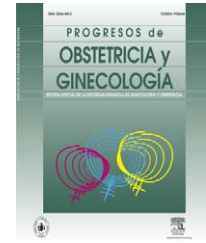


PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Efectividad del doble test bioquímico como prueba de cribado de síndrome de Down en el segundo trimestre

Ana M. Rubio Lorente^{*}, M. José Rodríguez Suárez, María Moreno-Cid García-Suelto, Carmen Pastor Onofre, Tomás Salinas Adelantado, Ana I. Pascual Pedreño y Mazhar Chereki Kaloup

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

Recibido el 26 de julio de 2010; aceptado el 29 de diciembre de 2010

Accesible en línea el 14 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Down;
Doble test;
Cribado prenatal;
Cribado del segundo trimestre

KEYWORDS

Down syndrome;
Double test;
Prenatal screening;
Second trimester screening

Resumen Para determinar la población de riesgo de síndrome de Down a la que debe recomendarse realizar una técnica invasiva para obtener un cariotipo fetal existen varias pruebas de cribado. En nuestro centro se realiza con el cribado del primer trimestre (edad materna + -translucencia nuchal + β -HCG + PAPP-A). Cuando éste no es posible, se realiza el doble test (AFP+ β -HCG) como cribado de segundo trimestre.

Los resultados del doble test en nuestro centro son insatisfactorios ya que tenemos una tasa de detección del 0%, con una tasa de falsos positivos del 7,7%. Por ello consideramos que es necesaria la utilización de otros criterios alternativos para la selección de las mujeres de riesgo de síndrome de Down en el segundo trimestre.

© 2010 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Effectiveness of the double test in screening for Down syndrome in the second trimester of pregnancy

Abstract Several screening tests are available to identify the population at risk of Down syndrome. This population should then be recommended to undergo an invasive technique to obtain a fetal karyotype. In our hospital, screening is done by the combined test (maternal age + nuchal translucency + β subunit of human chorionic gonadotropin [β -HCG] + pregnancy-associated plasma-A [PAPP-A]) during the first trimester of pregnancy. When this test is not feasible, we request the double test (alpha-fetoprotein [AFP] + β -HCG) as a second trimester screening test.

The results of the double test in our hospital were unsatisfactory because the detection rate was 0% with a false positive rate of 7.7%. Therefore, we believe alternative criteria should be used to select women at risk of having a child with Down syndrome in the second trimester.

© 2010 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

^{*} Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anamr02@hotmail.com (A.M. Rubio Lorente).

Introducción

Para el diagnóstico definitivo de cromosomopatía es preciso la obtención de células fetales para el estudio del cariotipo. Para ello es necesario realizar una técnica invasiva (amniocentesis/biopsia corial) que conlleva un riesgo de pérdida fetal cercano al 1%¹. Por ello, debido al coste sustancial y a los riesgos potencialmente asociados a estas técnicas se acepta que dichos estudios deben limitarse a la población de alto riesgo.

El cribado de todos los embarazos debiera identificar individualmente a las mujeres con un aumento del riesgo de cromosomopatía fetal. Según la ACOG, a toda gestante se le debe ofertar una prueba de cribado antes de la semana 20 de gestación².

Desde que Lejeune et al³ describieron el síndrome de Down como una enfermedad genética en 1959, se han investigado diversas estrategias de cribado para seleccionar a las gestantes de riesgo.

La elección de la estrategia de cribado debe establecerse entre los test capaces de proporcionar una tasa de detección de al menos el 60%, con una tasa de falsos positivos menor del 5%.

El cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más comunes dependía, hasta hace pocos años, exclusivamente de datos epidemiológicos (historia familiar, edad materna > 35 años y antecedentes clínicos). Pero este método tiene una sensibilidad muy baja, inferior al 30-40%, con una tasa de falsos positivos del 10-15%^{4,5}.

El primer marcador sérico estudiado de aneuploidías fue la alfafetoproteína sérica (AFP) en el segundo trimestre de gestación⁶. Otros marcadores séricos fueron investigados en relación con el síndrome de Down, lo que permitió el desarrollo de varios test de cribado durante el segundo trimestre como el doble (AFP + β -hCG), el triple test bioquímico (AFP + β -hCG + estriol no conjugado)⁷⁻⁹ o el test cuádruple (AFP + β -hCG + estriol no conjugado + inhibina-A)¹⁰⁻¹⁴. La tasa de detección que presenta el triple test bioquímico es del 68% para Gilbert¹⁵ y del 85% para el estudio SURUSS¹¹, con tasas de falsos positivos del 5% y del 9,3% respectivamente^{11,15}. Para el test cuádruple la tasa de detección descrita para una tasa de falsos positivos del 5% varía del 79% documentado por Gilbert¹⁵ al 81% del estudio FASTER¹⁶.

Los esfuerzos de los investigadores se han centrado en la búsqueda de marcadores precoces (metabolitos de secreción fetoplacentaria), para poder establecer estrategias de cribado en el primer trimestre¹⁷⁻¹⁹.

Tras describirse la translucencia nucal como marcador del primer trimestre²⁰ se instauró el cribado ecográfico²¹ (edad + TN), con una tasa de detección del 74% y con una tasa del 5% de falsos positivos para Gilbert¹⁵.

Para el cribado combinado del primer trimestre (edad + β -hCG + PAPP-A + translucencia nucal), la tasa de detección varía según los autores del 81 al 86%^{11,15,16} con una tasa de falsos positivos del 5-6,1%^{11,15,16}.

Otra estrategia de cribado utilizada para la detección de la población de riesgo para trisomía 21 durante el segundo trimestre es el sonograma genético (semana 18-20), que consiste en la identificación de marcadores ecográficos entendiendo éstos como alteraciones estructurales fetales que funcionan como indicadores relativamente específicos, aunque no diagnósticos, de una determinada anomalía y que

permiten individualizar el riesgo (tales como el húmero y el fémur cortos, pielectasia, foco cardiaco ecogénico, intestino ecogénico, ventriculomegalia, quistes de plexos coroideos o pliegue nucal, entre otros). Pero si usamos solamente el riesgo de los marcadores ecográficos de segundo trimestre, no se discrimina de manera eficaz entre los fetos sanos y los afectados ya que tiene una tasa de detección del 69% con una tasa de falsos positivos del 5%¹⁶. Por ello, numerosos autores defienden lo que se denomina como cálculo individual del riesgo, considerando que estos marcadores del segundo trimestre son factores de riesgo independientes de los test de cribado aplicados previamente a la gestante. Así, los marcadores fetales menores y las anomalías encontradas en la ecografía de las 18-20 semanas modifican el riesgo establecido por un cribado previo o por la edad. De esta manera, aceptando una tasa de falsos positivos del 5%, la tasa de detección de síndrome de Down aumenta de un 81% a un 90% para el test combinado, de un 81% a un 90% para el test cuádruple, y del 93 al 98% para el test integrado¹⁶. En ausencia de marcadores menores ecográficos, se debe aplicar un *likelihood ratio* negativa de 0,5²².

Existen también métodos de cribado secuenciales, realizados en los dos trimestres, que son los denominados test integrado (TN + PAPP-A en primer trimestre + test cuádruple en el segundo trimestre), con una tasa de detección del 93%, con tasa de falsos positivos del 5% para los autores del estudio FASTER¹⁶ y test serológico integrado (PAPP-A en el primer trimestre y cuádruple test en el segundo trimestre).

En nuestro centro, la selección de la población de riesgo se realiza mediante el cribado combinado del primer trimestre (edad materna + TN + β -HCG + PAPP-A). Cuando éste no es posible, se realiza el doble test (AFP + β -HCG) como cribado del segundo trimestre.

Objetivo

Evaluar la efectividad diagnóstica del cribado del segundo trimestre que aplicamos en nuestro centro (doble test) en los años 2007, 2008 y 2009.

Material y métodos

Hemos analizado todos los doble test (AFP + β -hCG) solicitados en gestantes entre semana 15 y 19 de edad gestacional al laboratorio del hospital La Mancha Centro, entre el 1 de enero de 2007 y 31 de diciembre de 2009. En total hemos obtenido una muestra de 1.296 doble test.

Hemos considerado resultado positivo del doble test cuando obtenemos un riesgo bioquímico para trisomía 21 $\geq 1/270$.

Hemos investigado el número de fetos afectados de trisomía 21 entre todas las pacientes sometidas al doble test en este periodo de tiempo, bien mediante el cariotipo fetal obtenido mediante alguna técnica invasiva o bien mediante los cariotipos solicitados por pediatría en los recién nacidos. En algunos casos, dicha información se ha obtenido telefónicamente de los familiares. De esta manera, hemos obtenido información de todos los neonatos que se sometieron al doble test.

Tabla 1 Distribución de la trisomía 21 según el resultado del doble test

	Trisomía 21	Sin trisomía 21	Total
Cribado 2.º T + (alto riesgo)	VP = 0	FP = 100	Total cribado + = 100
Cribado 2.º T – (bajo riesgo)	FN = 2	VN = 1194	Total cribado – = 1.196
Total	Total trisomía 21 = 2	Total sin trisomía 21 = 1.294	Total = 1.296

FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos.

Hemos calculado con dichos datos la sensibilidad de dicho test, así como la especificidad, la tasa de falsos positivos y negativos y el valor predictivo positivo y negativo.

Resultados

En el periodo analizado en nuestro centro se asistieron un total de 4.519 partos. De todas estas gestantes se han realizado un total de 1.296 doble test en el segundo trimestre (28%), siendo éstas las gestantes a las que no se les pudo realizar el cribado combinado del primer trimestre bien por edad gestacional en la primera ecografía > 14 semanas o por no realización de analítica entre la semana 9 y 11.

La distribución de test positivo/negativo en relación con los casos detectados de síndrome de Down se muestra en la [tabla 1](#).

De los 100 test que se consideraron positivos (riesgo $\geq 1/270$) no se diagnosticó ningún caso de trisomía 21, por tanto, la tasa de detección obtenida para la trisomía 21 fue del 0% (con IC del 95%, 0-84%).

Entre los test con resultado negativo (riesgo < 1/270) que fueron 1.196, se confirmaron al nacimiento 2 casos de recién nacidos afectados de síndrome de Down. Así, nuestra prueba de cribado en nuestra población tiene una especificidad del 92,27% (IC del 95%, 90,78-93,77%); una tasa de falsos positivos del 7,7% (IC del 95%, 6,2-9,2%); un valor predictivo positivo (VPP) del 0% (IC del 95%, 0-3,6%) y un valor predictivo negativo (VPN) del 99,8% (IC del 95%, (99,4-100%).

Discusión

El test de cribado más apropiado, por definición, para el síndrome de Down debe ser el que tenga menor tasa de falsos positivos y mayor tasa de detección.

El desarrollo de marcadores en suero materno y de marcadores ecográficos como cribado hicieron posible ofertar a las gestantes un test de cribado no invasivo para estimar el riesgo de tener un feto con síndrome de Down o trisomía 18 y así determinar cuando era aconsejable realizar una prueba invasiva.

Así el cribado bioquímico en el segundo trimestre de la gestación fue descrito en 1988⁶. La edad materna combinada con marcadores bioquímicos en suero materno nos permite detectar alrededor del 65% de los fetos afectados de trisomía 21, seleccionando un 5% de las gestaciones no afectadas, tal y como habían establecido los modelos matemáticos como aceptable²³.

Al analizar en nuestra población las tasas de detección de trisomía 21 obtenidas con el cribado del segundo trimestre que aplicamos (doble test) hemos comprobado que los resultados no son satisfactorios, ya que tenemos una tasa de

detección del 0% con una tasa de falsos positivos del 7,7%. Así, a estas gestantes se les ofrecía una prueba invasiva sometiéndolas a un riesgo de pérdida fetal innecesaria. A pesar de ello, tenemos que tener en cuenta que nuestros datos son limitados debido al pequeño tamaño muestral.

Si analizamos nuestros hallazgos con lo publicado por otros autores podemos darnos cuenta de que nuestros resultados no coinciden, ya que en la bibliografía se documentan unas tasas de detección adecuadas para este test: Gilbert¹⁵ tiene una tasa de detección del 60%, con una tasa de falsos positivos del 5%; para Fortuny et al²³ presenta una tasa de detección del 65%, con una tasa de falsos positivos del 11%; Muller²⁴ describe una tasa de detección del 71%, con una tasa de falsos positivos del 6,4%, y el estudio SURUSS¹¹ obtiene una tasa de detección del 85%, con falsos positivos del 13,1%.

La estrategia de cribado ideal en nuestra población sería la realización universal del cribado combinado del primer trimestre, que es el cribado que tenemos implantado, y la aplicación del test cuádruple como cribado bioquímico en el segundo trimestre en las gestantes en las que no se pueda realizar el anterior. De esta manera, podríamos conseguir las mejores tasas de detección con el menor porcentaje de falsos positivos. No obstante, dada la imposibilidad de la aplicación en nuestro centro del test cuádruple, hemos optado por la realización del cálculo individual del riesgo mediante el sonograma genético. Los resultados deberán ser analizados en el futuro.

Conclusiones

La mayor rentabilidad diagnóstica de los nuevos métodos de cribado de síndrome de Down ha relegado al doble test a una segunda línea. En nuestro centro, los resultados de la aplicación del doble test en segundo trimestre son insatisfactorios, por lo que no consideramos adecuada su aplicación rutinaria a las gestantes sin cribado previo. Esta estrategia de cribado debería sustituirse por el test cuádruple bioquímico. Ya que en nuestro centro no es posible su implantación, hemos optado por la realización del cálculo individual del riesgo mediante el sonograma genético. Los resultados se evaluarán en el futuro.

Bibliografía

1. Nicolaidis KH, Falcon O. La ecografía de las 11-13+6 semanas. Fetal Medicine Foundation; 2004.
2. ACOG. Practice Bulletin N. (88, december 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2007;110:1459.
3. Lejeune J, Turpin R, Gautier M. Mongolism; a chromosomal disease (trisomy). *Bull Acad Natl Med.* 1959;143:256–65.
4. Bajo Arenas JM, Melchor Marcos JC, Mercé LT. Fundamentos de obstetricia. SEGO; 2008.

5. Summers AM, Farrell SA, Huang T, Meier C, Wyatt PR. Maternal serum screening in Ontario using the triple marker test. *J Med Screen.* 2003;10:107–11.
6. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alphaprotein and fetal chromosome abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148:886–94.
7. Bogart MH, Panadian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn.* 1987;7:623–30.
8. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *Br Med J.* 1988;297:883–7.
9. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, Cook EJ, Moore ND, Young JA, et al. Maternal serum Down syndrome screening free beta protein is a more effective marker than human chorionic gonadotrophin. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1248–53.
10. Van Lith JMM, Pratt JJ, Beehuis JR, Mantingh A. Second trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1992;12:801–6.
11. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, Schneyer AL, Tumber MB, Knight GJ, et al. Maternal serum dimeric inhibin is elevated in Down syndrome pregnancy. *Am J Hum Genet.* 1994;55:A9.
12. Spencer K, Wallace EM, Ritoe S. Second trimester dimeric inhibin-A in Down's syndrome screening. *Prenat Diagn.* 1996;16:1101–10.
13. 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.
14. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy (FASTER): Principal results of the NICHD multicenter Down Syndrome Screening Study. *N Engl J Med.* 2005;353:2001–11.
15. Gilbert RE, Augood C, Gupta R, Ades AE, Logan S, Sculpher M, Van der Meulen JH. Screening for Down's syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ.* 2001;323:423–5.
16. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, Porter TF, Cuckle HS, Fuchs K, et al. For the first and second trimester evaluation of risk (FASTER) Research Consortium. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. *Obstet and Gynecol.* 2009;114:1189–96.
17. Brambati B, Simoni G, Bonachi I, Piceni L. Fetal chromosomal aneuploidies and maternal serum AFP levels in the first trimester. *Lancet.* 1986;ii:165–6.
18. 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.
19. Noble PL, Abrahams HD, Snijders RJ, Sherwood R, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomy 21 in the first trimester of pregnancy: maternal serum free beta-hCG and fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynaecol.* 1995;6:390–5.
20. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet.* 1990;336:1133.
21. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ.* 1992;304:867.
22. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD, Wilson RD. Prenatal screening for fetal aneuploidy. SOGC Clinical Practice Guideline. N.º 187. February 2007.
23. Fortuny A, Farré MT, Borrell A, Casals E, Mercadé I, Serés A, et al. Cribado bioquímico y ecográfico de aneuploidía fetal en el segundo trimestre de la gestación. *Prog Obstet Ginecol.* 2004;47:257–63.
24. Muller F, Forestier F, Dungeon B. Second trimester trisomy 21 maternal serum marker screening. *Prenat Diagn.* 2002;22:925–9.