

## Rendimiento diagnóstico del cribado combinado en el primer trimestre del embarazo. Estudio de resultados falsos positivos informados en el Hospital Universitario del Río Hortega. Año 2006

Lobo Valentín R M<sup>a</sup>, Martín Gil F J, Iglesias García R, Mazón Ramos M<sup>a</sup> A, Arranz Peña M<sup>a</sup> L.

Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid.

**Introducción:** En los últimos años se han desarrollado técnicas de cribado de cromosopatías mediante marcadores bioquímicos y ecográficos que, junto con la edad materna y programas informáticos de cálculo de índice de riesgo, conducen a altas tasas de detección (con bajas tasas de falsos positivos) útiles para ofertar técnicas invasivas a gestantes de alto riesgo.

Los marcadores bioquímicos utilizados en el cribado de primer trimestre son la proteína A asociada al embarazo (PAPP-A) y la fracción  $\beta$  libre de la HCG y como marcador ecográfico, la translucencia o sonolucencia nucal (TN). Los primeros estudios retrospectivos para evaluar este test combinado obtuvieron tasas de detección que variaron desde el 75,8%<sup>i</sup> al 89%<sup>ii</sup> para una tasa de falsos positivos del 5%.

El objetivo de esta comunicación es conocer la sensibilidad y especificidad diagnóstica del cribado prenatal de primer trimestre en nuestro medio hospitalario. Asimismo, se ha realizado un estudio de los resultados falsos positivos informados y de los resultados de cribado informados por encima del valor de corte, confirmados como patológicos tras amniocentesis.

**Material y métodos:** Para realizar el estudio sobre sensibilidad y especificidad diagnóstica y falsos positivos se han cruzado los datos procedentes del programa *Prisca* (*Tipolog Software*, DPC, Dipesa) con los datos de resultados de amniocentesis de las pacientes a las que se realizó dicha técnica invasiva.

No se ha realizado control post-natal de los recién nacidos de madres con índice de riesgo superior a nuestro valor de corte, habiéndonos limitado a recoger el resultado del cariotipo fetal tras amniocentesis, con sus consiguientes limitaciones.

### Resultados:

#### **Sensibilidad y especificidad diagnóstica:**

De las 484 amniocentesis con resultado, realizadas durante el año 2006, en 214 casos no se realizó cribado prenatal (4 de ellas tuvieron un cariotipo patológico) y sí a 270, siendo la distribución de estos como sigue:

185 cariotipos fetales sin anomalías con índice de riesgo por debajo del valor de corte. (Verdaderos negativos)

77 cariotipos fetales sin anomalías con índice de riesgo por encima del valor de corte. (Falsos positivos)

8 cariotipos fetales patológicos con índice de riesgo por encima del valor de corte. (Verdaderos positivos)

Los resultados se muestran en la Tabla 1

Resultado de la prueba	Diagnóstico de referencia	
	Cariotipo normal	Cariotipo patológico
Cribado por debajo del valor de corte	Verdaderos negativos <b>185</b>	Falsos negativos <b>0</b>
Cribado por encima del valor de corte	Falsos positivos	Verdaderos positivos

	<b>77</b>	<b>8</b>
	<b>= 262</b>	<b>= 8</b>

Sensibilidad del cribado prenatal (como proporción de cariotipos normales detectados en cribados por debajo del valor de corte):

$$Se = 185 / 262 = 70,6 \%$$

Especificidad (como proporción de cariotipos no patológicos obtenidos al aplicar el cribado en una población con cribados por encima del valor de corte):

$$Sp = 8 / 8 = 100\%$$

Los resultados del cribado prenatal en fetos afectados de cromosomopatías confirmados por amniocentesis han sido 12 casos, en cuatro de los cuales no se realizó cribado prenatal y en 8 se detectaron: 5 Síndrome de Down (trisomía 21), 1 Síndrome de Edwards (trisomía 18) y dos cromosomopatías en mosaico.

El análisis de los ocho casos con cribado, anteriormente referidos, permite advertir que: (i) tres fetos poseían pliegues nucales patológicos (de 2,11, 2,56 y 3,20 MoM), sus madres eran menores de 35 años y la bioquímica sérica en dos de estos casos poseían un valor bajo de MoM para PAPP-A y en el otro caso tenía un MoM normal; (ii) en tres pacientes añosas la medición del pliegue nucal fue normal pero la bioquímica sérica arrojó unos MoM descendidos para PAPP-A; (iii) en una paciente de 36 años con medición de pliegue normal, se obtuvo un resultado de PAPP-A MoM de 0,41 y de fracción  $\beta$  libre HCG MoM de 0,44, con un resultado de riesgo  $>1/50$ ; y (iv) el feto afecto de Síndrome de Edwards arrojó unos resultados idénticos a los informados por la bibliografía: HCG 0,15 MoM, PAPP-A 0,18 MoM y translucencia nucal 0,55 MoM.

En relación con la casuística de los cribados informados por encima de nuestro valor de corte (1:270 en el momento de la extracción), o sea aquellos que tras amniocentesis su resultado del cariotipo fetal fue informado como "*sin alteraciones numéricas ni estructurales*" (es decir, los falsos positivos), cabe informar que su número ha ascendido a 80 (de ellos, 29 antes del cambio de medianas).

El análisis de estos 80 casos va a ser realizado en dos grupos, según la fecha del informe corresponda antes o después del cambio de medianas y, dentro de cada grupo, según edad materna y con corte en los 35 años.

En el grupo informado antes del 01/05/2006 (29 casos), aunque 16 de las madres tenían más de 35 años, con riesgo a priori alto, el índice de riesgo en 8 de ellas se vio beneficiado por unos buenos datos bioquímicos y un buen valor de pliegue nucal; mientras en las restantes 8 se vio empeorado por las siguientes causas: en 1 caso, el feto poseía un MoM TN 2,37; 2 casos proporcionaron valores de MoM altos para  $\beta$ -HCG y bajos para PAPP-A; y 5 exhibieron MoM de PAPP-A muy disminuidos (valor medio 0,30). Durante este mismo periodo, los 13 cribados prenatales en madres menores de 35 han mostrado que, en 4 casos, el MoM TN estuvo muy aumentado respecto a la mediana; en 4 casos, los resultados fueron MoM elevados para fracción  $\beta$  libre HCG y bajos para PAPP-A; y en 5 casos, los MoM PAPP-A fueron significativamente bajos.

En el grupo de 51 cribados prenatales informados después del 1/06/2006, 26 mujeres fueron in añosas y 25 no. Del grupo de añosas, 13 (el 50%) mejoraron su índice de riesgo como consecuencia de unos buenos valores bioquímicos y un buen valor de translucencia nucal. Por el contrario, de las 13 restantes (el otro 50%), 2 de ellos presentaban un pliegue nucal aumentado (más de dos veces MoM); en 5 casos se obtuvieron valores de MoM bajos para PAPP-A y altos para fracción  $\beta$  libre HCG: en 3 casos, el MoM PAPP-A fueron muy bajos; y en los 3 restantes casos, MoM  $\beta$  libre HCG resultaron muy altos, MoM PAPP muy bajos y MoM TN superiores a 3. En el grupo de 25 mujeres no añosas con un cribado prenatal  $>1/270$  estos resultados se debieron a: 3 fetos con MoM TN  $>2,69$  MoM; 14 con MoM  $\beta$  libre HCG altos y MoM PAPP bajos; 5 cribados con MoM TN altos+ MoM  $\beta$  libre HCG altos y MoM PAPP-A bajos; por último 3 cribados resultaron poseer un índice mayor del corte por poseer MoM PAPP-A bajos.

Finalmente y desde el punto de vista clínico, es preciso indicar que ninguno de los falsos positivos a los que se practicó amniocentesis sufrió interrupción del embarazo por esta causa.

**Discusión:** Una valoración global de la información obtenida conduce a unos resultados de sensibilidad en el límite inferior de los intervalos establecidos (extraídos de la bibliografía) y una especificidad excelente. Este último resultado, más aparente que real, deberá ser constatado en posteriores trabajos con un seguimiento de los neonatos de madres sometidas a cribado a efectos de constatar que estos niños no padecen enfermedades genéticas que cursen con cariotipos normales.

**Conclusiones:**

- Los resultados de la descriptiva por edades, recogidos como falsos positivos en el capítulo de resultados, conducen a señalar, en coincidentes con la bibliografía, que la edad no es un buen indicador coste/efectividad para ofertar –de modo generalizado- una técnica invasiva al colectivo de gestantes mayores de 35 años.
- El elevado valor de la especificidad obtenido en nuestro estudio resulta cuestionable ante el dato de que no se ha realizado control postnatal a los recién nacidos de madres sometidas a cribado y adicionalmente, ante el hecho de que 210 amniocentesis han escapado del cribado prenatal por motivos desconocidos para nosotros
- Para una valoración fidedigna de los resultados de trabajos como el realizado se precisa un mayor conocimiento del software que utilizan los programas de cribado, con el peso que se concede a los diversos factores de riesgo; y el acceso a los trabajos que han permitido la confección de dicho *software*.
- Pese a su indudable utilidad, el carácter no diagnóstico del cribado prenatal del primer trimestre debe ser comunicado a la gestante y recordado, en la toma de decisiones, por el obstetra responsable.

**Agradecimientos:** Los autores del presente trabajo expresan su agradecimiento a Dña. Mercedes Vicioso, responsable del grupo de administrativos del Laboratorio, por la colaboración prestada.

---

<sup>i</sup> Audibert F, Dommergues M, Benattar C, Taieb J, Thalabard JC, Frydman R. Screening for Down syndrome using first-trimester ultrasound and second-trimester maternal serum markers in a low-risk population: a prospective longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Jul; 18(1):26-31.

<sup>ii</sup> 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.

---