

TRABAJO DE FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Rendimiento diagnóstico del Cribado Combinado del primer trimestre de aneuploidías fetales en la era del Test Prenatal no Invasivo

Autor:

Belén Mas Jiménez

Directores:

Salvador Pedro Mas Ruiz, José María García Salas

Murcia, mayo de 2021

TRABAJO DE FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Rendimiento diagnóstico del Cribado Combinado del primer trimestre de aneuploidías fetales en la era del Test prenatal no invasivo

Autor:

Belén Mas Jiménez

Directores:

Salvador Pedro Mas Ruiz, Jose María García Salas

Murcia, mayo de 2021

AUTORIZACIÓN DE DIRECTORES



APROBACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN. Comité de Investigación del Área III de Salud.

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. Enrique José Casado Galindo, Director Gerente del Área III de Salud de Lorca, visto el dictamen favorable del Comité de Investigación del Área III.

EXPONE:

-Que conoce la propuesta realizada sobre el estudio de investigación:

“IMPACTO DEL CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE DE LAS ANEUPLOIDÍAS FETALES EN LA ERA DEL TEST PRENATAL NO INVASIVO”,

Estudio a realizar por: D^a. BELEN MAS JIMENEZ.

-Que acepta la realización de dicho estudio de investigación en este Centro.

DIRECTOR GERENTE AREA III DE SALUD.

Fdo: D. Enrique J. Casado Galindo

(Documento Fechado y firmado digitalmente)

CASADO GALINDO, ENRIQUE JOSÉ
7910172871064630
Este es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico administrativo archivado por la Comunidad Autónoma de Murcia, según artículo 37.3.c) de la Ley 39/2015, de 10 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada accediendo a la siguiente dirección: <http://sede.carma.es/verificafirmas> e introduciendo el código seguro de verificación (CSV) 4244-4400464-5445-1-034-1483-80055696280



AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer en primer lugar a mis tutores de trabajo de fin de grado: Dr. Salvador Pedro Mas Ruiz y Dr. Jose María García Salas. Sin su ayuda y apoyo no hubiera podido lograr realizar un estudio como este. Gracias por el tiempo dedicado y por estar siempre disponibles para solventar cualquier contratiempo y dificultad en el camino. Este trabajo es sin duda, mérito vuestro.

Me gustaría agradecer al Dr. Juan Luis Delgado Marín, jefe de la Unidad de Medicina Fetal y a la Dra. Gloria Soler Sánchez de la Unidad de Citogenética del Centro de Bioquímica y Genética Clínica ambos del HCUVA por facilitarme aquellos datos que he necesitado para realizar este estudio.

Agradezco también a la Universidad Católica de Murcia la oportunidad que me dieron de estudiar la Carrera de mis sueños y a la formación que me han brindado. Gracias por todos los magníficos profesores que imparten sus clases a nuestro grado y que enseñan con tanta dedicación. En especial me gustaría mencionar a dos profesores que realmente me han enseñado lo que significa el amor por la medicina: Dr. Francisco Javier López Román profesor de Fisiología Humana y Metodología de la Investigación y Dr. Joaquín Marcos Ruiz Gómez profesor de microbiología médica. Por supuesto, mencionar también al Dr. Jesús María Herreros González, que tristemente falleció en septiembre de 2018 y cuyas clases de cardiología me han enseñado e inspirado tanto. Gracias por dedicar su tiempo y por querer compartir su amor y conocimiento de la asignatura con nosotros. Fue un honor contar con un profesor tan dedicado a la cardiología y la docencia.

Por supuesto, gracias a mis padres, que han dado todo para hacer posible que estudie Medicina y que me apoyan diariamente, me reconfortan cuando me inunda la desesperación y celebran conmigo cada vez que cumplo mis metas. Gracias por enseñarme todo lo que soy.

ÍNDICE

RESUMEN	11
INTRODUCCIÓN.....	14
MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES.....	28
TABLAS Y FIGURAS.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	36
ANEXOS.....	38

RESUMEN

Objetivo Conocer la efectividad y la seguridad del cribado combinado del primer trimestre en el diagnóstico prenatal de las cromosomopatías fetales, así como la influencia sobre el mismo del test prenatal no invasivo (TPNI).

Material y métodos Estudio observacional retrospectivo de investigación clínica de diagnóstico revisando 6304 resultados del cribado combinado ampliado del primer trimestre realizado en dos etapas en el Area III durante los años 2016 a 2019 donde se estratifica el riesgo de aneuploidía fetal, así como las pruebas invasivas realizadas (PI) y sus indicaciones, los diagnósticos pre y postnatales de anomalías genéticas y la evolución de esos embarazos.

Resultados EL CC1T tuvo una cobertura poblacional del 76.2% de las gestantes, cuya edad media fue de 30.7 (13-51 años). Las medianas de los múltiplos de las medianas (MoM) en los embarazos con fetos euploides fueron para los valores de la TN de 0.99, para los de β -hCG libre de 1.07 y para los de la PAPP-A de 1.12. Se observaron diferencias significativas en los MoM de los marcadores bioquímicos entre razas, condiciones clínicas y entre embarazos euploides y aneuploides. La tasa de detección para un corte de 1/270 fue del 71% (27 de 38) pero finalmente sólo hubo 3 casos de diagnóstico postnatal de aneuploidía. La tasa de FP (TFP) fue del 0.68%. El TPNI detectó prenatalmente 3 casos de falsos negativos del cribado y ahorró 10 PI (FP del CC1T). La PI fue realizada al 1.5% de las gestantes que dispusieron de cribado combinado del primer trimestre (n=97) y al 55% de las de cribado positivo con una incidencia de pérdida fetal derivada del 1.4%.

Conclusiones El CC1T tiene una adecuada implantación en el Area III ya que a pesar de obtener una sensibilidad del 71%, mediante la ecografía y el TPNI alcanzó el 89.4%. Se ha conseguido reducir la tasa de la PI en un 77.4% desde 2006 realizándose actualmente sólo al 1.56% de cribados y diagnosticándose una aneuploidía por cada 3.6 PI. Se deben realizar esfuerzos para incrementar la cobertura del CC1T, sus aspectos logísticos y los criterios de calidad de las medidas de la TN.

Palabras clave: Cribado combinado del primer trimestre, cribado prenatal de aneuploidías, Cribado del DNA libre circulante, Cribado prenatal no invasivo

Acrónimos: (TPNI) Test prenatal no invasivo, (PI) Prueba invasiva, (AC) Amniocentesis, (BC) Biopsia corial, MoM (Múltiplos de la mediana), (TFP) tasa de falsos positivos, (CC1T) Cribado combinado del primer trimestre, TN (translucencia nucal), (HN) Hueso nasal, (DV) Ductus venoso, (IT) Insuficiencia tricuspídea, (S) Sensibilidad, (TD) Tasa de detección, (E) Especificidad, (VPP) Valor predictivo positivo, (VPN) Valor predictivo negativo, QF-PCR, (IQR) Rango intercuartílico, (AR) Alto riesgo, (BR) Bajo riesgo

ABSTRACT

Objective To know the effectiveness and safety of the combined first trimester screening in the prenatal diagnosis of fetal chromosomal diseases, as well as the influence on it of the non-invasive prenatal test (TPNI).

Material and methods Retrospective observational study of clinical diagnostic research reviewing 6304 results of the extended combined screening of the first trimester carried out in two stages in Area III during the years 2016 to 2019 where the risk of fetal aneuploidy is stratified, as well as the invasive tests performed (PI) and its indications, the pre and postnatal diagnoses of genetic abnormalities and the evolution of these pregnancies.

Results The CC1T had a population coverage of 76.2% of pregnant women, whose mean age was 30.7 (13-51 years). The medians of the multiples of the medians (MoM) in the pregnancies with euploid fetuses were 0.99 for TN, 1.07 for free β -hCG and 1.12 for PAPP-A. Significant differences in MoM of biochemical markers were observed between races, clinical conditions, and between euploid and aneuploid pregnancies. The detection rate for a 1/270 cutoff was 71% (27 out of 38) but ultimately there were only 3 cases of postnatal aneuploidy diagnosis. The false positive rate (TFP) was 0.68%. The TPNI detected 3 cases of false negatives of the screening prenatally and saved 10 PIs

(false positives of CC1T). IP was performed in 1.5% of the pregnant women who had CC1T (n = 97) and in 55% of those at high risk with an incidence of fetal loss of 1.4%.

Conclusions The CC1T has an adequate implantation in Area III because despite obtaining a sensitivity of 71%, through ultrasound and TPNI reached 89.4%. The rate of IP has been reduced by 77.4% since 2006, currently only 1.56% of screenings are performed, and one aneuploidy is diagnosed for every 3.6 IP. Efforts should be made to increase the coverage of the first trimester combined screening (CC1T), its logistical aspects and the quality criteria of NT measures.

Keywords Combined first trimester screening, Prenatal aneuploidy screening, Cell-free DNA screening, Noninvasive prenatal screening,

Acronyms: (TPNI) Noninvasive Prenatal Test, (PI) Invasive Test, MoM (Multiples of Median), (TFP) False Positive Rate, (CC1T) First Trimester Combined Screening, (TN) Nuchal Translucency, (HN) nasal bone, (DV) ductus venosus, (IT) tricuspid regurgitation, (S) sensitivity, (TD) detection rate, (E) specificity, (PPV) positive predictive value, (NPV) negative predictive value, QF-CRP, (IQR) interquartile range, (AR) High risk, (BR) Low risk

INTRODUCCION

La elevada prevalencia de la trisomía 21 en la población de gestantes de bajo riesgo y el hecho de que para el diagnóstico certero de las cromosomopatías se requiere la realización de una PI (AC o BC) la cual conlleva un riesgo inherente de pérdida de la gestación, se justifica un cribado universal con suficiente sensibilidad y especificidad que nos seleccione una población de gestantes con mayor riesgo.

A finales del siglo XX las principales guías clínicas y Sociedades Científicas nacionales^{1,2,3,4} e internacionales⁵ recomendaron el cribado combinado del primer trimestre (CC1T) como patrón oro. Para su realización se empleaban algoritmos que integraban datos clínicos de la gestante, un marcador ecográfico (la TN) y dos marcadores bioquímicos (β -hCG libre y PAPP-A) llegando a identificar prenatalmente entre el 85 y 90% de fetos con trisomías 21 con una TFP del 5%⁶, y hasta el 90% de trisomías 18 y 13 con un 1% de FP⁷. En la última década se han descrito otros marcadores ecográficos de primer trimestre que mejoraban la TD y disminuyen la TFP como la ausencia o hipoplasia del HN, la IT y onda de velocidad de flujo del DV con onda a ausente o reversa (cribado combinado ampliado del primer trimestre o ecografía genética del primer trimestre)⁸.

En los últimos años una serie de avances en las técnicas genéticas de diagnóstico prenatal van a propiciar cambios en las guías asistenciales. Por un lado, el microarray de hibridación genómica comparativa (CGH) permite detectar alteraciones genómicas con una resolución 10 veces mayor y con acortamiento de los tiempos de espera en relación con el cariotipo convencional⁹. Por otro lado, el TPNI (DNA fetal libre en sangre materna) actualmente realizado en el ámbito privado y de elevado coste ha demostrado los mejores resultados como método de cribado de la trisomía 21 (S > 99% para TFP < 0.1%) y está irrumpiendo¹⁰.

Hipótesis

La adición de los marcadores ecográficos distintos de la TN y la incorporación voluntaria del TPNI deben mejorar la efectividad y la seguridad del cribado de cromosopatías fetales en nuestra Área de Salud. Por lo tanto, nuestra S debería superar el 90% con una TFP de un 5% o menos además de haberse reducido la tasa de PI.

Objetivos

- Establecer la efectividad del cribado combinado "ampliado" del primer trimestre en el diagnóstico prenatal de las aneuploidías fetales y cómo ha influido el TPNI sobre la misma.
- Determinar la prevalencia de la PI diagnóstica (AC, BC) y de cómo ha influido sobre la misma el TPNI.
- Valorar la morbilidad en pérdidas fetales de la PI.

MATERIALES Y METODOS

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de Investigación Clínica de diagnóstico sobre la población de gestantes del Área III de la CARM que disponían del CC1T como método de screening prenatal de cromosopatías durante cuatro años (de 2016 a 2019 incluidos). Se revisan 6304 cribados registrados en las bases de datos del laboratorio de análisis clínicos del HURM. Las variables analizadas son la edad y el peso materno, la edad gestacional en el momento del cribado, longitud cráneo-caudal del embrión (CRL), TN, existencia o no de DV reverso, IT, ausencia de HN, PAPP A y β -hCG libre séricas, origen étnico, hábito tabáquico, diabetes mellitus insulino-dependiente, antecedentes de técnicas de reproducción asistida, gestación gemelar, AC y/o BC realizadas, indicación y morbilidad, cariotipos y Arrays con diagnóstico prenatal y postnatal de cromosopatía, tasa de cribados positivos, TD, de TFP y TFN.

Se consultaron los libros de registro de las BC que se remitieron para su realización a la UMF del HCUVA, las bases de datos del Centro de Bioquímica y Genética Clínica (HCUVA) para obtener las indicaciones de la PI y los resultados anómalos en QF-PCR, cariotipo y en el Array tanto prenatales como los postnatales solicitados por pediatría correspondientes a los 4 años estudiados. Además, fueron consultadas en el programa Selene del HURM las historias clínicas de todas las pacientes con riesgo elevado e intermedio en el cribado y a las que se realizó la PI.

El CC1T se realizó en dos etapas tal como lo describe Spencer y col ¹¹. Entre las semanas 9 y 11 se remitió al laboratorio del hospital las muestras de sangre para la determinación de las concentraciones en suero materno de β -hCG libre y PAPP-A. Estas se analizaron con el equipo Cobas e411 (Roche Diagnostics ® Mannheim, Alemania), mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia tipo sándwich, siendo el coeficiente de variación interensayo de 4.1% para β hCG libre y de 3.7% para PAPP-A. El laboratorio participa en el programa de intercomparación para cribado prenatal, UK-NEQAS, con un sesgo e imprecisión medio en los 4 años de 8.27% y 4.0%, respectivamente para β -hCG libre, y de 2.62% y 6.37% para PAPP-A.

En la visita con el obstetra entre las semanas 11 y 13 + 6 se realizó la ecografía preferentemente vía transabdominal registrando la TN, CRL, HN, DV y IT según los criterios de la Fetal Medicine Foundation (www.fetalmedicine.com/) con un ecógrafo Voluson 730 Expert (GE Medical Systems). La información clínica de las covariables se remitió al laboratorio en un formulario junto al consentimiento informado firmado por las gestantes. Las variables clínicas, los valores del ensayo ajustados y las medidas ecográficas fueron transformados a riesgo para síndrome de Down y síndrome de Edwards y Patau con el programa SsdwLab v6 (Roche Diagnostics ® Mannheim, Alemania). Un riesgo de 1 en 270 o mayor a término fue considerado un riesgo aumentado en un embarazo para para estas aneuploidías (cribado positivo) ofertándose en este caso una técnica invasiva (PI).

El análisis estadístico incluye un estudio descriptivo inicial de las variables cualitativas como frecuencias y porcentajes. En las variables cuantitativas, para el estudio de ajuste a una distribución normal se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors. Las variables continuas fueron representadas como mediana y rango intercuartílico (IQR), ya que no mostraban una distribución normal. Para las comparaciones se realizaron la prueba de Kruskal-Wallis en caso de más de 2 grupos a comparar. Para las comparaciones entre dos grupos a estudio se realizaron mediante el test U-Mann-Whitney.

El nivel de significación estadística utilizado fue de $p < 0.05$. El análisis estadístico realizó a través del software SPSS, v.27. En el cálculo de (S, E, VPP y VPN) se empleó el teorema de Bayes a partir de las proporciones de enfermedad y no enfermedad y las probabilidades condicionadas que las definen.

RESULTADOS

Cobertura del cribado y caracterización de las variables

Durante el período de cuatro años, entre 2016 y 2019, se han registrado un total de 8133 peticiones de CC1T solicitadas al laboratorio por la matrona desde los Centros de Salud al inicio de la gestación. De todas ellas un total de 6198 mujeres dispusieron de una evaluación del riesgo de aneuploidía durante el primer trimestre (76.2% de cobertura poblacional de gestantes), **realizándose 6304 cribados a 6198 gestantes**, considerando que 106 embarazos fueron gemelares (1.73% del total).

Las características clínicas de las gestantes que dispusieron del cribado vienen reflejadas en la tabla 1. El 79.8% fueron de raza blanca, el 18.4% marroquí, el 1.45% negra y el 0.20% amarilla. Hubo diferencias significativas de peso entre razas obteniendo una mediana mayor la negra con 69.8 ± 16.5 Kg. Las medianas y rangos intercuartílicos de los marcadores bioquímicos y ecográficos se reflejan en la tabla 2. Se observaron diferencias significativas de los MoM β -hCG libre, MoM PAPP-A y/o MoM TN en relación a la composición

racial (Fig 1) y a las condiciones clínicas (Fig 2). También las hubo de medianas MoM de marcadores bioquímicos y de TN entre embarazos con fetos euploides y aneuploides (Fig 3).

Distribución de las mujeres según disponibilidad del cribado y diagnósticos pre y postnatales de aneuploidías

Como se refleja en la fig 4 un **23.8% de mujeres (n= 1935) que acudieron a la consulta de captación por la matrona no dispusieron del cribado**. Sin embargo, en este grupo se realizaron 41 PI (AC o BC), en su mayor parte por riesgo elevado en el cribado bioquímico del segundo trimestre (n = 22) al no haber podido realizar el CC1T por captación tardía, en 9 por malformación fetal, en 8 por antecedentes de aneuploidía o malformación y en dos por TPNI de alto riesgo. En este grupo fueron detectadas 5 anomalías genéticas prenatalmente, cuatro de las cuales se asociaron con alteración ecográfica o malformación fetal y corresponden a los casos 34, 35, 36 y 37 de la tabla I y un feto con mutación asociada a osteopetrosis tipo I.

De los 6304 cribados analizados, 70 (1.11 %) se consideraron positivos o con un riesgo elevado para trisomía 21 y/o trisomía 13/18 ($\geq 1/270$). De estos se realiza PI al 55.7% (n = 39), lo que supone un 0.62% con respecto al total de cribados, diagnosticándose prenatalmente un total de 21 anomalías cromosómicas o genéticas que se detallan en la tabla 3 (los casos de riesgo elevado aparecen en rojo). De las 21 no se incluyó en el cálculo de la efectividad el caso N^o 1 por no presentar el CC1T especificidad para su sospecha o detección y sí fueron incluidos los casos 40 y 41 por presentar cribado de alto riesgo y ser diagnósticos posnatales de cromosomopatía.

Un 44.3 % (n= 31) de los cribados con AR *no se sometieron a la PI*, de los que se obtuvieron dos diagnósticos posnatales de aneuploidía (casos 40 y 41) que se consideran como verdaderos positivos. En este grupo 10 gestantes (31.2%) aportaron un TPNI con bajo riesgo y todos estuvieron libres de

aneuploidía. Señalar que otras 5 gestantes con cribado de muy AR (1/1) y TN entre 5.7 y 11 mm, dos de ellas con canal AV y otros marcadores ecográficos de trisomía 21 y 13 finalizaron en muerte anteparto en las semanas 36 + 6 y 31ª y en otros tres con signos hidrópicos se produjo aborto espontáneo en las semanas 13, 13 y 16ª. Casi con toda seguridad el estudio cromosómico hubiera sido aneuploide pudiéndose considerar verdaderos positivos.

Del total de gestantes captadas en la primera visita por la matrona sólo 22 (0.27%) aportaron un TPNI. De estos 22, 7 resultaron positivos o de alto riesgo (3 para trisomía 13/18 y 4 para trisomía 21) verificándose posteriormente la aneuploidía mediante la PI en 6 de ellos. De las 70 embarazadas con CC1T positivo, 14 aportaron TPNI, realizándose PI sólo en 4 de ellas por obtener alto riesgo en este último.

En total se registraron 6234 de bajo riesgo en el CC1T (98.8% de todos los realizados) y sin embargo en este grupo *se ha observado el mayor número de pruebas invasivas* (n=58) que suponen el 0.91% de este grupo, pero el 42% de todas las PI. Entre las indicaciones para su realización destacan anomalía ecográfica o malformación fetal (n=36), ansiedad, edad avanzada, riesgo intermedio en cribado (n=11) o TPNI de alto riesgo en 3 mujeres, dos de 39 y una de 36 años. En este grupo se detectaron prenatalmente 12 aneuploidías o anomalías genéticas (tabla 3), de las cuales descartamos los casos 1, 7, 16, 20 y 22 por no ser susceptibles de detección mediante el CC1T. Los 7 casos restantes los consideraremos falsos negativos del CC1T. Sin embargo, lograron ser diagnosticados prenatalmente por realizarse la PI por otros motivos distintos comentados previamente.

Entre los cribados de bajo riesgo que no se realizaron la prueba diagnóstica invasiva (n= 6177) se produjo el nacimiento de 3 niños, dos con trisomía 21 (casos 38 y 42) y de un mosaico (caso 39) y que fueron por tanto falsos negativos reales.

Efectividad del cribado y PI

En la tabla 4 se aprecia cómo en el **grupo de riesgo elevado** ($\geq 1/270$), que supone el 1.11% de todos los cribados, se concentra el mayor porcentaje de casos de aneuploidía (66.6% de las que dispusieron de cribado) (n=22). La efectividad del CC1T se ilustra en la tabla 5. **La sensibilidad (S) del CC1T** para todas las aneuploidías sospechables por el screening en el Area III entre los años 2016 y 2019 fue del 66.6 % detectándose 22 de 33 casos totales. En realidad, si incluimos entre los verdaderos positivos los 5 casos de riesgo 1/1 en el CC1T asociado a una TN muy elevada en los que ocurrió un aborto antes de realizar la PI este cribado habría alcanzado una TD del 71% (27 de 38). En este caso la probabilidad de tener una aneuploidía ante un CC1T de alto riesgo habría sido del 38%. No obstante, la **TD prenatal** real ha alcanzado el 81.5% (31 de 38) cuando se incluyen los casos de bajo riesgo que optaron por una PI ante las anomalías ecográficas fetales observadas (casos 3, 14, 25, 29 de la tabla 3) y el 94% si además se consideran los casos detectados por un TPNI de alto riesgo (Nº 5, 18 y 32).

Hay de señalar que el 33.3% de las aneuploidías (n=11) se presentaron en cribados considerados de riesgo bajo ($< 1/270$), es decir, **falsos negativos**, de los que sólo en 3 casos el diagnóstico fue postnatal (casos 38, 39 y 42, tabla 3).

La TFP del CC1T fue de un 0.68% sobre el total de cribados realizados.

Respecto a los **marcadores ecográficos secundarios**, entre los cribados con una TN > 1.9 MoM (n=58 ó 0.9%) se diagnosticaron 13 aneuploidías y entre aquellos con una TN ≤ 1.9 MoM pero con HN ausente (n=27) o DV anómalo (n=74) se observaron 6 más aunque ninguno tenía una RT.

A partir del año 2019 se introdujo la realización de **Array CGH** en muestras de AC realizadas en nuestro hospital en lugar del cariotipo convencional. Se han contabilizado un total de 61 Arrays realizados en líquido amniótico o vellosidades coriales detectando prenatalmente un feto con una

deleción patogénica. Entre los Arrays solicitados por el servicio de pediatría de nuestro hospital se detectaron 6 variantes patogénicas, un síndrome XXX, duplicaciones de un segmento del cromosoma 15, del 10, del 4 y una microdeleción 22q.11. Los motivos para su determinación fueron cardiopatía, CIR, hipotonía, retraso psicomotor o hipocalcemia.

Durante el período estudiado se han realizado **138 pruebas invasivas (PI)**, de las que 108 fueron AC, 29 BC y una cordocentesis. Su incidencia por años ha ido en descenso (43 en 2016, 41 en 2017, 30 en 2018 y 24 en 2019). En la Fig 5 se observa que *la indicación* más prevalente fue el hallazgo de anomalía ecográfica fetal (n=67) seguido del CC1T de alto riesgo (n=37) diagnosticándose la mayor parte de las aneuploidías en estos dos grupos. Destacar el número relativamente importante de pruebas invasivas por cribado bioquímico del segundo trimestre de alto riesgo (n=17), que emplea un algoritmo que incluye edad materna, B-HCG y alfafetoproteína, para no detectar ninguna aneuploidía y el escaso rendimiento diagnóstico cuando la indicación fue por ansiedad/riesgo intermedio/edad o antecedentes familiares o personales de enfermedades genéticas. Entre aquellas que dispusieron de cribado se realizaron 3.6 pruebas invasivas por cada aneuploidía detectada (97/27) (Fig). Entre las *complicaciones directamente derivadas del procedimiento invasivo* se han registrado dos pérdidas fetales en el segundo trimestre de los 138 (1.4%). En cuanto a la *finalización de la gestación* en aquellas con diagnóstico prenatal de anomalía cromosómica optaron por una interrupción legal del embarazo el 86.8% (33 de 38). De las 5 restantes, una trisomía 18 con polimalformación tuvo un aborto espontáneo (caso N^o 37) y los 4 siguientes prosiguieron su gestación hasta el final, un 45X0 (caso 36), un mosaico 45 X (7)/46XX (43) (caso 28), un 47 XYY (caso 22) y un cromosoma 9 en anillo polimalformado (caso 1).

DISCUSION

Cobertura del cribado. Accesibilidad

Las estrategias de cribado en los sistemas sanitarios públicos deben ser universales garantizando una equidad en el acceso. Así, la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) recomienda como criterio de calidad que se debe conseguir que, al menos, el 80% de la población gestante (población diana) tenga acceso al mismo ^{12, 3}. **La cobertura para el período estudiado (2016/2019) fue algo menor (76.2%).** Los motivos por los que se realizaron menos cribados que los solicitados fueron varios, como por recepción de formularios de datos clínicos y ecográficos incompletos o no recibidos en laboratorio en 2 meses debido a la incomparecencia en la visita de la semana 12^a. Hay que tener en cuenta que la población de gestantes de origen marroquí ha aumentado considerablemente con las consiguientes dificultades de asesoramiento precibado o por viajes frecuentes a su país. Otros motivos para la falta de accesibilidad al cribado son las que pudieron presentar aborto espontáneo o inducido o no tuvieron una extracción de sangre en el período adecuado, las gestantes cuya captación fue tardía o las que fueron derivadas precozmente a BC por anomalías ecográficas o antecedentes de aneuploidía o por haberse realizado un cribado extrahospitalario.

Para conseguir un buen cribado es preciso que la población de alto riesgo tenga acceso a la prueba diagnóstica y todo ello mejorará con una información de calidad por parte de las matronas y en la propia consulta de la semana 12^a conociendo in situ el riesgo del CC1T y no en diferido como se realiza actualmente.

Efectividad del CC1T

El grupo de Nicolaidis ⁶ y el estudio SURUSS ⁵, que sirven de referencia para saber qué podemos esperar de cada estrategia de cribado, establecen que el objetivo para el CC1T debe ser de una TD superior al 80% para una TFP inferior al 5%. Cuando se añaden al algoritmo de cálculo el valor del HN + IT +

DV (cribado combinado ampliado) las TD pueden alcanzar entre el 93 y el 96% y se reduce la TFP ¹⁴.

Según los resultados obtenidos, el CC1T en el Area III entre los años 2016 y 2019 ha obtenido una **S del 71% para todas las aneuploidías detectables** (tabla 3), (27 de 38 casos totales) si incluimos los 5 casos de riesgo 1/1 que no dispusieron de PI y casi con toda seguridad fueron cromosomopatías. A pesar de ello es una S algo baja teniendo en cuenta que se empleó una estrategia en dos tiempos y un “cribado combinado ampliado” con lo que, en condiciones ideales, se hubieran tenido que alcanzar TD mayores del 90%. El problema son los 11 falsos negativos de aneuploidía del CC1T, si bien es cierto que 8 de ellos fueron aneuploidías detectadas prenatalmente, los casos 3, 14 y 29 por malformación fetal (tabla 3) y MoMs de β -hCG y PAPP-A muy bajos (< 0.35), el N° 25 por malformación fetal y MoM β -hCG < 0.35 , el caso 13 por riesgo intermedio (1/298), el N° 5 con MoM PAPP-A < 0.35 y TPNI de alto riesgo y los N° 13 y 18 por TPNI positivo. Por todo ello es muy importante la reevaluación de aquellos casos que, aunque con riesgo bajo o intermedio en el CC1T, muestren valores extremos en los marcadores bioquímicos si se quiere reducir la cifra de falsos negativos. Finalmente, sólo 3 de los falsos negativos fueron de detección postnatal. Por todo ello se puede decir que la TD prenatal real alcanzada en el Area III fue tan elevada como del 89.4%.

Se obtuvieron 70 cribados positivos para un nivel de riesgo $\geq 1/270$ (1.1% del total) y una **TFP del cribado realmente baja** (0.68%). En un estudio similar realizado también en el servicio de ginecología del Area III tras la implantación del CC1T entre los años 2007 y 2010 se obtuvo una TFP ligeramente mayor (2.9%) ¹⁵ ambas compatibles con lo recomendado en la literatura (menor del 5%)¹².

Por otro lado, se quiso conocer **qué aportaba el cribado combinado ampliado sobre el cribado combinado convencional del primer trimestre** y, si bien en fetos con TN < 1.9 MoM el HN ausente y/o DV anómalo discriminó 6 aneuploidías más no podemos conocer su rendimiento en términos de TD y de TFP ya que no se dispuso del riesgo por separado del CC1T vs cribado ampliado del 1T. Como es sabido, la obtención de marcadores ecográficos secundarios (HN, DV, RT) precisa contar con personal altamente especializado y equipos de

alta gama que pueden hacer incompatible su incorporación al CC1T convencional y por ello la SEGO propone su inclusión de manera contingente en aquellas pacientes cuyo resultado del CC1T sea de un riesgo intermedio (1:251 a 1/1000) ¹⁶. En un Servicio como el de Lorca donde la rotación de sus componentes es elevada resulta difícil la superespecialización y la consecución de un grado de práctica excelente en la ecografía en todos ellos y cabría plantearse el no incluir los marcadores secundarios en el cálculo del riesgo inicial porque se sospecha que al incorporar los hemos bajado la TFP perdiendo sensibilidad, de ahí esta TD inicialmente baja. Lo más importante sería centrarse en el CC1T convencional para mejorar los resultados asegurando la calidad de la medición de la TN, que es el componente de mayor potencia en el cálculo del riesgo de cromosomopatías, y está sujeta a gran variabilidad por ser operador dependiente influyendo mucho en las TD y las TFP ¹⁷.

Es de capital importancia, por tanto, la disponibilidad de equipos de US renovados de gama media-alta, garantizar el tiempo de la exploración y la capacitación del explorador adquiriendo formación específica en el estudio del primer trimestre y la adherencia estricta a estándares internacionales en la medición de la TN ^{17, 18, 19, 12} y de la CRL ²⁰ además de la acreditación individual en (www.fetalmedicine.org) ²¹ avalado por la UK NEQAS. Se impone también la realización de un **control periódico de calidad del programa del cribado**, de las mediciones de la TN y de las de los marcadores bioquímicos mediante auditorías como se recoge en el documento de la SEGO ¹³. Las medianas de los MoM de los marcadores bioquímicos se encontraron dentro del 10% de desviación, algo más para la PAPP-A (1.12). En cuanto a la TN y resto de marcadores ecográficos existe un método cualitativo de envío de imágenes a revisores ²², que tampoco se está realizando en el Área. Se recomiendan controles individuales cuantitativos que valoran la mediana de los MoM y la desviación estándar (DS) de los múltiplos de la mediana en escala logarítmica ^{23, 12, 13}. En este punto sí se ha obtenido una adecuada calidad de la mediana de los MoM para la TN de 0.99 (adecuado entre 0.90 y 1.10) y con una desviación estándar logarítmica de los MoM de la TN de 0.12 también adecuada según los objetivos propugnados (0.08-0.13). Sin embargo, el análisis de las curvas Cusum

(Fig 6) permitió verificar la tendencia a la desviación de los resultados a lo largo del tiempo en cada operador ^{24, 25} y discriminó aquellos que infraestimaron o sobreestimaron la medida de la TN. Esto es muy importante para el feed-back personal de los obstetras.

Influencia del TPNI

La popularización del TPNI como método de cribado de alta S (> 99% para trisomía 21 y TFP < 0.1%) es relativamente reciente, lo que unido a su realización en el ámbito privado y su alto coste explica que en el período estudiado sólo 22 gestantes (posiblemente algunas más) de las 8133, optaran por su realización. A pesar de ello se ha revelado como instrumento de gran utilidad pues **detectó prenatalmente 3 casos de aneuploidía** que fueron falsos negativos del cribado. Por otro lado, en muchos trabajos se señalan una **reducción en las TFP** cuando se introduce el TPNI en los algoritmos de cribado ^{10, 13}. En el presente estudio se ha comprobado que el 20% (n=14) de gestaciones con CC1T de alto riesgo decidieron no someterse inicialmente a la PI y se realizaron el TPNI de las que solo 4 solicitaron la PI por obtener un riesgo elevado. Ello contribuyó a reducir la TFP, el número y el coste de las PI y, por ende, la pérdida de fetos sanos. Sin embargo, muchos estudios se oponen a la realización del TPNI como cribado único pues pueden dejar de diagnosticarse determinadas alteraciones genéticas en el grupo de riesgo muy elevado (> 1/50) o ante malformaciones fetales que sí hubieran podido ser detectadas con los Arrays si se realiza de entrada en estos casos la PI ^{10, 26, 27}. Es posible que en el futuro estas enfermedades genéticas raras puedan también detectarse usando la tecnología cfDNA. Además, su elevado coste y otros beneficios de la ecografía del CC1T como el diagnóstico precoz de malformaciones fetales, del embarazo gemelar o la predicción precoz de complicaciones gestacionales limitan la implantación universal del TPNI ¹⁶.

Se ha propuesto su integración en los modelos actuales de cribado de un modo contingente tras un CC1T (29). La SEGO, tras realizar un estudio coste/beneficio, propuso una nueva estrategia de cribado ¹³ aplicando la detección del TPNI como segundo cribado al grupo de riesgo intermedio en el

CC1T (entre 1/50 y 1/250) sin anomalía ecográfica asociada. Si se hubiera introducido dicho cribado en el Area III durante el periodo de tiempo estudiado hubiera supuesto su realización sólo a 30 gestantes (0.46%) sin haber incrementado la TD, pero sí reducido la TFP, el número de PI, de sus riesgos y sus costes. Con este tipo de cribado contingente además se mantiene la ecografía de la semana 12^a y se mejora el diagnóstico de otras anomalías genéticas ¹⁶. La combinación ideal entre CC1T y el TPNI sigue estando en discusión, por ejemplo, siguiendo un cribado contingente las TD aumentarían si lo aplicamos al grupo de riesgo entre 1/30 ó 1/50 y 1/1000 ^{28, 13} pero será la cantidad de recursos la que nos indicará cuál será el punto de corte óptimo. Otros grupos han realizado una combinación del TPNI y ecografía sin CC1T ²⁸. Se ha comunicado una mayor tranquilidad y satisfacción materna cuando se incluyen el TPNI al CC1T. ²⁹

La prueba invasiva

En los cuatro años se ha realizado PI al 1.69% de las 8133 gestantes captadas (n=138) que sirvieron para detectar 38 cromosomopatía en total. 97 fueron realizadas en el grupo que dispuso de cribado (1.56%) y 41 en el grupo que no tuvo cribado. Al analizar las indicaciones en este último grupo se descubre que se hubieran podido ahorrar 22 de estas 41 PI ya que se solicitaron después de obtener un **riesgo elevado en el cribado bioquímico del segundo trimestre en** pacientes que se incorporaron tardíamente al control del embarazo no detectándose ninguna aneuploidía. De ello se desprende que es muy importante aumentar la cobertura del CC1T y que probablemente se deba abandonar la realización del cribado bioquímico del 2^o trimestre. También se debería desaconsejar la PI ante un riesgo intermedio porque tampoco tuvo rentabilidad.

Hay que destacar cómo **la introducción del CC1T ha supuesto un aumento muy importante de la rentabilidad diagnóstica de la PI** porque se diagnostican más cromosomopatías realizando menos PI. Esto queda ilustrado cuando comparamos las PI realizadas en los distintos periodos en el Area III (Fig 7). Entre 2004 y 2005, cuando el cribado era por edad materna, se realizó AC al

7.7% de todas las pacientes mientras que entre 2008 y 2009, cuando se introdujo el CC1T, fueron realizadas al 3.8% de los cribados y, por último, entre 2016 y 2019, han sido realizadas PI al 1.56%. Así, el número de PI totales por año se redujo progresivamente desde 151 en el primer período, 99 en el segundo a 34 en el período del estudio en tanto que se ha pasado de realizar 50 AC para diagnosticar un caso de aneuploidía a 14 en el segundo período y entre 2016 y 2019 sólo se han precisado 3.6 PI por aneuploidía diagnosticada ^{15, 30}. Esto significa que entre 2004 y 2019 se ha reducido la tasa de la PI en un 77.4% incrementándose su efectividad diagnóstica en un 92.8%. La incidencia de pérdida fetal derivada del procedimiento invasivo ha sido del 1.4%, ligeramente superior a lo publicado, aunque habría que analizar una serie más larga ¹³.

De reciente incorporación a nuestro método de cribado (2019) es el análisis de microarrays sobre muestras de líquido amniótico o de vellosidades coriales y ha servido para detectar prenatalmente un feto con una variante patogénica y postnatalmente 6. En una revisión sistemática, de Wit et al. reportaron que la TD de anomalías cromosómicas puede ser aumentada hasta en un 8% si se utiliza un análisis de microarrays en casos con anomalías estructurales ³¹.

CONCLUSIONES

- La cobertura poblacional del CC1T en el período estudiado (76.2 %) se acercó al objetivo del 80%.
- Se obtuvieron unas medianas de los MoM de la TN y de marcadores bioquímicos adecuadas.
- No se han obtenido las TD esperadas con el cribado ampliado, que ha sido del 71%, aunque la tasa real de diagnóstico prenatal, al incluir las anomalías ecográficas y el TPNI, ha alcanzado el 89.4%.
- Desde la introducción del CC1T se ha reducido el número de PI en un 77.4% realizándose actualmente en el 1.56% de cribados y se ha incrementado la efectividad diagnóstica de la misma en un 92.8%.
- El cribado bioquímico del segundo trimestre y el riesgo intermedio en el CC1T (1/270 a 1/1000) como indicaciones de PI no ofrecieron ninguna rentabilidad diagnóstica.
- La incidencia de pérdida fetal secundaria a la PI ha sido de 1.4%, superando ligeramente lo aceptado.
- El TPNI ha contribuido a mejorar la efectividad del CC1T reduciendo la TFP y el número de PI en las gestantes de alto riesgo.
- Se deben emprender acciones de mejora en:
 - Aspectos informativos y de logística para universalizar el cribado.
 - Extremar los criterios de calidad y validación periódica de las MoM TN y de las curvas Cusum individuales en el CC1T antes de introducir el TPNI o los marcadores ecográficos secundarios.
 - Información de riesgos en la visita de la ECO de 12 semanas.
 - La Introducción de la BC en el Área III permitirá a la gestante tomar decisiones más precozmente.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. VARIABLES CLINICAS	
Gestantes	6198
Edad (años)	30.7 (13-51) (media/rango) 31 ; 8 (Mediana;RIQ)
➤ 35 años	1477 (23.4%)
Peso (kg)	68 ± 13 (32-158)
➤ 65 Kg	3070 (49.04%)
Diabetes	73 (1.2%)
Fumadoras	1397 (22.2%)
Reproducción asistida	218 (3.5%)

TABLA 2. MARCADORES BIOQUIMICOS Y ECOGRAFICOS		
PAPP-A	Mediana ; IQR (U/L)	1.42 ; 1.45
	MoMs	1.12 ; 0.81
βhCG libre	Mediana ; IQR (U/L)	54.50 ; 53.07
	MoMs	1.07 ; 0.96
Translucencia nucal	Mediana ; IQR (mm)	1.58 ; 0.52
	Mediana MoMs	0.99
	DS Log MoM	0.12
Hueso nasal ausente (N/%)	No valorado	35 (0.6%) 208 (3.3%)
Ductus venoso anormal (N/%)	No valorado	83 (1.3%) 245 (3.9%)
Reg. Tricuspídea (N/%)	No valorado	23 (0.4%) 380 (6%)

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS DE DIAGNÓSTICO PRE Y POSTNATAL DE ANEUPLOIDÍAS

Diagnóstico prenatal														
	Año	Edad	Cribado	B-HCG MoMc	PAPP-A MoMc	TN (mm)	ECO	Riesgo BQ+ECO Tr21	Riesgo BQ+ECO Tr18	P. inv	Cariotipo	TPNI	ILE	Caso
1	2016	23	SI	1.53	0.64	3.46	HN, malf (1)	1/21	1/6808	AC	46,XX,r(9)(p24q34).ish r(9). Crom 9 en anillo	No	NO	-
2	2016	36	SI	1.77	0.32	2.95	-	1/133	1/907	AC	47XX+21	No	SI	VP
3	2016	32	SI	0.30	0.28	1.7	Polimal (2)	1/75789	1/3512	AC	46,XY,+13,rob(13;14)(q10;q10)	No	SI	FN
4	2016	36	SI	0.11	0.19	1.13	-	1/19601	1/44	AC	48,XXX,+18 (Doble aneuploidia)	No	SI	VP
5	2016	39	SI	0.61	0.23	0.7	-	1/3621	1/1541	AC	47 XX + 21	SI	SI	FN
6	2016	37	SI	2.34	0.35	6.36	TN, DV, IT	1/1	1/1	BC	47XY+21	No	SI	VP
7	2016	26	SI	1.53	1.24	2.2	Polimal (3)	1/12898	1/2647246	AC	46,XY,der(7). ish der(7)(pter+,qter-)(wcp7+)	SI	SI	-
8	2017	33	SI	0.26	0.82	7.8	TN, DV, HN, Malf (4)	1/1	1/1	AC	47 XY+18	SI	SI	VP
9	2017	43	SI	0.08	0.27	5.6	TN, RT	1/1	1/1	AC	47 XY+18	SI	SI	VP
10	2017	37	SI	1.34	0.37	2.2	Malf (5)	1/162	1/6987	AC	47X X+21	NO	SI	VP
11	2017	36	SI	1.79	0.08	1.7	-	1/182	1/4	AC	47 XX+21	NO	SI	VP
12	2017	31	SI	1.97	0.46	6	TN, HN	1/1	1/2	AC	46,XX,rob(14;15)(q10;q10),+21	NO	SI	VP
13	2017	29	SI	3.11	0.50	2.5	-	1/298	1/12013	BC	46 XY+21	NO	SI	FN
14	2017	44	SI	0.21	0.34	1.23	Malf (6)	1/2943	1/321	AC	47 XY+13	NO	SI	FN
15	2017	38	SI	2.68	0.39	2.7	-	1/90	1/1819	AC	47 XX+21	NO	SI	VP
16	2017	30	SI	1.16	0.47	2	Tetralogía de Fallot	1/21747	1/119849	AC	delecion 4q12	NO	SI	-
17	2017	37	SI	2.83	0.61	1.69	DV	1/36	1/141808	AC	47 XY+21	NO	SI	VP
18	2017	39	SI	1.73	0.40	1.7	-	1/1287	1/15016	AC	47 XY+21	SI	SI	FN
19	2018	39	SI	0.08	0.18	6.7	TN, DV	1/1	1/1	BC	47 XX+18	NO	SI	VP
20	2018	40	SI	0.65	1.51	1.18	Malf (7)	1/185973	1/367505	AC	Exoma: dos variantes en heterocigosis en el gen GLDN	NO	SI	-
21	2018	38	SI	1.81	0.76	3.4	DV	1/4	1/4095	BC	47 XY+21	NO	SI	VP
22	2018	34	SI	0.75	1.17	0.9	Malf (8)	1/520006	1/1497066	AC	47 XYY	NO	NO	-
23	2018	40	SI	0.64	0.14	1.05	HN, malf (9)	1/6	1/130	BC	47 XX+18	NO	SI	VP
24	2018	32	SI	2.21	0.18	2.01	TN, HN	1/1	1/41	AC	46,XX,+21,der(21;21)(q10;q10)	SI	SI	VP
25	2018	32	SI	0.19	0.57	1.76	DV, Malf (10)	1/3142	1/5897	AC	47,XX,+18	NO	SI	FN
26	2018	34	SI	0.49	0.01	7.0	TN, RT	1/1	1/1	BC	47 XY +21	NO	SI	VP
27	2019	32	SI	5.81	0.61	4.5	TN, Malf (11)	1/55	1/1	BC	47 XY +21	NO	SI	VP
28	2019	37	SI	0.61	0.42	1.8	HN	1/14969	1/166	AC	mos 45, X[7]/46XX[43]	NO	NO	VP
29	2019	32	SI	0.24	0.32	1.2	DV, Malf (12)	1/5390	1/1517	AC	47,XX,+13	NO	SI	FN
30	2019	26	SI	1.69	0.22	3.7	TN	1/154	1/20	BC	47 XY +21	NO	SI	VP
31	2019	23	SI	0.69	0.18	4.5	TN, RT	1/2	1/1	BC	47 XX +21	NO	SI	VP
32	2019	36	SI	1.06	1.21	1.61	-	1/1033739	1/140651	AC	47 XY +21	SI	SI	FN
33	2019	37	SI	0.10	0.26	1.2	Malf (13)	1/95	1/80630	AC	47 XY +18	NO	SI	VP
34	2016	35	NO				Malf (14)			AC	47 XX +13	NO	SI	-
35	2017	39	NO			6.9	TN, HN			BC	47 XX +18	SI	SI	-
36	2019	27	NO			9.0	Higroma, hidrotorax			BC	45 X0	NO	SI	-
37	2019	40	NO			3.2	Malf (15)			BC	47 XX +18	NO	SI	-
Diagnóstico postnatal														
38	2016	36	SI	1.63	0.96	2.4	-	1/8694	1/164177	-	46 XX+21	NO	NO	FN
39	2016	28	SI	0.93	.081	2.8	-	1/2825	1/26060	-	mos 46,XX,i(21)(q10)[14]/46,XX[16]	NO	NO	FN
40	2017	26	SI	1.51	0.52	4.8	-	1/38	1/227	-	45,XX,der(15;18)(q10;q10)	NO	NO	VP
41	2017	44	SI	0.53	0.25	2.3	-	1/120	1/41	-	47 XY+21	NO	NO	VP

42	2018	40	SI	1.50	0.47	2	-	1/2058	1/25323	-	47 XX+21	NO	NO	FN
----	------	----	----	------	------	---	---	--------	---------	---	----------	----	----	----

- (1) HN ausente, AUU, hernia diafragmática, cara aplanada, anomalías dedos, CIR (sem 17ª)
- (2) Agenesia vermis, hipoplasia cerebelosa, AUU, genitales ambiguos, polidactilia
- (3) Microcefalia, meningocele occipital, Sdme heterotaxia, corazón horizontalizado, predominio cavidades derechas, anomalía conotruncal, estómago a la derecha, pielectasia bilateral, pies zambos. Duplicación terminal del brazo corto del cromosoma 7 y deleción terminal en el brazo largo del cromosoma 7. Presenta monosomía parcial 7q36->qter y trisomía parcial de la región 7p13->pter
- (4) Canal AV
- (5) CIV, facies plana con hendiduras palpebrales oblicuas, sandal gap,
- (6) Microcefalia, corazón desviado a derecha, defecto de tabique AV, fascies peculiar, quiste umbilical, pielectasia bilateral, manos en garra
- (7) Artrogriposis, derrame pleural, edema
- (8) Quiste renal derecho con atrofia renal homolateral, quiste en asta anterior de VLI
- (9) Malf línea media facial
- (10) DV reverso, labio leporino con fisura palatina central, cisterna magna aumentada de tamaño, malformación de Dandy walker con hipoplasia vermis cerebeloso
- (11) Cardiopatía (canal AV)
- (12) Hipoplasia cerebelosa, ausencia de vermis y de cuerpo caloso, CM dilatada. Corazón izquierdo hipoplásico cava hipoplásica. Intestino hiperecogénico. Huesos largos cortos. PEG
- (13) Quistes de plexo coroideo, braquicefalia, inclinación cubital de la mano, discrepancia arterias umbilicales
- (14) Defecto septal ventricular, ventriculomegalia, pielectasia renal bilateral, manos en garra
- (15) Higroma quístico, onfalocelo, Pies zambos, espina bífida

Los números en rojo suponen los casos de riesgo elevado en el CC1T

Las casillas en gris las anomalías genéticas no sospechables por el CC1T y que no se incluyen en los cálculos

TABLA 4. ESTRATIFICACIÓN POR RIESGO DE LOS CRIBADOS Y PREVALENCIA DE ANEUPLOIDÍAS				
		N Cribados (%)	Aneuploidías detectables	
R. elevado	≥ 1/50	40 (0.6%)	17 (51.5%)	22 (66.6%)
	1/51 – 1/270	30 (0.5%)	5 (15.1%)	
R. bajo	< 1/270	6101 (96.7%)	11 (33.3%)	11 (33.3%)
Total		6304	33	33

TABLA 5. EFECTIVIDAD DEL CRIBADO COMBINADO					
6304 cribados	Down	Tr 13/18	Aneuploidías	CC1T + ECO	CC1T+ECO+ TPNI
Positivos	56	40	70 (1.1 %)		
VP	14	6	22 (27)	26	29
FP	42	35	48 (43)		
Tasa FP	0.66%	0.55%	0.68%		
VN	6257	6260	6253		
FN	7	4	11	7	4
S	66.6% (14/21)	60.0% (6/10)	66.6% (22/33) 71% (27/38)	81.5% (31/38)	89.4% (34/38)
E	99.33%	99.44%	99.23%		
VPP	25%	14.6%	31.4%		
VPN	99.88%	99.93%	99.82%		

Fig 1. Medianas de Ilos MoM de marcadores bioquímicos por composición racial

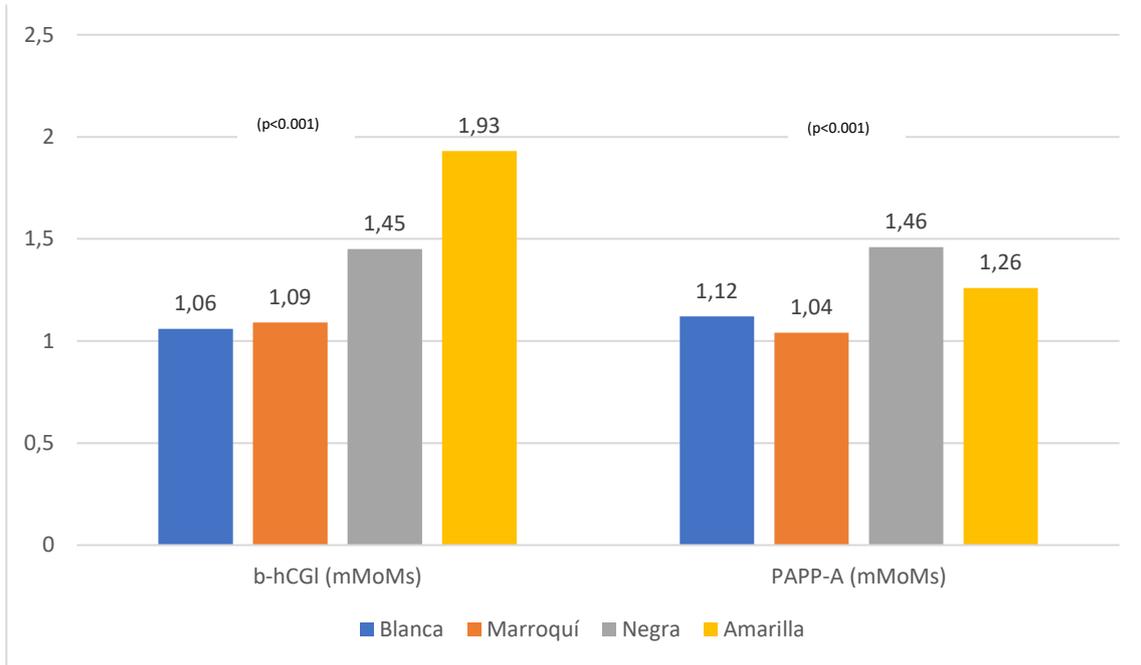


Fig 2. Medianas MoM de los marcadores bioquímicos según condiciones clínicas

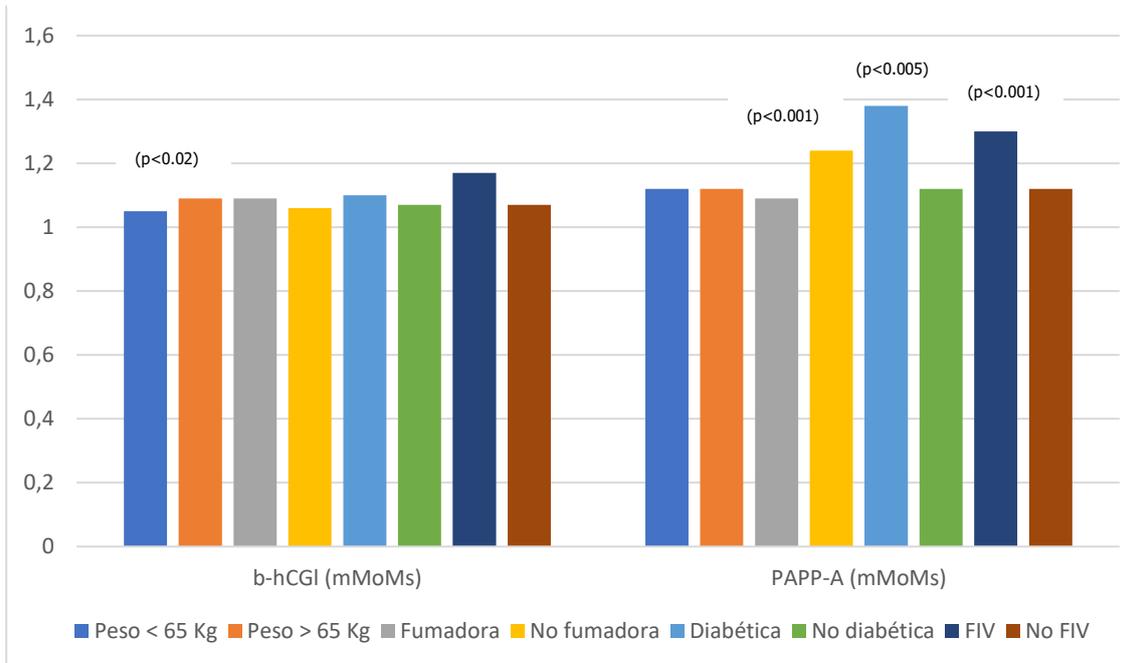


Fig 3. Medianas MoM de marcadores bioquímicos y de TN: euploides vs aneuploides

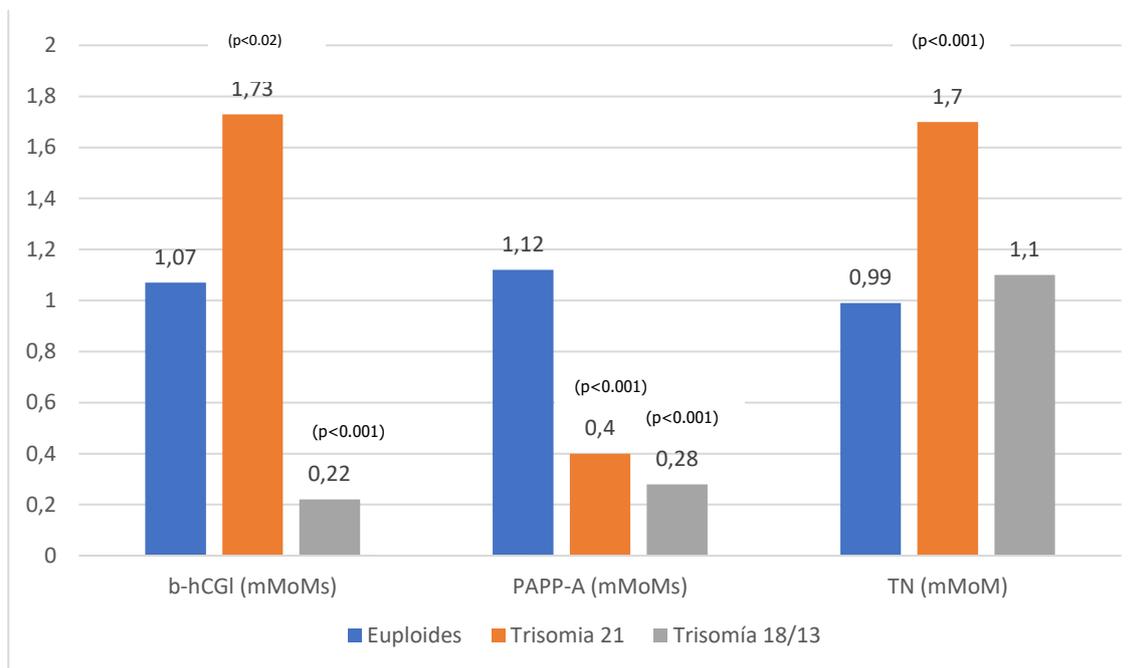
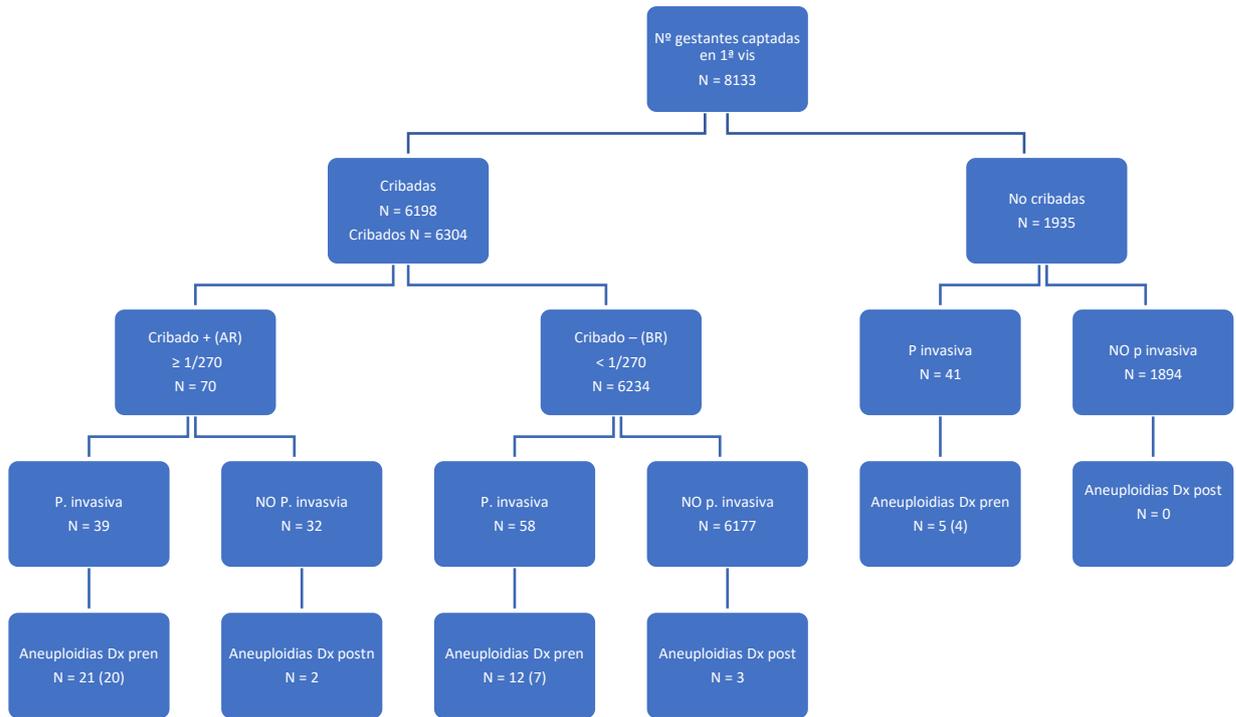


Fig 4. Distribución de mujeres según la disponibilidad de CC1T y diagnósticos pre y postnatales de aneuploidia



Entre paréntesis el número de casos de aneuploidia "diagnosticables" por el CC1T

Fig 5. Indicaciones de la prueba invasiva y anomalías genéticas detectadas

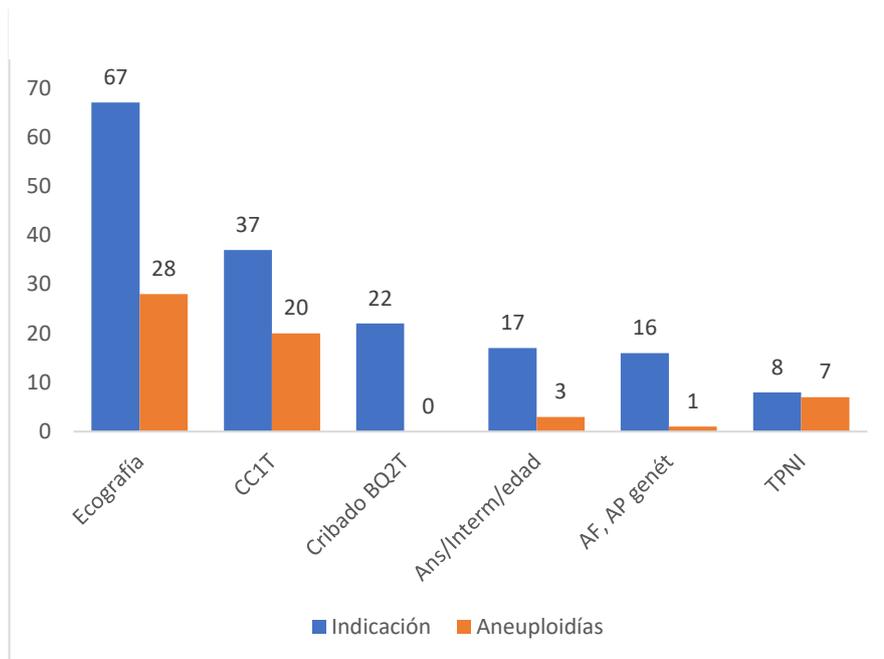


Fig 6. Curvas Cusum de cada operador de la medida de la TN

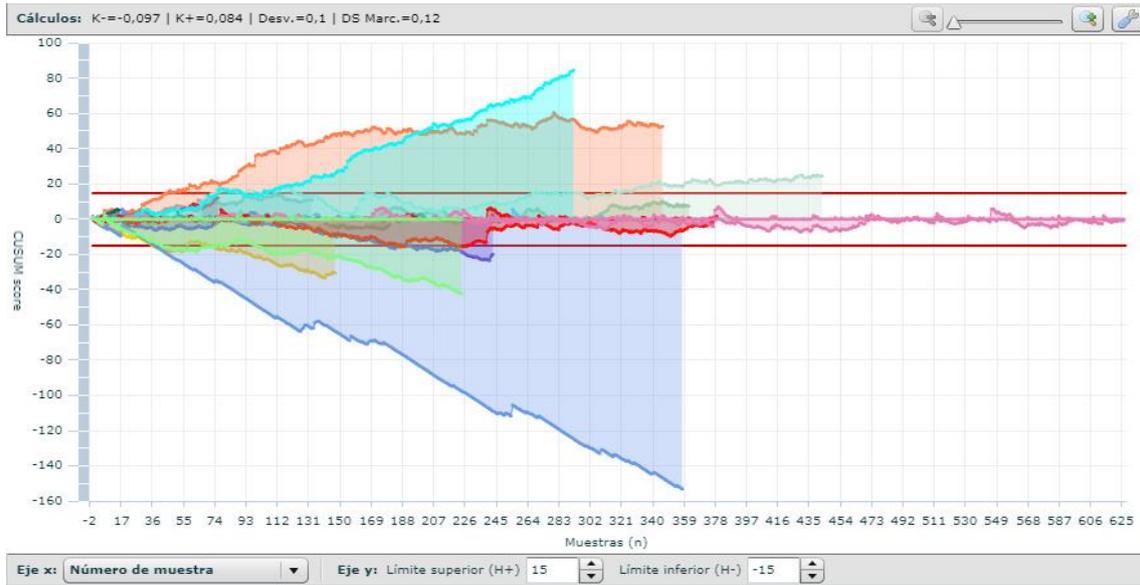
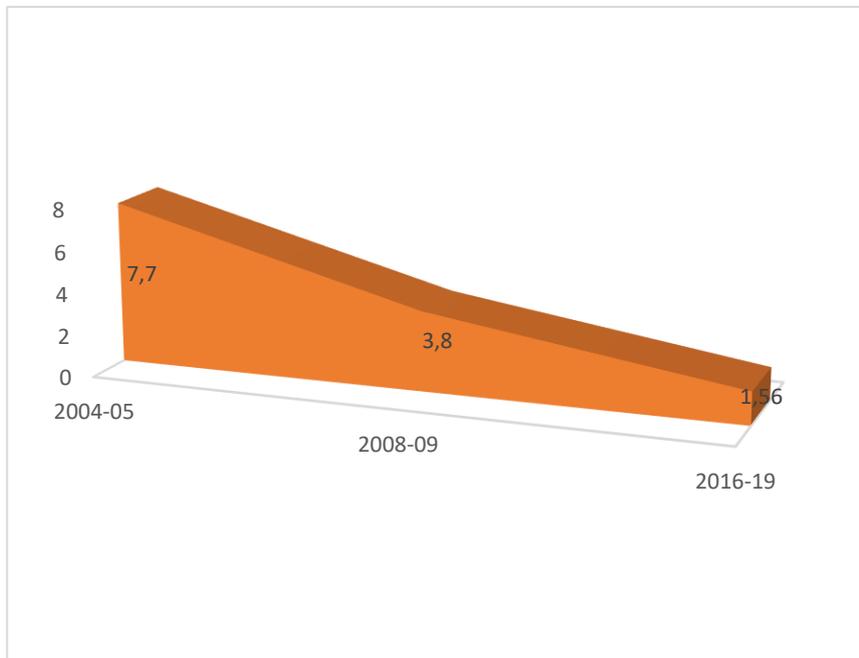


Fig 7. Porcentaje de PI sobre el total del cribados en el tiempo



BIBLIOGRAFÍA

1. Guillen M, Estrada MD. Descripción del estado de situación del cribado prenatal de las cromosopatías fetales más frecuentes -principalmente Síndrome de Down- en el Estado español y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual. Madrid: Plan de calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència D'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AATRM Núm.2006/03.
2. Screening de cromosopatías fetales. Documentos de Consenso. SEGO. 2000
3. Fortuny A, Gomez ML, Ortega MD, Montalvo J, Valero J, Troyano J et al. Propuesta de screening combinado de cromosopatías en el primer trimestre de la gestación para todo el territorio nacional. Recomendaciones para la organización de un Servicio de Obstetricia y Ginecología. Documento SEGO 2005
4. Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de las anomalías cromosómicas. Protocolos asistenciales de obstetricia. PROSEGO. 2010
5. NJ Wald, C Rodeck, Hackshaw AK, Walters J, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technology Assessment 2003; Vol. 7: No. 11
6. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999 Apr;13(4): 231-7.
7. Breathnach FM, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Cuckle HS, Porter TF, Nyberg DA et al. First- and second-trimester screening detection of aneuploidies other than Down syndrome. Obstetrics & Gynecology. (FASTER) 2007; 110; (3): 651-7
8. Santorum M, Wright, Syngelaky A, Karagioti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test screening for trisomies 21, 18 and 13. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017; 49: 714-20
9. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. N Engl J Med 2012; 367:2175–2184.
10. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:249–66
11. Madsen H, Ball S, Wright D, Torring N, Petersen O, Nicolaides K, Spencer K. A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 37: 38-47
12. GAP-SEGO. Documento de Consenso de Calidad en el cribado de anomalías genéticas: SGO, SQCML, AEDP (2020). Guía de Asistencia Práctica actualizada en febrero de 2020.
13. GAP-SEGO. Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. Grupo de expertos SESEGO y SEMEPE consensuado con AEDP. 2017
14. Kagan KO, Valencia C et al. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009; 33: 18-22.
15. Moreno MB, Mas SP et al. Rendimiento del cribado combinado del primer trimestre tras dos años de implantación. Comunicación Nº 709 al 31º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ginecología y OBstetricia, SEGO. Sevilla 17-20 de Mayo 2011
16. Aquisé A, García JA et al. Test combinado como método actual de cribado de cromosopatías. Aspectos ecográficos y bioquímicos. En: Ecografía del primer trimestre: cambio de visión. Bartha JL, Sainz JA. Ed You & Us. 2018
17. Cuckle H. Monitoring quality control of nuchal translucency. Clin Lab Med 2010;30(3): 593-604.

18. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: Performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(1):102-13.
19. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. GAP Exploración ecográfica del primer trimestre 2015 [Internet]. Madrid: SEGO; 2015 [citado may 2019]. Disponible en: www.sego.es.
20. NHS Fetal Screening Programme (NHS FASP). Recommended criteria for measurement of fetal crown rump length (CRL) as part of combined screening for Trisomy 21 within the NHS in England [Internet]. London: Public Health England publications; 2013 [citado feb 2019]. Disponible en: www.fetalanomaly.screening.nhs.uk/standardsandpolicies.
21. Fetal Medicine Foundation [Internet]. London: The Fetal Medicine Foundation. The 11-13 weeks scan. Disponible en: <https://fetalmedicine.org/education/the-11-13-weeks-scan>.
22. Snijders RJ, Thom EA, Zachary JM, Platt LD, Greene N, Jackson LG, et al. First-trimester trisomy screening: Nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19(4):353-9.
23. Palomaki GE, Neveux LM, Donnenfeld A, Lee JE, McDowell G, Canick JA, et al. Quality assessment of routine nuchal translucency measurements: A North American laboratory perspective. *Genet Med* 2008;10(2):131-8.
24. Biau DJ, Porcher R, Salomon LJ. CUSUM: A tool for ongoing assessment of performance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(3):252-5.
25. Sabria J, Barcelo-Vidal C, Arigita M, Jimenez JM, Puerto B, Borrell A. The CUSUM test applied in prospective nuchal translucency quality review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(5):582-7.
26. Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for trisomies by cell free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47 Jun (6): 698-704
27. Persico N, Boito S, Ischia B et al. Cell-free DNA testing in the maternal blood in high risk pregnancies after first trimester combined screening. *Prenat Diagn* 2016; 36. Mar (3): 232-6
28. Kagan KO, Sonnek J, Wagner P, Hoopmann M. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Oct;296(4):645-651
29. Migliorini S, Saccone G, Silvestro F, Massaro G, Arduino B, D'Alessandro P, Petti MT, Paino JAC, Guida M, Locci M, Zullo F. First-trimester screening based on cell-free DNA vs combined screening: A randomized clinical trial on women's experience. *Prenat Diagn*. 2020 Oct;40(11):1482-1488.
30. Mas SP, Pina MA et al. Consolidación del cribado combinado del primer trimestre basada en su seguridad y eficiencia. Comunicación N° 707 al 31º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ginecología y OBstetricia, SEGO. Sevilla 17-20 de Mayo 2011
31. De Wit C, Srebniak MI, Govaerts LCP, Van Opstal D et al. Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: a systematic review of the literature M. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 139–146

ANEXOS



APROBACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN. Comité de Investigación del Área III de Salud.

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. Enrique José Casado Galindo, Director Gerente del Área III de Salud de Lorca, visto el dictamen favorable del Comité de Investigación del Área III.

EXPONE:

-Que conoce la propuesta realizada sobre el estudio de investigación:

“IMPACTO DEL CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE DE LAS ANEUPLOIDÍAS FETALES EN LA ERA DEL TEST PRENATAL NO INVASIVO”,

Estudio a realizar por: D^a. BELEN MAS JIMENEZ.

-Que acepta la realización de dicho estudio de investigación en este Centro.

DIRECTOR GERENTE AREA III DE SALUD.

Fdo: D. Enrique J. Casado Galindo

(Documento Fechado y firmado digitalmente)

CASADO GALINDO, ENRIQUE JOSÉ
Este es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico administrativo archivado por la Comunidad Autónoma de Murcia, según artículo 27.3.1 de la Ley 39/2015. Los firmantes y los fechas de firma se muestran en los recuadros. Su autenticidad puede ser contrastada accediendo a la siguiente dirección: <https://sede.carm.es/verificadocumentos> e introduciendo el código seguro de verificación (CSV) CARM-4606666-5662-1-078-1683-0050569494800

