak FA. Is nuchal translucency screening associated with different rates of invasive testing in an older obstetric population? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:769-74.

Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, Chervenak FA. Prenatal informed consent for sonogram: the time for

first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1147-52.

Chitty LS, Pandya PP. Ultrasound screening for fetal abnormalities in the first trimester. *Prenat Diagn* 1997; 17:1269-81.

Davenport DM, Macri JN. The clinical significance of low maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:657-61.

deGraaf I, Pajkrt E, Bilardo C, Leschot N, Cuckle H, vanLith J. Early pregnancy screening for fetal aneuploidy with serum markers and nuchal translucency. *Prenat Diagn* 1999; 19:458-62.

Devore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:133-41.

Dimitrova V, Chernev T, Vragaleva S, Sluncheva B, Mikhailova E, Kremenski I, Simeonov E. Pregnancy complications with abnormal results of biochemical screening for Down syndrome in second trimester and normal fetal karyotype. *Akush Ginekol* 2002; 41:3-12.

Ecker JL, Frigoletto FD. Routine ultrasound screening in low-risk pregnancies: Imperatives for further study. *Obstet Gynecol* 1999; 93:607-10.

Economides DL, Braithwaita JM. First trimester ultrasonographic diagnosis of fetal structural

abnormalities in a low risk population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998 a; 105:53-7.

Economides DL, Whitlow BJ, Kadir R, Lazanakis M, Verdin SM. First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998 b; 105:58-62.

Egan JFX, Benn P, Borgida AF, Rodis JF, Campbell WA, Vintzileos AM. Efficacy of screening for fetal Down syndrome in the United States from 1974 to 1997. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 979-85.

Emery, A.E.H., Mueller, R.F. 1992. *Principios de Genética Médica*. Madrid: Ed. Alhambra Longman.

Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: anthropometric proportion indices in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001; 12:519-24; 525-6.

Fortuny A, Farré MT, Borrell A, Casals E, Mercadé I, Serés A, Cararach V. Cribado bioquímico y ecográfico de aneuploidía fetal en el segundo trimestre de la gestación. *Prog Obstet Ginecol* 2004; 47:257-63.

Gasiorek-Wiens A, Tercanli S, Kozlowski P, Kossakiewicz A, Minderer S, Meyberg H, Kamin G, Germer U, Bielicki M, Hackeloer BJ, Sarlay D, Kuhn P, Klapp J, Bahlman F, Prugmayer M, Schneider KTM, Seefried W, Fritzer E, von Kaisenberg CS. Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and

maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:645-8.

Gembruch U, Knopfle G, Bald R, Hansmann M. Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3:310-7.

Gilbert RE, Augood C, Gupta R, Ades AE, Logan S, Sculpher M, et al. Screening for Down's syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ* 2001; 323:423-5.

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; 104:30-6.

Gras JR. La cirugía del tabique y pirámide nasal en la infancia. En: Gómez Ángel D, Jurado Ramos A. *Rinoplastias y Septoplastias. Cirugía integral*. Madrid: Jarpyo editores; 2000.p. 157-163

Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 1998; 338:955-61.

Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at 10-13 weeks in 4,233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn* 1998; 18:29-34.

Harman CR, Baschat AA. Comprehensive assessment of fetal wellbeing: which Doppler tests should be performed? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15:147-57.

Henrion R, Dumez Y, Aubry J-P, Aubry M-C. *Manual de Diagnóstico Prenatal y Medicina Fetal*. 1ª ed. Barcelona: Masson; 1990.

Herman A, Dreazen E, Tovbin Y, Reish O, Bukovsky I, Maymon R. Correlation and overlapping between nuchal translucency and triple test among Down syndrome-affected pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18:196-200.

Hewitt B. Nuchal translucency in the first trimester. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33:389-91.

Hiippala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R, Hiilesmaa V. Fetal nuchal translucency and chromosomes: a long-term follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:18-22.

Huisman TW, Bilardo CM. Transient increase in nuchal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow in a fetus with trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:397-9.

Huggon IC, Turan O, Allan LD. Doppler assessment of cardiac function at 11-14 weeks' gestation in fetuses with normal and increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 390-8.

Hyett JA, Brizot ML, Von Kaisenberg CS, McKie AT, Farzaneh F, Nicolaides KH. Cardiac gene expression of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in trisomic fetuses. *Obstet Gynecol* 1996; 87:506-10.

Hyett J, Moscoso G, Nicolaides K. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997 b; 69:207-16.

Hyett J, Noble P, Sebire NJ, Snijders R, Nicolaides KH. Lethal congenital arthrogyrposis presents with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997 c; 9:310-3.

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

Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaidis KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999; 318:81-5.

International Down's Syndrome Screening Group (IDSSG) Position Statement. *Down's Syndrome News*. London, 2004:11-6.

Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104:727-33.

Johnson JA, Summers A. Prenatal Genetic Screening for Down Syndrome and Open Neural Tube Defects Using Maternal Serum Marker Screening. *SOGC. Clinical Practice Guidelines*. 1999; 79.

Jorde LB, Carey JC, White RL. *Genética Médica*. Madrid :Mosby libros; 1996.

Kadir RA, Economides DL. The effect of nuchal translucency measurement on second-trimester biochemical screening for Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9:244-7.

Keeling JW, Hansen BF, Kjaer I. Pattern of malformations in the axial skeleton in human trisomy 21 fetuses. *Am J Med Genet* 1997; 68:466-71

Kjessler B, Johansson SG, Lidbjork G, Sherman MS. Alpha-fetoprotein (AFP) levels in maternal serum in relation to pregnancy outcome in 7 158 pregnant women prospectively investigated during their 14th-20th week post last menstrual period. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1977; 69:25-44.

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; 96:207-13.

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; 174:612-6.

Lam YH, Ghosh A, Tang MH, Tang LC, Lee CP, Sin SY, Ho PK. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin screening for Down's syndrome in Hong Kong. *Prenat Diagn* 1998; 18:585-89.

Lamont RF, Havutcu E, Salgia S, Adinkra P, Nicholl R. The association between isolated fetal echogenic cardiac foci on second-trimester ultrasound scan and trisomy 21 in low-risk unselected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:346-51.

Langdon Down J. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866; 3:259-62.

Liao AW, Heath V, Kametas N, Spencer K, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction. *Hum Reprod* 2001; 16:1501-4.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:338-41.

Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:610-3.

Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:143-7.

Lloyd J, Laurence KM. Sequelae and support after termination of pregnancy for fetal malformation. *BMJ* 1985; 290:907-9.

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; 14:203-8.

Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, Cook EJ, Moore ND, Young JA, Romero K, Larsen JW Jr. Maternal serum Down syndrome screening: free beta-protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1248-53.

Malone FD, Berkowitz RL, Canick JA, D'Alton ME. First-trimester screening for aneuploidy: research or standard of care?. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:490-6.

Malone FD, D'alton ME, Berkowitz RL, Canick JA. Reply. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1591-2.

Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaidis KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:380-4.

Maymon R, Shulman A. Serial first- and second-trimester Down's syndrome screening tests among IVF- versus naturally-conceived singletons. *Human Reproduction* 2002; 17:1081-1085.

McFadyen A, Gledhill J, Whitlow B, Economides D. First trimester Ultrasound screening. Carries ethical and psychological implications. *BMJ* 1998; 317:694-5.

Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE,. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-894.

Metzenbauer M, Hafner E, Schuchter K, Philipp K. First-trimester placental volume as a marker for chromosomal anomalies: preliminary results from an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 ; 19:240-2.

Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 a; 17:102-5

Michailidis GD, Spencer K, Economides DL. The use of fetal nuchal translucency measurement and second trimester biochemical markers in screening for Down's syndrome. *BJOG* 2001 b; 108:1047-52.

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

Mortera C, Carrera JM, Comas C. Ecocardiografía fetal. En: Kurjak A, Carrera JM. *Ecografía en medicina materno-fetal*. Barcelona: Masson. ; 2000. p. 617-625.
Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000; 107:1302-5.

Muller F, Benattar C, Audibert F, Roussel N, Dreux S, Cuckle H. First-trimester screening for Down syndrome in France combining fetal nuchal translucency measurement and biochemical markers. *Prenat Diagn* 2003; 23:833-6.

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

Naqvi MM, Naseem A. Obstetrical risks in the older primigravida. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004; 14:278-81.

Neilson JP. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Nicolaidis KH. Screening for fetal chromosomal abnormalities: need to change the rules. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994 a; 4:353-4.

Nicolaidis KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:313-321.

Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:45-67.

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 a; 304:867-9.

Nicolaides KH, Azar G, Snijders RJ, Gosden CM. Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1992 c; 7:123-31.

Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994 b; 101:782-6.

Nicolaides KH, Rizzo G, Hecher K. Placental and fetal Doppler. Canforth (UK): The Parthenon Publishing Group; 2000.

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM. The 11-14 week scan. The diagnosis of fetal abnormalities. Canforth (UK): The Parthenon Publishing Group; 1999.

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM, Souka A. The 11-14-weeks scan. The diagnosis of fetal abnormalities. Diploma in fetal Medicine Series. Series editor: KH Nicolaides. <<http://fetalmedicine.com/f-books11-14.htm> [consulta 27 Agosto 04].

Nicolaides KH, Snijders RJ, Cuckle HS. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat Diagn* 1998; 18:519-23.

Nicolaidis KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992 b; 340:704-7.

Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Williams MA. Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: description of the method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:8-14.

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

Orlandi 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; 22:36-9.

Orlandi F, Damiani G, Hallahan T, Krantz D, Macri J. First trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:381-6.

Otaño L, Aiello H, Igarzábal L, Matayoshi T, Gadow EC. Association between first trimestre absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down síndrome. *Prenat Diagn* 2002; 22:930-932.

Pajkrt E, de Graaf IM, Mol BW, van Lith JM, Bleker OP, Bilardo CM. Weekly nuchal translucency measurements in normal fetuses. *Obstet Gynecol* 1998 b; 91:208-11.

Pajkrt E, van Lith JM, Mol BW, Bleker OP, Bilardo CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998 a; 12:163-9.

Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, Teodoro A, Forleo F, Borghese A, Martinelli P. The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:104-8.

Palomaki GE, Haddow JE. Maternal serum alpha-fetoprotein, age, and Down syndrome risk. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:460-3.

Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJ, Nicolaidis KH. First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol* 1994; 84:420-3

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; 5:20-5.

Papp C, Papp Z. Chorionic villus sampling and amniocentesis: what are the risks in current practice?. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15:159-165.

Penrose LS. Mongolian idiocy (mongolism) and maternal age. *Ann N Y Acad Sci* 1954 Jan 15; 57:494-502.

Perales A, Domínguez R. Marcadores séricos maternos de cromosopatías. *Rev Gin Obst* 2000; 1:1-11.

Petrikovsky BM, Baker D, Schneider E. Fetal hydrops secondary to human parvovirus infection in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1996; 16:342-4.

Pilu G, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal abnormalities. The 18-23 weeks scan. Canforth (UK): The Parthenon Publishing Group; 1999.

Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single umbilical artery at 11-14 weeks' gestation: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:567-70.

Rembouskos G, Cicero S, Papadopoulos V, Tripsanas C, Nicolaides KH. Umbilical cord diameter at 11-14 weeks

of gestation: relation to chromosomal defects.
Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23:237-9.

Reynolds TM. Down's syndrome screening: a controversial test, with more controversy to come!. *J Clin Pathol* 2000; 53:893-8.

Rizzo G, Muscatello A, Angelini E, Capponi A. Abnormal cardiac function in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:539-42.

Rottem S. IRONFAN: new time-oriented malformation work-up and classification of fetal anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:373-374.

Sabriá J, Bach C, Pont J. Programa para el screening del síndrome de Down. Versión 2.0 (manual del usuario). Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta.

Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaidis KH. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:460-3.

Santiago C, Manzanares S, Gallo Vallejo M. Técnicas invasivas de diagnóstico prenatal: Biopsia corial. Amniocentesis. Cordocentesis. Otras técnicas invasivas. En: Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.p. 1024-1032.

Savoldelli G, Binkert F, Achermann J, Schmid W. Ultrasound screening for chromosomal anomalies in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1993; 13:513-8.

Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Philipp K. Sequential screening for trisomy 21 by nuchal translucency measurement in the first trimester and maternal serum biochemistry in the second trimester in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:23-25.

Schwarzler P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbell S, Ville Y. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:1029-34.

Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJ, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *Br J Obstet Gynaecol* 1997 b; 104:212-5.

Sebire NJ, Snijders RJM, Brown R, Southall T, Nicolaides KH. Detection of sex chromosome abnormalities by nuchal translucency screening at 10-14 weeks. *Prenat Diagn* 1998; 18:581-4.

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 a; 90:943-6.

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

Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod*. 2000 Sep; 15:2008-10

Senat MV, De Keersmaecker B, Audibert F, Montchamont G, Frydman R, Ville Y. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn* 2002; 22:345-9.

Sieroszewski P, Suzin J, Bas-Budecka E. Diagnostic methods for fetal malformations in the first half of pregnancy. *Ginekol Pol* 2003; 74:1276-83

Sieroszewski P, Suzin J, Bas-Budecka E. Combination of screening tests for fetal abnormalities in the first and second pregnancy trimesters. *Ginekol Pol* 2004; 75:197-202.

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

Simpson JM, Sharland GK. Nuchal translucency and congenital heart defects: heart failure or not? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:30-6.

Snijders RJM, Holzgreve W. Maternal age and gestation-specific risk for T21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:167-170.

Snijders RJM, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 1994 a; 14:543-552.

Snijders RMJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351:343-6.

Snijders RJ, Sebire NJ, Faria M, Patel F, Nicolaides KH. Fetal mild hydronephrosis and chromosomal defects: relation to maternal age and gestation. *Fetal Diagn Ther* 1995 b; 10:349-55.

Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1995 a; 10:356-67.

Snijders RJ, Shawa L, Nicolaides KH. Fetal choroid plexus cysts and trisomy 18: assessment of risk based on ultrasound findings and maternal age. *Prenat Diagn* 1994 b; 14:1119-27.

Sonek JD, Nicolaidis KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 186:139-41.

Sotiriadis A, Makrydimas G, Ioannidis JP. Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1009-16.

Souka AP, Nicolaidis KH. Diagnosis of fetal abnormalities at the 10-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:429-42.

Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaidis 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.

Spencer K. Second trimester prenatal screening for Down's syndrome using alpha-fetoprotein and free beta hCG: a seven year review. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999 b; 106:1287-93.

Spencer K. The influence of Smoking on Maternal Serum PAPP-A and Free Beta hCG Levels in the First Trimester of Pregnancy. *Prenat Diagn* 1999 d; 19:1065-1066.

Spencer K, Berry E, Crossley JA, Aitken DA, Nicolaides KH. Is maternal serum total hCG a marker of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy?. *Prenat Diagn* 2000 a; 20:311-317.

Spencer K, Brinda R, Cacho AM, Nicolaides KH. The impact of correcting for smoking status when screening for chromosomal anomalies using maternal serum biochemistry fetal nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2004; 24:169-73.

Spencer K, Coombes EJ, Mallard AS, Ward AM. Free beta human chorionadotropin in Down's syndrome screening: a multicentre study of its role compared with other biochemical markers. *Ann Clin Biochem* 1992; 29:506-18.

Spencer K, Crossley JA, Green K, Worthington DJ, Brownbill K, Aitken DA. Second Trimester Levels of Pregnancy Associated Plasma Protein-A in cases of trisomy 18. *Prenat Diagn* 1999 c; 19: 1127-1134.

Spencer K, Heath V, Falck N, Ong C, Nicolaides KH. First trimester maternal serum AFP and total hCG in aneuploidies other than trisomy 21. *Prenat Diagn* 2000 e; 20:635-639.

Spencer K, Liao AW, Skentou H, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-

A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000 h; 20:495-99.

Spencer K, Mallard AS, Coombes EJ, Macri JN. Prenatal screening for trisomy 18 with free beta human chorionic gonadotrophin as a marker. *BMJ* 1993; 307:1455-8.

Spencer K, Ong ChYT, Liao AWJ, Nicolaides KH. The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2000 c; 20:491-94.

Spencer K, Ong ChYT, Liao AWJ, Papademetriou D, Nicolaides KH. The influence of fetal sex in screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency, maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000 b; 20:673-675.

Spencer K, Ong Ch, Skentou H, Liao AW, Nicolaides KH. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000 f; 20:411-416.

Spencer JK, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *Br J Obstet Gynaecol* 2000 d; 107:1271-5.

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 β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 a; 13:231-7.

Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG* 2003; 110:281-6.

Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. Maternal serum free β -hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. *Prenat Diagn* 2000 g; 390-394.

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; 29:682-8

Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, Brocks 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; 350:697-703.

Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy- 21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet* 1990; 336:1133.

Szabo J, Gellen J, Szemere G. First-trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:161-3

Taipale P, Hilesmaa V, Salonen R, Ylöstalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997; 337:1654-8.

Tamagnone L, Lahtinen I, Mustonen T, Virtaneva K, Francis F, Muscatelli F, Alitalo R, Smith CI, Larsson C, Alitalo K. BMX, a novel nonreceptor tyrosine kinase gene of the BTK/ITK/TEC/TXK family located in chromosome Xp22.2. *Oncogene* 1994; 9:3683-8

Theodoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou C, Papaioannou S, Plachouras N, Macrydimas G. Evaluation of first trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998; 18:133-7.

Thilaganathan B. First-trimester nuchal translucency and maternal serum biochemical screening for Down's syndrome: a happy union? [Opinion]. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:229-230.

Thilaganathan B, Slack A, Wathen NC. Effect of first trimester nuchal translucency on second trimester maternal serum biochemical screening for Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:261-4.

Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides KH. Screening for trisomy 18 by Fetal Nuchal Translucency and Maternal Serum Free β -hCG and PAPP-A at 10-14 Weeks of gestation. *Prenat Diagn* 1999; 19:1035-42.

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; 12:801-6.

Van Vugt JM, Tinnemans BW, Van Zalen-Sprock RM. Outcome and early childhood follow-up of chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998 Jun; 11:407-9.

van Zalen-Sprock RM, Vugt JM, van Geijn HP. First-trimester sonography of physiological midgut herniation and early diagnosis of omphalocele. *Prenat Diagn* 1997; 17:511-8.

Ville Y. Nuchal translucency in the first trimester of pregnancy: ten years on and still a pain in the neck? [Opinion]. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:5-8.

Vintzileos A, Ananth C, Smulian J, Day-Salvatore D, Beazoglou T, Knuppel R. Cost-benefit analysis of prenatal diagnosis of Down syndrome using the British or the American approach. *Obstet Gynecol* 2000; 95:577-83.

Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, McLean DA, Ananth CV. Choice of second-trimester genetic sonogram for detection of trisomy 21. *Obstet Gynecol* 1997; 90:187-90.

Wald NJ, Cuckle HS. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of the UK Collaborative Study on Alpha Fetoprotein in relation to neural Tube Defects. *Lancet* 1977; 1:1323-8.

Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Kennard A, Smith D. Maternal serum screening for Down's syndrome: the effect of routine ultrasound scan determination of gestational age and adjustment for maternal weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:144-9.

Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Canick JA, Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE. Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:334-41

Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997 a; 17:821-9.

Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med screening* 1997 b; 4:181-246.

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

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *BJOG* 2004; 111:521-31.

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

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; 349:1405-13.

Wayda K, Kereszturi A, Orvos H, Horvath E, Pal A, Kovacs L, Szabo J. Four years experience of first-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidies with increasing regional availability. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:1104-09.

Weinans MJ, Kooij L, Muller MA, Bilardo KM, Van Lith JM, Tymstra T. A comparison of the impact of screen-positive results obtained from ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in the first trimester: a pilot study. *Prenat Diagn* 2004; 24:347-51.

Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Economides DL. The effect of fetal neck position on nuchal translucency measurement. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:872-6.

Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:929-36.

Whitlow BJ, Lazanakis ML, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides I. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pielectasis in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:385-90.

Zolse G, Blacker CV. The psychological complications of therapeutic abortion. *Br J Psychiatry*. 1992 Jun; 160:742-9

Zoppi MA, Ibba RM, Axinan C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency in unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2003; 23:496-500.

Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:649-51.

ANEXO I

Cálculo del Riesgo de Trisomía 21; fecha: 24/07/2004; hora: 15:28

Ecografía (fecha) **C**
Nacimiento madre (fecha) **Edad**

CRL **Semanas, Días gestación**
Translucencia Nucal


Fecha Probable del Parto:


Riesgo T 21 para la Edad en el momento de la Ecografía;

Riesgo de Trisomia 21 (Edad y TN);

Datos de la Paciente

Calcular





Pantalla del programa informático para el cálculo del riesgo mediante la edad y TN.



Servicio Valenciano de la Salud Femenina
Hospital de La Plana
Sección de Diagnóstico Prenatal

Unidad de Despistage del Síndrome de Down de la Provincia de Castellón

Informe de: I

Nº Identificación: - Número de Historia:

Fecha de nacimiento: ; edad en la fecha probable del parto: ; años.

Tiempo de gestación calculado con la Fecha de la Última Menstruación. Fecha de la Última Menstruación: Tiempo Real de gestación en la fecha de los análisis: Fecha de extracción de la muestra de sangre:

Técnica analítica: AFP/Free Beta hCG WALLAC. Programa Informático utilizado: SSDW V. 2.0E.

Nivel de **AFP** en suero materno: ng./ml. ; MoM.

Nivel de **Tot.BetahCG** en suero materno: U.I./ml. ; MoM.

Se ha efectuado corrección por:

Riesgo de Síndrome de Down; calculado como Riesgo en el momento de la determinación analítica.

Riesgo de Síndrome de Edwards; calculado como Riesgo en el momento de la determinación analítica.

El riesgo de Síndrome de Down teniendo en cuenta solamente la Edad sería de

Riesgo de Defectos del Canal Neural;

El Riesgo Combinado (Edad + Tn + Bioquímica) es de

Informe del programa informático para el SB 2ºT y secuencial.

