



ORIGINAL

Control de calidad del cribado prenatal de aneuploidías. Control epidemiológico y control de calidad de la medición de la translucencia nucal: resultados de un hospital de tercer nivel durante un periodo de 3 años



B. Paraíso Torras^{a,*}, J.F. Carretero Gómez^b, M.D. Maldonado del Valle^a,
I. Peñalver Marquina^a y M.L. Cañete Palomo^a

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^b Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

Recibido el 28 de septiembre de 2014; aceptado el 23 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 10 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Diagnóstico prenatal;
Cribado de aneuploidías;
Síndrome de Down;
Translucencia nucal;
Control de calidad

Resumen El cribado combinado temprano es el método actual de cribado más efectivo en la detección del síndrome de Down. Un aspecto esencial e imprescindible es su control de calidad. En este estudio hemos pretendido evaluar de forma retrospectiva el rendimiento del *screening* en nuestro hospital entre abril de 2010 y abril de 2013.

Hemos obtenido una tasa de detección para síndrome de Down de un 84,21% para una tasa de falsos positivos del 2,66%.

Seguidamente hemos evaluado la calidad de nuestras mediciones de la TN utilizando las medianas de los MoM, con una clara tendencia a la infraestimación. Tan solo el 30,4% de los ecografistas presentaban medianas de los MoM de la TN entre 0,9 y 1,1.

Nuestra tasa de detección y tasa de falsos positivos se encuentran por debajo de los estándares marcados por la Fetal Medicine Foundation, y la causa se encuentra en la infraestimación de la TN. Sin embargo, sí se observa una tendencia a la mejora en la calidad a lo largo de los años y nuestros resultados son acordes con los de otras publicaciones.

La conclusión que podemos extraer es la importancia de que cada centro lleve a cabo controles de calidad de forma periódica. Es esencial la formación y evaluación individual de los ecografistas para poder intervenir en caso de desviaciones importantes.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: blancaparisotorras@gmail.com (B. Paraíso Torras).

KEYWORDS

Prenatal diagnosis;
Aneuploidy
screening;
Down syndrome;
Nuchal Translucency;
Quality control

Quality assurance in prenatal screening for aneuploidies. epidemiologic assessment and quality control in nuchal translucency measurements: Results in a tertiary hospital over a 3-year period

Abstract Effective screening for Down syndrome can be provided in the first trimester of pregnancy. Quality assurance is an essential aspect of this first-trimester screening. The objective of this study was to evaluate the performance of first-trimester screening in our hospital from April 2010 through April 2013. We obtained an 84.21% detection rate for Down syndrome for a false positive rate of 2.66%. Subsequently, we evaluated the quality of our NT measurements by using the median nuchal translucency multiples of the median (MoM) and found systematic underestimation of NT. Only 30.4% of the sonographers reported median nuchal translucency MoM between 0.9 and 1.1. Our detection rate and false-positive rate were below the standards described by the Fetal Medicine Foundation. The cause was NT underestimation. Nevertheless, we observed a trend toward an improvement in the quality of NT measurements during the 3-year period. Our results are similar to those of other publications. The results of our study show the importance of quality assurance. Training and continual monitoring of data from individual sonographers are needed to ensure that measurements do not deviate.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El *screening* combinado del primer trimestre se basa en una combinación de la edad materna, la translucencia nuchal (TN) y la bioquímica sérica materna (fracción beta libre de la hormona coriónica [β hCG], y la proteína plasmática A asociada al embarazo [PAPP-A]). La tasa de detección de anomalías cromosómicas se sitúa entre el 85 y el 95% para un 5% de falsos positivos¹. Puesto que la TN es el marcador que más influye en el cálculo del riesgo, es importante que sea sometido a estrictos controles de calidad, de la misma forma que ocurre con las pruebas analíticas en el ámbito del laboratorio de bioquímica.

El objetivo de este estudio es analizar el rendimiento del cribado del primer trimestre en nuestro hospital a lo largo de los 3 últimos años. Este control lo llevaremos a cabo desde 2 enfoques. En primer lugar, un control epidemiológico de los resultados, hallando las tasas de detección (TD), de falsos positivos (TFP) y de falsos negativos (TFN) conseguidas. Seguidamente, evaluaremos la calidad de las mediciones de la TN en nuestro servicio durante este mismo periodo de tiempo.

Material y métodos

Se presenta un estudio retrospectivo descriptivo que incluye todos los cribados combinados del primer trimestre realizados en nuestro Servicio entre abril de 2010 y abril de 2013. Para calcular la TD, TFP y TFN se ha llegado hasta el resultado final de todos los embarazos con cribado combinado patológico en forma de resultado de una prueba invasiva o en el recién nacido (sano o afecto). De la misma forma, se han recogido las amniocentesis patológicas realizadas por causas diferentes a un cribado combinado positivo, así como los casos de niños nacidos con síndrome de Down y cribado combinado negativo.

Las ecografías fueron realizadas en fetos con CRL entre 45 y 84 mm por 23 ginecólogos. Solo 4 de ellos estaban especializados en ecografía.

Los parámetros bioquímicos PAPP-A y β hCG libre han sido determinados mediante inmunoanálisis quimioluminiscente en el analizador Immulite® 2000 (Siemens). Los cálculos se han realizado mediante el software para el cribado de aneuploidías PRISCA versión 4.0.20.4 (Siemens), integrando los valores de la edad materna, los marcadores bioquímicos y la TN, así como los distintos factores que modifican los marcadores séricos (peso materno, diabetes ID, gemelos, etnia, tabaco, edad gestacional ecográfica [CRL]). Recomendamos la realización de una prueba invasiva cuando el índice de riesgo combinado para trisomía 21 es superior a 1/250.

Posteriormente, para la evaluación de las mediciones de la TN, hemos utilizado el método propuesto por el grupo del Women and Infants Hospital Rhode Island (WIHRI)², determinando la mediana de la TN expresada en múltiplos de la mediana (MoM). Se considera que la calidad de la medición es óptima cuando se mantienen medianas de MoM alrededor de 1,0, aceptándose un margen de fluctuación del 10% (rango entre 0,9 y 1,1). Hemos calculado estas medianas de los MoM de forma mensual para ver cómo han variado a lo largo de los 3 años comprendidos en este estudio.

Resultados

Durante el periodo abril de 2010 y abril de 2013 se realizaron 11.791 cribados combinados.

La edad media de las pacientes fue de 32,3 años (DE 4,9) y la medida del CRL media de 58 mm (DE 7,7).

De los 11.791 cribados combinados, 314 obtuvieron un riesgo combinado para trisomía 21 mayor de 1/250, lo que supone una TFP del 2,66%.

$$TFP = \frac{\text{Test combinados positivos}}{\text{Total de test combinados}} \times 100$$

Tabla 1 Casos falsos negativos

Caso	Test combinado	Edad al término	MoM TN	MoM BhCG	MoM PAPP-A	Ecografista
1	1/411	33	1,07	2,52	0,57	A
2	1/2.422	34,6	1,2	2,28	1,05	B
3	1/1.819	41,3	1,15	1,09	1,34	C ^a
4	1/6.591	29,4	0,85	1,51	0,72	D
5	1/2.087	35,8	0,87	2,42	1,27	E
6	1/1.453	41,2	1,03	1,41	1,25	F ^a

^a Los ecografistas con perfil profesional dedicado a la ecografía.

De estos 314 embarazos, se realizó amniocentesis en 228 de ellos y biopsia corial en 19 (un 78,7% de las mujeres con resultado positivo se realizaron una prueba invasiva). Se obtuvo un resultado cromosómicamente anormal en 49 de estas pruebas invasivas (32 trisomías 21, 4 trisomías 18, 2 trisomías 13, 6 Turner y 5 triploidías).

Así, la TFP desde el punto de vista estricto estadístico sería de un 2,24%.

$$TFP \text{ real} = \frac{\text{Test combinados positivos} - \text{Casos confirmados de aneuploidía}}{\text{Total de test combinados}} \times 100$$

Dentro de los cribados combinados que resultaron negativos se detectaron: 6 casos de síndrome de Down con hallazgos en la ecografía morfológica de las 20 semanas y confirmados por amniocentesis, y un caso de un recién nacido con trisomía 21 desconocida. Esto supone un 0,05% de falsos negativos (tabla 1).

De este modo, la tasa de detección del cribado combinado para síndrome de Down fue de un 84,21%.

$$TD = \frac{\text{T21 con test combinado positivo}}{\text{Total de T21}} \times 100$$

La tasa de detección global de aneuploidías (incluyendo todas las cromosopatías detectadas) sería de un 84,5%. Aparte de los 6 casos de trisomía 21 descritos previamente, fueron falsos negativos del *screening* combinado 2 trisomías 13 y una trisomía 18, que fueron detectadas en la ecografía morfológica de las 20 semanas.

Así, en nuestro hospital, la probabilidad de tener un embarazo afecto de síndrome de Down si el *screening* es positivo es de un 10,2% (valor predictivo positivo: VPP) y la probabilidad de un recién nacido cromosómicamente normal si el *screening* es negativo es de un 99,93% (VPN).

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

Durante el período de tiempo de estudio obtuvimos un intervalo de medianas de MoM-TN entre 0,734 y 0,906 (fig. 1).

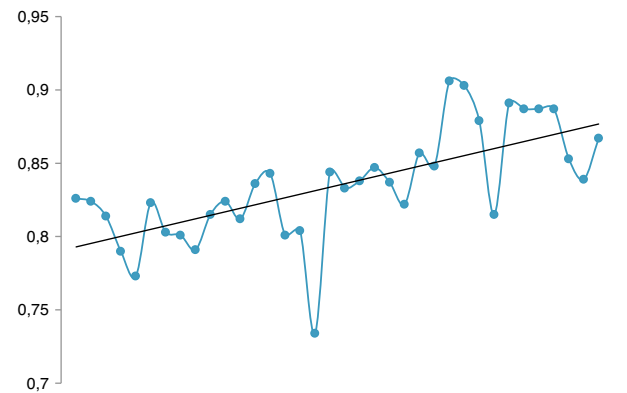


Figura 1 Medianas de los MoM de la TN globales mensuales desde abril de 2010 hasta abril de 2013. La línea recta representa la tendencia lineal de los valores a lo largo de estos 3 años.

Analizando de forma individual las medianas de los diferentes ecografistas (fig. 2) se objetivó que solo 7 de ellos (30,4%) presentaban medianas de los MoM de la TN entre 0,9 y 1,1 (entre ellos se encontraban los 4 ginecólogos con perfil profesional dedicado a la ecografía). Al contrario, un 69,6% infraestimaba la TN. Solo uno de ellos (4,3%) presentaba una sobrestimación de forma constante. De las 815 mediciones realizadas por este último, un 26,6% se encontraban por encima del p95 mientras que solo presentaba una medición (0,1%) por debajo del p5. De hecho, a este ecografista corresponden el 13,7% de los test combinados patológicos durante este período de tiempo, habiendo realizado tan solo el 6,9% del total de ecografías.

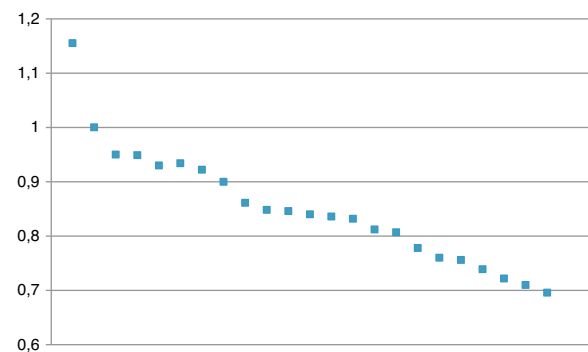


Figura 2 Medianas de los MoM de la TN de los ecografistas individualmente.

Discusión

Según la Fetal Medicine Foundation (FMF) el cribado basado en β hCG, PAPP-A, edad materna y TN debe alcanzar una tasa de detección del 85-95% para una TFP del 5%. En nuestro caso la tasa de detección se encuentra en un 84,21% para una TFP del 2,66%, ambos valores por debajo de los estándares marcados por la FMF.

La explicación de este hecho se encuentra en la segunda parte del estudio. Como hemos visto al analizar las medianas de los MoM de la TN de nuestros cribados combinados en el mismo período de tiempo, la TN se ha estado infraestimando de forma persistente. Como han demostrado varios estudios, una infraestimación de la TN de un 25% o de 0,5 mm conlleva una disminución de la TFP, y puede condicionar un descenso de la tasa de detección de hasta un 18%³.

Nuestros resultados son acordes con varios de los estudios publicados^{4,5}. De hecho, una de las publicaciones más importantes, el estudio BUN⁶, se inició para evaluar el rendimiento «real» del cribado combinado, ya que la mayoría de estudios los publicados se habían llevado a cabo en centros altamente especializados. Hallaron una TD del 79% para una TFP del 5%, parecida a la de otros estudios similares⁷⁻⁹.

En el estudio BUN también observaron que durante los 2 primeros años del estudio, la mediana de las mediciones de la TN estaba por debajo de lo esperado. Sin embargo, en el último año de este estudio, las medianas se aproximaron a las de la FMF, con solo un 7,2% de las medidas por debajo del percentil 5. De la misma forma, en la gráfica de las medianas de los MoM de la TN de nuestro centro se observa una tendencia hacia la mejora en la calidad de las mediciones a lo largo de los 3 años estudiados (fig. 1). El cribado combinado se empezó en nuestro centro en 2009, por lo que en el momento de los primeros datos de este estudio, la técnica tan solo llevaba un año en práctica. Resulta relevante señalar que los valores más alejados del rango deseado corresponden a los meses de verano. Durante este tiempo se cierran 2 de las 4 consultas de Tocología en las que se lleva a cabo la primera visita obstétrica y la medición de la TN, con la consiguiente sobrecarga de las que continúan abiertas durante estos meses.

La conclusión que podemos extraer es la importancia de asegurar la fiabilidad en la medición de la TN por ser el marcador que más influye en el cálculo del riesgo. El interés en el control de calidad de la medición de la TN solo ha sido objeto de interés en los últimos años. El programa de certificación pionero es el iniciado por la Fetal Medicine Foundation. Existen distintos métodos para el control de calidad de las mediciones de la TN, como el que valora el porcentaje de mediciones inferiores y superiores a la mediana y a los percentiles 5 y 95; el que monitoriza los múltiplos de la mediana (MoM), la desviación estándar logarítmica de los MoM de la TN y su incremento semanal medio. En esta misma línea, la

industria también ha desarrollado métodos de análisis como el Cumulative sum control chart (CUSUM) que, mediante la suma acumulada de las diferencias entre cada medición y el valor esperado, monitoriza de forma continua e individualizada al ecografista¹⁰.

Cada centro debe establecer sus propios controles de calidad y realizarlos periódicamente. Estos deben ir encaminados a evaluar los resultados individualizados de cada ecografista para poder intervenir sobre ellos si se producen desviaciones importantes. De la misma forma, es importante formar y certificar a los profesionales para la medición de la TN, ya que, como hemos visto, los ginecólogos con perfil profesional dedicado a la ecografía presentan mejores resultados que aquellos que no lo son.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nicolaidis KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31:7-15.
2. Palomaki GE, Neveux LM, Donnenfeld A, Lee JE, McDowell G, Canick JA, et al. Quality assesment of routine nuchal translucency measurements: A North American laboratory perspective. *Genet Med.* 2008;10:131-8.
3. Evans MI, van Decruyes H, Nicolaidis KH. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: The 'price' of inaccuracy. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22:401-4.
4. Torrent Español A, Borrell Vilaseca A, Manresa JM, Falguera Puig G. Control de calidad de la translucencia nuchal. Experiencia en 6 centros del ámbito de primaria. *Prog Obstet Ginecol.* 2013;56:362-6.
5. Evans MI, Krantz DA, Hallahan TW, Sherwin JS. Undermeasurement of nuchal translucencies: Implications for screening. *Obstet Gynecol.* 2010;116:815-8.
6. Wapner RJ. First trimester screening: The BUN study. *Semin Perinatol.* 2005;29:236-9.
7. Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. First and second trimester evaluation of risk (FASTER) trial: Principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189.
8. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: The results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS). *Health Tech Assess.* 2003;7:1-77.
9. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaidis KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: A review of 3 years prospective experience. *Br J Obstet Gynecol.* 2003;110:281-6.
10. Biau DJ, Porcher R, Salomon LJ. CUSUM: A tool for ongoing assessment of performance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:252-5.