

**SECCION DE MEDICINA FETAL  
DE LA  
SOCIEDAD ANDALUZA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**



**SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PRENATAL**



**PROYECTO FETALTEST**



---

**DESARROLLO Y EVALUACION DE UN SISTEMA LOGISTICO DE  
IMPLANTACION CLINICA DEL CRIBADO COMBINADO  
(ECOGRAFICO Y BIOQUIMICO) DE CROMOSOMOPATIAS EN EL  
PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACION.**

---

**Centro Coordinador:** Unidad de Medicina Fetal  
Departamento de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves  
GRANADA (ESPAÑA)

**Investigadores responsables del proyecto:**

Investigador principal: Dr. Santiago Blazquez<sup>1</sup>

Investigadores coordinadores: Dr. Ramos Corpas<sup>2</sup>

Dr. Gallo Vallejo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Medicina Fetal. Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario V. De las Nieves, Granada.

<sup>2</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario V. Macarena, Sevilla.

<sup>3</sup> Unidad de Diagnóstico Prenatal. Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Regional Carlos Haya, Málaga.

## INDICE

	<b>Pág.</b>
<b>RESUMEN</b> .....	3
<b>INTRODUCCION</b> .....	4
<b>BACKGROUND</b> .....	4
<b>I.- DESARROLLO DE LOS METODOS DE CRIBADO DE CROMOSOMOPATIAS</b> .....	4
I,1.- Cribado del segundo trimestre .....	4
I,2.- Cribado del primer trimestre .....	6
I,2,1.- Marcadores Bioquímicos .....	6
I,2,2.- Marcadores Ecográficos .....	7
I,2,3.- Cribado Combinado .....	10
I,3.- Cribado integrado del primer y segundo trimestres. ....	11
I,4.- Resultados de los grandes Estudios Multicéntricos sobre el cribado del Síndrome de Down: SURUSS. ....	12
<b>II.- NECESIDADES LOGISTICAS DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO DE CROMOSOMOPATIAS</b> .....	14
II,1.- Formación de ecografistas .....	14
II,2.- Selección del Material .....	16
II,2,1.- Ecografos .....	16
II,2,2.- Analizadores Bioquímicos .....	16
II,2,3.- Dispositivos de Cálculo .....	17
II,3.- Control de Calidad .....	19
II,3,1.- Control de Calidad de los Marcadores Ecográficos ..	19
II,3,2.- Control de Calidad de los Marcadores Bioquímicos ..	19
II,4.- Control de los Resultados .....	20
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO</b> .....	20
<b>OBJETIVOS</b> .....	21
<b>MATERIAL Y METODOS</b> .....	22
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b> .....	24
<b>ANEXO 1: PROGRAMA LOGISTICO DE EVALUACIÓN DE CALIDAD DE FETALTEST</b> .....	34

## **RESUMEN**

En los últimos años se han desarrollado técnicas de cribado de diversas cromosopatías mediante marcadores ecográficos y bioquímicos que, integrados con la edad materna mediante algoritmos de cálculo muy sofisticados, obtienen altas tasas de detección con pequeñas tasas de falsos positivos, y permiten seleccionar para técnicas invasivas de diagnóstico prenatal a las gestantes de alto riesgo. Estudios recientes de base poblacional han aportado la evidencia científica sobre la eficacia de estas técnicas, permitiendo pasar de la fase de investigación a la práctica clínica.

Sin embargo, la implantación clínica de las técnicas de cribado de cromosopatías se ven frenadas por el requerimiento de una infraestructura compleja, tanto en el aspecto de personal (con necesidad de entrenamiento en las técnicas de medición de marcadores ecográficos), como de material (ecografos de alta resolución, analizadores de marcadores bioquímicos específicos, sistemas computerizados de cálculo del riesgo) y de control (dispositivos de control de calidad, dispositivos de control de los resultados del cribado).

El objetivo de este trabajo es desarrollar y evaluar una infraestructura logística que permita solventar las dificultades prácticas de implantación de las técnicas de cribado en el primer trimestre.

En este informe, después de una revisión del desarrollo de los métodos de cribado de cromosopatías y de sus necesidades logísticas, se proporcionan las líneas básicas con las que el proyecto FETALTEST pretende responder a dichas necesidades.

## **INTRODUCCIÓN**

El diagnóstico prenatal de las cromosomopatías se inició a finales de la década de los 60 del siglo XX, cuando, tras la demostración de la posibilidad de cultivar las células presentes en el líquido amniótico y determinar en ellas el cariotipo (1) , se diagnosticó prenatalmente por primera vez un Síndrome de Down (SD) (2). Desde entonces, a la amniocentesis se han sumado otras técnicas, como la biopsia de vellosidades coriales (BVC) o la cordocentesis, que permiten la obtención de tejido fetal para su análisis genético. Sin embargo, estos procedimientos son invasivos y conllevan unos riesgos, fundamentalmente en cuanto a pérdidas fetales, que se han estimado en alrededor del 1%. (3,4).

La apreciación de los riesgos inherentes a las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal, llevó a la necesidad de establecer indicaciones precisas para las mismas. Dado que el riesgo de SD se incrementa con la edad materna (5) , este fue el primer parámetro en usarse como variable para seleccionar a la población de riesgo tributaria de ser sometida a amniocentesis. El “punto de corte” de edad materna se consensuó en la década de los 70 y se situó a los 35 años (6), idea que se extendió por las guías de práctica clínica, incluyendo algunas de las usadas en España (7).

## **BACKGROUND**

### **I.- DESARROLLO DE LOS METODOS DE CRIBADO DE CROMOSOMOPATIAS**

#### **I,1.- Cribado del segundo trimestre**

La amplia difusión del cribado de los defectos del tubo neural mediante la determinación de Alfa-Fetoproteína (AFP) en sangre materna (8,9) permitió la observación de que los fetos afectados por SD presentaban una concentración inusualmente baja de AFP en suero materno (10), lo que marcó el comienzo del cribado prenatal de las alteraciones cromosómicas (11) y la introducción del concepto del cribado del “riesgo” para el SD, en el cual se asocia el resultado del análisis de AFP en suero materno con el riesgo dependiente de la edad materna, para estimar el riesgo individual de tener un embarazo afectado (12).

Posteriormente, la aceptación de otros marcadores, como la gonadotropina coriónica humana (HCG), cuya concentración se encuentra elevada en las gestantes con fetos afectados de SD (13), y el Estriol no-conjugado (14), que se encuentra disminuido en el suero de madres de fetos afectados, dio paso a lo que se denominó “Triple Test” del segundo trimestre, que se ha mostrado como un método eficiente, con una tasa de detección de aproximadamente el 60% para una tasa de falsos positivos del 5%.(15,16). Más recientemente, se ha propuesto la adición de un cuarto marcador, la Inhibina A, constituyendo lo que se ha denominado el “Cuádruple Test”, que permitiría incrementar la tasa de detección hasta un 75% para una misma tasa de falsos positivos (17).

La implementación del cribado del segundo trimestre exigió el desarrollo de un algoritmo de cálculo para asociar entre sí los resultados de los distintos marcadores, y los de estos con el riesgo en función de la edad materna (18).

El cribado del segundo trimestre, realizado a partir de la 15ª semana, tiene el valor añadido de reunir, en una sola prueba, el cribado de los defectos abiertos del tubo neural y del SD (19). No obstante, la alta sensibilidad de la ecografía para la detección de los defectos del tubo neural restan actualmente valor a esta ventaja.

Además, el uso de un algoritmo específico de cálculo del riesgo para la trisomía 18, que tiene en cuenta la concentración disminuida de HCG en suero materno y

el riesgo específico de esta trisomía en función de la edad materna, permite la detección del 65% de aquellas con una tasa de falsos positivos del 0,6%, y la detección de algunas trisomías 13 y otras aneuploidias de los cromosomas sexuales.(20)

## I,2.- Cribado del primer trimestre

El hecho de que la AFP no sea efectiva para el cribado de defectos del tubo neural antes de la 15ª semana de gestación (21), determinó que el cribado del SD, que surgió a partir de aquel, comenzara a realizarse en el segundo trimestre. No obstante, muy pronto se percibió la necesidad de mover el cribado del SD al primer trimestre, pues el inicio tardío del cribado junto a la tardanza en obtener los resultados de la amniocentesis originan un incremento del riesgo en caso de que la gestante, tras una decisión difícil en un momento tan avanzado de la gestación, opte por la interrupción voluntaria del embarazo.

### I,2,1.- Marcadores Bioquímicos.

El deseo de trasladar el cribado del SD al primer trimestre llevó a investigar si los marcadores usados en el segundo trimestre podían también ser útiles en el primero. Aunque la concentración de AFP se encuentra disminuida en las gestantes con fetos afectados de SD en el primer trimestre (22), se observó un mayor solapamiento entre su distribución en embarazos afectados y no afectados que en el segundo trimestre (23), hecho que disminuye considerablemente su utilidad como marcador del SD en fases iniciales del embarazo; de igual modo la concentración de Estriol no conjugado también se encuentra disminuida en el primer trimestre, pero también se ha mostrado poco útil en esta fase de la gestación (22), por lo que ambos marcadores fueron desechados para su uso en el primer trimestre.

Igualmente, varios estudios concluyeron que el uso de la molécula intacta de HCG no es productiva en el cribado del SD en el primer trimestre (24,25). No obstante, la molécula de HCG comprende dos subunidades,  $\alpha$  y  $\beta$ , que son producidas por diferentes células de la placenta, y pronto se sugirió que la subunidad  $\beta$  libre de la HCG ( $\beta$ -HCG) es más específica del SD (25,26) , resultados que fueron confirmados por estudios prospectivos (27,28).

Algunos estudios demostraron a comienzos de los 90 (29,30), que la concentración en suero materno de la Proteína A Plasmática Asociada al Embarazo (PAPP-A), se encuentra reducida en fetos afectados de trisomía, pero que su desviación de la normalidad va disminuyendo conforme avanza la gestación, haciendo que la PAPP-A sea un marcador útil en el primer trimestre e inútil en el cribado del segundo trimestre. Un metaanálisis estableció que el nivel medio de PAPP-A en suero materno en embarazos afectados de SD es 0,35 Múltiplos de la Mediana (MoM), 0,40 MoM y 0,62 MoM a las 6-8 semanas, 9-11 semanas y 12-14 semanas de gestación, respectivamente, y 0,94 MoM posteriormente; Usando la PAPP-A como unico marcador en cribado del primer trimestre se obtuvo una la tasa de detección de SD del 52% para una tasa de falsos positivos del 5% (22).

El uso de la Inhibina A como marcador del SD en el segundo trimestre no ha sido unánimemente aceptado y se ha sugerido que la introducción de nuevos parámetros bioquímicos, sujetos a patentes comerciales, puede obedecer a conflictos en algunos “expertos” con intereses en dichas patentes (31). Además, los resultados del uso de la Inhibina A en el primer trimestre han sido controvertidos (32,33), y la concentración de Inhibina A parece correlacionarse bien con la de  $\beta$ -HCG, de manera que la sensibilidad para la detección de SD con la combinación de Inhibina A y  $\beta$ -HCG no difiere significativamente de la alcanzada con la  $\beta$ -HCG sola (33).

I,2,2.- Marcadores Ecográficos.

En 1985 se describió la asociación entre el incremento del pliegue nucal de los fetos en el segundo trimestre con alteraciones cromosómicas (34). Posteriormente, se describió una asociación similar en el primer trimestre (35), pero en esta fase del embarazo se usó el término “Translucencia Nucal” (TN) para designar a la región sonoluscente situada en la parte posterior de la nuca fetal. Pronto se publicaron varios estudios en gestantes de alto riesgo que confirmaron aquella asociación en el primer trimestre (36,37).

En los primeros estudios se evaluó la TN mediante punto de corte fijo (36,38), pero después se observó que la TN se incrementa con la edad gestacional y se realizaron curvas de crecimiento de la TN en relación a la Longitud Cefalo-Caudal (LCC), usada como parámetro para datar la gestación en el primer trimestre (39). De este modo se pasó de evaluar la TN con un punto de corte fijo al uso del punto de corte basado en el percentil 95 o 99 de su curva de crecimiento en relación a la LCC.

El último paso en la implementación del método de cribado fue la definición de las medianas en la población de fetos no afectados, la estandarización de las mediciones de TN, y la determinación de los parámetros poblacionales de la TN (media y desviación estándar), en poblaciones de fetos normales y afectados, para así poder unir el riesgo asociado a la TN con el riesgo asociado a la edad materna (40).

Una ventaja de la medida de la TN es que puede usarse para realizar el cribado para el SD en algunas gestantes en las que el cribado bioquímico presenta dificultades, como es el caso de las gestaciones gemelares (41), además, una TN incrementada y discordante entre gemelos monocorionicos puede indicar un riesgo incrementado de desarrollo del síndrome de transfusión gemelo a gemelo (42). También se ha comprobado que el incremento en la TN se relaciona con anomalías cardíacas congénitas (43), hernia diafragmática (44),

otras alteraciones cromosómicas (45,46,47) y malformaciones estructurales fetales (48).

Además de la TN, se han propuesto otros marcadores ultrasonográficos para el cribado del SD en el primer trimestre, entre los cuales están alcanzando cierta relevancia la medida del flujo del ductus venoso y la valoración de la presencia/ausencia del hueso nasal (49).

Unos pocos estudios han comunicado la asociación entre un flujo anormal en el ductus venoso y aneuploidia en gestaciones de alto riesgo (50,51), por lo que algunos autores han propuesto el uso de este parámetro como un marcador de segundo nivel para reducir la tasa de falsos positivos de medida de la TN (52). Sin embargo, otros autores han señalado que el patrón de flujo del ductus venoso se correlaciona con la medida de la TN, por lo que no puede ser usado como una variable independiente en el cálculo del riesgo (53). No obstante, en fetos con cariotipo normal, un patrón anormal de flujo en el ductus venosos se asocia a defectos cardiacos y malos resultados perinatales (54), por lo que se ha señalado que la valoración del Ductus Venoso podría tener un papel en el consejo a las gestantes con incremento de la TN y cariotipo normal, para identificar a aquellos fetos que necesitarían un seguimiento intensivo debido al incremento del riesgo de malos resultados perinatales (53).

Un estudio observacional publicado en 2001 comunicó que el hueso nasal estuvo ausente en 43 de 59 (73%) fetos afectados de SD entre las semanas 11 y 14, en tanto que sólo estuvo ausente en 3 de 603 (0,5%) fetos cromosómicamente normales (55), y se sugirió que la valoración del feto para la presencia o ausencia del hueso nasal, unida a otros marcadores de SD como TN y edad materna, podría incrementar la sensibilidad del cribado ultrasonográfico del SD en el primer trimestre al 85% con una tasa de falsos positivos del 1%. Desde entonces se han publicado muchos estudios que confirman la asociación de la ausencia del hueso nasal con el SD (56,57,58). También se ha determinado que el marcador de

ausencia/presencia de hueso nasal es independiente de otros marcadores del SD, como la edad materna, la TN y los marcadores bioquímicos PAPP-A y  $\beta$ -HCG (58), lo que permite su integración con ellos, para lo cual se están realizando esfuerzos para establecer la razón de probabilidad (59) para SD de los fetos que a las 11-14 semanas presentan ausencia de hueso nasal, y se ha observado que puede ser distinta para los diferentes orígenes étnicos (60). Todavía no se dispone de estudios prospectivos de grandes series que permitan determinar definitivamente la utilidad clínica de este marcador y parece dudoso que el añadir la medición de la longitud del hueso nasal pueda aportar algún dato más a la valoración de la simple presencia/ausencia hueso nasal en el primer trimestre (61).

Recientemente se ha observado que la longitud del maxilar en los fetos con cariotipo normal se incrementa significativamente conforme lo hace la LCC, y que esta medida es significativamente más corta en los fetos con trisomía 21 que en los fetos normales (62), lo que viene a añadirse a la lista de marcadores ecográficos del SD en proceso de investigación (49).

### 1,2,3.- Cribado Combinado.

La demostración de que la medida de la TN es independiente de la PAPP-A (63) , y de la  $\beta$ -HCG (64) tanto en fetos cromosómicamente normales como en fetos con alteraciones cromosómicas, hizo posible la combinación estos marcadores bioquímicos con el marcador ecográfico de la medición de la TN en un solo algoritmo de cálculo. Así pudieron efectuarse los primeros estudios retrospectivos para evaluar el "Test Combinado" , que obtuvieron tasas de detección que variaron desde el 75,8% (65) al 89% (66), para una tasa de falsos positivos del 5% .

Posteriormente comenzaron a publicarse los primeros estudios prospectivos, unos realizados sobre población de alto riesgo (67,68,69,70) y sobre gestantes de

bajo riesgo (71,72,73,74), que compararon la eficacia del Test Combinado respecto del cribado realizado únicamente con parámetros bioquímicos y respecto del cribado realizado sólo mediante la medición de TN, cuyos resultados sugieren que el Test Combinado alcanza una tasa mayor de detección para una tasa de falsos positivos fija del 5%. No obstante, debido al pequeño número de casos de cada uno de estos estudios, las diferencias observadas no alcanzaron la significatividad estadística, por lo que era patente, antes de ser recomendado como un método de cribado poblacional del SD, la necesidad de realizar estudios multicéntricos amplios en gestantes de bajo riesgo que permitieran dilucidar si el Test Combinado es más eficaz que el cribado bioquímico del segundo trimestre.

### I,3.- Cribado integrado del primer y segundo trimestres.

La idea de combinar marcadores usados en el primer y segundo trimestres se propuso en 1999 bajo el nombre de "Test Integrado" (75), e incluye la edad materna junto con la medición de TN y determinación de PAPP-A, del primer trimestre, y las determinaciones serológicas de AFP, HCG, Estriol no conjugado e Inhibina A del segundo. Con esta aproximación se calculó, por medio de modelos estadísticos, que podrían alcanzarse Tasas de Detección del 94% para una Tasa de Falsos Positivos del 5%, o del 85% para una Tasa de Falsos Positivos del 1% (75,76,77). Estudios retrospectivos que han analizado el Test Integrado han obtenido tasas de detección de 90% (78) y 80% (79), para una tasa de falsos positivos del 5%. Hay que hacer notar que en el Test Integrado no pueden usarse la  $\beta$ -HCG en el primer trimestre conjuntamente con la HCG del segundo, pues existe una obvia correlación entre estos dos marcadores (80).

Existe una importante controversia sobre si se deben entregar o no a la gestante resultados parciales cuando se realiza el test integrado. Un estudio que analiza estas dos estrategias (81), concluye que la revelación de los resultados del primer trimestre puede determinar la necesidad de realizar hasta el cuádruple de

técnicas invasivas para detectar cada caso de SD que si únicamente se informa de los resultados finales.

#### I,4.- Resultados de los grandes Estudios Multicéntricos sobre el cribado del Síndrome de Down: SURUSS

A pesar del acumulo de resultados favorables sobre el cribado en el primer trimestre, el paso desde la fase de investigación a la práctica clínica exigía disponer de evidencia científica, la cual se esperaba que podía ser aportada por los grandes estudios multicéntricos de base poblacional (82) , que se estaban realizando en EEUU y en el Reino Unido. En 2003 se ha publicado el estudio del Reino Unido, el SURUSS (Serum Urine and Ultrasound Screening Study) (83).

El SURRUS es un estudio multicéntrico prospectivo, auspiciado por la agencia de evaluación de tecnología sanitaria británica (HTA, Health Technology Assessment), realizado sobre 47053 gestantes con feto único reclutadas entre septiembre de 1996 y abril de 2000, y atendidas en 25 maternidades (24 en el Reino Unido y 1 en Austria). Su objetivo fue identificar el método de cribado prenatal de SD más eficiente, seguro y costo-efectivo usando marcadores ecográficos (Translucencia Nucal), urinarios y serológicos, en el primer y segundo trimestre del embarazo. El método usado fue el de no intervención, esto es, no se determinaron riesgos parciales tras las determinaciones del primer trimestre, para evitar fuentes de error causados por el diagnóstico y la interrupción del embarazo de algún feto afectado por SD, y la pérdida de algunas otras gestaciones entre el primer y segundo trimestres. Según el SURUSS el Test Integrado fue el que consiguió una menor tasa de falsos positivos, y mayor seguridad (en relación al número de pérdidas fetales por cada 100000 gestantes cribadas) y costo-eficiencia.

Un estudio publicado en 2003 llamó la atención sobre el hallazgo de que los valores medios los MoMs de la TN en fetos afectados de SD no permanecen

constantes entre las 10 y las 14 semanas, como asume el SURUSS en sus cálculos, sino que, por el contrario, declinan linealmente al avanzar la gestación (84). Este

poblacional, que hace severas críticas al conflicto de intereses en el autor principal del SURUSS (que declara intereses comerciales ligados a patentes de software y marcadores bioquímicos tales como la Inhibina A usados en el Test Integrado), y concluye señalando que antes de que la Inhibina A sea introducida en el Sistema Nacional de Salud británico para crear el Cuádruple Test, se necesitan futuras investigaciones y que, en el momento actual, el Test Integrado presenta demasiados problemas prácticos para ser introducido a nivel nacional.

Si se omite el Test Integrado por sus dificultades de implantación, el Test Combinado del primer trimestre es el método de cribado de cromosomopatías que presenta mejor perfil de eficacia, seguridad y costo-eficiencia.

## II.- NECESIDADES LOGISTICAS DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO DE CROMOSOMOPATIAS.

### II,1.- Formación de ecografistas.

La utilidad de la medida de la TN para el cribado del SD está en relación con la experiencia del ecografista (83,88) y la adhesión a la técnica estándar de medición descrita reiteradamente por la Fetal Medicine Foundation de Londres (89) y que comprende los siguientes aspectos:

- La medición debe realizarse cuando la LCC del feto se sitúe entre 45 y 84 mm. (aproximadamente entre las 11 y 13 semanas y 6 días).
- Se debe usar un ecografo de alta resolución ( $\geq 5$  MHz), capaz de medir en décimas de milímetros y que disponga de opción video-loop. En más del 95% de los casos se puede realizar la medición por vía abdominal, y en los casos que no sea posible se puede realizar por vía transvaginal.

- Se debe realizar sobre una visión sagital del embrión, como la usada para medir la LCC. El feto debe estar en posición horizontal sobre la pantalla, debe verse claramente el perfil fetal, y debe estar en una posición natural, con la cabeza en línea con la columna vertebral, no flexionado ni en hiperextensión.
- La imagen embrionaria debe estar ampliada, de modo que idealmente solo debe incluir la cabeza fetal y la parte superior del tórax. La ampliación debe ser tan grande como sea posible y siempre tiene que ser tal que cada pequeño movimiento de los calipers produzca sólo un 0,1 mm de cambio en las medidas, y ocupar, al menos,  $\frac{3}{4}$  partes de la pantalla del monitor. Al magnificar la imagen (antes o después de congelarla) es importante bajar la ganancia, dado que ello evita el error de situar el caliper sobre la parte borrosa de la línea, lo que causaría subestimación de la medida. No debe usarse imagen armónica para medir la TN dado que esta ensancha la línea y provoca subestimación de la medida.
- Los calipers deben situarse sobre el límite interno del plano cutáneo y sobre el límite externo del plano subcutáneo. Debe medirse la parte más ancha de la translucencia.
- Es necesario diferenciar la membrana amniótica del tejido cutáneo cervical. En caso de duda se debe esperar a que el feto realice un movimiento espontáneo que lo separe de la membrana amniótica o se puede provocar el movimiento del feto a través del abdomen materno. Otra fuente de confusión viene determinada por la posición del cordón umbilical alrededor del cuello fetal.
- Se deben efectuar tres medidas y dar por válida la que resulte mayor. Es buena práctica imprimir al menos una imagen para la historia clínica de la gestante.

En contra del uso de la medición de la TN para el cribado del SD se ha alegado que la reproductibilidad intra- e inter-observador de la medición de la TN en el primer trimestre es mala (90). No obstante, un estudio realizado con ecografistas bien entrenados, encontró que la diferencia intra-observador fue menor de 0,54 mm, en tanto que la inter-observador fue menor de 0,62 mm en el 95% de las mediciones realizadas, concluyendo que cuando las mediciones son realizadas por un ecografista entrenado son altamente reproducibles (91), por lo que el problema parece centrarse en la formación adecuada de los ecografistas que realicen el cribado del SD mediante la TN.

Un estudio que se ha ocupado de la formación de los ecografistas en la medición de la TN (92) obtuvo que se consigue un nivel de reproductibilidad similar al de un experto después de 80 mediciones realizadas por vía abdominal y después de 100 mediciones por vía transvaginal. Este entrenamiento puede realizarse mediante un curso teórico-práctico inicial y un seguimiento y valoración de las primeras imágenes obtenidas antes de iniciar su aplicación clínica (89,93).

## II,2.- Selección del Material.

### II,2,1.- Ecografos

Según resultados del SURUSS, algunos modelos de ecografos permiten obtener una imagen satisfactoria de la TN con mayor probabilidad que otros (83), por lo que la elección de marca y modelo puede ser un factor que influya en el rendimiento del cribado.

Son requisitos imprescindibles que el ecografo sea de alta resolución ( $\geq 5$  MHz), capaz de medir en décimas de milímetros y que disponga de opción video-loop. (89)

### II,2,2.- Analizadores Bioquímicos

Deben usarse equipos y reactivos especialmente diseñados para el cribado del SD, que realicen las determinaciones de cada marcador en el rango de concentración apropiado para el cribado del SD.

### II,2,3.- Dispositivos de Cálculo

Aunque se han realizado intentos de efectuar los cálculos del cribado del SD mediante nomogramas y tablas para uso manual (94), estos intentos se limitaron necesariamente a los cálculos con un sólo marcador, pues la complejidad del cálculo cuando se incluyen varios marcadores exige invariablemente el uso de programas informáticos.

En la actualidad se dispone de varios programas informáticos comercializados para el cribado del SD. En realidad cada grupo de investigación sobre el cribado del SD tiene intereses comerciales con alguna empresa distribuidora de un programa informático propio para el cribado del SD:

- El grupo de la Fetal Medicine Foundation (Prof. Nicolaides), sólo autoriza la distribución de los programas con sus algoritmos (Astraia y ViewPoint), a los médicos que realicen sus cursos de ecografía del primer trimestre.
- El Prof Wald, de la London School of Medicine and Dentistry, co-autor del SURUSS, declara ser director de Logical Medical System Ltd, que produce el paquete informático ALFA, actualmente en su versión 6, para el cribado del SD. Su programa incluye el Test Integrado.
- El grupo de la School of Medicine at the University of Leeds Teaching Hospital Trust, UK, (Prof. Cuckle) ha desarrollado y tiene interés comercial en el programa "Eclipse Antenatal Screening Engine".

Aparte de estos tres grandes grupos, existen otros programas comerciales menos conocidos, como en España, el del grupo del Hospital Universitario de Girona, liderado por el Dr Sabriá, que tiene vinculación comercial con la empresa que distribuye el programa informático SsdwLab (95).

Un problema poco estudiado es el rendimiento comparativo de cada uno de estos programas informáticos.

Dos estudios que centran su objetivo en evaluar comparativamente el rendimiento de los diferentes programas informáticos existentes en el mercado, ambos efectuados por un grupo del Hospital Ambroise Paré, de Francia, compararon 6 (96) programas informáticos comercializados en Francia para el cribado del segundo trimestre y encontraron que con los mismos marcadores séricos, los distintos programas obtenían tasas de detección que variaron entre 54,4 y 66,4 y de falsos negativos entre 2,4 y 6,8%, con importantes repercusiones en el cribado. En su segundo estudio (97) compararon 8 programas informáticos, también en el cribado del segundo trimestre, pero esta vez en mujeres de edad igual o superior a 35 años, y concluyeron que existen diferencias entre los distintos programas y que estas disminuyen al avanzar la edad materna.

Otro estudio, esta vez realizado en el Reino Unido, analizó el efecto de usar diferentes parámetros poblacionales dentro de un mismo algoritmo y el de usar distintos algoritmos para estimar las medianas de los marcadores, y observaron que diferentes algoritmos, o incluso diferentes implementaciones de un mismo algoritmo pueden llevar a calcular muy diferentes riesgos individuales que pueden resultar en decisiones individuales diferentes, incluso aunque las cifras globales de tasas de detección y tasas de falsos positivos sean similares (98).

Otro problema importante de los programas informáticos es su necesaria actualización continua, pues los avances se producen rápidamente en este campo

y los programas comerciales frecuentemente quedan obsoletos en un corto espacio de tiempo.

### II,3.- Control de Calidad

#### II,3,1.- Control de Calidad de los Marcadores Ecográficos

Además del respeto a las técnicas de medida, de la formación inicial y la calidad del ecografo, es necesario un control periódico de calidad, que se puede realizar, por sistemas de evaluación de las imágenes (99,100), y por el estudio de la distribución de las medidas respecto a las medianas de referencia (89). No obstante, el uso de unas medianas de referencia de uso generalizado es contrario a las conclusiones del SURUSS según las cuales el uso de medianas de referencia específicas para cada ecografista puede incrementar la detección en alrededor de un 5% en comparación con el de medianas propias de cada centro (83).

#### II,3,2.- Control de Calidad de los Marcadores Bioquímicos

La preocupación por la exactitud de las determinaciones sericas de los marcadores bioquímicos se puso de manifiesto desde la introducción de la determinación de la AFP en el segundo trimestre (101,102,103,104). Como recomendaciones más generalizadas para garantizar la exactitud de las determinaciones pueden establecerse las siguientes:

- Las muestras deben ser analizadas dentro de las 72 horas siguientes a su extracción, pues las medidas de  $\beta$ -hCG , que es termolabil, se hacen imprecisas si transcurre más tiempo.
- El laboratorio debe adoptar controles internos de la precisión de las determinaciones (precisión intra e inter ensayo) y es muy recomendable

suscribir un control externo con agencias internacionales como la United Kingdom National External Quality Assessment Schemes (UK NEQAS) for Maternal Serum Screening.

- Deben usarse equipos y reactivos especialmente diseñados para el cribado del SD, que realicen las determinaciones de cada marcador en el rango de concentración apropiado para el cribado del SD.
- Cada laboratorio debe calcular y actualizar periódicamente las medianas propias del centro para cada marcador, para cada semana de gestación en los intervalos semanales habituales para cada tipo de cribado, para cada técnica y para la población que habitualmente atiende.

#### II,4.- Control de los Resultados

Se ha ideado un método para validar empíricamente el riesgo de SD estimado por programas de cribado que usen diferentes algoritmos y/o diferente combinación de marcadores bioquímicos, que consiste en agrupar por categorías a las gestantes cribadas de acuerdo al valor del riesgo predicho por el sistema de cálculo, de modo que la media del riesgo predicho en cada uno de los grupos se compare con la prevalencia observada basada en el número de embarazos afectados y no afectados en cada categoría (105). Este sistema ha sido empleado satisfactoriamente para validar programas de cribado en el segundo (106,107,108,109) y en el primer trimestre (110).

### **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

El cribado combinado (bioquímico y ecográfico) del primer trimestre permite seleccionar a las gestantes de alto riesgo para técnicas invasivas de diagnóstico

prenatal con tasas de detección y tasas falsos positivos menores que los sistemas basados exclusivamente en la edad materna.

La implantación clínica del cribado combinado del primer trimestre exige la disponibilidad de sistemas de control de la calidad de los resultados.

El desarrollo de una logística que permita la implantación clínica del cribado del primer trimestre, puede mejorar la efectividad de los programas actuales de diagnóstico prenatal de cromosomopatías.

## **OBJETIVOS**

### Objetivo General

Desarrollar un sistema logístico que permita la introducción del cribado combinado (bioquímico y ecográfico) de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación en la práctica clínica.

Evaluar el rendimiento de dicho sistema logístico.

### Objetivos Específicos

Organizar una estructura docente que permita la formación continua de ecografistas y la uniformidad de criterios en la medición de marcadores ecográficos de cromosomopatías en el primer trimestre.

Evaluar el uso de un sistema de control de calidad de las mediciones ecograficas.

Desarrollar un sistema de cálculo computerizado que pueda estar disponible y ser usado en toda la región.

Implementar una base de datos que permita la adquisición de parámetros poblacionales propios, para la adecuación de los cálculos a las características ambientales, étnicas y culturales de nuestro entorno.

Desarrollar un sistema de control de la calidad del cribado.

## **MATERIAL Y METODO**

Se pretende efectuar un estudio prospectivo multicéntrico a gran escala de gestantes atendidas para control de su embarazo en el ámbito ibero-americano, y que deseen ser sometidas a cribado combinado de cromosomopatías del primer trimestre.

El método de cribado combinado se basará en el cálculo del riesgo en función de cuatro parámetros:

- Edad Materna en la fecha de cribado.
- Medición de la Translucencia Nucal.
- Determinación serológica de PAPP-A.
- Determinación serológica de la subunidad  $\beta$  libre de la HCG.

Deberán recogerse, además de los valores de estos marcadores, otros datos que son usados en el cálculo del riesgo como:

- Longitud Cefalo Caudal.
- Peso Materno.
- Ascendencia étnica.
- Gemelaridad.
- Antecedente de hijo previo con cromosomopatías.

Y los datos relativos a los resultados de las técnicas invasivas, si se realizasen, y del seguimiento de las gestaciones no sometidas a técnicas invasivas.

El cálculo del riesgo se realizará mediante un algoritmo basado en el modelo multivariable Gaussiano de los Múltiplos de la Mediana, mediante un programa informático desarrollado específicamente para este estudio, que estará disponible 'on line' en Internet, en la dirección [www.fetaltest.com](http://www.fetaltest.com), para permitir su difusión universal en el ámbito del estudio. Este sistema incorporará una base de datos para almacenar de forma anónima los resultados de los marcadores y el seguimiento de la gestación.

Podrán participar en el estudio todos los ginecólogos que lo soliciten, tanto del ámbito de ejercicio público como privado. Previamente a la incorporación al estudio, los médicos participantes deberán recibir un curso teórico-práctico de formación, entrenamiento y uniformización en la medición de la TN, que será realizada según el estándar de la Fetal Medicine Foundation. El curso también incluirá las nociones necesarias sobre las técnicas del cribado y el uso de la herramienta informática mencionada. A efectos de facilitar la incorporación de participantes, se realizarán cursos de formación en diversas provincias. Se pretende que estos cursos tengan una periodicidad mensual y que comiencen a impartirse

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Steele MW, Breg WR Jr. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet*. 1966 Feb 19;1(7434):383-385.
2. Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T. Prenatal diagnosis of Down's syndrome. *Lancet*. 1968 Jul 27;2(7561):220.
3. Tabor A, Madsen M, Obel EB, Philip J, Bang J, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-1293.
4. Kuliev A, Jackson L, Froster U, Brambati B, Simpson JL, Verlinsky Y, Ginsberg N, Smidt-Jensen S, Zakut H. Chorionic villus sampling safety. Report of World Health Organization/EURO meeting in association with the Seventh International Conference on Early Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases, Tel-Aviv, Israel, May 21, 1994. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Mar;174(3):807-811.
5. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol*. 1981 Sep;58(3):282-285.
6. Resta RG. Historical aspects of genetic counseling: why was maternal age 35 chosen as the cut-off for offering amniocentesis?. *Med Secoli*. 2002;14(3):793-811.
7. Dueñas Díez JL. (Coordinador). Embarazo, parto y puerperio. Proceso Asistencial Integrado. Consejería de Salud. Sevilla, 2002.
8. Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, Peto R, Polani PE, Woodford FP. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of U.K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. *Lancet*. 1977 Jun 25;1(8026):1323-1332.
9. Amniotic-fluid alpha-fetoprotein measurement in antenatal diagnosis of anencephaly and open spina bifida in early pregnancy. Second report of the U.K. Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural-tube Defects. *Lancet*. 1979 Sep 29;2(8144):651-662.
10. 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 Apr 1;148(7):886-894.
11. Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet*. 1984 Apr 28;1(8383):926-929.

12. Cuckle H, Wald N, Thompson S. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 387-402.
13. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn*. 1987 Nov;7(9):623-630.
14. 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 Apr;95(4):330-333.
15. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, Canick JA. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ*. 1988 Oct 8;297(6653):883-887.
16. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Pulkkinen A, Canick JA, Saller DN Jr, Bowers GB. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *N Engl J Med*. 1992 Aug 27;327(9):588-593.
17. Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet*. 2003 Mar 8;361(9360):835-836.
18. Cuckle HS, Wald NJ. HCG, Estriol, and other maternal blood markers of fetal aneuploidy. En Elias Sh, Simpson JL: *Maternal Serum Screening for fetal Genetic Disorders*. Churchill Livingstone, New York, 1992.
19. Wald NJ, Hackshaw AK, George LM. Assay precision of serum alpha fetoprotein in antenatal screening for neural tube defects and Down's syndrome. *J Med Screen*. 2000;7(2):74-77.
20. Canick JA, Palomaki GE, Osathanondh R. Prenatal screening for trisomy 18 in the second trimester. *Prenat Diagn*. 1990 Aug;10(8):546-548.
21. Sebire NJ, Spencer K, Noble PL, Hughes K, Nicolaidis KH. Maternal serum alpha-fetoprotein in fetal neural tube and abdominal wall defects at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Jul;104(7):849-851.
22. Cuckle HS, van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 1999 Jun;19(6):505-512.
23. Berry E, Aitken DA, Crossley JA, Macri JN, Connor JM. Analysis of maternal serum alpha-fetoprotein and free beta human chorionic gonadotrophin in the first trimester: implications for Down's syndrome screening. *Prenat Diagn*. 1995 Jun;15(6):555-565.

24. Cuckle HS, Wald NJ, Barkai G, Fuhrmann W, Altland K, Brambati B, Knight G, Palomaki G, Haddow JE, Canick J. First-trimester biochemical screening for Down syndrome. *Lancet*. 1988 Oct 8;2(8615):851-852.
25. 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 Mar;14(3):203-208.
26. 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 Aug;13(8):681-689.
27. 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 Feb;174(2):612-616.
28. Forest JC, Masse J, Moutquin JM. Screening for Down syndrome during first trimester: a prospective study using free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Clin Biochem*. 1997 Jun;30(4):333-338.
29. Brambati B, Macintosh MC, Teisner B, Maguiness S, Shrimanker K, Lanzani A, Bonacchi I, Tului L, Chard T, Grudzinskas JG. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993 Apr;100(4):324-326.
30. Bersinger NA, Brizot ML, Johnson A, Snijders RJ, Abbott J, Schneider H, Nicolaides KH. First trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and pregnancy-specific beta 1-glycoprotein in fetal trisomies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994 Nov;101(11):970-974.
31. Reynolds TM. Down's syndrome screening: a controversial test, with more controversy to come! *J Clin Pathol*. 2000 Dec;53(12):893-898.
32. Wallace EM, Grant VE, Swanston IA, Groome NP. Evaluation of maternal serum dimeric inhibin A as a first-trimester marker of Down's syndrome. *Prenat Diagn*. 1995 Apr;15(4):359-362.
33. Noble PL, Wallace EM, Snijders RJ, Groome NP, Nicolaides KH. Maternal serum inhibin-A and free beta-hCG concentrations in trisomy 21 pregnancies at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Mar;104(3):367-371.
34. Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Laboda LA. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Sep 1;153(1):49-52.

35. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet*. 1990 Nov 3;336(8723):1133.
36. 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 Apr 4;304(6831):867-869.
37. Nadel A, Bromley B, Benacerraf BR. Nuchal thickening or cystic hygromas in first- and early second-trimester fetuses: prognosis and outcome. *Obstet Gynecol*. 1993 Jul;82(1):43-48.
38. 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 Jan;5(1):20-25.
39. Braithwaite JM, Morris RW, Economides DL. Nuchal translucency measurements: frequency distribution and changes with gestation in a general population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996 Dec;103(12):1201-1204.
40. Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995 Dec;102(12):957-962.
41. 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 Oct;103(10):999-1003.
42. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod*. 2000 Sep;15(9):2008-2010.
43. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RS, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997 Oct;10(4):242-246.
44. 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 Dec;90(6):943-946.
45. Snijders RJ, Sebire NJ, Nayar R, Souka A, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency in trisomy 13 fetuses at 10-14 weeks of gestation. *Am J Med Genet*. 1999 Sep 17;86(3):205-207.

46. Sebire NJ, Snijders RJ, Brown R, Southall T, Nicolaides KH. Detection of sex chromosome abnormalities by nuchal translucency screening at 10-14 weeks. *Prenat Diagn.* 1998 Jun;18(6):581-584.
47. Sherod C, Sebire NJ, Soares W, Snijders RJ, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis of trisomy 18 at the 10-14-week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997 Dec;10(6):387-390.
48. Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Jun;11(6):391-400.
49. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jul;191(1):45-67
50. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Dec;12(6):380-384.
51. Murta CG, Moron AF, Avila MA, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2002 Sep-Oct;17(5):308-314.
52. Matias A, Montenegro N. Ductus venosus blood flow in chromosomally abnormal fetuses at 11 to 14 weeks of gestation. *Semin Perinatol.* 2001 Feb;25(1):32-37.
53. Bilardo CM, Muller MA, Zikulnig L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Apr;17(4):288-294.
54. Borrell A. The ductus venosus in early pregnancy and congenital anomalies. *Prenat Diagn.* 2004 Sep;24(9):688.
55. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet.* 2001 Nov 17;358(9294):1665-1667.
56. 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 Jul;22(1):31-35.
57. 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 Jul;22(1):36-39.
58. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn.* 2003 Apr;23(4):306-310.
59. 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 Mar;23(3):218-223.
60. Prefumo F, Sairam S, Bhide A, Penna L, Hollis B, Thilaganathan B. Maternal ethnic origin and fetal nasal bones at 11-14 weeks of gestation. *BJOG.* 2004 Feb;111(2):109-112.
61. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Tripsanas C, Nicolaides KH. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002 Jun;11(6):400-402.
62. 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 Jul;24(1):19-22.
63. Brizot ML, Snijders RJ, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1994 Dec;84(6):918-922.
64. Brizot ML, Snijders RJ, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. Maternal serum hC

68. De Biasio P, Siccardi M, Volpe G, Famularo L, Santi F, Canini S. First-trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free beta-hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy--the combined test. *Prenat Diagn.* 1999 Apr;19(4):360-363.
69. 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 Aug;96(2):207-213.
70. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Sep;20(3):219-225.
71. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Hofinger D, Philipp K. The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn.* 2002 Mar;22(3):211-215.
72. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG.* 2002 Jun;109(6):667-676.
73. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormali

- trimester maternal serum markers in a low-risk population: a prospective longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Jul;18(1):26-31.
79. Rozenberg P, Malagrida L, Cuckle H, Durand-Zaleski I, Nisand I, Audibert F, Benattar C, Tribalat S, Cartron M, Lemarie P, Stoessel J, Capolagui P, Janse-Marec J, Barbier D, Allouch C, Perdu M, Roberto A, Lahna Z, Giudicelli Y, Ville Y. Down's syndrome screening with nuchal translucency at 12(+0)-14(+0) weeks and maternal serum markers at 14(+1)-17(+0) weeks: a prospective study. *Hum Reprod.* 2002 Apr;17(4):1093-1098.
80. Canini S, Prefumo F, Famularo L, Venturini PL, Palazzese V, De Biasio P. Comparison of first trimester, second trimester and integrated Down's syndrome screening results in unaffected pregnancies. *Clin Chem Lab Med.* 2002 Jun;40(6):600-603.
81. Hackshaw AK, Wald NJ. Assessment of the value of reporting partial screening results in prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2001 Sep;21(9):737-740.
82. Malone FD, Berkowitz RL, Canick JA, D'Alton ME. First-trimester screening for aneuploidy: research or standard of care? *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Mar;182(3):490-496.
83. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess.* 2003;7(11):1-77.
84. Spencer K, Bindra R, Nix AB, Heath V, Nicolaides KH. Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Aug;22(2):142-148.
85. Wald N, Rodeck C, Rudnicka A, Hackshaw A. Nuchal translucency and gestational age. *Prenat Diagn.* 2004 Feb;24(2):150-151.
86. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *BJOG.* 2004 Jun;111(6):521-531.
87. National Screening Committee. Antenatal Screening for Down's Syndrome - policy and quality issues June 2003. Disponible en: [http://www.nelh.nhs.uk/screening/dssp/dssp\\_policy.pdf](http://www.nelh.nhs.uk/screening/dssp/dssp_policy.pdf)
88. Mol BW, Lijmer JG, van der Meulen J, Pajkrt E, Bilardo CM, Bossuyt PM. Effect of study design on the association between nuchal translucency measurement and Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 1999 Nov;94(5 Pt 2):864-869.

89. Nicolaides KH. The 11-13+6 weeks scan. The Fetal Medicine Foundation, London, 2004.
90. Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. 1.Br J Obstet Gynaecol. 1995 May;102(5):381-385.
91. Pandya PP, Altman DG, Brizot ML, Pettersen H, Nicolaides KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. Ultrasound Obstet Gynecol. 1995 May;5(5):334-337.
92. Braithwaite JM, Kadir RA, Pepera TA, Morris RW, Thompson PJ, Economides DL. Nuchal translucency measurement: training of potential examiners. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996 Sep;8(3):192-195.
93. Snijders RJ, 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. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet. 1998 Aug 1;352(9125):343-346.
94. Herman A, Dreazen E, Herman AM, Batukan CE, Holzgreve W, Tercanli S. Bedside estimation of Down syndrome risk during first-trimester ultrasound screening. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002 Nov;20(5):468-475.
95. Sabriá J, Borrel A, Florensa A, Vila E, Cabero D, Bach C. Cribado prenatal de aneuploidías. Metodología y recomendaciones para la aplicación de las distintas estrategias. Progr Diag Trat Prenat 2004; 16(2):83-96.
96. Muller F, Aegerter P, Ngo S, Fort A, Beauchet A, Giraudet P, Dommergues M. Software for Prenatal Down Syndrome Risk Calculation: A Comparative Study of Six Software Packages. Clinical Chemistry. 1999;45:1278-1280.
97. Muller F, Thalabard JC, Ngo S, Dommergues M. Detection and false-positive rates of maternal serum markers for Down syndrome screening according to maternal age in women over 35 years of age. A study of the agreement of eight dedicated software packages. Prenat Diagn. 2002 May;22(5):350-353.
98. Williams KL, Nix BA, Dunstan FD. Effect of screening algorithm, parameter values and median smoothing on patient-specific risk estimates for Down's syndrome screening. Ann Clin Biochem. 2000 Mar;37 ( Pt 2):165-173.
99. Herman A, Maymon R, Dreazen E, Caspi E, Bukovsky I, Weinraub Z. Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998 Dec;12(6):398-403.

100. Herman A, Dreazen E, Maymon R, Tovbin Y, Bukovsky I, Weinraub Z. Implementation of nuchal translucency image-scoring method during ongoing audit. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999 Dec;14(6):388-392.
101. Knight GJ, Haddow J, Palomaki GE, Haddow JE. Selection and validation of alpha-fetoprotein assay kits for the screening of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Jun;156(6):1557-1559.
102. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *Health Technol Assess.* 1998;2(1):i-iv, 1-112.
103. Milunsky A, Haddow JE. Cautions about maternal serum alpha-fetoprotein screening. *N Engl J Med.* 1985 Sep 12;313(11):694.
104. Documentos de consenso de la SEGO: Screening de cromosomopatias fetales. 2002.
105. Wald NJ, Hackshaw AK, Huttly W, Kennard A. Empirical validation of risk screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 1996 3: 185-187
106. Canick JA, Rish S. The accuracy of assigned risks in maternal serum screening. *Prenat Diagn.* 1998 Apr;18(4):413-415.
107. Wald NJ, Huttly WJ. Validation of risk estimation using the quadruple test in prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 1999 Nov;19(11):1083-1084.
108. Onda T, Tanaka T, Takeda O, Kitagawa M, Kuwabara Y, Yamamoto H, Iinuma K, Shimomura K. Agreement between predicted risk and prevalence of Down syndrome in second-trimester triple-marker screening in Japan. *Prenat Diagn.* 1998 Sep;18(9):956-958.
109. Spencer K. Accuracy of Down's syndrome risks produced in a prenatal screening program. *Ann Clin Biochem.* 1999 Jan;36 ( Pt 1):101-103.
110. Spencer K. Accuracy of Down syndrome risks produced in a first-trimester screening programme incorporating fetal nuchal translucency thickness and maternal serum biochemistry. *Prenat Diagn.* 2002 Mar;22(3):244-246.

## **ANEXO 1.- PROGRAMA LOGISTICO DE EVALUACIÓN DE CALIDAD DE FETALTEST**

La logística de evaluación de la calidad en FetalTest se basa en los siguientes aspectos:

### **I.- Evaluación de la exactitud de las determinaciones de los marcadores.**

#### **a) Evaluación de la exactitud de las determinaciones de los marcadores bioquímicos.**

Deben usarse equipos y reactivos especialmente diseñados para el cribado del SD, que realicen las determinaciones de cada marcador en el rango de concentración apropiado para el cribado del SD.

Cada laboratorio debe adoptar controles internos de la precisión de las determinaciones (precisión intra e inter ensayo) y es muy recomendable suscribir un control externo con agencias internacionales como la United Kingdom National External Quality Assessment Schemes (UK NEQAS) for Maternal Serum Screening.

#### **b) Evaluación de la exactitud de las mediciones de la Translucencia Nucal.**

Se debe usar un ecógrafo de alta resolución ( $\geq 5$  MHz), capaz de medir en décimas de milímetros y que disponga de un sistema que permita la adecuada ampliación de las imágenes. La medición se realizará de acuerdo a una técnica uniforme, aprobada específicamente para ser usada con FetalTest.

La evaluación de la correcta medición de la Translucencia Nucal se realizará mediante un sistema de puntuación previamente publicado (1,2), que permite evaluar objetivamente las copias impresas de las imágenes de la medición de la

TN, por el cual cada imagen es puntuada de acuerdo a los criterios y puntuaciones recogidos en la siguiente TABLA:

Criterio/Puntuación	0	1	2
Sección	Oblicua		Medio-sagital
Localización de los calipers	Mal colocados		Bien colocados
Línea de la piel	Solo nuca		Nuca y espalda
Tamaño de Imagen	No satisfactorio	Satisfactorio	
Amnion	No visualizado	Visualizado	
Posición de la cabeza	Flexión o Hiperextensión	Neutra	

De forma que la puntuación final, resultado de la suma de todos los criterios, permite discriminar los siguientes grupos de calidad:

Excelente (puntuación 8 a 9)

Razonable (puntuación entre 4 y 7)

Intermedia (puntuación 2 a 3)

Inaceptable (puntuación de 0 o 1)

Cada ecografista deberá remitir a su Centro de Control de Referencia un dossier con 10 imágenes de medida de la TN, y solo será acreditado si la puntuación media obtenida de las 10 imágenes es superior a 6.

Para el control periódico de calidad se exigen los mismos criterios (10 imágenes y una puntuación media superior a 6), con una periodicidad anual.

Aunque se ha propuesto el estudio de la distribución de las medidas de Translucencia Nucal respecto a las medianas de referencia como sistema de control periódico de calidad (3), esta aproximación presupone el uso de medianas

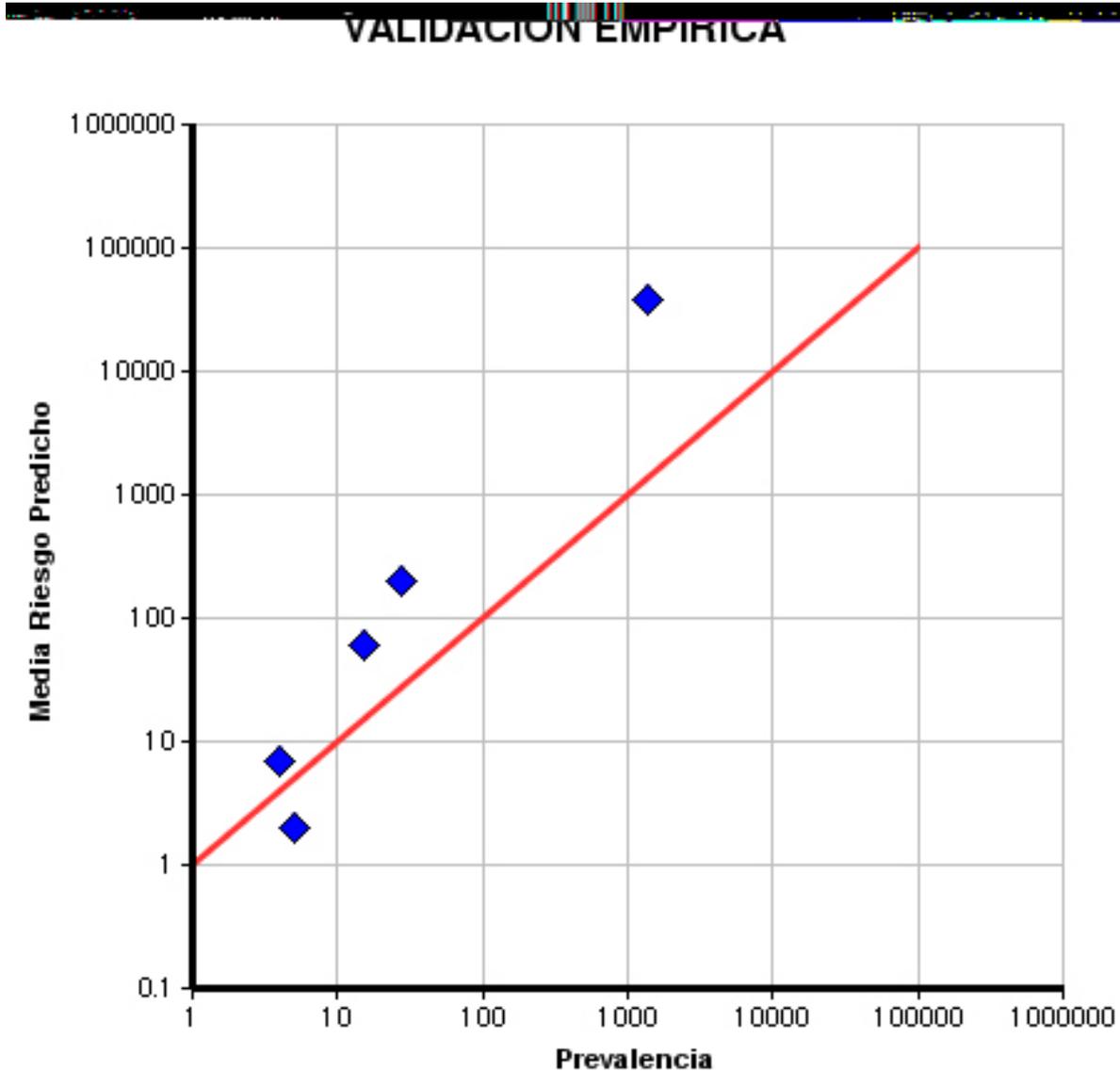
de referencia de uso generalizado, lo que está en contradicción con el hallazgo de que el uso de medianas de referencia específicas para cada ecografista puede incrementar la tasa de detección en alrededor de un 5% en comparación con el de medianas propias de cada centro (4). Por ello el sistema de evaluación de FetalTest consiste, además del control de las imágenes, en la realización de auditorías periódicas de los resultados globales del cribado de cada participante.

## **II.- Evaluación de los resultados globales.**

Se realizará una auditoría de carácter semestral, en el que se valorarán:

- 1.- El grado de cumplimentación de las co-variables, fundamentalmente del peso materno, que ha mostrado un importante papel en la exactitud del cálculo en el cribado en el primer trimestre (5).
- 2.- El rendimiento global del programa, en función de los parámetros estadísticos de Tasa de Falsos Positivos y Tasa de Detección.
- 3.- La comprobación de la bondad de las medianas usadas por cada usuario, que se realiza calculando la media de los MoMs de una población amplia de gestantes. En teoría la media de los MoMs debe ser 1. Se consideran adecuadas las medianas si la media de los MoMs no se desvía más de un 10% de la unidad.
- 4.- La validación empírica de los resultados, que se realiza agrupando por categorías a las gestantes cribadas de acuerdo al valor del riesgo predicho por el sistema de cálculo, de modo que la media del riesgo predicho en cada uno de los grupos se compare con la prevalencia observada basada en el número de embarazos afectados y no afectados en cada categoría (5). La diferencia entre estas dos magnitudes representa la calidad de la estimación de los riesgos individuales que están siendo usados. (Gráfica 1).

Grafica1.- Ejemplo de representación gráfica de Validación Empírica. ( La línea roja representa la máxima coincidencia entre el riesgo predicho y la prevalencia observada y los puntos azules representan los resultados obtenidos en un programa de cribado que predice un riesgo menor que el real.)



En caso de que la auditoría semestral arroje malos resultados globales, se procederá a una investigación pormenorizada para identificar las causas y las

posibles soluciones a implementar en cada caso particular, cuyos resultados se comunicarán al usuario auditado.

Para facilitar la autoevaluación periódica, cada usuario tiene acceso continuo y permanente al sistema de evaluación de los resultados globales de sus propios datos, mediante una herramienta informática disponible en FetalTest.

### **Referencias Bibliográficas:**

1.- Herman A, Maymon R, Dreazen E, Caspi E, Bukovsky I, Weinraub Z. Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Dec;12(6):398-403.

2.- Herman A, Dreazen E, Maymon R, Tovbin Y, Bukovsky I, Weinraub Z. Implementation of nuchal tr

6.- Wald NJ, Hackshaw AK, Huttly W, Kennard A. Empirical validation of risk screening for Down's syndrome. J Med Screen 1996 3: 185-187