

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

EVALUACIÓN DEL CRIBADO PRENATAL DE SÍNDROME DE DOWN Y OTRAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DEL PAÍS VASCO

TESIS DOCTORAL. VITORIA – GASTEIZ 2017

Nerea López Mintegui

Directores:

Maria Isabel Portillo Villares

Luis Carlos Abecia Inchaurregui

INDICE

1. Introducción	8
1.1 Características del Síndrome de Down y de las principales anomalías cromosómicas	8-9
1.2 Historia del Síndrome de Down	9-10
1.3 Registros Europeos de Anomalías Congénitas y prevalencia de las principales con capacidad de diagnosticarse prenatalmente	11
1.3.1 Síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas	13
1.3.2 Cardiacas	13
1.3.3 Defectos del tubo neural	14
1.3.4 Anomalías oro-faciales	14-15
1.3.5 Gastrosquisis	15
1.3.6 Onfalocele	15
1.3.7 Hipospadias	15
1.4 Factores de riesgo de Síndrome de Down Anomalías Cromosómicas y prevalencia de Nacidos Vivos	15
1.5 Concepto de Cribado	18
1.5.1 Primeros trabajos de detección de anomalías	19
1.5.2 Estrategias de cribado	21
1.5.2.1 Marcadores bioquímicos	21-22
1.5.2.2 Marcadores ecográficos	22-24
1.5.2.3 Combinación de los marcadores de aneuploidías	24-25
1.5.2.4 Otros marcadores de aneuploidías	25-26
1.5.2.5 Resultados de la prueba de cribado combinando marcadores	26
1.5.3 Técnicas ecográficas para la detección prenatal de anomalías. Ecografía morfológica segundo trimestre	26
1.5.4 Tecnologías emergentes: análisis de ADN fetal en sangre materna	27-29
1.6 Detección prenatal de Síndrome de Down en el contexto Europeo	30-32
1.7 Diagnóstico prenatal en el contexto Estatal	33-34
1.8 Comparativo de tasas de detección/ seguimiento/ registros según EUROCAT	35-42
1.9 Características del Programa de Cribado Prenatal del País Vasco	43
1.9.1 Antecedentes del cribado prenatal en la CAPV	43
1.9.2 Organización del Programa	44
1.9.2.1 Captación de la embarazada	45
1.9.2.2 Análisis bioquímico	46-47
1.9.2.3 Ecografía del primer trimestre	47
1.9.2.4 Resultados del cribado y perinatal	47-50
1.9.3 Coordinación del cribado	51
2. Hipótesis	53
2.1 Mejora de la tasa de detección respecto a la situación previa	
2.2 Existencia de diferencias entre cribados y casos detectados no detectados	
2.3 La translucencia nuchal es un marcador de riesgo independiente de SD	

2.4	Los casos de SD no detectados por el programa y detectados prenatalmente	
2.5	Las anomalías congénitas mayores relacionadas con el cribado	
3.	Objetivos	55
3.1	Describir los principales resultados del Programa de Cribado Prenatal 2010-2013	
3.2	Comparar los parámetros del cribado en los casos de cribado positivo y negativo y en los casos de verdaderos positivos y negativos	
3.3	Analizar los casos de SD falsos negativos con diagnóstico prenatal	
3.4	Analizar los factores predictores de presentar Síndrome de Down	
3.5	Analizar las anomalías congénitas mayores detectadas	
4.	Metodología	57
4.1	Principales resultados del Programa y comparación con la situación Previa al Cribado	58
4.1.1	Variables incluidas	58
4.1.1.1	Variables demográficas y características del embarazo	58
4.1.1.2	Variables relacionadas con el cribado	58-59
4.1.1.3	Variables relacionadas con el riesgo	59
4.1.1.4	Técnicas de confirmación diagnóstica	59
4.1.1.5	Resultado perinatal	59
4.1.1.6	Registros de Anomalías previas al Cribado	59-60
4.1.2	Análisis de datos	60
4.1.2.1	Descriptivo de los casos de cribado 2010-2013	60
4.1.2.2	Tasas de detección de SD y otras anomalías cromosómicas.	61
	Comparación de los datos de cribado con los datos previos	
4.2	Comparación de los parámetros del cribado en los casos en los casos positivos y negativos, falsos positivos y falsos negativos y verdaderos positivos con falsos negativos	62
4.3	Análisis de los casos de SD falsos negativos que fueron detectados prenatalmente	63
4.4	Análisis de los factores predictores de Síndrome de Down	63
4.5	Descripción de las todas las Anomalías Congénitas detectadas en el cribado	63
5.	Resultados	65
5.1	Principales resultados del Programa y comparación con la situación Previa al Cribado	65
5.1.1	Principales resultados del programa	65
5.1.1.1	Descriptivo de los casos de cribado 2010-2013	65-71
5.1.1.2	Descripción de los resultados de cribado	71-77
5.1.2	Tasas de detección de SD y otras anomalías cromosómicas. Comparación de los datos de cribado con los datos previos	77
5.1.2.1	Tasas de detección de SD y otras anomalías cromosómicas	77-79
5.1.2.2	Comparación de los datos de cribado con los datos previos	79-81

5.2 Comparación de los parámetros del cribado en los casos en los casos positivos y negativos, falsos positivos y falsos negativos y verdaderos positivos con falsos negativos	82
5.2.1 Comparación de las tasas FP, VP, FN, VN para todas las anomalías	82
5.2.1.1 Comparación de los resultados VP y los resultados FN	82-83
5.2.1.2 Comparación de los resultados VP y los resultados FP	83-84
5.2.2 Comparación de las tasas FP, VP, FN, VN para T 21	84
5.2.2.1 Comparación de los resultados VP y los resultados FN para T 21	85
5.2.2.2 Comparación de los resultados VP y los resultados FP	86-87
5.3 Análisis de los casos de SD, T 18 Y T 13 falsos negativos que fueron detectados prenatalmente	88-89
5.4 Análisis de los factores predictores de Síndrome de Down	90
5.4.1 Análisis univariante	90
5.4.2 Análisis multivariante	91-94
5.4.3 Comparación de las variables cuantitativas y cualitativas de los cribados sin anomalía y los casos de Síndrome de Down (SD)	94-96
5.4.4 Relación entre el punto de corte de la translucencia nucal (TN) y el resultado del cribado	96
5.4.4.1 Comparación de la TN con el resultado del cribado	96-97
5.4.4.2 Comparación de la TN con el diagnóstico de T 21	97
5.4.4.3 Comparación de la TN con el diagnóstico de las anomalías cromosómicas y no cromosómicas	98
5.5 Descripción de las todas las Anomalías Congénitas detectadas en el cribado	99
5.5.1 Anomalías detectadas en el Programa de Cribado Prenatal	99-100
5.5.2 Anomalías detectadas según resultado de cribado	100-101
5.5.3 Anomalías detectadas según resultado de cribado para T 21	101
6. Discusión	103-112
7. Conclusiones	114- 115
8. Bibliografía	117-123
9. Anexos	125
Anexo I	125-165
Listado de malformaciones congénitas, deformaciones y aberraciones cromosómicas	
Anexo II	165
Instrucción Nº 3/2010 De la Dirección General de Osakidetza por el que se aprueba el diagnóstico prenatal de síndrome de Down y otras cromosomopatías a través de la prueba combinada del primer trimestre	
Anexo III	166-174
Estrategia de búsqueda bibliográfica del cribado prenatal anomalías congénitas	

GLOSARIO DE TERMINOS

AC: Anomalías congénitas

ADN: ácido desoxirribonucleico

AFP: Alfa-fetoproteína

AP: Atención primaria

BD: Base de datos

B-HCG libre: Fracción libre de la subunidad β de la gonadotropina humana

BVC: Biopsia Vellosoidad Corial

BVC-TA: Biopsia Vellosoidad Corial Transabdominal

BVC-TC: Biopsia Vellosoidad Corial Transcervical

CAPV: Comunidad Autónoma del País Vasco

CIC: Código de Identificación Corporativo

CRL: Longitud cráneo caudal

CS: Centro de Salud

DBP: Diámetro biparietal

DBPs: Datos Básicos Paciente

DM: Diabetes Mellitus

cff DNA: ADN libre de células fetales

DTN: Defecto Tubo Neural

E3: Estradiol no conjugado

EG: Edad gestacional

EUROCAT: Red de vigilancia epidemiológica de Anomalías Congénitas

EUSTAT: Instituto Vasco de Estadística

FISH: hibridación in situ con fluorescencia

FMF: Fetal medical fundation

FN: Falsos negativos

FP: Falsos positivos

FUR: Fecha Última Regla

IVE: Interrupción Voluntaria del Embarazo

LA: Líquido Amniótico

MoM: Múltiplo de la mediana

NIPT: siglas en inglés “non-invasive prenatal testing” (TPNI)

OMS: Organización mundial de la salud

PAPP-A: Proteína Plasmática A asociada al embarazo
PCP: Programa Cribado Prenatal
PCR: Reacción en cadena de polimerasa
QF-PCR: Fluorescencia cuantitativa de la reacción en cadena de la polimerasa
SD: Síndrome de Down o Trisomía 21 (T 21)
S. Edwards: Síndrome de Edwards o Trisomía 18 (T 18)
S. Patau: Síndrome de Patau o Trisomía 13 (T 13)
SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SNC: Sistema nervioso central
SNS: Sistema Nacional de Salud
SSDwLab: Aplicativo del Programa de Cribado utilizado por Osakidetza
SVS: Servicio Vasco de Salud
T13: Trisomía 13
T18: Trisomía 18
T21: Trisomía 21
TD: Tasa de detección
TFP: Tasa de falsos positivos
TFN: Tasa de falsos negativos
TI: Técnicas Invasivas
TPNI: test prenatal no-invasivo

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La detección precoz de anomalías congénitas (AC) ha sido una preocupación de profesionales y autoridades sanitarias desde hace décadas, debido a que muchas de ellas están asociadas a graves discapacidades y muertes prematuras. De hecho son la principal causa de muerte perinatal y discapacidad infantil. Representan a su vez un importante problema de salud pública, en primer lugar por el impacto que supone en la calidad de vida en las personas afectadas, en segundo lugar por su relación con la mortalidad fetal e infantil y, en tercer lugar, por el elevado coste financiero que supone para la sanidad, servicios sociales y educativos.

Para poder prevenirlas es necesario conocer su naturaleza y los factores de riesgo asociados, lo que sigue constituyendo un área de conocimiento a nivel mundial, dado que factores genéticos y ambientales están implicados en su desarrollo.

La siguiente cuestión es la capacidad de prevenirlas, tanto a nivel de prevención primaria, secundaria o terciaria, dado que no sólo afectan la vida de las personas afectadas por estas anomalías sino la de sus familias y la sociedad en su conjunto.

Centrándose en el ámbito de estudio, que es fundamentalmente el Síndrome de Down (SD) y las principales anomalías cromosómicas como son los Síndrome de Edwards y Patau, en este capítulo se va a realizar una descripción de estos síndromes y las estrategias de detección prenatal que se han planteado en el ámbito europeo y estatal.

Así mismo se realizará una descripción de otras anomalías que se pueden detectar también prenatalmente.

1.1 Características del Síndrome de Down y de las principales anomalías cromosómicas

Las AC relacionadas con las alteraciones cromosómicas constituyen el 2,4% de todos los nacimientos¹. El Síndrome de Down (SD) es la anomalía más prevalente y la alteración cromosómica más frecuente, constituyendo la primera causa de retraso mental. Esta anomalía se asocia a una combinación de otras malformaciones que afectan a diferentes órganos y aparatos, el 40-50% de las personas con SD padecen una cardiopatía congénita, afectación que aumenta el riesgo de mortalidad precoz.

Más del 90% de los casos de SD se relacionan con una alteración cromosómica por trisomía, una anomalía genética caracterizada por la presencia de un tercer cromosoma suplementario en un par de cromosomas, en este caso del 21, producida por la falta de separación de cada uno de los dos elementos que constituyen los pares de cromosomas durante la meiosis (división de las células sexuales de los padres). Aproximadamente en un 5% de los casos la causa es una translocación (fusión producida cuando dos o más cromosomas se rompen y los fragmentos rotos se unen de manera anómala, como consecuencia, parte de los genes de un cromosoma se sitúan en otro) entre el cromosoma 21 y otro cromosoma que suele, generalmente, ser el 14 o el 22. La trisomía puede ser heredada *o de novo*².

No existen diferencias fenotípicas (el aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) entre los diferentes tipos de SD. Afecta más a los varones, siendo la relación entre sexos de 4:3.

El SD se asocia a discapacidad psíquica, física y social importante, careciendo de tratamiento curativo específico. Es por ello que las medidas preventivas tienen en esta enfermedad una especial relevancia, enfocándose las acciones en Salud Pública hacia la prevención: prevención primaria (evitar que el SD se produzca), secundaria (detección precoz del SD) y terciaria (adecuado tratamiento y adaptación social del SD).

1.2 Historia del Síndrome de Down

Langdon Down fue un médico británico conocido por haber descrito el Síndrome de Down. Licenciado en el Real Colegio de Cirujanos de Inglaterra fue nombrado director médico del asilo Ealswood para disminuidos mentales, donde comenzó su trabajo con niños con diferentes grados de discapacidad. Resultado de su trabajo, publicó en el año 1899 el estudio "*Observation on an ethnic classification of idiots*".¹³

Describió las características fenotípicas de este grupo como su color de pelo, pardo, liso y escaso, la cara plana y ancha, las mejillas redondeadas y lateralmente extendidas, los ojos colocados oblicuamente con cantos distantes entre sí, la hendidura palpebral estrecha y la frente arrugada. Los labios son grandes y gruesos con fisuras transversales y una lengua larga y

gruesa con una nariz pequeña. La piel con un ligero tinte amarillento y con elasticidad deficiente, dando apariencia de ser demasiado grande para el cuerpo.

Presentaban una facultad de coordinación anormal, a pesar de esto describió como eran capaces de hablar aunque con un discurso “mejorable”.

Según Down, un 10% de las personas que se presentaban ante él pertenecían al tipo de “mongol de la idiotez”. Decía que siempre eran “idiotas congénitos”, ya que sus características nunca se producían por accidentes después de la vida uterina. Describió para ellos una corta esperanza de vida en relación al resto de personas.

Al comienzo de 1961, genetistas asiáticos se quejaron por el término *mongolismo* pues implicaba una base racial para la condición, por ello se sustituyó el mismo término por “SD o anomalía”.

Langdon Down relacionó el SD con la edad materna avanzada. Según sus investigaciones existía una relación directa entre la edad materna y la prevalencia de las aneuploidías fetales, observándose un incremento exponencial en la prevalencia de Síndrome Down o Trisomía 21 (T 21), Síndrome de Edwards o Trisomía 18 (T 18) y Síndrome de Patau o Trisomía 13 (T 13) con el aumento de la edad materna.

Hasta mediados del siglo XX se desconocía la causa del Síndrome de Down (SD), sin embargo, su presencia en todo el mundo, la asociación de su incidencia con la edad materna y su acontecimiento de carácter excepcional en los hermanos ya se había señalado con anterioridad.

La posibilidad de que el SD pudiera ser debido a una anomalía cromosómica fue sugerida en 1932 por Wardenburg y Davenport.

La hipótesis más convincente para la patogénesis del SD es la hipótesis (gen-dosis) que establece que todos los cambios sucedidos se deben a la presencia de una copia extra del cromosoma 21 y los genes contenidos en el mismo, siendo la consecuencia inmediata de esta sobreexpresión la responsable de la inducción de mecanismos específicos responsables de las anomalías, es decir, que es la sobreexpresión de ciertos genes específicos los que se vinculan a las fenotípicas específicas¹⁴.

1.3 Registros Europeos de Anomalías Congénitas y prevalencia de las principales con capacidad de diagnosticarse prenatalmente

La vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas (AC) ha sido una constante preocupación de las autoridades sanitarias y de los investigadores con el fin de conocer los factores de riesgo implicados para su prevención.

En este sentido, la red EUROCAT ⁴, creada en 1980, realiza un registro poblacional de las anomalías estructurales y estudios multicéntricos a través de sus miembros en diferentes regiones europeas, para avanzar en estrategias comunes que permitan avanzar en su conocimiento y la disminución de la carga de enfermedad.

Las anomalías congénitas mayores son aquellas que se describen como letales (llevan a una alta mortalidad) o tienen otras consecuencias médicas o funcionales graves.

Las anomalías congénitas registradas en esta red se consideran anomalías mayores, siendo la principal causa de abortos espontáneos, debido a que muchas de ellas son incompatibles con la vida intrauterina. Dado que el registro de abortos espontáneos resulta difícil por la dificultad de estandarización, en la red se registran fundamentalmente: nacidos vivos, nacidos muertos e interrupciones voluntarias del embarazo (IVE).

En este registro se considera prevalencia y no incidencia y todos los casos están referidos a 1.000 nacimientos (total de nacidos en un año vivos y muertos).

Estas anomalías se enmarcan dentro de las enfermedades raras, donde los factores ambientales tienen un papel etiológico importante, lo que permitiría mejorar su prevención¹⁵.

Para el periodo 2008-2012 la red europea de vigilancia registró una prevalencia total de anomalías congénitas de 26,15 por cada 1.000 nacidos⁴. El 80,96 % fueron recién nacidos vivos, el 1,8% falleció intraútero y el resto de casos detectados fueron interrupciones voluntarias del embarazo (IVE).

La prevalencia, para el mismo periodo 2008-2012, de anomalías cromosómicas fue de 3,96 casos por 1.000 nacidos. Este grupo representa el 5,92% de los nacidos vivos con anomalía congénita, supone un 33,9% de las muertes fetales con anomalía congénita y representa el 49,43% de todas las IVE realizadas.

Las anomalías congénitas no cromosómicas más comunes son los defectos congénitos cardíacos (suponen el 8,21 por cada 1.000 nacimientos), seguida por los defectos musculoesqueléticos que afectan al 4,1 por cada 1.000 nacidos, las anomalías del sistema urinario (3,48 por 1.000), defectos del sistema nervioso (2,54 por 1.000) y anomalías digestivas (1,86 por 1.000 nacidos).

Las principales malformaciones relacionadas con la mortalidad perinatal fueron las enfermedades cardíacas (26% de las muertes perinatales con anomalía), los defectos del sistema nervioso (21% de las muertes perinatales con anomalía), y las anomalías cromosómicas (25%). Las tasas de mortalidad perinatal muestran variación según el país. En Europa fueron Irlanda y Malta los países con tasas más elevadas asociadas a esta causa, dado que la IVE no es legal en estos países.

En el caso de las anomalías congénitas cromosómicas resulta compleja la estimación de la prevalencia del SD, ya que para su cálculo es necesario conocer no solo el número de nacidos vivos, de abortos inducidos y de mortinatos, sino también los abortos espontáneos que se hayan producido, sobre los cuales es difícil obtener un información fiable, (se estima que aproximadamente el 30% de los embriones con trisomía 21 resultan abortos espontáneos)².

Los fetos aneuploides (fetos con un número anormal de cromosomas como por ejemplo el SD) son más propensos a morir en el útero que los fetos euploides, este riesgo disminuye a medida que aumenta la edad gestacional.

La tasa de muerte fetal a partir de la semana 12 de gestación y hasta el fin del embarazo es del 30% para las trisomía 21 y del 80% para las trisomías 13 y 18 (Síndrome de Patau y Síndrome de Edwards). Por el contrario, la tasa de muerte de fetos euploides es sólo del 1 o 2%. Por consiguiente, el riesgo de que el feto esté afecto por cualquiera de las tres trisomías descritas se reduce a medida que avanza la gestación¹.

EUROCAT registró una prevalencia total de anomalías congénitas mayores de 24,9 por 1.000 nacimientos en 2010-2014. El 82,5% fueron nacidos vivos. Aproximadamente el 2,5% de los nacidos vivos con anomalía congénita fallecieron en la primera semana de vida. En 2010-2014, el 2,0% fueron nacidos muertos a partir de 20 semanas y 17,6% de todos los casos fueron IVE.

A continuación se describen las anomalías congénitas (cromosómicas y no cromosómicas) más frecuentes en Europa¹⁶.

1.3.1 Síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas

La prevalencia total de SD registrada para el periodo 2008-2012 fue de 2,3 por cada 1.000 nacimientos. La variación en la prevalencia de SD se debe principalmente a la diferencia de edad de las mujeres gestantes en los diferentes países.

El S. Edwards (T 18) y S. Patau (T 13) se relacionan también con la edad materna (ya descrito por Langdon Down) similar a la del SD, a pesar de que estas anomalías son menos frecuentes al final del embarazo y se asocian a una elevada mortalidad.

El diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas ha mejorado notablemente a lo largo de los años. En el año 1987 la tasa de detección rondaba el 2,3 por cada 1.000 nacimientos mientras que en el 2012 esta tasa se situó en 3,97. La detección prenatal y su registro estandarizado son el principal motivo de este aumento.

1.3.2 Cardiacas

La prevalencia total de defectos congénitos del corazón en Europa fue de 8,22 por 1.000 en el año 2012. De los 8,22 detectados, 2,33 por cada 1.000 nacidos se clasificaron como graves (requiriendo posteriores intervenciones quirúrgicas), asociándose a una alta mortalidad perinatal (9% de los casos, en patologías tales como el ventrículo único o la transposición de grandes vasos) y una proporción de IVE del 16%.

Las anomalías con una mayor tasa de detección fueron los defectos del tabique ventricular, tabique auricular y las estenosis de la válvula pulmonar. Estas anomalías presentan una baja mortalidad perinatal, una baja proporción de IVE (algunos de los casos que se interrumpen se asocian a casos de malformados múltiples) y, a diferencia del anterior grupo, sólo un 10% de estos casos requiere cirugía.

La mortalidad infantil asociada a defectos cardiacos ha mejorado en las últimas décadas. El aumento de la sensibilidad en la detección y posterior diagnóstico prenatal hacen posible una temprana intervención quirúrgica, mejorando así la supervivencia gracias a la ecografía.

Los avances en prevención primaria a través de la identificación y la reducción de la exposición ambiental han sido limitados, aunque algunas intervenciones importantes, incluida la prevención de infecciones maternas como la rubeola, la prevención de la exposición a fármacos teratógenos y la toma de ácido fólico, puedan tener beneficios en la reducción de las

tasas. Recomendaciones recientes incluyen evitar el contacto con personas con gripe y otras enfermedades febriles.

La prevención primaria es particularmente complicada debido a que el corazón se puede formar por completo antes de que la madre sepa que está embarazada.

1.3.3 Defectos del tubo neural

Varios resultados de ensayos clínicos aleatorizados sobre suplementación de ácido fólico peri-concepcional establecieron que el aumento de la ingesta de ácido fólico podría ser una medida eficaz para prevenir los defectos del tubo neural, como la anencefalia y la espina bífida, reduciendo a la mitad la prevalencia de estos defectos en Europa.

La prevalencia media de defectos del tubo neural en los registros de EUROCAT fue de 0,9 por cada 1.000 nacimientos para 2010-2014.

Tradicionalmente, el Reino Unido e Irlanda han sido las áreas en Europa de alta prevalencia de defectos del tubo neural. Sin embargo, durante los años ochenta, la prevalencia total disminuyó notablemente en estos países, no siendo mayor al resto de regiones europeas.

El registro de IVEs por defectos del tubo neural es esencial para el registro del impacto de la prevención primaria con ácido fólico, para monitorizar las políticas de detección prenatal y para que los defectos del tubo neural sean "visibles" en las políticas de salud pública.

1.3.4 Anomalías oro-faciales

El paladar hendido y el labio leporino se detectaron en 1,4 casos por cada 1.000 nacimientos, siendo el labio leporino la anomalía más frecuente (representando dos tercios de todos los casos).

Se ha descrito una variación geográfica en Europa. Algunos países del norte como Bélgica, Países Bajos, Dinamarca y Noruega tienen mayores tasas de labio leporino.

La gran mayoría de los casos requieren cirugía dentro de los primeros años de vida, y posterior seguimiento clínico en la vida adulta.

1.3.5 Gastrosquisis

La gastrosquisis es una anomalía de la pared abdominal, que se asocia a niveles socioeconómicos bajos y a una edad materna temprana (menor de 20 años). En la última

década se ha producido un aumento de la prevalencia de esta anomalía en Europa (principalmente en Reino Unido) y otras partes del mundo.

Su prevalencia media para el periodo 2010-2014 fue de 0,25 por cada 1.000 nacidos. La gran mayoría de los casos son diagnosticados de forma prenatal. La interrupción del embarazo no es frecuente puesto que presenta buen pronóstico tras la intervención quirúrgica.

La gran variación de la gastrosquisis por edad, tiempo, geografía y factores socioeconómicos sugiere un importante potencial para la prevención primaria mediante la reducción de los factores de riesgo medio ambientales y la detección de factores como drogas, tabaquismo, bajo índice de masa corporal y los contaminantes ambientales.

1.3.6 Onfalocele

El onfalocele se asocia a menudo con otras anomalías cromosómicas, cuando no es así, su prevalencia total es similar a la de la gastrosquisis.

La tasa de prevalencia de nacimientos vivos, cuando se trata de una anomalía no cromosómica, fue de aproximadamente 0,12 por cada 1.000 nacidos.

1.3.7 Hipospadias

En las hipospadias se observa la abertura de la uretra en los varones a diferentes niveles.

Es difícil predecir una estimación válida de la prevalencia de esta anomalía a menos que sean consultados los datos relativos a la cirugía en los tres primeros años de vida. Se estima una mínima prevalencia de 1,6 ‰. Se asocia con la exposición a los productos químicos que alteran el sistema endocrino.

1.4 Factores de riesgo de Síndrome de Down Anomalías Cromosómicas y prevalencia de Nacidos Vivos

La vigilancia epidemiológica de los casos con anomalías ha permitido valorar que si bien ha ido aumentando la edad materna en toda Europa, y en el País Vasco en particular, también se han ido introduciendo mejoras en los métodos diagnósticos que han contrarrestado el efecto de los casos de SD nacidos.

La edad materna se considera el principal factor de riesgo asociado a las alteraciones cromosómicas en el feto. La mayor parte de los errores durante la división meiótica tienen origen materno y la probabilidad de que estos aparezcan aumenta a medida que lo hace la edad⁵. La evidencia científica muestra que la edad materna afecta a la calidad genética del ovocito humano.

La relación entre la edad materna y la aneuploidía es realmente llamativa. En este sentido, se ha observado un aumento exponencial del riesgo de SD a partir de los 35 años y a medida que avanza la edad de la gestante⁶.

Desde los años 70 la edad de la maternidad ha ido aumentando en España y en Europa⁷.

Así, el deseo de la mujer de tener un embarazo después de los 35 años e incluso los 40 años, se ha convertido en un importante fenómeno social con implicaciones directas sobre la incidencia de las alteraciones cromosómicas en el feto.

En esa década (en los 70), alrededor del 5% de las mujeres embarazadas tenían una edad igual o superior a 35 años y este grupo de mujeres presentaba una prevalencia de SD del 30%⁸. Actualmente, en los países desarrollados, la mujer tiende a tener hijos a una edad más avanzada.

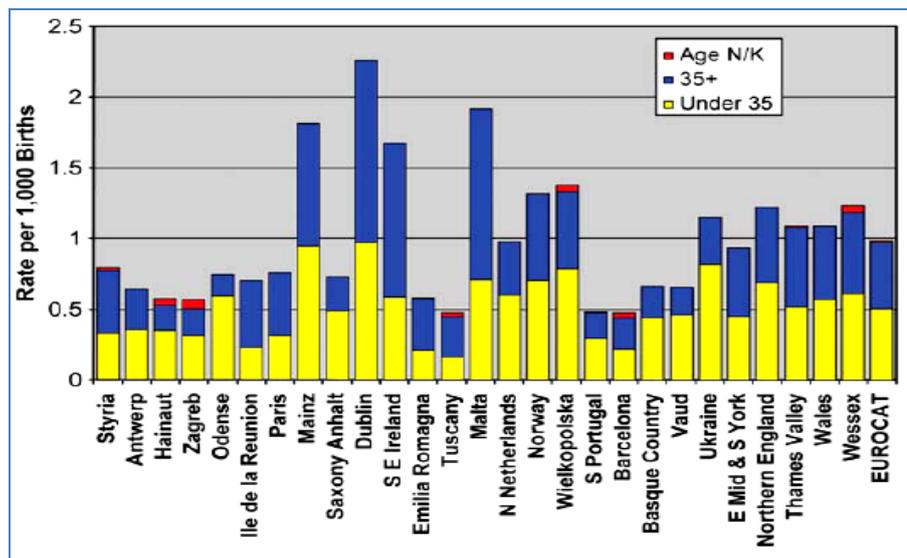
Además, en este grupo, se detectan el 50% del número total de fetos con T21¹.

A continuación se presenta la relación entre los grupos de edad maternos y la incidencia de SD para los mismos⁹:

- 15-29 años: 1/1500
- 30-34 años: 1/800
- 35-39 años: 1/385
- 40-44 años: 1/106
- ≥ 45 años: 1/30

En la revisión realizada por EUROCAT en el año 2015² la prevalencia aproximada de recién nacidos con SD se situó en una media de 1 por cada 1.000 nacimientos, correspondiendo la mitad de los casos a mujeres de más de 35 años³. En la gráfica 1 se observa la situación en los diferentes registros europeos respecto a la tasa de nacidos vivos con SD en madres mayores y menores de 35 años.

Gráfico 1. Prevalencia de nacidos vivos con SD por 1.000 habitantes, Registros EUROCAT, 2004-2008¹¹



Fuente: EUROCAT

La vigilancia epidemiológica de los casos de anomalías cromosómicas ha permitido valorar que, si bien la edad materna ha ido aumentando, al mismo tiempo los métodos diagnósticos prenatales han disminuido el número de SD nacidos vivos¹².

1.5 Concepto de Cribado

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cribado como *“la aplicación sistemática de una prueba, cuyo fin es, en primer lugar, identificar a individuos con un riesgo suficientemente alto de sufrir un determinado problema de salud y, en segundo lugar, beneficiarse de una investigación más profunda o una acción preventiva directa, entre una población que no ha buscado atención médica por síntomas relacionados con esa enfermedad”*.

Un programa de cribado poblacional es aquel que se ofrece activamente a toda la población diana, de manera sistemática, protocolizada y con una adecuada evaluación continua de la calidad y los resultados. Es un proceso organizado e integrado en el sistema de salud en el que todas las actividades del proceso están planificadas, coordinadas, monitorizadas y evaluadas dentro de un marco de mejora continua de la calidad, garantizando los principios de eficiencia y equidad.

Los fundamentos de un Programa de cribado siguen los principios propuestos por *Wilson y Junger* en 1968, revisados por *Andermann*¹⁷ y posteriormente en la ponencia de Salud Pública¹⁸ que se enumeran a continuación.

1. La condición que se busca debe ser un problema de salud importante.
2. Debe existir un tratamiento aceptado para los pacientes con la enfermedad
3. Los recursos para el diagnóstico y el tratamiento deben estar disponibles.
4. Debe existir una fase latente reconocible o un estadio preclínico.
5. Debe existir un test adecuado para el examen.
6. La prueba debe ser aceptada por la población.
7. La posibilidad de daño físico o psicológico en aquellos en que se practica el cribado debe ser menor que la posibilidad de beneficio.
8. Debe haber una política acordada de a quién tratar como pacientes.
9. El coste de la detección de casos (incluyendo el diagnóstico y tratamiento de pacientes diagnosticados) debe ser económicamente balanceado con relación al tratamiento total.

Las pruebas de cribado nunca son diagnósticas, por lo que debe de existir otro método de segunda línea que permita confirmar o descartar la patología que se busca. En el Programa de cribado prenatal esta prueba confirmatoria se realizaría mediante el estudio del cariotipo fetal.

La exactitud de la prueba se valora mediante la capacidad de detección o sensibilidad, especificidad, la tasa de falsos positivos (TFP) y valores predictivos¹⁸.

1.5.1 Primeros trabajos de detección de anomalías

Si bien fue Langdon Down el primero en relacionar el SD con la edad materna avanzada, es posterior la demostración de que el 95% de los casos de SD se deben a una meiosis disyuncional, correlacionada con la edad materna avanzada¹⁹. Este patrón no sólo se observó en la trisomía 21, sino en las trisomías 18 y 13.

A finales de los años 50 se demostró la posibilidad de cultivar células presentes en el líquido amniótico y determinar en ellas el cariotipo. De esta forma se llegó al diagnóstico, por primera vez, del SD. A partir de entonces, a la técnica invasiva de la amniocentesis se han sumado otras técnicas como la biopsia de vellosidades coriales (BVC) o la cordocentesis, las cuales permiten la obtención de tejido fetal para su análisis genético.

Los procesos descritos proporcionan un diagnóstico de certeza o confirmación, aunque conllevan ciertos riesgos, entre los cuales destaca el riesgo de pérdida fetal, que se estima entre el 1 y 2%².

Con el fin de minimizar el porcentaje de pérdidas fetales que supone la realización de la prueba diagnóstica, se establecieron indicaciones precisas para su realización, realizándose según el riesgo de SD. Así se estableció un criterio para seleccionar a las mujeres consideradas “de riesgo” y ofertarles la realización de la técnica invasiva.

El cribado del SD y otras cromosopatías ha evolucionado desde que en el año 1972 Brock y Sutcliffe²⁰ observaran la presencia de niveles elevados de alfafetoproteína (AFP) en el líquido amniótico de los fetos, en 1974 Wald y Brock²¹ evidenciaron que estos niveles se encontraban en el suero de las gestantes.

A partir de estos hallazgos fueron numerosas las investigaciones para definir los parámetros bioquímicos idóneos para la selección de marcadores bioquímicos²².

En los años 80 con el desarrollo del marcador alfa feto proteína (AFP) al iniciar el segundo trimestre, se ampliaron las posibilidades del método de cribado, al encontrar niveles bajos de AFP en el suero materno de los fetos afectados con aneuploidías.

Entre finales de los años 80 e inicios de los 90 se dispusieron de marcadores del segundo trimestre que orientaron sobre la posibilidad de que una mujer embarazada diera a luz a un feto afecto de alguna AC.

A pesar de lo anterior, el interés por realizar un cribado en fases tempranas del embarazo llevó a la búsqueda de marcadores precoces del primer trimestre, introduciéndose en los años 1989-1990 la medición del grosor de la translucencia nucal fetal (TN). Nicolaides divulgó ampliamente esta idea a partir de 1992²³.

Posteriores estudios evidenciaron la importancia de una correcta medición de la TN para ayudar a optimizar el rendimiento en la detección y conseguir las tasas objetivo, especialmente cuando un amplio número de ecografistas participan en la medición²⁴.

La *Fetal Medical Foundation* (FMF) otorga un diploma a los profesionales que hayan realizado exitosamente la formación teórica y práctica especializada en un centro materno-fetal reconocido por un mínimo de 2 años.

Los obstetras deben completar un cuaderno de bitácora para demostrar la gama de condiciones gestionadas y se les exige que obtengan una recomendación del director del programa del centro en el que recibieron formación.

Los ecografistas que han obtenido el Certificado de FMF para la medición de la translucencia nucal (TN), pueden utilizar los marcadores adicionales para las anomalías cromosómicas (hueso nasal, flujo tricúspide y flujo del conducto venoso), después de obtener el Certificado FMF apropiado para cada uno de estos marcadores²⁵.

En España, es la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) quien establece niveles para su acreditación²⁶.

1.5.2 Estrategias de cribado

En la actualidad, existen distintas estrategias de cribado que incluyen los marcadores serológicos, aislados o combinados con marcadores ecográficos:

1.5.2.1 Marcadores bioquímicos

Para el cribado prenatal del SD y otras malformaciones congénitas, se emplean una serie de marcadores serológicos. Se trata de determinadas sustancias de origen fetal, placentario o feto-placentario cuyas concentraciones en suero materno se modifican substancialmente en presencia de determinadas anomalías cromosómicas, como el SD, o de algunos defectos

estructurales fetales tales como los defectos del tubo neural o de la pared abdominal. Los niveles séricos dependen también de algunas características propias de la mujer embarazada (peso, etnia, consumo de tabaco, diabetes, anomalías previas) y del embarazo (edad gestacional en el momento del cribado, tipo de embarazo)²⁷.

Según el trimestre del embarazo, se realiza la medición, entre otros, de los siguientes marcadores serológicos:

a) Primer trimestre de gestación (10-13 semanas)²⁸

- Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)

Los niveles séricos de PAPP-A aumentan a lo largo del embarazo. Niveles bajos, se asocian a un mayor riesgo de SD y otras aneuploidías, como el S. Edwards (T 18) y S. Patau (T 13). La diferencia entre los niveles de PAPP-A entre embarazos normales y embarazos con alteraciones cromosómicas disminuye según avanza la edad gestacional, siendo esta diferencia no significativa a partir de la semana 14. Por este motivo su utilidad como marcador se limita al primer trimestre del embarazo. Se considera el marcador bioquímico más sensible del primer trimestre²⁹.

- Fracción libre de la subunidad β de la hormona gonadotropina coriónica humana (β -HCG) Niveles elevados de hCG se asocian a mayor riesgo de SD. Niveles disminuidos se asocian a S. Edwards (T 18) y S. Patau (T 13).

b) Segundo trimestre de gestación (14-20 semanas)³⁰:

- Alfafetoproteína (AFP)

Fue el primer marcador bioquímico que se utilizó en el cribado de anomalías cromosómicas y defectos del tubo neural. Es una glicoproteína de origen fetal, se origina en el hígado del feto y pasa a la circulación materna. Los niveles de AFP se encuentran elevados, tanto en líquido amniótico como en suero materno en embarazos cuyos fetos presentan defectos del tubo neural. Niveles bajos en suero materno en el segundo trimestre del embarazo se asocian a SD.

- Fracción libre de la subunidad β de la hormona gonadotropina coriónica humana (β -HCG):

La hormona tiene como objetivo mantener la funcionalidad del cuerpo lúteo como ente endocrino en la secreción de progesterona durante el primer trimestre de embarazo.

- Estradiol no conjugado (E3):

Durante el embarazo, el estriol es excretado por la orina en cantidades 1.000 veces mayores que en estado de no embarazo. Esta cantidad es mayor si se compara con la tasa de excreción de estrona y estradiol.

- Inhibina A:

Una inhibina A elevada (junto con un aumento de β -hCG, disminución de la AFP y una disminución de estriol) es sugerente de la presencia de un feto con el síndrome de Down. Como prueba de detección, los resultados anormales necesitan un seguimiento con pruebas más definitivas.

La realización de un cribado prenatal mediante marcadores serológicos exige criterios y medidas de calidad del proceso para disminuir la variabilidad entre distintos laboratorios³¹.

1.5.2.2 Marcadores ecográficos

La ecografía tiene dos utilidades en el cribado de SD: por un lado, permite confirmar la edad gestacional, haciendo más precisos los cálculos de riesgo con las pruebas serológicas y por otro, constituye una prueba de cribado por sí misma.

En 1985 se describió por primera vez la asociación entre el incremento del pliegue nuchal de los fetos en el segundo trimestre de gestación con alteraciones cromosómicas³². Le siguieron varios estudios que confirmaron esa asociación también en el primer trimestre de gestación, pero en esta fase del embarazo se empleó el término translucencia nuchal (TN)²³.

La técnica consiste en la medición del grosor de la zona translúcida entre la piel y los tejidos blandos de la nuca fetal mediante ecografía. La TN es el marcador ecográfico más utilizado para el cribado del SD y se asocia también con el Síndrome de Turner y otras anomalías cromosómicas. El periodo óptimo de observación es entre la 11 y 14 semanas de gestación.

Estudios posteriores confirmaron este hallazgo y determinaron que utilizando un punto de corte del percentil 95 (5% de falsos positivos) la tasa de detección para trisomía 21 era de un 75%²⁹.

Se observó también que una TN aumentada podría asociarse a otras cromosomopatías, como las trisomías 18 y 13 y el Síndrome de Turner (45 X), malformaciones fetales, especialmente cardiopatías, y síndromes genéticos³³.

En el grupo de fetos con *TN independiente* de la CRL la media de la TN es³⁴:

Fetos euploides.....	2,0 mm
Fetos con SD (T 21).....	3,4 mm
Fetos con S. de Edwards (T 18).....	5,5 mm
Fetos con S. de Patau (T 13)	4,0 mm
Fetos con S. de Turner (45 X).....	7,8 mm

El aumento de la TN se asocia también con muerte fetal y un amplio espectro de malformaciones fetales y síndromes genéticos. Sin embargo, en la mayoría de los casos la translucencia nucal aumentada se resuelve, dando lugar al nacimiento de recién nacidos sanos.

El hecho de que el número de anomalías asociadas a la TN aumentada sea tan heterogéneo hace pensar que el mecanismo que da lugar al acumulo de líquido en la nuca fetal no sea único, sino multifactorial. Los posibles mecanismos incluyen el fallo cardiaco, la congestión venosa de la cabeza y cuello, alteración de la composición de la matriz extracelular, fallo en el drenaje linfático, anemia fetal, hipoproteinemia fetal, e infecciones congénitas.

1.5.2.3 Combinación de los marcadores de aneuploidías

Los marcadores serológicos y ecográficos, aplicados de forma aislada, presentan bajas tasas de detección. Por esta razón, se emplean diferentes combinaciones de los marcadores dependiendo del momento de la gestación. Las combinaciones más utilizadas en el cribado del SD son la doble prueba, la triple prueba, la cuádruple prueba, la prueba combinada, la integrada, la integrada sérica y la prueba secuencial³⁵.

Las diferentes pruebas permiten calcular el riesgo de SD empleando programas informáticos que utilizando algoritmos específicos comparan los parámetros bioquímicos y ecográficos de la embarazada con las medianas de su edad gestacional y los resultados se expresan en múltiplos de la mediana (MoMs).

En la tabla 2 se presenta un resumen realizado por Kypros H. Nicolaides con la que describe el rendimiento de los diferentes métodos de detección del Síndrome de Down (T 21)¹.

Tabla 2. Rendimiento de los diferentes métodos de detección del SD (T21)

MÉTODOS DE CRIBADO	TASA DE DETECCIÓN (%)	TASA FALSOS POSITIVOS (%)
EM	30	5
<u>Primer trimestre</u>		
EM + TN fetal	75-80	5
EM+ marcadores bioquímicos β- HGC y PAPP-A	60-70	5
EM+ marcadores bioquímicos β- HGC y PAPP-A + TN	85-95	5
Test combinado + hueso nasal ó soplo tricúspideo ó flujo del ductus venoso	93-96	2,5
<u>Segundo trimestre</u>		
EM + marcador bioquímico AFP, hGC (test doble)	55-60	5
EM + marcador bioquímico AFP, hGC libre (test doble)	60-65	5
EM + marcador bioquímico AFP, hGC, uE3 (triple test)	60-65	5
EM + marcador bioquímico AFP, hGC libre, uE3 (triple test)	65-70	5
EM + marcador bioquímico AFP, hGC, uE3, inhibin A (cuádruple test)	65-70	5
EM + marcador bioquímico AFP, hGC libre, uE3, inhibin A (cuádruple test)	70-75	5
EM + TN + PAPP-A (s. 11-13) + cuádruple test	90-94	5

EM: edad materna; NT: translucencia nucal; β-hCG: gonadotropina coriónica; PAPP-A: proteína plasmática asociada al embarazo

Fuente: Nicolaides et al. 2011

1.5.2.4 Otros marcadores de aneuploidías

Además de los parámetros analíticos y ecográficos, que son la base del cribado, se han descrito otras características que deben tenerse en consideración: edad, antecedente de embarazo previo con anomalía cromosómica, el grupo étnico, tipo de embarazo (espontáneo o no espontáneo), peso de la mujer, diabetes y hábito tabáquico, dado que estos son factores modificadores de los resultados del cribado.

El control de algunas de estas variables puede variar la tasa de falsos positivos (TFP) ³³. La edad, la etnia y el consumo de tabaco (teniendo en el cribado una influencia dosis dependiente) son variables importantes a tener en cuenta, varios estudios demuestran que cuando se excluyen del cálculo de riesgo se produce un cambio en la detección de las anomalías³⁶⁻³⁷.

1.5.2.5 Resultados de la prueba de cribado combinando marcadores

El resultado combinado de los diferentes marcadores permite estimar, mediante un programa de cálculo validado, el riesgo de presentar una malformación congénita, lo que facilita informar e indicar a la mujer embarazada la necesidad o no de una prueba de confirmación diagnóstica.

Se establece un punto de corte de riesgo para T 21. El punto de corte es normalmente aceptado por consenso y varía entre 1:250 y 1:300 para estimar una aceptable tasa de falsos positivos (FP) y de detección.

Hay que considerar la tendencia actual de creciente proporción de mujeres en la franja de edad entre 35 y 38 años, el riesgo de pérdida fetal atribuible al procedimiento invasivo (0,5-2% en condiciones óptimas), recursos ecográficos y bioquímicos en el área de actuación, y características de organización sanitaria.

En los casos en los que el riesgo sea superior a lo establecido, o la TN sea superior o igual a 3,5 mm, se ofrece a la embarazada la realización de la prueba invasiva³⁸.

1.5.3 Técnicas ecográficas para la detección prenatal de anomalías. Ecografía morfológica segundo trimestre

La ecografía morfológica es realizada entre la semana 18 y 21 y su finalidad es el estudio anatómico y funcional del feto, teniendo en consideración la expresividad de las estructuras fetales en las diferentes etapas del desarrollo.

En esta prueba se incluye también la realización de la biometría fetal, como información del adecuado crecimiento intrauterino, y la búsqueda de marcadores de cromosopatías³²⁻³⁹.

Los marcadores de cromosopatías de segundo trimestre a considerar son los siguientes:

- Edema nuczal igual o superior a 6 mm

- Hiperrefringencia intestinal (refringencia igual o superior a la de la columna)
- Fémur corto (< percentil 5)
- Ectasia piélica
- Foco ecogénico intracardíaco

Los objetivos de la realización de este procedimiento son:

1. Ofrecer un programa de detección uniforme y de acceso universal.
2. Ofrecer información completa y adecuada a la mujer y su pareja para que puedan tomar una decisión informada sobre el embarazo.
3. Completar el programa de cribado de cromosomopatías del primer trimestre y rastreo en busca de marcadores ecográficos de cromosomopatías en este momento de la gestación.
4. Determinar el crecimiento fetal.
5. Comprobar el correcto desarrollo y la función de los diferentes órganos.
6. Detectar anomalías estructurales o funcionales del feto.
7. Detectar alteraciones de los anexos fetales (placenta, cordón y líquido amniótico).

Esta prueba se ofrece a todas las embarazadas independientemente si han o no aceptado el cribado y el tipo de cribado. La detección de alteraciones en ese momento permite una confirmación diagnóstica a través de amniocentesis/BVC para analizar el cariotipo fetal.

1.5.4 Tecnologías emergentes: análisis de ADN fetal en sangre materna

Los recientes avances en el campo de la secuenciación genómica y la bioinformática han favorecido el desarrollo de métodos de detección no-invasivos con tasas de detección próximas a las obtenidas mediante la amniocentesis y la biopsia de corion⁴⁰.

El ácido desoxirribonucleico (ADN) fetal libre (*cell free fetal DNA, cff DNA*) puede detectarse en sangre materna y utilizarse como test prenatal no-invasivo (TPNI) o non-invasive prenatal testing (NIPT en sus siglas en inglés). Estas técnicas permiten el diagnóstico de aneuploidías y enfermedades monogénicas, así como la identificación del sexo y del Rh del feto.

La prueba se realiza normalmente entre las semanas 10 y 22 de gestación⁴¹ y no es invasiva, puesto que solo requiere una pequeña extracción de sangre de la madre.

La sangre extraída, se procesa posteriormente en el laboratorio y el resultado del análisis suele tardar alrededor de una semana. A diferencia de los test invasivos, no supone un riesgo para el feto. Por esta razón, los TPNI se han extendido con rapidez en el ámbito de la medicina materno-fetal en los últimos años, provocando una disminución simultánea de las pruebas combinadas del primer trimestre y los test invasivos⁴²⁻⁴³.

En la actualidad, los TPNI se comercializan en 61 países de Europa, Asia, África y América⁴⁴. El análisis del cff DNA en sangre materna tiene una mayor tasa de detección de aneuploidías que las pruebas séricas convencionales (prueba combinada, prueba integrada, etc.).

Más concretamente, estudios recientes indican que los TPNI tienen una tasa de detección de alrededor del 99,2% y una tasa de falsos positivos de alrededor del 0,09% para el SD⁴⁵, así como elevada sensibilidad y especificidad para esta anomalía cromosómica (del 99,3% y 99,9%, respectivamente). Sin embargo, cabe destacar que la prueba no es 100% precisa y, por lo tanto, es necesaria la confirmación diagnóstica mediante test invasivos cuando el resultado es positivo. La tasa de fallos se sitúa entre el 1-12%⁴⁶.

Osteba ha realizado un estudio de evaluación de coste efectividad del uso del DNA mediante diferentes estrategias⁴⁷.

- a) TPNI como prueba de cribado de primera línea frente al cribado de 1er y 2º trimestre.
- b) TPNI como prueba contingente en casos con riesgo positivo en cribado frente a la realización del cribado del 1er y 2º trimestre.
- c) TPNI contingente frente a TPNI de primera línea.

Para el cálculo poblacional se desarrollaron los modelos correspondientes a los procedimientos de cribado prenatal objeto del estudio, con una hipotética cohorte de 100.000 mujeres embarazadas representativa de la población Española, a partir de la cual se calculó la población de mujeres embarazadas que participarían en el cribado prenatal para la detección de la T21.

Se obtuvieron, para el periodo 2010-2014, los datos del registro del Programa de Cribado Prenatal (PCP) de la CAPV y los datos sobre nacimientos totales publicados por el Instituto

Vasco de Estadística (EUSTAT). Para la realización del cálculo poblacional los datos de nacimientos se transformaron en datos de embarazo.

No se tuvieron en cuenta las mujeres con embarazos gemelares, ya que de acuerdo con las recomendaciones publicadas por el "Committee on Genetics Society for Maternal-Fetal Medicine" ⁴⁷, el TPNI basado en el ADN fetal libre en sangre materna no es recomendable en mujeres con gestaciones múltiples. El modelo tampoco fue corregido para embarazos de gemelos en los que se perdió alguno de los fetos, al asumirse que los mismos quedan excluidos del TPNI.

Las principales conclusiones que se obtuvieron del informe fueron las siguientes:

- La utilización del TPNI como *prueba contingente* en un programa de cribado de SD, para un punto de corte de riesgo de 1:270 parece ofrecer beneficios frente al cribado actual en cuanto que disminuye el caso de abortos espontáneos relacionados con las TI sin coste adicional, si bien no mejora la tasa de detección. Una disminución del punto de corte de riesgo a 1:500 además ocasionará un mayor número de casos detectados de SD, aunque a un coste un 4% superior, lo que podrá convertirla en una alternativa coste-efectiva.
- La utilización del TPNI como *prueba primaria* en un programa de cribado de SD, parece ofrecer beneficios frente al cribado actual con punto de corte de 1:270, en cuanto que aumenta el número de casos de detectados de SD y disminuye el caso de abortos involuntarios relacionados con la TI, aunque todo ello a un coste muy superior. Para que sea una alternativa coste-efectiva su precio deberá disminuir hasta ser similar al de la pruebas de cribado actual.
- La evidencia de alta calidad indica que los TPNI no pueden considerarse diagnósticos para el SD.
- La evidencia científica indica que es de vital importancia confirmar los casos con resultados positivos en los TPNI con una prueba invasiva, como la amniocentesis o la biopsia corial, para confirmar la presencia de T21, si la mujer está considerando la terminación del embarazo en caso de que el feto esté afectado de SD.
- En embarazos únicos, el rendimiento de cribado de los TPNI para el SD es superior al resto de estrategias de cribado que combinan la edad materna, los hallazgos ecográficos del primer y segundo trimestre y los marcadores séricos del primer y segundo trimestre.

1.6 Detección prenatal de Síndrome de Down en el contexto Europeo

Desde 1980, año en que se creó la red de vigilancia europea de anomalías congénitas EUROCAT y a la que pertenece el País Vasco desde 1990, se ha ido registrando un aumento continuo en la proporción de malformaciones congénitas detectadas de forma prenatal, debido a la mejora en el diagnóstico precoz. Estudios realizados por este grupo han mostrado diferencias regionales significativas en las tasas de detección prenatal en los diferentes países europeos.

En 2004, EUROCAT publicó un informe sobre las diferentes políticas europeas en el cribado prenatal, presentando variabilidad entre países y dentro de los países, entre regiones. Estas políticas se determinan por la disponibilidad de los distintos recursos, las leyes de interrupción de embarazo y los factores sociales y culturales, diferentes en cada país. Con los avances en los métodos de diagnóstico prenatal es difícil determinar una mejor estrategia común de cribado⁴⁹.

Posteriormente, en el año 2010, se editó una información actualizada de las políticas vigentes en el año 2009, no existiendo una actualización posterior del mismo. Los capítulos en los que se recoge esta información dentro del informe han sido realizados por miembros de los diferentes registros regionales, describiendo la política nacional de cribado prenatal de su país en cuatro epígrafes: detección de SD, indicaciones para el diagnóstico prenatal, detección de anomalías estructurales mediante ecografía y legislación vigente referente a la interrupción del embarazo debido a anomalías fetales⁵⁰.

Algunos países como Canadá, disponen de guías nacionales en las que se antepone la recomendación de la puesta en marcha de un programa de cribado poblacional antes que la realización de la técnica invasiva en grupos de riesgo, práctica no habitual en otros muchos países en los que se opta directamente por esta práctica (sin la previa realización del test de cribado).

La tabla 3 muestra la situación del cribado prenatal en Europa, así como la situación legal respecto a la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) en los diferentes países hasta el año 2012.

Existe una amplia variabilidad en las prácticas de detección de anomalías prenatales realizadas. La mayoría de países o regiones ofrece el test de cribado del primer trimestre, con variación en la realización de técnica invasiva y en las leyes de interrupción del embarazo, siendo la más amplia la francesa y las más restrictivas las de Malta, Irlanda y Polonia.

En la mayoría de las regiones, el sistema público es el encargado de ofrecer estas prestaciones.

Tabla 3. Situación de los países y regiones con registro de datos en EUROCAT⁴⁹

PAIS	CRIBADO	TEST	TIPO DE CRIBADO	AÑO IMPLANTACION	FINANCIACIÓN	SITUACION IVE
Francia	Si	Si	100% mujeres. Combinado 1er trimestre. Riesgo 1:250	1997. Se cambió en 2010.	Reembolsable	Si anomalía sí. Se revisarán por comité
Irlanda	No	Si	US s 18			No, ilegal.
Italia	Si	Si	> 35 años. Triple test. Programas específicos según región	Sin inf	Si, pública	> 12 semanas: comité. Máx 23 semanas
Holanda	Si	Si	Combinado 1er trimestre o triple.	Sin inf	> 36 años y < 36 si riesgo +	< 24 s y > 24 s si feto no viable
España (Cataluña)	Si	Si	Combinado 1er trimestre o del 2º trimestre	2009	Si, pública	Ley Orgánica 2/2010 Ley de plazos
España (Euskadi)	Si	Si	Combinado 1er trimestre o del 2º trimestre	2010	Sí, pública	Ley Orgánica 2/2010 Ley de plazos
Malta	No	Si	US s 18			No, ilegal
Suecia	No	Si	Según regiones: Combinado 1er trimestre o TI > 35 años	Sin inf	Reembolsable	> 18 s lo decide comité
Suiza	Si	Si	Combinado 1er trimestre (riesgo 1:300) o 2º si riesgo 1:380	2005	Seguros de salud	≤ 24 s
Inglaterra	Si	Si	Norte: Cribado 2º trimestre. Sur: Cribado 1er trimestre	Sin inf	Sí, pública	* Variación según región. < 24 s. No límites si riesgo materno
Gales	Si	Si	Cribado 2º trimestre	Sin inf	Sí, pública	< 24 s. No límites si riesgo materno
Escocia	Si	Si	Cribado del 1er o 2º trimestre	Sin inf	Sin inf	< 24 s. No límites si riesgo materno
Grecia	No	Si	> 35 años: amniocentesis y test epigenéticos	Sin inf	Privada	Sin inf
Bulgaria	Si	Si	> 35 años o hijos con anomalías: amniocentesis	Sin inf	Sí, pública	Sin inf
República Checa	Si	Si	> 37 años: amniocentesis	Sin inf	Sí, pública	Sin inf
Estonia	Si	Si	> 37 años: amniocentesis	Sin inf	Sin inf	Sin inf
Hungría	No	No	US en la semana 18	Sin inf	Sin inf	Sin inf
Letonia	No	Si	Si > 35 años/ parejas varones > 45 años	Sin inf	Privada	< 12 s. El dx de SD no justifica IVE
Lituania	No	No	Si > 35 años, cribados con riesgo o hijos con anomalías previas	Sin inf	Privada	Sin inf
Portugal	Si	Si	Postnatal	Sin inf	Sí, pública	Sin inf
Chipre	Si	Si	Sin inf	Sin inf	Sin inf	Sin inf
Polonia	Si	Si	1er y 2º trimestre	Sin inf	Sin información	No, ilegal
Eslovenia	Si	Si	Sin inf	Sin inf	Sí, pública	Sin inf
Eslovaquia	Si	Si	Sin inf	Sin inf	Sí, pública	Sin inf
Turquía	No	Si	Amniocentesis	Sin inf	Sin inf	Sin inf

* Sin inf: No se aporta información sobre los apartados descritos. * S: semanas

1.7 Diagnóstico prenatal en el contexto Estatal

En el contexto estatal no ha habido una política uniforme y global en la detección y diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas, existiendo variabilidad respecto a las estrategias que se aplican en las distintas comunidades autónomas y, dentro de estas, en las distintas áreas sanitarias.

En el año 2005 la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) realizó un proceso de reflexión sobre los distintos métodos de diagnóstico prenatal y recomendó descartar la indicación de pruebas invasivas basadas únicamente en la edad materna, debido a su baja efectividad y elevado coste, tanto económico como en posibles pérdidas fetales, y propuso la prueba combinada durante el primer trimestre del embarazo como método a implantar en todo el territorio nacional¹⁸.

Se muestra a continuación el mapa del Sistema Nacional de Salud (SNS) en el que se describe la situación de cribado en cada comunidad (figura)⁵¹:

- a) Las comunidades marcadas en verde tienen implantado un programa oficial de cribado con una única base de datos (BD). Cuentan con un programa oficial para el control de calidad del mismo: Asturias, Cantabria, Comunidad Autónoma del País Vasco, Aragón, Catalunya y Extremadura.
- b) Las comunidades marcadas en rojo cuentan también con un programa oficial de cribado, en este caso con diferentes bases de datos y sin un programa oficial para el control de calidad del mismo: Las comunidades marcadas en rojo cuentan también con un programa oficial de cribado, en este caso con diferentes bases de datos y sin un programa oficial para el control de calidad del mismo: Galicia, Castilla y León, Madrid, Castilla la Mancha, Islas Canarias e Islas Baleares.
- c) Las comunidades marcadas en amarillo no tienen un programa oficial de cribado, los datos los recogen en diferentes bases de datos y tampoco tienen un programa oficial para el control de calidad: Valencia, Murcia y Andalucía.
- d) Las comunidades marcadas en azul cuentan con un programa integrado de cribado: La Rioja y Navarra.

Figura 2. Situación del cribado prenatal de SD y otras anomalías



Fuente: SEGO

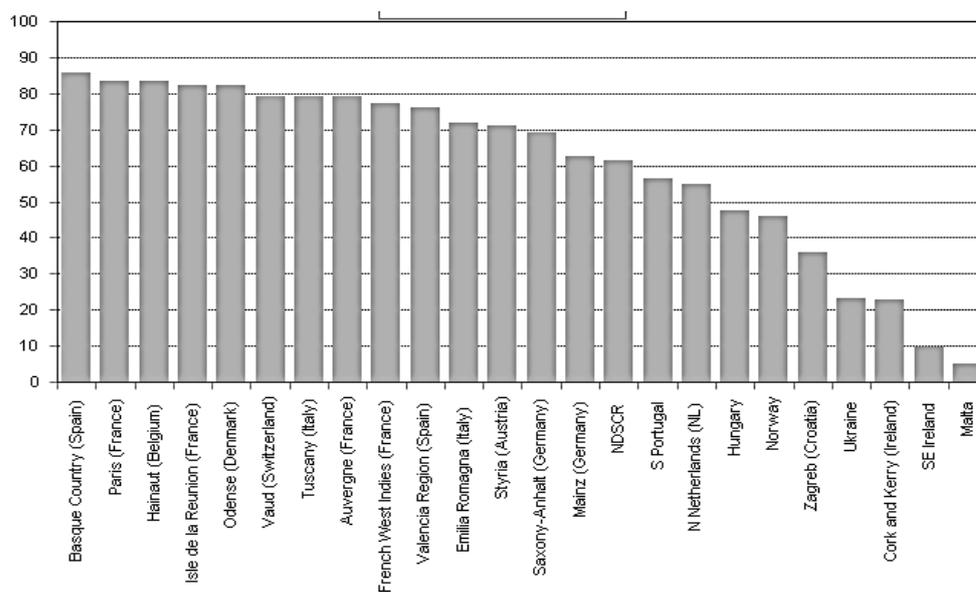
Las diferentes formas de cribado descritas hacen que:

- No exista un Programa de Cribado en el Sistema Nacional de Salud común para todas las comunidades.
- No se conozca su extensión en el ámbito público y privado.
- El punto de corte de riesgo marcado difiere entre las comunidades y entre los diferentes hospitales.
- Haya diferentes compañías y plataformas para el registro de los datos (algunas de ellas no certificadas).
- Exista una gran variabilidad en los controles de calidad, en el grado de implementación como en los resultados de los programas.

1.8 Comparativo de tasas de detección/ seguimiento/ registros según EUROCAT 4

En este párrafo se presentan los comparativos entre los diferentes registros en cuanto a detección prenatal de SD y otras anomalías. En la figura 3 se observa que el País Vasco registró la mejor tasa de detección prenatal, seguida de París (Francia) y Hainaut (Bélgica). En el caso de Irlanda y Malta se registraron las tasas más bajas

Figura 3. Descripción de la situación en los diferentes registros europeos en el diagnóstico de SD en el periodo 2008-2012



Fuente: EUROCAT

En la tabla 4 describe el número y el porcentaje de casos con diagnóstico prenatal de SD.

Tabla 4. Detección prenatal de SD en los diferentes registros europeos 2008-2012

REGISTRO	TOTAL DE CASOS	DETECCIÓN PRENATAL	% TASA DETECCIÓN IC 95 %
Basque Country (Spain)	304	260	85,5 (81,1 – 89,0)
Paris (France)	574	478	83,3 (80,0 – 96,1)
Hainaut (Belgium)	149	124	83,2 (76,4 – 88,4)
Isla de la Reunion (France)	159	131	82,4 (75,7 – 87,5)
Odense (Denmark)	56	46	82,1 (70,2 – 90,0)
Vaud (Switzerland)	150	119	79,3 (72,2 – 85,0)
Tuscany (Italy)	374	296	79,1 (74,7 – 83,0)
Auvergne (France)	176	139	79,0 (72,4 – 84,3)
French West Indies (France)	127	98	77,2 (69,1 – 83,6)
Valencia (Spain)	571	435	76,2 (72,5 – 79,5)
Emilia Romagna (Italy)	430	309	71,9 (67,4 – 75,9)
Styria (Austria)	125	89	71,2 (62,7 – 78,4)
Saxony-Anhalt (Germany)	145	100	69,0 (61,0 – 75,9)
Mainz (Germany)	56	35	62,5 (49,4 – 74,0)
NDSCR	9,138	5,6	61,3 (60,3 – 62,3)
S Portugal	69	39	56,5 (44,8 – 67,6)
N Netherlands (NL)	164	90	54,9 (47,2 – 62,3)
Hungary	969	460	47,5 (44,3 – 50,6)
Norway	607	280	46,1 (42,2 – 50,1)
Zagreb (Croatia)	53	19	35,8 (24,3 – 49,3)
Ukraine	225	52	23,1 (18,1 – 29,0)
Cork and Kerry (Ireland)	183	42	23,0 (17,5 - 29,5)
SE Ireland	102	10	9,8 (5,4 - 17,1)
Malta	41	-	-
Total	14.947	-	-

Fuente: EUROCAT

A continuación, se desglosan los resultados de la tabla 5 en mujeres menores y mayores de 35 años.

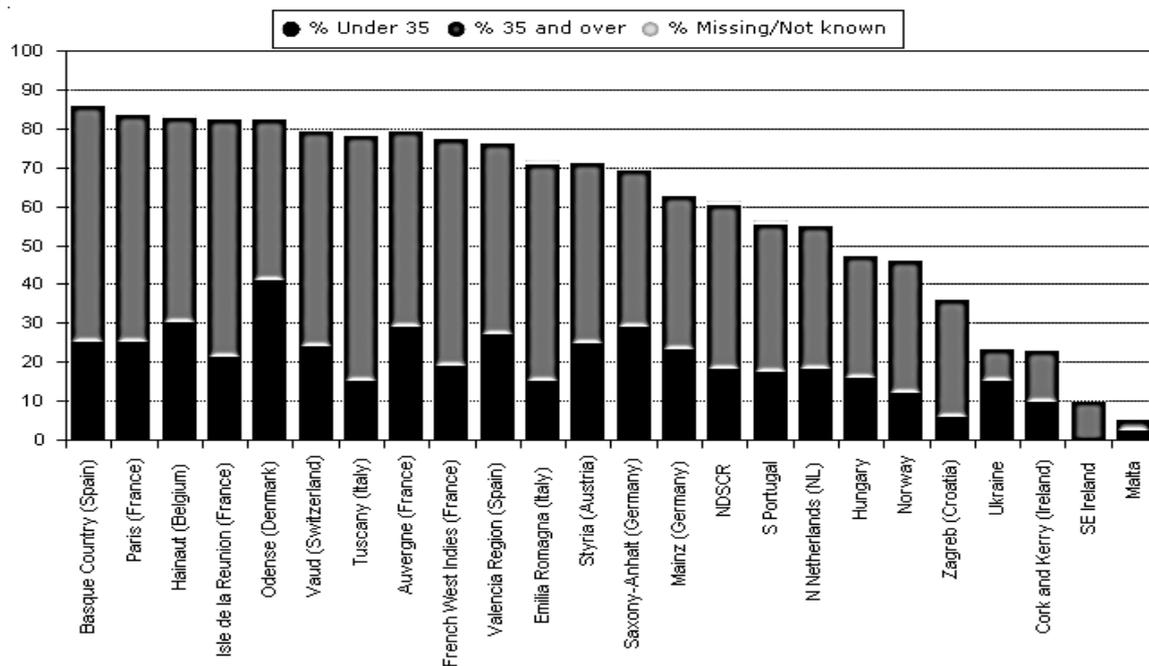
Tabla 5. Descripción de la situación en los diferentes registros europeos en el diagnóstico prenatal de SD para el periodo 2008-2012 en mujeres menores y mayores de 35 años

REGISTRO	N	< 35 años IC 95 %	N	≥ 35 años IC 95 %
Basque Country (Spain)	76	25,0 (20,5 – 30,2)	184	60,5 (54,9 – 65,9)
Paris (France)	143	24,9 (21,5 – 28,5)	335	58,4 (54,3 – 62,3)
Hainaut (Belgium)			78	52,3 (44,4 – 60,2)
Isla de la Reunion (France)	34	21,4 (15,7 – 26,4)	97	61,0 (53,3 – 68,2)
Odense (Denmark)	23	41,1 (29,2 – 54,7)	23	41,1 (29,2 – 54,7)
Vaud (Switzerland)	36	24 (17,9 – 31,4)	83	55,3 (47,3 – 63,1)
Tuscany (Italy)	57	15,2 (12,0 – 19,2)	234	62,6 (67,6 – 67,4)
Auvergne (France)	51	29,2 (26,8 – 36,1)	88	50,0 (42,7 – 57,3)
French West Indies (France)	24	18,9 (13,0 – 26,6)	74	58,6 (49,3 – 66,5)
Valencia (Spain)	-		280	49,0 (45,0 – 53,1)
Emilia Romagna (Italy)	64	14,9 (11,8 – 18,6)	240	55,8 (51,1 – 60,4)
Styria (Austria)	31	24,8 (18,1 – 33,0)	58	46,4 (36,9 – 55,1)
Saxony-Anhalt (Germany)	42	29,0 (22,2 – 36,0)	58	40,0 (32,4 – 48,1)
Mainz (Germany)	13	23,2 (14,1 – 35,8)	22	39,3 (27,6 – 54,3)
NDSCR	1.668	18,3 (17,5 – 19,1)	3.841	42,0 (41,0 – 43,0)
S Portugal	-	-	26	37,7 (27,2 – 45,5)
N Netherlands (NL)	30	18,3 (13,11 – 24,4)	60	36,6 (29,6 – 44,2)
Hungary	0	-	304	31,4 (28,5 – 34,4)
Norway	72	11,9 (9,5 – 11,7)	208	34,3 (30,6 – 38,1)
Zagreb (Croatia)	53	19 ¿??	16	30,2 (19,5 – 43,5)
Ukraine	34	15,1 (11,0 – 20,0)	18	8,0 (5,1 – 12,3)
Cork and Kerry (Ireland)	18	9,8 (6,3 – 15,0)	24	13,1 (9,0 – 18,8)
SE Ireland	0	0	10	9,8 (5,4 – 17,1)
Malta	-	-	-	-
Total	2.784	18,6 (18,0 – 19,3)	-	-

El 18,6% de las mujeres a las que se diagnosticó un embarazo afecto de SD tenía menos de 35 años. En el CAPV este porcentaje se situó en el 25%, valor mayor al de la media europea y acorde a la tendencia descrita en la bibliografía. En cuanto a las mujeres > 35 años la tasa de detección prenatal se situó en 60,5%.

En figura 4 se observan los porcentajes agrupados de cada registro.

Figura 4. Porcentajes de diagnóstico prenatal para SD en menores y mayores de 35 años en el periodo 2008-2012



Fuente: EUROCAT

En la tabla 6 de observa la detección prenatal del S. Edwards (T18). La CAPV se sitúa en segundo lugar en cuanto a la tasa de detección de esta anomalía con un 98,4% (I.C. 95% 91,4 - 99,7). Si bien el S. Edwards (T 18) al presentar grandes anomalías es detectables precozmente por ecografía.

Tabla 6. Proporción de casos diagnosticados prenatalmente de Trisomía 18 para el periodo 2008- 2012

REGISTRO	TOTAL CASOS	DETECCIÓN PRENATAL	TASA DE DETECCIÓN	IC 95%
Basque Country (Spain)	62	61	98,4	(91,4 – 99,7)
Paris (France)	180	175	97,2	(93,7 – 98,8)
Hainaut (Belgium)	34	34		100
Isla de la Reunion (France)	159	131	82,4	(75,7 – 87,5)
Odense (Denmark)	56	46	82,1	(70,2 – 90,0)
Vaud (Switzerland)	30	28	93,3	(78,7 – 86,2)
Tuscany (Italy)	91	88	96,7	(90,8 – 98,9)
Auvergne (France)	43	41	95,6	(86,7 – 97,6)
French West Indies (France)	43	42	97,7	(96,8 – 99,3)
Valencia (Spain)	107	92	86,0	(78,2 – 91,3)
Emilia Romagna (Italy)	79	73	92,4	(64,4 – 96,5)
Styria (Austria)	27	26	96,3	(81,7 – 99,3)
Saxony-Anhat (Germany)	37	35	94,6	(85,7 – 96,9)
Mainz (Germany)	16	15	93,8	(71,7 – 96,6)
NDSCR	2.371	2.142	90,3	(89,1 – 91,5)
S Portugal	11	7	63,6	(35,4 – 67,8)
N Netherlands (NL)	66	60	90,9	(81,8 – 95,6)
Hungary	969	460	47,5	(44,3 – 50,6)
Norway	607	280	46,1	(42,2 – 50,1)
Zagreb (Croatia)	6	5	63,6	(35,6 – 64,8)
Ukraine	28	23	82,1	(64,4 – 92,1)
Cork and Kerry (Ireland)	23	16	78,3	(58,1 – 90,3)
SE Ireland	21	13	61,9	(40,9 – 79,2)
Malta	6	-		-
Total	14.947	-		-

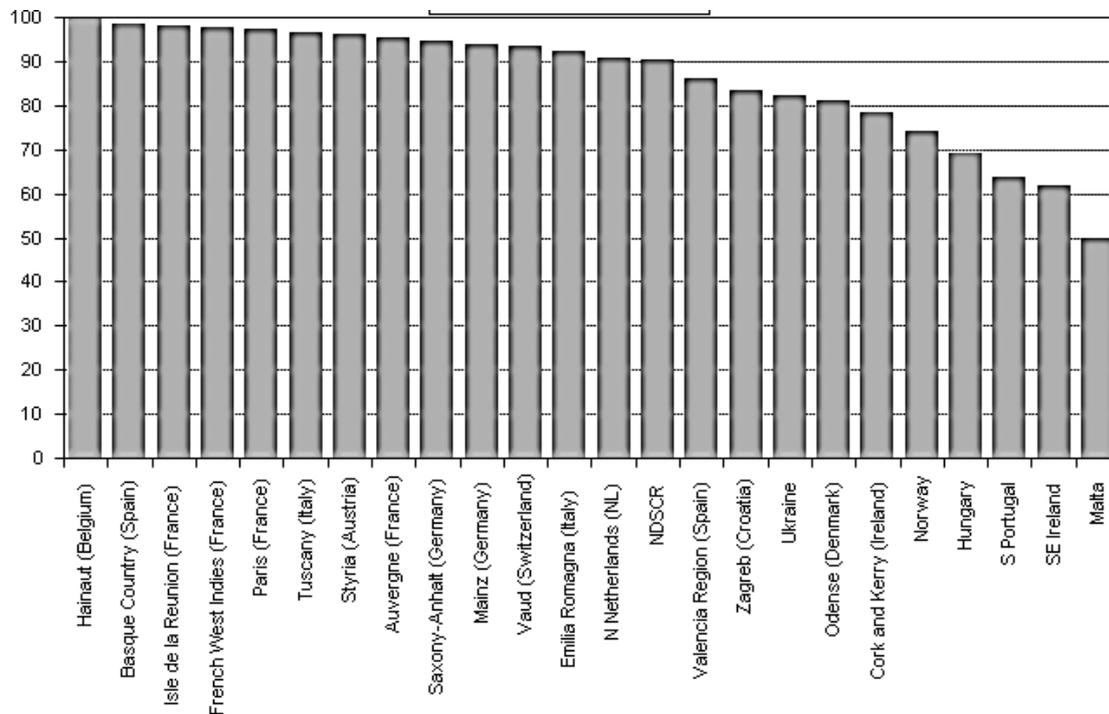
Fuente: EUROCAT

Su tasa de mortalidad es superior al 95% en el primer año de vida, siendo las cardiopatías congénitas, apneas y neumonías las principales causas de fallecimiento.

La detección se realiza tanto por programas de cribado como por las ecografías de primer y segundo trimestre, lo que explica su detección prenatal en países como Irlanda y Malta.

En la figura 5 se observa de forma representativa la distribución entre los registros de EUROCAT.

Figura 5. Diagnóstico prenatal en los diferentes registros europeos del Síndrome de Edwards (T18) en el periodo 2008-2012.



Fuente: EUROCAT

En la tabla 7 se observan los casos diagnosticados de Síndrome de Patau, o trisomía 13, repitiéndose el mismo patrón, siendo más elevada que la del SD pues los fetos con esta cromosomopatía presentan múltiples anomalías que pueden ser detectadas prenatalmente por medio de la ecografía.

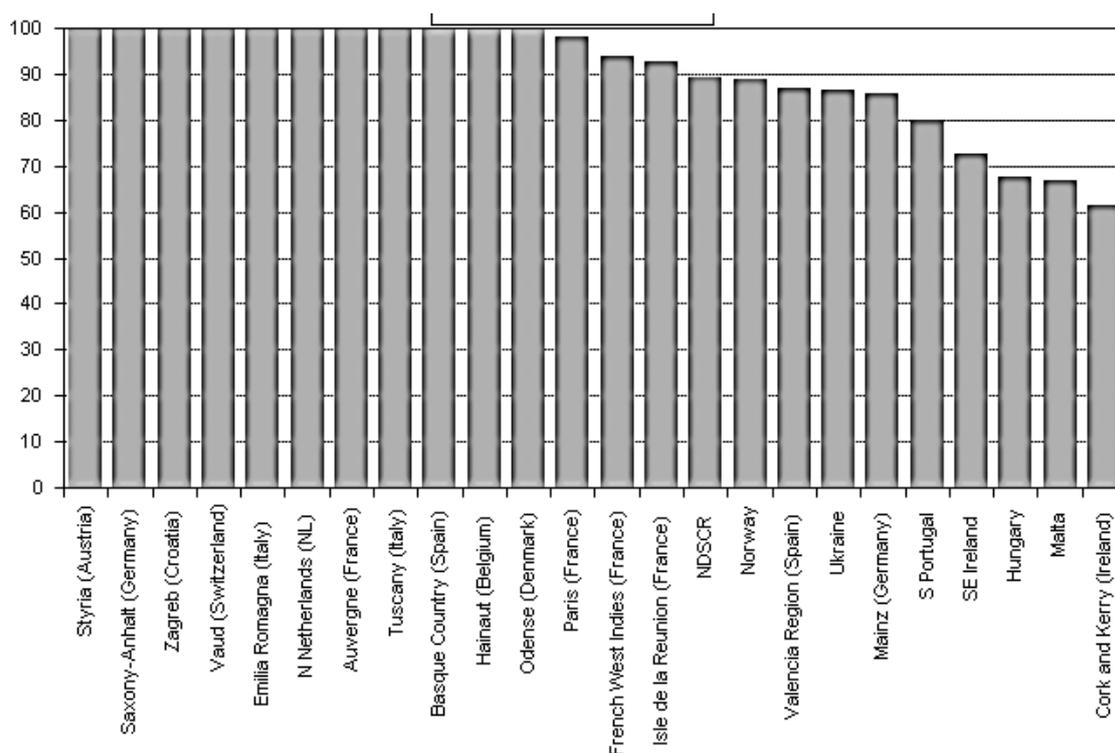
Entre estas anomalías destacan las anomalías del sistema nervioso central (SNC), especialmente la holoprosencefalia (malformación en la estructura del cerebro), malformaciones faciales, cardíacas y renales, siendo frecuente también el retraso en el crecimiento intrauterino. Un 30% de los embarazos de T 13 presentan polihidramnios (demasiado líquido amniótico rodeando el feto) u oligoamnios (poco líquido amniótico rodeando el feto).

Tabla 7. Proporción de casos diagnosticados de forma prenatal del Síndrome de Patau (T 13) para el periodo 2008- 2012

REGISTRO	TOTAL DE CASOS	DETECCIÓN PRENATAL	TASA DE DETECCIÓN	IC 95%
Basque Country (Spain)	21	21		100
Paris (France)	50	49	98,0	(69,5 – 99,5)
Hainaut (Belgium)	14	14		100
Isla de la Reunion (France)	14	13	92,9	(68,5 -98,7)
Odense (Denmark)	6	6		100
Vaud (Switzerland)	17	17		100
Tuscany (Italy)	24	24		100
Auvergne (France)	23	23		100
French West Indies (France)	16	15	93,8	(71,7 – 98,9)
Valencia (Spain)	38	33	86.6	(72,7 – 94,2)
Emilia Romagna (Italy)	20	20		100
Styria (Austria)	9	9		100
Saxony-Anhat (Germany)	8	8		100
Mainz (Germany)	7	6	85,7	(48,7 – 97,4)
NDSCR	911	811	89,0	(88,8 – 90,9)
Portugal	5	-		-
N Netherlands (NL)	16	16		100
Hungary	62	42	67,7	(55,4 – 78,0)
Norway	71	63	88,7	(79,3 – 94,2)
Zagreb (Croatia)	5	5		100
Ukraine	15	13	86,7	(62,1 – 96,3)
Cork and Kerry (Ireland)	13	8	61,5	(35,5 – 82,3)
SE Ireland	11	8	72,7	(43,3 – 90,3)
Malta	-	-		-
Total		-	89,2	(87,5 – 90,7)

Así mismo se observa en la figura 6 la distribución de tasas de detección prenatal.

Figura 6. Porcentaje de casos detectados prenatalmente del Síndrome de Patau (T 13) en el periodo 2008-2012.



Fuente: EUROCAT

La prevalencia del S. Patau (T 13) es aproximadamente de 1 entre 12.000 nacidos vivos. La tasa de abortos espontáneos es elevada y representa alrededor del 1% del total de abortos espontáneos reconocidos. La supervivencia de este síndrome es mínima, es por ello que la tasa de nacidos vivos representa un porcentaje muy bajo.

1.9 Características del programa de cribado prenatal del País Vasco

1.9.1 Antecedentes del cribado prenatal en la CAV

Antes de la puesta en marcha del Cribado combinado del Primer Trimestre, el Servicio Vasco de Salud (SVS)/ Osakidetza llevaba a cabo otra estrategia para realizar la detección precoz de Síndrome de Down (SD).

Tal y como queda reflejado y evidenciado en anteriores apartados, el riesgo de padecer un feto afecto de SD aumenta a medida que se incrementa la edad materna, por lo que este criterio fue el utilizado para la selección de la “población diana” o población de riesgo a la que se le ofertaría la posibilidad de realizarse una amniocentesis (técnica invasiva), como prueba diagnóstica.

El punto de corte de edad consensuado se fijó en 35 años. A todas las mujeres con esta edad o con una edad superior se les ofertaba la realización de la misma, siendo el SVS el que asumiría sus costes. Se tuvo en cuenta la relación entre el riesgo de gestación afectada con SD y el riesgo de pérdida fetal debida al procedimiento, implantándose en el año 1997².

Esta oferta de prestación, basada exclusivamente en el riesgo determinado a priori por la edad materna, dejaba sin cobertura a las mujeres menores de 35 años, por lo que se propuso realizar una evaluación para una posible puesta en marcha de un programa de detección prenatal basado en marcadores biológicos y ecográficos.

La puesta en marcha del cribado combinado del primer trimestre se basó en un informe de evaluación de tecnologías sanitarias realizada por Osteba¹² y por el Ministerio de Sanidad¹⁸ entre los diversos métodos de cribado disponibles.

En 2008 el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco aprobó su puesta en marcha dirigido a todas las mujeres embarazadas, independiente de su edad. Durante el año 2009 se pilotó el Programa de Cribado Prenatal (PCP) en diferentes territorios y hospitales. En 2010, tras la evaluación de su aceptación y de los resultados obtenidos en cuanto a detección SD, se extendió a toda la red de Osakidetza, a través de la Instrucción N^o 3/2010 “Diagnóstico Prenatal de SD y otras Cromosomopatías a través de la prueba combinada del primer trimestre” del Director General de Osakidetza⁵³.

Cabe destacar que los criterios de su puesta en marcha fueron:

- Ofrecer el cribado a todas las embarazadas, ya que el 50% de los casos de Síndrome Down se diagnosticaban en mujeres de menos de 35 años que no tenían cobertura en el programa, presentándose anualmente un número de nacimientos de niños con SD y otras anomalías cromosómicas no detectadas en este grupo de mujeres.
- Disminuir el número de amniocentesis innecesarias ya que la amniocentesis conlleva el riesgo de pérdida fetal en un 0,5-1% de los casos, siendo la estrategia que peores resultados muestra en los estudios de coste-efectividad.
- Disminuir otras pruebas bioquímicas en el líquido amniótico para detectar los defectos del tubo neural, ya que estos son detectados por ecografía en un 90% de los casos independientemente de la edad de la gestante.

Se estimó que la prueba combinada del primer trimestre detectaría un 90-92% de los casos de SD en el CAPV.

Para su desarrollo y evaluación se contó con la participación activa de epidemiólogos, médicos de familia, matronas, laboratorios de bioquímica y genética, ecografistas acreditados, servicios de toco-ginecología y un sistema de información centralizado.

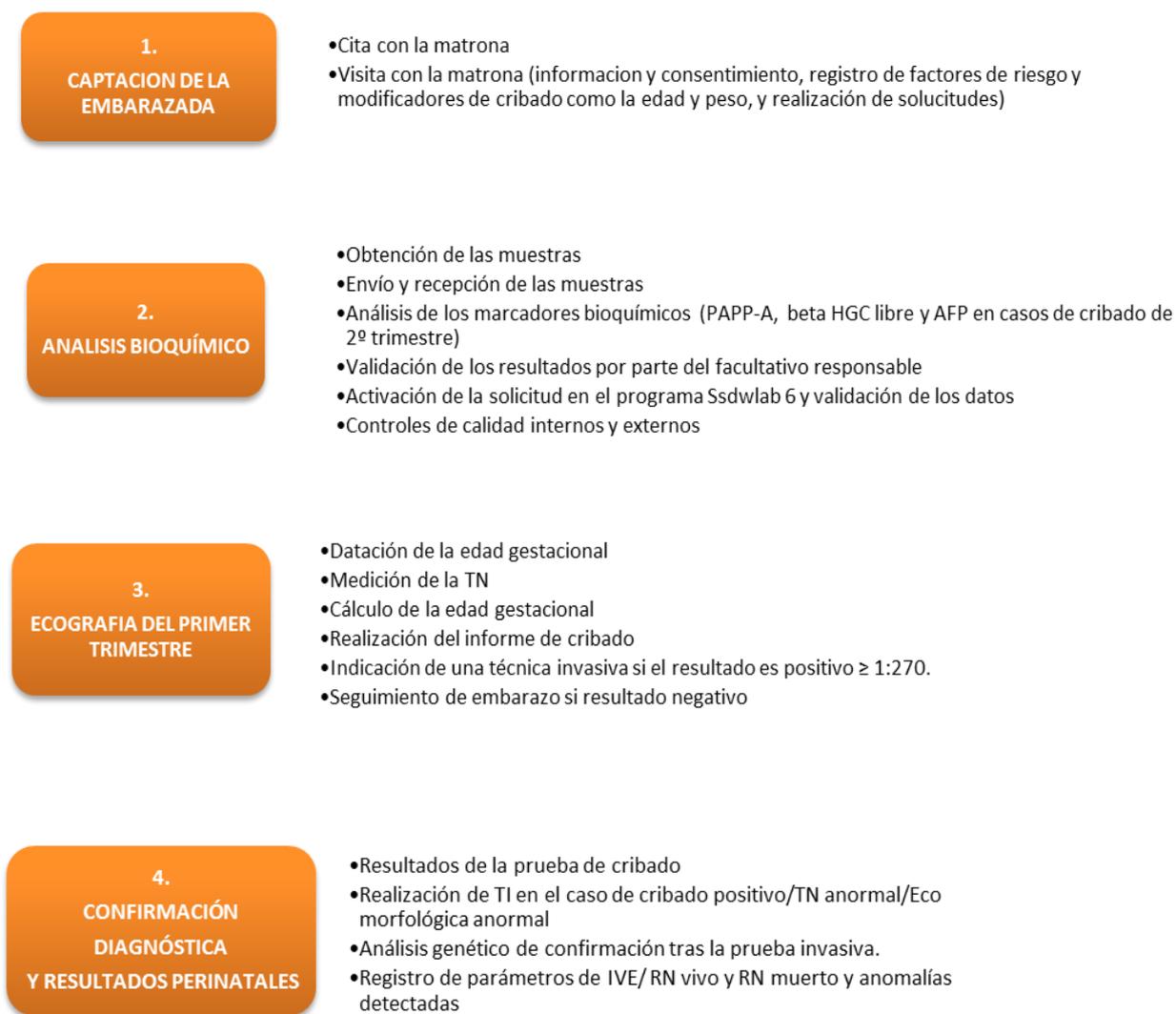
Se ofertaría el cribado del 2º trimestre en el caso que las fechas de embarazo no permitieran la realización del cribado del primer trimestre.

1.9.2 Organización del Programa

El PCP, además de estar dirigido a la detección de SD y otras anomalías cromosómicas, realiza un registro de todas anomalías congénitas mayores, diagnosticadas antes del nacimiento, en el nacimiento y hasta el primer año de vida, centrándose en los defectos estructurales (malformaciones, deformaciones, las interrupciones y displasias) y en anomalías cromosómicas, siguiendo la estandarización propuesta por EUROCAT (ANEXO II).

En la figura 7 se observa la secuencia del cribado y las actividades relacionadas en cada etapa.

Figura 7. Secuencia del cribado, procesos y procedimientos realizados



1.9.2.1 Captación de la embarazada

La matrona de Atención Primaria (AP) es la responsable de la captación e información, así como de registrar correctamente todos los datos y de derivar a la mujer para la realización de las pruebas analíticas, ecográficas y/o consejo genético.

La información que se ofrece sobre el cribado se basa en los principios éticos básicos, es objetiva y no directiva, tanto antes del cribado como a lo largo de todo el proceso, y adecuada a su nivel de formación, para que la participación en el Programa se realice en base a una decisión informada⁵⁴. Esta información se facilita de forma verbal y escrita, haciendo constar

en el formulario creado a tal fin "*Informada Cribado Down*", quedando constancia en la historia clínica.

Después de este proceso la matrona cita a la embarazada según el calendario estipulado para el seguimiento de su embarazo.

1.9.2.2 Análisis bioquímico

Vinculado a los datos de la historia clínica de cada embarazada, se activa el cribado desde las unidades de Bioquímica, y son captados por un programa específico en web, validado durante la fase piloto (2009). Esto permite integrar la información de todo el proceso y analizar sus datos, permitiendo el trabajo en red de usuarios autorizados y evitando la redundancia de información (Ssdwlab 6^o)⁵⁵.

Los laboratorios implicados incluyen en su práctica habitual estrategias de control de calidad interno y externo.

Se realiza periódicamente una valoración conjunta de los datos de Control de Calidad de los cinco laboratorios participantes, para estudiar posibles discrepancias sistemáticas entre ellos y confirmar la uniformidad de los resultados.

Los laboratorios participan también en un programa Internacional de Control de Calidad Externo (UKNEQAS)⁵⁶, analizando, por cada uno de ellos, los datos obtenidos mensualmente y el informe anual final para cada una de las pruebas. Dicho informe incluye el estudio del sesgo del resultado e imprecisión, tanto de los valores en concentración como de los valores expresados en MoMs (múltiplos de la mediana). El programa incluye también una valoración del riesgo obtenido para cada muestra de control.

Otras estrategias de control de la calidad son las derivadas del estudio de los datos de medianas en el programa Ssdwlab⁵⁵, tanto a nivel global, como de cada laboratorio y la posibilidad de ver las gráficas CUSUM de las medianas de cada uno de los parámetros. Indirectamente, la tasa de falsos positivos puede ser un indicador de la calidad de las determinaciones analíticas.

En el programa informático están integrados los parámetros modificadores del riesgo con el fin de obtener una fórmula que permita ajustar los parámetros a las características de la embarazada. Entre estos factores se encuentran:

- Peso materno: Los marcadores bioquímicos se ajustan por el peso materno en la primera visita. Importante en mujeres con más de 80 Kg.
 - Etnia de la madre
 - Afro-caribeña: 57% de incremento en PAPP-A y 12% en β -HCG
 - Asiática: menor influencia (17 y 4% respectivamente), pero en ambos casos puede haber una subestimación del riesgo si no se realiza esta corrección.
- Esta variable, a pesar de su importancia en el cálculo de riesgo, tiene muchas dificultades de valoración.
- Fumadora en el momento de la gestación y número de cigarrillos.

Se ha observado en diferentes estudios que los valores de determinados marcadores varían en función del número de cigarrillos de la gestante, por ello se registra el número de cigarrillos/ día, a fecha de FUR.

El cálculo del riesgo que se realiza en el Programa informático está basado en el método denominado de la verosimilitud (likelihood) publicado por Palomaki GE y Haddow JE⁵⁷. Posteriormente se realiza la combinación de los MoM de los distintos marcadores utilizados en cada perfil, mediante la distribución normal multivariante publicada por Reynolds TM y Penney MD⁵⁸.

1.9.2.3 Ecografía del primer trimestre

La ecografía del Primer Trimestre se realiza en Centros TN acreditados en la red de Osakidetza, por ecografistas expertos con nivel III de la SEGO⁵⁹ y con curso realizado de actualización en la Fetal Medicine Foundation⁶⁰. Así mismo los ecógrafos dedicados a la ecografía fetal se adecuan a los requisitos de esta prueba y fueron validados para el cribado por los profesionales responsables en cada centro de poner en marcha el cribado.

1.9.2.4 Resultados del cribado y perinatal

Resultados de la prueba de cribado

El punto de corte de riesgo para el SD y otras cromosopatías es $\geq 1:270$. Dado que en la bibliografía no se ofrece un “gold standard”, este punto de corte se estableció por consenso con el objetivo de no sobrepasar una tasa de falsos positivos del 5% para SD.

En la ecografía del primer trimestre, el programa informático, ajustando todos los parámetros, calcula el riesgo y es el ecografista quien facilita a la embarazada un informe en el que se indica el riesgo para la T21, T18 y T13 combinando los resultados de la ecografía del primer trimestre y de los marcadores bioquímicos. En los casos en los que el riesgo es inferior a 1:270, se informa a la mujer de la indicación de seguir con los controles habituales del embarazo¹².

La indicación de una técnica invasiva (TI) es el procedimiento que permite la confirmación diagnóstica en caso de cribado positivo y en mujeres de alto riesgo (TN \geq 3,5 mm) ⁶¹. Las técnicas más habituales son la biopsia de vellosidades coriales (BVC) y la amniocentesis. Para su realización se precisa consentimiento informado.

Criterios para la indicación de una técnica invasiva (TI) ⁶²

Se ofrece a la mujer/pareja la realización de una prueba de confirmación diagnóstica (biopsia corial /amniocentesis) cuando:

- El riesgo de tener feto afecto con el cribado sea \geq 1/270 para cualquiera de los síndromes.
- TN > 3,4 mm (criterio consensuado).
- Recomendación del genetista
- Malformación detectada en ecografía completa del primer o segundo trimestre.

Análisis genético de confirmación tras la prueba invasiva

El “gold estándar” para el diagnóstico de anomalías cromosómicas es el análisis genético para la obtención del cariotipo fetal. Para su análisis se realizan procedimientos invasivos, tales como la amniocentesis o la biopsia de corion/corial⁶³.

La determinación del cariotipo fetal consiste en el análisis microscópico de los cromosomas obtenidos a partir del cultivo de células fetales, que permite la determinación de aumentos, disminuciones o cambios (translocaciones) del material cromosómico. La QF-PCR permite la detección rápida (en menos de 24h) de las aneuploidías más frecuentes, concretamente las que afectan a los cromosomas 13, 18, 21, X e Y⁶⁴. Las principales ventajas de este método son su rapidez, bajo coste, automatización y alta fiabilidad. No obstante, esta

técnica no permite detectar anomalías estructurales, mosaicismos de bajo nivel ni cromosomas marcadores.

La amniocentesis consiste en la extracción de líquido amniótico de la cavidad uterina empleando una aguja por vía transabdominal guiada con la ayuda ecográfica para su análisis citogenético posterior. Los resultados generalmente están disponibles entre 7 y 10 días después del cultivo celular cuando el diagnóstico se realiza mediante el cariotipo convencional. La amniocentesis está indicada para el diagnóstico genético prenatal, generalmente trisomías en los cromosomas 21, 13 y 18, así como otras cromosomopatías.

La muerte fetal es la complicación más grave de la amniocentesis, con un ratio de pérdida fetal que oscila entre 1/100 y 1/1000 procedimientos⁶³ y es un efecto indeseado del método.

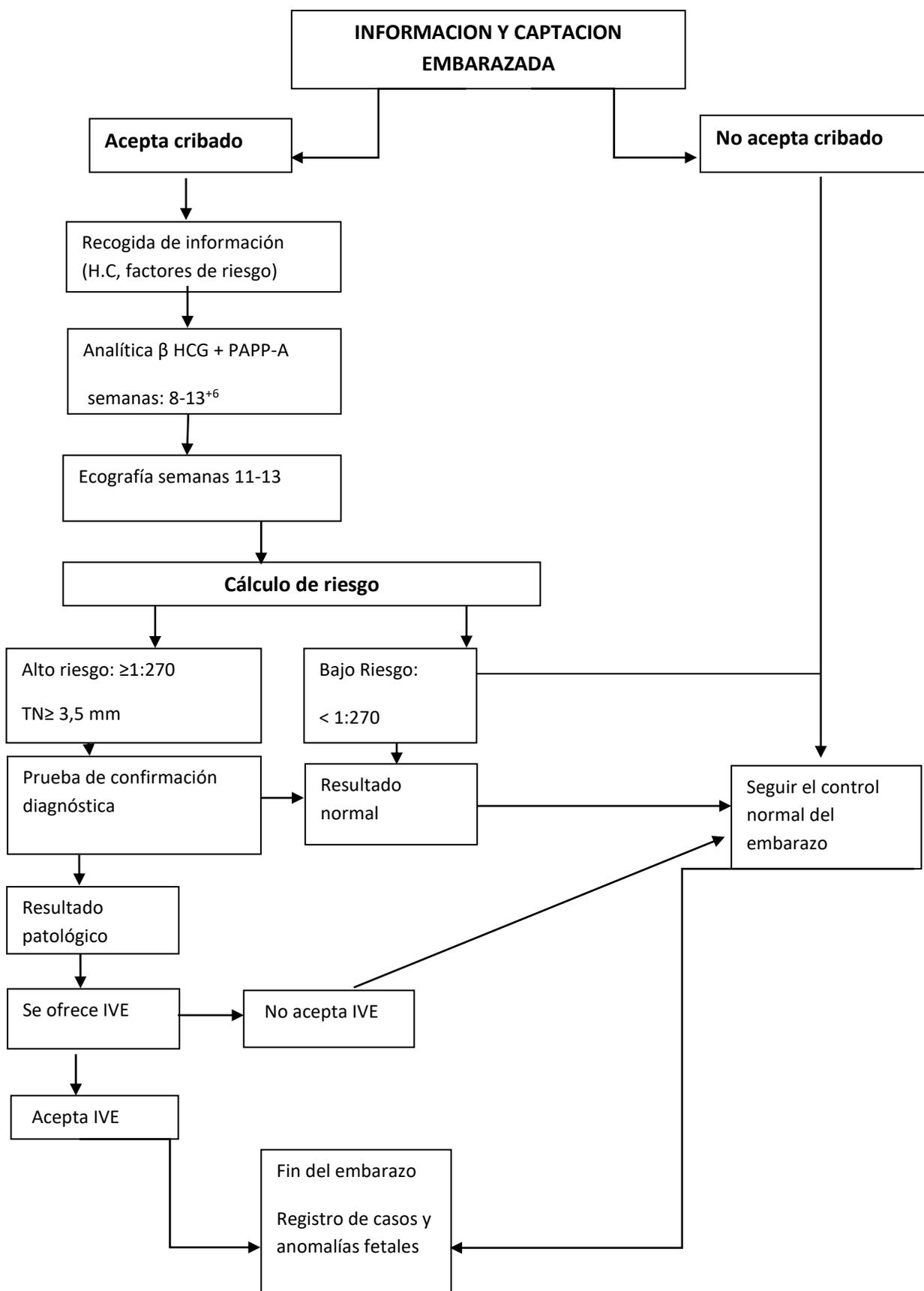
Las semanas de gestación óptimas para su realización son entre la 15 y la 17, a pesar de que es posible realizarla desde la semana 11, pero este procedimiento precoz se asocia a más pérdidas fetales y a una mayor incidencia de deformidades fetales².

La biopsia corial o coriocentesis consiste en la toma de muestras de las vellosidades coriales para su análisis de ADN posterior. El procedimiento puede llevarse a cabo por vía transcervical o bien por vía transabdominal. La biopsia de corion se realiza después de la semana 10 de gestación, pero siempre durante el primer trimestre del embarazo. La biopsia de corion presenta la ventaja de poder realizar la IVE en caso de resultado positivo en una etapa más temprana que la amniocentesis. La tasa estimada de muerte fetal tras la realización de la biopsia de corion es de entre el 0,7-2%⁶³.

En la figura 8 se puede observar el proceso de cribado y la secuencia hasta el final del embarazo. Hay que tener en cuenta que las mujeres con cribado positivo pueden rechazar la realización de una técnica invasiva.

Una vez finalizado el embarazo, se realiza un proceso de captación de todos los datos perinatales de la embarazada y se registran los datos de los fetos y anomalías a partir de la revisión de las historias clínicas. Este proceso se realiza a partir de los 3 meses de la fecha probable de parto (FPP) con el fin de detectar todos aquellos casos con anomalías detectadas al nacimiento.

Figura 8. Flujograma del proceso de cribado



1.9.3 Coordinación del cribado

El Programa constituye un ejemplo de proceso de colaboración multidisciplinar entre niveles asistenciales y entre centros en el que intervienen los siguientes profesionales y estructuras:

- Matronas de atención primaria: Supone el primer contacto de la gestante con el sistema sanitario. Su intervención en el proceso es fundamental, ya que es la persona responsable de captar e informar a la gestante, iniciando el Programa
- Laboratorios intermedios
- Laboratorios de referencia de cribado: Reciben las muestras de sus centros de salud y laboratorios intermedios, realizan las pruebas de control del embarazo y las pruebas bioquímicas del cribado de toda su área de influencia
- Centros ecográficos: Centralizan la medición ecográfica de la TN, la datación ecográfica del embarazo e informan del riesgo calculado a la embarazada.
- Centros de realización de pruebas invasivas, normalmente en los mismos Servicios que realizan las ecografías.
- Laboratorios de genética: Realizan las pruebas genéticas en líquido amniótico/vellosidad corial.
- Centro coordinador: Epidemióloga y personal de apoyo. Responsable de completar y cerrar los episodios así como de coordinar y monitorizar la calidad del Programa.
- Coordinador clínico: ginecólogo ecografista encargado de coordinar los Centros ecográficos, obstetras y matronas, monitorizando la calidad del Programa.
- Comité de evaluación y seguimiento formado por profesionales de las disciplinas implicadas que establece criterios y áreas de mejora.

Para dar soporte a toda esta organización, la historia clínica compartida y el programa específico interactivo con los datos clínicos permite:

- El acceso de los profesionales a la información que necesitan.
- La comunicación efectiva, garantizándose la seguridad y trazabilidad.
- La utilización de una identificación única de la embarazada (CIC).
- Utilización de los circuitos asistenciales normales.
- Conexión de bases de datos clínicas con el PCP, permitiendo no duplicar información y que el proceso quede registrado en la historia clínica.
- La monitorización y evaluación de todos los casos

2. HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

2.1 El programa de cribado prenatal de Síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas ha mejorado la tasa de detección respecto a la situación previa al su puesta en marcha en la CAV

2.2 Existen diferencias significativas entre los casos que presentan un cribado positivo y negativo y los casos verdaderos positivos y negativos en cuanto a edad materna, marcadores bioquímicos y ecográficos

2.3 La translucencia nucal es un marcador de riesgo independiente que presenta mayor peso en la detección de Síndrome de Down.

2.4 Los casos de SD no detectados por el programa de cribado son en su mayoría detectados prenatalmente al presentar anomalías asociadas.

2.5 Las anomalías congénitas mayores detectadas se presentan con más frecuencia en mujeres con cribado positivo.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Describir los principales resultados del Programa de Cribado Prenatal 2010-2013 y comparar las tasas de detección de Síndrome de Down, Edwards y Patau con la situación previa al cribado.

3.2 Comparar los parámetros del cribado en los casos de cribado positivo y negativo y en los casos de verdaderos positivos y negativos para conocer las características diferenciales entre los casos.

3.3 Analizar los casos de SD falsos negativos con diagnóstico prenatal para conocer los factores/marcadores que determinaron su detección.

3.4 Analizar los factores predictores de presentar Síndrome de Down y determinar el factor predictor con mayor peso.

3.5 Analizar las anomalías congénitas mayores detectadas y su asociación con el riesgo determinado por el cribado.

4. METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

El estudio que se presenta es de cohorte prospectivo, en la que se analizan todos los casos de cribado incluidos desde el 01/01/2010 a 31/12/2013. Así mismo se tuvieron en cuenta para la comparación los casos detectados previos al cribado 2002-2008.

Las fuentes de datos utilizadas fueron: Programa de Cribado y Registro de Anomalías Congénitas del País Vasco.

Se realizó previo al inicio del estudio, una búsqueda bibliográfica exhaustiva de la literatura para identificar los estudios más recientes, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica que examinaran diferentes pruebas de detección durante el primer trimestre.

Las fuentes de literatura médica consultadas fueron las siguientes:

- Bases de datos electrónicas: Cochrane Library, MEDLINE (vía Pubmed), EMBASE (vía OvidWeb), CINAHL (vía EbscoHost), y varios recursos de literatura gris como sitios web de Guías de Práctica Clínica (NGC, NICE, etc.), Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (CRD Databases), registros de ensayos clínicos o metabuscadores como Google y TripDatabase.

Asimismo, se consultaron las listas de referencias de los estudios recuperados.

La búsqueda fue ejecutada entre los años 2012 y 2016. La estrategia incluía, entre otros, los siguientes términos en lenguaje libre y controlado: *noninvasive prenatal diagnosis, chromosome disorders o congenital abnormalities, aneuploidy, down syndrome*.

La estrategia de búsqueda se adaptó a cada una de las bases de datos siguiendo la siguiente estructura.

ETAPAS	DESCRIPCIÓN/ BUSCADOR
#1	Descriptor MeSH: [Prenatal Diagnosis]
#2	(pregnan* or fetal or prenatal or perinatal or antenatal or antepartum or maternal) AND (screen* or diagnos* or test or tests or testing or detect* or assessment or evaluation)
#3	#1 OR #2
#4	Descriptor MeSH: [Aneuploidy] OR Descriptor MeSH: [Trisomy] OR Descriptor MeSH: [Down Syndrome] OR Descriptor MeSH: [Congenital Abnormalities] OR Descriptor MeSH: [Chromosome Disorders]
#5	aneuploid* OR trisom* OR (down and syndrome)
#6	(congenital or chomosom* or anatomic*) AND (disorder* or anomal* or abnormalit*)
#7	#4 OR #5 OR #6
#8	#3 AND #7

Selección de estudios

Se revisaron las citas bibliográficas recuperadas para la identificación de los estudios potencialmente relevantes, basándose en los títulos y resúmenes de los mismos.

Posteriormente se evaluó la relevancia de los estudios a texto completo empleando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

a) Criterios de inclusión

- Población: mujeres embarazadas que.
- Intervención: participación en un programa de cribado para la detección de anomalías cromosómicas del primer trimestre
- Diseño de los estudios: guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta análisis y ensayos clínicos.

b) Criterios de exclusión

- Estudios publicados en otros idiomas diferentes a inglés y castellano.
- Diseño de los estudios: presentaciones a congresos, comentarios, editoriales, noticias, etc.
- Estudios que no evaluaran tecnologías en el contexto de programas de detección.
- Estudios que no evaluaran la detección durante el primer trimestre.
- Estudios que no evaluaran pruebas de detección no invasivas.

La descripción detallada de la estrategia de búsqueda bibliográfica, incluidas las fuentes, límites empleados y los términos de búsqueda utilizados, se proporciona en el Anexo III.

La información bibliográfica obtenida se ordenó, bajo los requisitos de uniformidad del Grupo de Vancouver (2010).

4.1 Principales resultados del Programa y comparación con la situación Previa al Cribado

En el estudio se incluyeron todos los cribados en los que se habían realizado un seguimiento hasta el final del embarazo y que habían completado todo el proceso de cribado, en los casos con resultado positivo, se había realizado prenatalmente la técnica de confirmación diagnóstica.

Se excluyeron del estudio los cribados que no habían completado todas las fases del proceso, los abortos espontáneos y los embarazos gemelares. Esta exclusión se realizó por la dificultad de analizar las tasas de detección y la variabilidad en los embarazos gemelares.

Para responder al **objetivo 4.1** se analizaron todos los casos incluidos en el PCP y anonimizados, en las fechas previamente descritas teniendo en cuenta las siguientes variables del Programa:

4.1.1 Variables incluidas

4.1.1.1 Variables demográficas y características del embarazo

- Edad de la mujer embarazada en el momento del cribado
- Tipo de embarazo: espontáneo, inseminación artificial, cualquier otro método de reproducción asistida.
- Diabetes: si/no
- Fumadora: si/no y número de cigarrillos/día
- Embarazos previos con Anomalía cromosómica: si/no
- Etnia: blanca, negra, asiática, otras.

4.1.1.2 Variables relacionadas con el cribado

- Fecha de cribado
- Factores modificadores del riesgo

VARIABLE	VALOR
Etnia negra	1,0437
Etnia amarilla	1,04
Fumadora	0,9608
Diabetes	0,8645
Fecundación in vitro (FIV)	1,065

- β -hCG libre: Valor del parámetro bioquímico de la fracción β de la hormona de gonadotropina coriónica humana. Se expresa en mUI/ml que equivale a una milio- Unidad Internacional por mililitro.
- MoM de la β -hCG: Valor del múltiplo de la mediana del parámetro bioquímico de la fracción β de la hormona de gonadotropina coriónica humana.

- PAPP-A: Valor del parámetro bioquímico de la proteína plasmática asociada al embarazo. Se expresa en mUI/ml que equivale a una mili-Unidad Internacional por mililitro.
- MoM de la PAPP-A: Valor del múltiplo de la mediana del parámetro bioquímico de la proteína plasmática asociada al embarazo.
- TN: Valor de la traslucencia nucal, medido en mm.
- MoM de la TN: Valor del múltiplo de la mediana de la traslucencia nucal.

*** Definición de los múltiplos de la mediana o múltiple of median (MoM): Estandarización de los valores de los marcadores que se analizan. Se ha mostrado como un buen método para evaluar la calidad global del cribado y también para identificar a usuarios individuales que se desvían del rendimiento medio de los demás.*

4.1.1.3 Variables relacionadas con el riesgo

- Riesgo T21: Si/No.
- Riesgo T18-13: Si/No.
- Valor del Riesgo Edad Materna: Numérico
- Valor del Riesgo T21: Numérico
- Valor del Riesgo T18-13: Numérico

4.1.1.4 Técnicas de confirmación diagnóstica

- Resultado definitivo en el caso de cribado positivo

4.1.1.5 Resultado perinatal

- Sexo y peso del feto
- Diagnóstico de aneuploidía: Ninguna/T21, T18, T13, anomalías sexuales, Síndrome de Turner y otras cromosomopatías.
- Recién Nacido Vivo: sano/con defecto congénito
- Recién Nacido Muerto: sano/con defecto congénito
- Interrupción del embarazo
- Aborto por Técnica invasiva
- Anomalías congénitas detectadas (Anexo I)

4.1.1.6 Registros de Anomalías previas al Cribado

- Casos de T21, T18 y T13 detectados prenatalmente 1995-2008
- Edad de las embarazadas en el diagnóstico prenatal
- Datos del fin del embarazo: Recién nacidos vivos y muertos e IVEs

4.1.2 Análisis de datos

4.1.2.1 Descriptivo de los casos de cribado 2010-2013

Se describieron las variables categóricas (cualitativas) mediante frecuencias y porcentajes.

Para las variables continuas (cuantitativas) se valoraron, en primer lugar, la normalidad de sus distribuciones. En aquellas que mostraron normalidad se describieron las medias y los IC 95%, para comparar dos medias de variables continuas con muestras independientes se utilizó la t de Student. En las variables cuya distribución no era normal, se utilizaron la mediana y el rango intercuartílico, para comparar dos medias de las variables normales se utilizó la U de Mann Whitney.

Para la comparación de porcentajes se realizaron tablas de contingencia utilizando el estadístico Ji al cuadrado de Pearson.

El nivel del intervalo de confianza elegido fue de 95%, siendo estadísticamente significativas las diferencias a partir de $p < 0,05$.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS vs 23.0 para Windows.

4.1.2.2 Tasas de detección de SD y otras anomalías cromosómicas. Comparación de los datos de cribado con los datos previos

Se realizaron tablas de contingencia 2x2 de todos los cribados, calculando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo negativo y positivo para SD y otras anomalías cromosómicas. Así mismo, se obtuvo la tasa de falsos positivos y negativos. Se calcularon los intervalos de confianza en todos los casos.

Se analizaron las tendencias en cuanto a detección prenatal de casos en el cribado y previas al cribado y su significación estadística en el caso de T21, T18 y T13 tanto en la CAPV como su comparativo con los registros de EUROCAT.

4.2 Comparación de los parámetros del cribado en los casos en los casos positivos y negativos, falsos positivos y falsos negativos y verdaderos positivos con falsos negativos

Para realizar estas comparaciones se tomaron en cuenta las variables especificadas en el apartado **4.1** con las técnicas estadísticas descritas en el mismo.

Se consideró Cribado Positivo: Resultado cribado $\geq 1:270$

Se consideró Cribado Negativo: Resultado cribado $< 1:270$

Se consideró resultado Falso Positivo: si tras un cribado positivo el resultado de la Técnica Invasiva era negativa para anomalía cromosómica.

Se consideró resultado Falso Negativo: si tras un cribado negativo, el resultado bien de una Técnica Invasiva realizada por otro motivo, o el resultado tras el nacimiento era un feto/recién nacido afecto de alguna anomalía cromosómica.

Se consideró resultado Verdadero Negativo: si tras un cribado negativo, al final del embarazo no se detectó ninguna anomalía cromosómica.

4.3 Análisis de los casos de SD falsos negativos que fueron detectados prenatalmente

Se analizaron de forma pormenorizada todos los casos que fueron cribado negativo con resultado de SD bien prenatalmente, bien al nacimiento.

De todos los casos detectados prenatalmente se revisaron todas las historias clínicas para comprobar que parámetros maternos, o fetales fueron el signo de sospecha de SD. Se describieron todos los casos y se analizaron aquellos que presentaron otras anomalías estructurales o factores relacionados.

Se realizó una tabla de contingencia 2x2 para incorporar la detección prenatal de estos casos con el fin de obtener la tasa de detección prenatal de SD ajustada al cribado más detección prenatal por otros signos/marcadores.

En todos los casos se describió la semana de gestación en la que se detectaron los casos comparada con la que se detectó con el cribado.

Para ello se tuvo en cuenta la variable fecha de última regla y fecha de la Técnica Invasiva y fecha de finalización del embarazo.

4.4 Análisis de los factores predictores de Síndrome de Down

En primer lugar se realizó una regresión logística binaria univariante.

En segundo lugar, aquellas variables incluidas en el primer análisis se usaron también para el análisis de la regresión logística binaria multivariante. Para cada variable se describió la Odds Ratio (OR) y el IC 95% y el p valor.

Para estudiar la capacidad predictiva del modelo, se determinó el área bajo la curva ROC, describiendo el valor del área obtenido y su IC.

4.5 Descripción de las todas las Anomalías Congénitas detectadas en el cribado

Se categorizaron todos los casos con Anomalías Congénitas (AC) detectadas por grandes grupos, según Anexo II y posteriormente se recodificaron los casos según el número de AC registradas.

Se analizaron los casos con AC y su relación con el resultado positivo o negativo del cribado para valorar la posible asociación y la capacidad de predecir una posible AC no cromosómica con los parámetros del cribado y/o riesgo.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Principales resultados del Programa y comparación con la situación Previa al Cribado

5.1.1 Principales resultados del programa

A continuación se exponen los resultados de los años de seguimiento del Programa de detección prenatal de anomalías congénitas en la CAPV.

Los datos recogidos se obtuvieron en los años 2010-2013, iniciándose su recogida el 1 de enero y finalizándose el 31 de diciembre, ambos incluidos.

Se registraron en total 64.560 solicitudes de cribado de las cuales 61.493 fueron incluidas en el estudio.

En este apartado se describen tanto las características de los cribados como las características maternas de los mismos.

5.1.1.1 Descriptivo de los casos de cribado 2010-2013

Las siguientes 3 tablas se describen los datos recogidos durante los 4 años de estudio, en la primera se detallan las características maternas, en la segunda los resultados de cribado y en la tercera los resultados postnatales.

La tasa de mujeres que rechazaron participar en el Programa de Cribado fue inferior al 0,1%.

La mayoría de cribados realizados correspondieron a pruebas realizadas en el primer trimestre de gestación (96,7%), periodo incluido en el estudio.

Tabla 8. Características maternas los datos recogidos por el programa para los años 2010-2013

	TOTAL	2010	2011	2012	2013
Solicitudes	64.560	16.485	16.555	15.971	15.549
Edad media	32,8	32,6	32,7	32,9	33
% > 35 años	37,55	34,91	36,65	39,11	39,72
% > 40 años	5,97	5,05	5,65	6,52	6,71
Peso medio	64,6	64,5	64,4	64,7	64,9
% Fumadoras	15,43	15,98	14,71	15,56	15,46
% Diabéticas	0,84	0,6	0,76	1,02	1,02
% No blancas	2,49	1,66	2,45	2,91	2,98
% Cribado 1er trimestre	96,96	96,82	96,82	96,9	97,34
% Cribado 2º trimestre	3,04	3,18	3,18	3,1	2,66
% Anomalías anteriores	1,08	0,89	0,97	1,15	1,33

La proporción de mujeres mayores de 35 años ha ido en aumento desde que se iniciara el Programa. Sin embargo variables como el número de fumadoras y de embarazadas diabéticas de mantuvieron estables.

En la tabla 9 se observan resultados del cribado por marcadores de riesgo y las técnicas invasivas realizadas

Tabla 9. Resultados de cribado obtenido de los datos recogidos por el programa para los años 2010-2013

	TOTAL	2010	2011	2012	2013
% Riesgo Positivo	5,23	4,57	5,5	5,15	5,72
% Riesgo Positivo T 21	5,12	4,49	5,42	4,99	5,58
Mediana β -HCG 1er Trim.	1,03	1,04	1,07	1,03	0,99
Mediana β -HCG 2º Trim.	1,05	1,07	1,03	1,01	1,1
Mediana PAPP A	0,98	1,02	0,98	0,99	0,95
Mediana AFP	1,24	1,28	1,27	1,29	1,04
Mediana TN	1,01	0,98	1,02	1,03	1,02
Técnicas Invasivas (TI)	5.874	1.421	1.527	1.511	1.415
% Rechazan el procedimiento	8,68	6,47	7,92	7,41	13,07
% Riesgo positivo	58,94	54,19	61,17	55,39	65,09
% Riesgo negativo	41,06	45,81	38,83	44,61	34,91
% Amniocentesis	76,92	85,93	79,83	75,65	66,08
% Biopsia vellosidad corial	9,6	4,5	7,6	10,59	15,83
% Abortos post TI	0,83	0,84	0,72	0,73	1,06
% QFPCR	40,98	49,12	49,18	38,52	26,57
% FISH	15,53	6,19	7,79	15,68	33,07
% Otros	0,24	0,42	0,39	0	0,14

El porcentaje de cribados positivos ha aumentado desde el inicio del cribado, para todas las anomalías y para el SD.

Los marcadores bioquímicos del primer trimestre (β -HCG y PAPP-A) no experimentaron cambios significativos, la AFP (marcador del segundo trimestre) mostró una tendencia descendente.

En lo que respecta a las TI la tasa de rechazo en 2010 fue cercana al 6,5 %, en el 2013 aumentó a 13,07%, es decir, que más del doble de mujeres rechazaron realizarse dicha técnica. Dentro de las técnicas invasivas, el número de amniocentesis disminuyó a lo largo del periodo aumentando el de la biopsia de vellosidad corial.

En la tabla 10 se observan los principales resultados de los casos incluidos en el estudio, destacándose que el porcentaje de nacidos con SD ha ido disminuyendo.

Tabla 10. Resultados postnatales obtenidos de los datos recogidos por el Programa para los años 2010-2013

	TOTAL	2010	2011	2012	2013
% Nacido sin SD	96,23	95,57	96,35	96,52	96,49
% Nacido con SD	1,7	2,33	1,64	1,34	1,45
% Abortos espontáneos	0,84	0,81	0,81	0,9	0,83
% Abortos voluntarios	1,05	1,03	1,02	1,1	1,04
% T21	0,39	0,48	0,32	0,42	0,36
% T18	0,1	0,09	0,1	0,09	0,14
% T13	0,04	0,03	0,04	0,06	0,02
% Otras cromosomopatías	0,14	0,16	0,13	0,12	0,15
% Anomalías	0,67	0,76	0,58	0,69	0,66

El resto de variables permanecieron más estables, teniendo en cuenta que la prevalencia de la anomalía es pequeña, cualquier cambio en ella hace que sea relevante.

El número de solicitudes de cribado finalmente incluidas en el estudio fueron 61.493, dado que se excluyeron tanto los embarazos gemelares (2,3%) y los abortos espontáneos.

En la tabla 11 se observan los resultados postnatales/postinterrupción de los embarazos incluidos en el estudio.

Tabla 11. Información postnatal del resultado de los embarazos incluidos en el estudio

RESULTADO DEL EMBARAZO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
I.V.E.	731	1,2
R.N. vivo y sano	59.361	96,5
R.N. vivo con D.C.	969	1,6
R.N. muerto sin D.C.	167	0,3
R.N. muerto con D.C.	187	0,3
Pérdida secundaria a TI	78	0,1
Total	61.493	100,0

El porcentaje de pérdidas de embarazo, secundario a la realización de la TI fue del 0,1%, que muestra una significativa reducción respecto a la situación previa al cribado, que se situaba en 1% antes de la puesta en marcha del Programa de Cribado.

En el siguiente punto se presenta la evolución de la edad materna y de las variables implicadas en el cribado a lo largo del periodo estudiado de los casos incluidos en el estudio.

Descripción de las variables estudiadas

Se describen a continuación las variables objeto a estudio del presente trabajo.

Edad materna

La primera es la edad materna. La tabla 12 muestra la evolución de la edad media en el periodo 2010-2013.

Tabla 12. Descripción de la edad de las mujeres

AÑO	2010	2011	2012	2013
Edad media	33,21	33,28	33,47	33,40
Desviación estándar	4,53	4,62	4,69	4,69

Esta variable se ha mantenido estable en el transcurso de los años.

Se compararon también los diferentes porcentajes para dos grupos de edad, mayores y menores de 35 años.

Características maternas

La siguiente tabla muestra, por años, las diferentes características maternas incluidas como factores modificadores del riesgo: diabetes, etnia y ser fumadora

Tabla 13. Evolución de los factores de riesgo de las mujeres para los años 2010-2013

VARIABLE (%)	AÑO 2010	AÑO 2011	AÑO 2012	AÑO 2013	R ²	p- valor
> 35 años	36,2	37,5	39,7	39,7		0,055
Diabéticas	0,6	0,8	1,1	1		0,124
Etnia blanca	99,2	97,9	97,8	97,7		0,157
Etnia negra	0,5	1,3	1,5	1,5		0,132
Etnia asiática	0,3	0,8	0,8	0,8		0,219
Fumadora previa	17,5	16,8	19,2	18,7		0,294

El valor R² no se especifica si la tendencia no resulta significativa.

Ninguna de las tendencias descritas resultaron significativas. A pesar de ello, la diferencia en la proporción de mujeres mayores de 35 años ha variado a lo largo de los años incrementándose cada año, para el año 2010 el 36,2% de las mujeres tenía más de 35 años, en el año 2013 fue el 39,7%.

En el resto de tendencias no se encontraron diferencias significativas a pesar de observarse diferencias entre las proporciones.

Características del embarazo

Para este apartado se incluyó el tener un diagnóstico previo de T 21, T 18 y/o T 13 en embarazos anteriores y el tipo de embarazo.

VARIABLE (%)	AÑO 2010	AÑO 2011	AÑO 2012	AÑO 2013	R ²	p- valor
T 21 previa	0,4	0,7	0,7	0,9		0,054
T18 – T13 previa	0,2	0,3	0,4	0,5	1	0
Embarazo espontaneo	93,4	92,7	92,1	92,4		0,165
Embarazo por fecundación in vitro	1,5	1,7	2	1,7		0,431
Embarazo por inseminación artificial	1,9	2	2,2	2,6	0,92	0,038
Embarazo por ICSI	2,4	2,8	3,1	2,8		0,323
Embarazo por inducción de la ovulación	0,7	0,7	0,6	0,5		0,067

El valor R² no se especifica si la tendencia no resulta significativa.

El porcentaje de embarazos espontáneos ha ido disminuyendo, a pesar de que otras formas de embarazo han ido también aumentando, únicamente el embarazo por inseminación

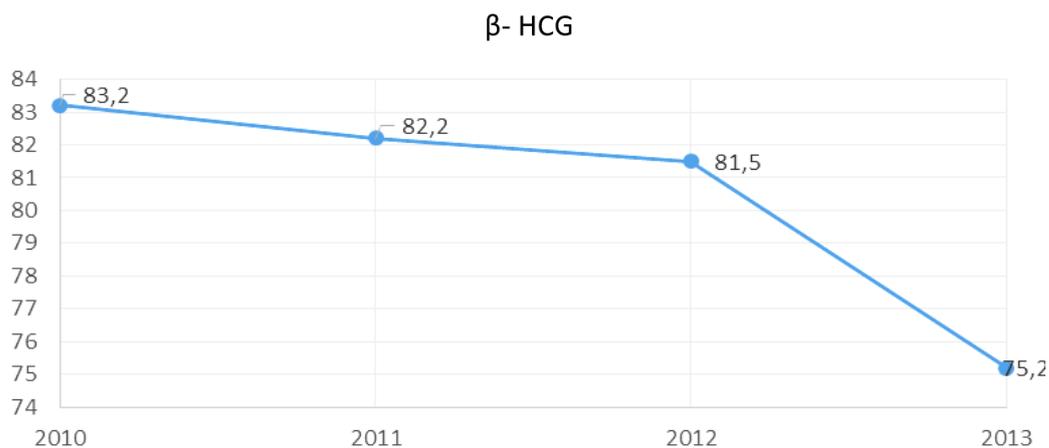
artificial siguió una tendencia significativa. La variable T 18 – T 13 previa también evolucionó de mostrando una tendencia significativa.

Marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos estudiados en el primer trimestre se muestran en los siguientes gráficos.

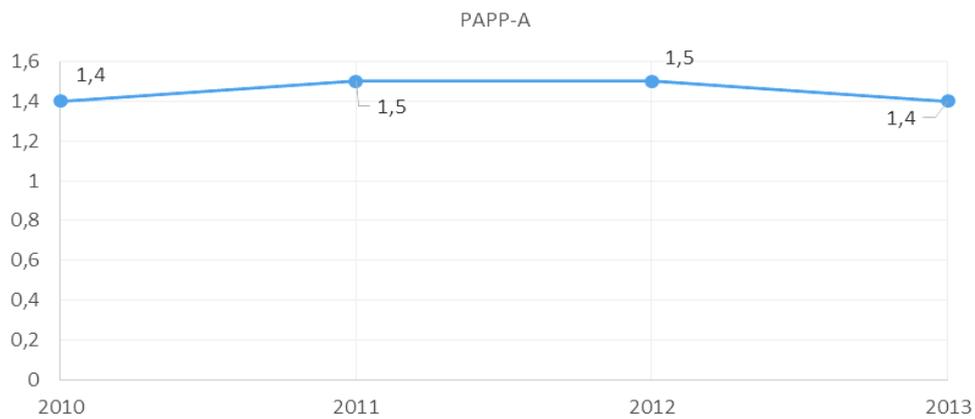
El primer gráfico (Gráfico 7) muestra las diferentes medias para la primera variable cuantitativa.

Gráfico 7. Representación gráfica de las medias de los marcadores bioquímicos (β - HCG y PAPP-A) y la traslucencia nuchal (TN)



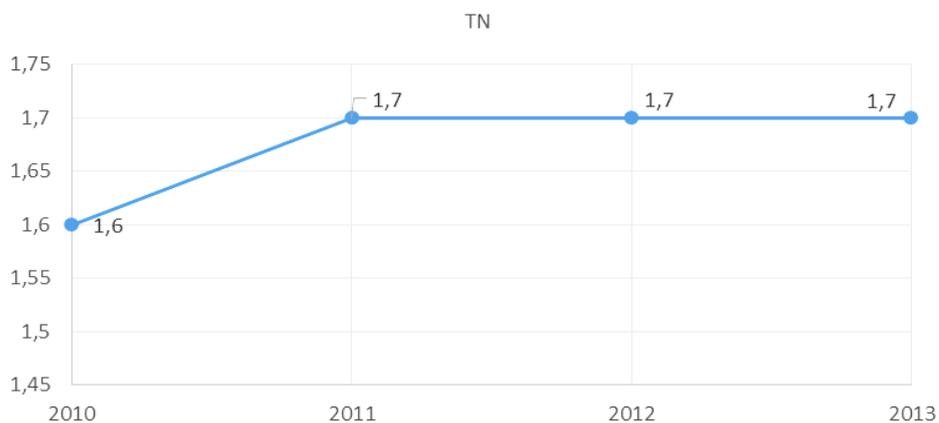
El valor medio de la β -HCG en los cribados realizados en el año 2010 fue similar al de los siguientes años, aunque disminuyó en 2013. No se encontró una tendencia significativa, $p=0,118$.

En el caso de la PAPP-A, las medias de los MoM se mantuvieron estables (sin variación estadísticamente significativa) a lo largo de los años y sin tendencia, con $p=1$.



Marcador ecográfico para el cálculo de riesgo

Las mediciones de la TN se mantuvieron en rango y no mostraron diferencias significativas, a pesar de ser una variable operador dependiente.



5.1.1.2 Descripción de los resultados de cribado

Dado que el PCP está enfocado, principalmente, a la detección de anomalías cromosómicas como el SD, S. Edwards y S. Patau y anomalías sexuales, de manera conjunta o individual en el siguiente apartado se presentan todos los casos incluidos en el estudio y que al final de su embarazo resultaron casos detectados por el PCP, o verdaderos positivos (VP) y casos no detectados por el PCP, o falsos negativos (FN).

Resultados de cribado para cualquier anomalía, comparación de variables

Se presentan los datos obtenidos durante los años 2010-2013, relacionando el resultado de cribado con el diagnóstico final de anomalía, conociendo por tanto la precisión diagnóstica de la prueba.

Tabla 14. Relación entre el número de cribados con riesgo y el resultado de anomalía al finalizar el embarazo

RIESGO	ANOMALÍA SÍ	ANOMALÍA NO	TOTAL
Positivo	286	2.779	3.065
Negativo	38	58.390	58.428
TOTAL	324	61.169	61.493

En total se registraron 3.065 casos con riesgo positivo registrados, 286 tras confirmación diagnóstica, siendo el Valor Predictivo Positivo del cribado (VPP) de 9,93%. (IC 95% 8,4 – 10,4). La sensibilidad del cribado se situó en 88,3% (IC 95% 84,3 – 91,3) para todas las anomalías, al no detectarse 38 casos.

Tras la descripción de las frecuencias del riesgo de los cribados incluidos en el estudio, se diferenciaron dos grupos:

- a) cribados con riesgo negativo para cualquier tipo de anomalía cromosómica
- b) cribados con riesgo positivo para cualquier tipo de anomalía cromosómica

Se compararon las características maternas, los factores y marcadores de riesgo incluidos en el en el cribado y los valores de riesgo.

Variables cualitativas

A continuación se exponen los resultados obtenidos en las variables cualitativas.

Tabla 15. Relación de las características maternas entre riesgo negativo y riesgo positivo (2010-2013).

	RIESGO NEGATIVO 58.428		RIESGO POSITIVO 3.065		p-valor
Edad materna: > 35 años	21.174	(36,2%)	2.164	(70,6%)	< 0,001
Diabetes previa	493	(0,84%)	31	(1,01%)	0,325
Etnia: blanca	57.390	(98,2%)	3.022	(98,6%)	0,334
Etnia: negra	661	(1,13%)	24	(0,78%)	
Etnia: asiática	373	(0,64%)	19	(0,62%)	
Etnia: otras	4	(0,01%)	0	(0%)	
Fumadora previa	10.422	(17,8%)	610	(19,9%)	0,004
Diagnóstico previo de T 21	338	(0,58%)	58	(1,89%)	< 0,001
Diagnóstico previo de T 18 y T 13	192	(0,33%)	21	(0,69%)	
Tipo embarazo:					
▪ Espontáneo	54.273	(92,9%)	2.758	(90,0%)	< 0,001
▪ Fecundación in vitro	1.007	(1,72%)	72	(2,35%)	
▪ Inseminación artificial	1.234	(2,11%)	82	(2,68%)	
▪ ICSI	1.549	(2,65%)	124	(4,05%)	
▪ Inducción de ovulación	365	(0,62%)	29	(0,95%)	

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna (mayor y menores de 35 años), diagnóstico previo de anomalía (tanto T21 como T18-T13), tipo de embarazo y ser fumadora.

En el caso de la edad materna, el 70% de las mujeres con cribado positivo eran mayores de 35 años, frente al 36,2% de mujeres con resultado negativo para la prueba.

El diagnóstico en embarazos previos de anomalía fue 0,69% en cribado positivo frente a 0,33% en mujeres con cribado negativo.

En el tipo de embarazo, las mujeres con cribado positivo presentaron una proporción mayor de embarazos no espontáneos frente a las mujeres cuyo resultado del cribado fue negativo.

Por tanto, en los cribados con resultado positivo la proporción de mujeres mayores de 35 años es mayor, mayor porcentaje de fumadoras, una tasa mayor de diagnósticos de anomalía cromosómica embarazos anteriores y una menor prevalencia de embarazos espontáneos.

Variables cuantitativas

Se realizó una comparación entre las variables cuantitativas incluidas en el cribado.

Tabla 16. Comparación de los marcadores de riesgo (edad, bioquímicos, TN) y resultado de riesgo entre mujeres con un resultado negativo y positivo (2010-2013).

	RIESGO NEGATIVO (58.428)		RIESGO POSITIVO (3.065)		p-valor
	%	I.C. 95%	%	I.C. 95%	
Edad materna		33,1 ± 4,6		36,8 ± 4,4	< 0,001
β- HCG	64,2	41,6- 99,4	109	69,4 – 165	< 0,001
MoM β- HCG	1,02	0,68 - 1,55	1,81	1,17 - 2,68	< 0,001
PAPP_A	1,10	0,67 - 1,79	0,70	0,39 - 1,18	< 0,001
MoM PAPP_A	1,02	0,71 - 1,47	0,59	0,38 - 0,90	< 0,001
TN	1,60	1,37 - 1,83	2,18	1,74 - 2,86	< 0,001
MoM TN	1,01	0,88 - 1,14	1,34	1,08 - 1,79	< 0,001
Valor de riesgo por edad materna	566	327 - 900	249	135 – 476	< 0,001

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables cuantitativas estudiadas.

Las variables edad materna, los marcadores bioquímicos y la medición del pliegue nucal (TN) utilizadas para realizar el cálculo del riesgo, encontrándose también diferencias en el resultado del riesgo entre ambos grupos. La edad media en el grupo con riesgo positivo fue significativamente mayor que en el grupo sin riesgo, similar a lo encontrado al comparar grupos de edad en punto anterior. El valor medio de la β-HCG fue menor en este grupo y la PAPP-A mayor.

La TN media en el grupo con riesgo positivo fue de 2,18 mm (IC 95% 1,74 - 2,86), frente a 1,6 mm (IC 95% 1,37 - 1,83) en el grupo sin riesgo.

Resultado de cribado diferenciado para T 21 y T 18 -T13

Se realizó una selección del riesgo de S. Down y del riesgo para el S. Edwards y S. Patau que se analizaron de forma conjunta.

La siguiente tabla cruzada muestra los resultados de cribado positivos y negativos y el diagnóstico del SD (T 21).

Tabla 17. Tabla 2x2 para la detección de T 21

RIESGO	ANOMALÍA SÍ	ANOMALÍA NO	TOTAL
Positivo	213	2.792	3.005
Negativo	25	58.463	58.488
TOTAL	238	61.225	61.493

El 89,5% (IC 95% 85,0 – 92,8) de los casos de SD se detectaron por el cribado. En posteriores apartados se describen las características de los 25 casos no detectados.

En la Tabla 18 se presentan los porcentajes de cribados con riesgo positivo para SD ó T21 a lo largo del periodo estudiado.

Tabla 18. Frecuencias y porcentajes de los cribados con riesgo positivo para T 21 para 2010-2013

AÑO		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
2010	Riesgo +	810	4,9
	Total	16.464	
2011	Riesgo +	833	5,2
	Total	16.136	
2012	Riesgo +	767	5,2
	Total	14.810	
2013	Riesgo +	503	4,5
	Total	11.198	

Se realizó el mismo análisis para las anomalías T18-T13 estudiadas en conjunto. La tabla 19 describe las frecuencias y porcentajes obtenidos.

Tabla 19. Frecuencia de cribados con riesgo positivo para la T18 – T13 para 2010-2013

AÑO CRIBADO		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
2010	Riesgo +	103	0,6
	Total	16.464	
2011	Riesgo +	98	0,6
	Total	16.136	
2012	Riesgo +	118	0,8
	Total	14.810	
2013	Riesgo +	83	0,7
	Total	11.198	

Resultado de cribado diferenciado para T 21, comparación de variables

Después de describir las diferentes frecuencias se compararon las variables de los 2 grupos de resultado (positivo y negativo) en el riesgo individual para T 21.

VARIABLES CUALITATIVAS

Se analizaron para esta anomalía las variables cualitativas edad materna (mayor y menor a 35 años), diabetes, fumadora previa, diagnóstico previo de anomalía y tipo de embarazo.

Tabla 20. Relación de las características maternas entre los dos resultados de cribado para T 21 para 2010-2013. Variables cualitativas.

	RIESGO NEGATIVO (58.488)		RIESGO POSITIVO (3.005)		p-valor
Edad materna: > 35 años	21.210	(36,3%)	2.128	(70,8%)	<0,001
Diabetes previa	493	(0,84%)	31	(1,03%)	0,272
Etnia: blanca	57.445	(98,2%)	2.967	(98,7%)	
Etnia: negra	665	(1,14%)	20	(0,67%)	
Etnia: asiática	374	(0,64%)	18	(0,60%)	0,085
Etnia: otras	4	(0,01%)	0	(0,00%)	
Fumadora previa	10.431	(17,8%)	601	(20,0%)	0,003
Diagnóstico previo de T 21	338	(0,58%)	58	(1,93%)	<0,001
Diagnóstico previo de T 18 y T 13	192	(0,33%)	21	(0,70%)	0,001
Tipo embarazo:					
▪ Espontaneo	54.329	(92,9%)	2.702	(89,9%)	
▪ Fecundación in vitro	1.007	(1,72%)	72	(2,40%)	
▪ Inseminación artificial	1.235	(2,11%)	81	(2,70%)	<0,001
▪ ICSI	1.551	(2,65%)	122	(4,06%)	
▪ Inducción de ovulación	366	(0,63%)	28	(0,93%)	

Se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad de la embarazada, ser fumadora, diagnóstico previo de T 21 y T 18 – T13 y en el tipo de embarazo. La proporción de mujeres mayores de 35 años, la mayor proporción de fumadoras y la de las embarazadas con antecedentes de cromosomopatía fue estadísticamente superior en mujeres con riesgo positivo, estas diferencias resultaron similares a las descritas en tablas anteriores al comparar las anomalías de forma conjunta.

No se encontraron diferencias en las variables etnia y diabetes.

Variables cuantitativas

El resultado de la comparación es similar al descrito en la tabla 16. En esta ocasión también resultan significativas las comparaciones realizadas.

Los valores medios de los marcadores bioquímicos y TN no variaron al analizar el riesgo individual para T 21.

Tabla 21. Diferencias en los resultados de los marcadores bioquímicos entre los dos grupos de cribado para 2010-2013. Variables cuantitativas.

	RIESGO NEGATIVO (58.488)		RIESGO POSITIVO (3.005)		p-valor
	%	I.C. 95%	%	I.C. 95%	
Edad materna		33,1 ± 4,6		36,8 ± 4,3	< 0,001
β- HCG	64,2	41,5 - 99,3	111	72,0 - 166	< 0,001
MoM β- HCG	1,02	0,68 - 1,55	1,84	1,21 - 2,70	< 0,001
PAPP-A	1,10	0,67 - 1,79	0,71	0,41 - 1,19	< 0,001
MoM PAPP-A	1,02	0,71 - 1,47	0,59	0,39 - 0,91	< 0,001
TN	1,60	1,37 - 1,83	2,20	1,75 - 2,88	< 0,001
MoM TN	1,01	0,88 - 1,14	1,35	1,09- 1,79	< 0,001
Valor de riesgo por edad materna	566	327 - 900	247	135 - 476	< 0,001

La edad media resultó significativamente superior en el grupo con riesgo positivo y los marcadores incluidos en el cálculo del riesgo mantuvieron la misma distribución que en el análisis previo.

5.1.2 Tasas de detección de SD y otras anomalías cromosómicas. Comparación de los datos de cribado con los datos previos a su puesta en marcha

5.1.2.1 Tasas de detección de SD y otras anomalías cromosómicas

En este apartado se muestran los valores de precisión diagnóstica de la prueba de cribado, tanto para el riesgo conjunto e como para el individual.

En la tabla 22 se muestra la tasa de detección y tasa de casos positivos obtenidos, diferenciando cada grupo de anomalías detectada por el Programa de Cribado.

Tabla 22. Tasas de detección y cribados positivos incluidos en los años 2010-2013

ANOMALÍA	RIESGO + EN EL CRIBADO	TASA DETECCIÓN (%)	I.C. 95%
T 21	213	89,92	86,09 - 93,74
T 18	53	84,13	75,11 - 93,15
T 13	19	82,61	65,88 - 99,34
Sexuales	32	72,73	59,57 - 85,89
Otras cromosómicas	15	46,88	29,58 - 64,17

La T 21 es la anomalía con una tasa de detección mayor seguida de la T18.

Se observa una mayor tasa de detección en las anomalías cromosómicas T 21, T 18 y T 13, y menor en anomalías sexuales y otras cromosomopatías, que no superan el 75%.

Análisis conjunto de las anomalías detectadas con el cribado

A continuación se presentan los datos de precisión diagnóstica de la prueba de cribado para todas las anomalías cromosómicas.

Tabla 23. Precisión diagnóstica del cribado prenatal para todas las anomalías cromosómicas

	%	IC 95%
Sensibilidad	88,3%	84,3 - 91,3
Especificidad	95,5%	95,3 - 95,6
Valor predictivo positivo (VPP)	9,3%	8,4 - 10,4
Valor predictivo negativo (VPN)	99,9%	99,9 - 100,0
Proporción de falsos positivos (FP)	4,5%	4,4 - 4,7
Proporción de falsos negativos (FN)	11,7%	8,7 - 15,7

La sensibilidad registrada resultó superior al 88%, la proporción de FP fue inferior al 5%.

Se realizó el mismo análisis para la anomalía T 21.

Análisis individual realizado para la anomalía T 21

Tabla 23.1 Valores de precisión diagnóstica de los resultados de cribado para la T 21

	%	IC 95%
Sensibilidad	89,5%	85,0 – 92,8
Especificidad	95,4%	95,3 – 95,6
Valor predictivo positivo (VPP)	7,1%	6,2 – 8,1
Valor predictivo negativo (VPN)	100,0%	99,9 – 100,0
Proporción de falsos positivos (FP)	4,6%	4,4 – 4,7
Proporción de falsos negativos (FN)	10,5%	7,2 – 15,0

La sensibilidad resultó superior a la media de todas las anomalías cromosómicas. Manteniéndose, el porcentaje FP inferior al 5%.

La tasa de FN se situó en 10,5%, que se correspondieron con 25 casos. El valor predictivo positivo fue bajo al presentar esta anomalía una prevalencia también baja, siendo el VPN de alrededor del 100%.

5.1.2.2 Comparación de los datos de cribado con los datos previos a su puesta en marcha

Datos recogidos sobre la detección de casos SD y la finalización del embarazo

DetECCIÓN DE CASOS

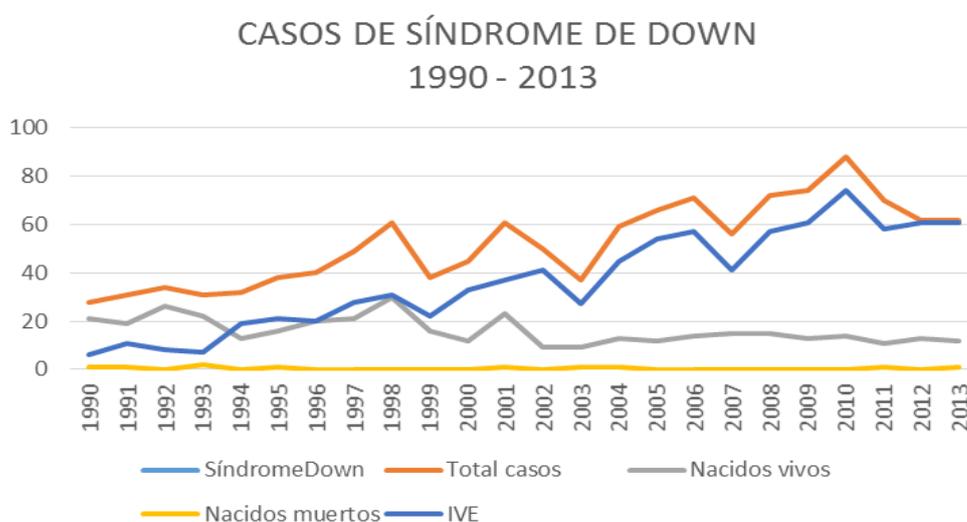
En este apartado se señala la variación en la detección general de casos según el registro de la CAPV de Anomalías Congénitas de EUROCAT⁴. La tasa de detección de S. Down media previa puesta en marcha del PCP (1990-2009) era del 64,3%. Desde la puesta en marcha de la amniocentesis a todas las embarazadas con edad > 35 años en el 1997, los casos de nacidos vivos disminuyeron significativamente como se puede observar en la tabla 24. El gráfico con el resumen de los datos también se muestra a continuación.

Prevalencia de los casos de Síndrome de Down

El S. Down presentó una prevalencia en los 4 años de estudio de 3,87 casos por cada 1.000 nacidos.

A continuación se presenta una gráfica que describe la tendencia de la prevalencia en la detección de S. Down en la CAPV desde el año 1990 hasta el año 2013.

Gráfico 8. Tendencia de la prevalencia de los casos SD descritos en el periodo 1990-2013



Fuente: EUROCAT

Como se observa en el gráfico, a partir de 1997 se observa una tendencia ascendente en el número de IVEs en relación a los nacidos vivos con SD aumentando en el periodo de puesta en marcha del PCP de forma significativa.

A continuación se presenta la tabla 24 que recoge la prevalencia de SD para cada año para el periodo 1990 - 1997. El corte elegido incluye ambos años pues a partir del 1997 se implantó la realización de la TI a mujeres > 35 años.

La tabla 25 recoge los datos a partir de 1997 hasta 2013. En ella se observan datos obtenidos cuando se realizaba la TI y una vez implantado en la CAPV el PCP.

Tabla 24. Prevalencia del SD para cada año en el periodo 1990-1997

Año	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Prevalencia	17,03	19,03	20,84	19,51	20,84	24,68	24,91	29,88
Nacidos vivos	21	19	26	22	13	16	20	21
Nacidos muertos	1	1	0	2	0	1	0	0
IVE	6	11	8	7	19	21	20	41

Tabla 25. Prevalencia del SD para cada año en el periodo 1997-2013

Año	Prevalencia	Nacidos vivos	Nacidos muertos	IVE
1998	37,73	30	1	27
1999	22,54	16	1	45
2000	25,85	12	0	54
2001	34,43	23	0	57
2002	37,73	30	0	57
2003	19,13	9	1	27
2004	29,98	13	1	45
2005	33,35	12	0	54
2006	35,25	14	0	57
2007	27,1	15	0	41
2008	33,64	15	0	57
2009	35,2	13	0	61
2010	41,42	14	0	74
2011	32,93	11	1	58
2012	30,06	19	0	61
2013	32,32	19	1	61

Como se muestra en las tabla 24 y 25, la tendencia en cuanto a la prevalencia del SD mostró un aumento significativo a lo largo del periodo ($p < 0,05$), aunque discontinua en algunos años, posiblemente por infra registro en los años 1999, 2003 y 2007.

5.2 Comparación de los parámetros del cribado en los casos en los casos positivos y negativos, falsos positivos y falsos negativos y verdaderos positivos con falsos negativos

En este apartado se realizan las comparaciones entre los diferentes grupos de riesgo y resultados del cribado para conocer las diferencias y similitudes entre cada uno de los grupos (FP, VP, FN, VN), se realizó la comparación de los casos para valorar las diferencias y similitudes entre ellos. Se realizó para para todas las anomalías y específico para la T 21.

5.2.1 Comparación de las tasas FP, VP, FN, VN para todas las anomalías

5.2.1.1 Comparación de los resultados VP y los resultados FN

En primer lugar se realiza la comparación para todas las anomalías. Se examinan las variables de los verdaderos positivos y los falsos negativos para ver las diferencias y similitudes.

Variables cualitativas

Únicamente se observó diferencia en la variable grupo de edad, el porcentaje de mujeres mayores de 35 años resultó significativamente mayor en cribados con resultado VP.

El resto de variables como ser diabética o fumadora, la etnia, el diagnóstico previo de cualquiera de las trisomías y el tipo de embarazo se distribuyen de manera similar en los dos grupos.

Tabla 26. Comparación de los casos VP y FN para 2010-2013. Variables cualitativas.

	VP (286)		FN (38)		p-valor
Edad materna: > 35 años	222	(77,6%)	20	(52,6%)	< 0,001
Diabetes previa	2	(0,70%)	0	(0,00%)	0,999
Etnia: blanca	284	(99,3%)	38	(100%)	
Etnia: negra	1	(0,35%)	0		0,999
Etnia: asiática	1	(0,35%)	0		
Fumadora previa	55	(19,2%)	3	(7,89%)	0,087
Diagnóstico previo de T 21	3	(1,05%)	0	(0,00%)	0,999
Diagnóstico previo de T 18 y T 13	2	(0,70%)	0	(0,00%)	0,999
Tipo embarazo:					
Esponáneo	266	(93,0%)	32	(84,2%)	
Fecundación in vitro	3	(1,05%)	1	(2,63%)	
Inseminación artificial	7	(2,45%)	2	(5,26%)	0,144
ICSI	7	(2,45%)	2	(5,26%)	
Inducción de ovulación	3	(1,05%)	1	(2,63%)	

A continuación se compararon las variables cuantitativas.

Variables cuantitativas

La diferencia en la variable edad materna (en este caso como variable continua) vuelve a ser significativa, describiendo una edad media superior en los resultados de cribado VP.

El marcador bioquímico β -HCG resultó superior en el mismo grupo, sin embargo el valor de la PAPA-A no presentó diferencias significativas.

La media de la TN fue de 3,42 mm, con un amplio intervalo de confianza en los cribados con resultado positivo y diagnóstico de anomalía, sin embargo la media en el grupo FN fue de casi la mitad (1,77 mm) con un intervalo de confianza más ajustado.

Tabla 27. Comparación de los casos VP y FN para 2010-2013. Variables cuantitativas.

	VP (286)		FN (38)		p-valor
Edad materna	37,7 \pm 4,4		35,5 \pm 4,5		0,002
	%	I.C. 95%	%	I.C. 95%	
β - HCG*	88,3	(38,1 – 138)	61,1	(25,5 – 108)	0,022
MoM β - HCG *	1,39	(0,61 – 2,34)	0,75	(0,35 – 1,57)	0,010
PAPP-A*	0,36	(0,21 – 0,61)	0,46	(0,24 – 0,89)	0,066
MoM PAPP-A*	0,35	(0,24 – 0,57)	0,56	(0,43 – 0,73)	< 0,001
TN*	3,42	(2,42 – 5,00)	1,77	(1,42 – 1,90)	< 0,001
MoM TN*	2,23	(1,52 – 3,33)	1,05	(0,90 – 1,22)	< 0,001

Las mujeres con resultados falsos negativos fueron significativamente más jóvenes (35,5 \pm 4,5) que las mujeres detectadas por el cribado (37,7 \pm 4,4) con una TN menor respecto a las que su resultado fue verdadero positivo (1,77 [1,42 – 1,90] vs 3,42 [2,42 – 5,00]).

5.2.1.2 Comparación de los resultados VP y los resultados FP

A continuación se procedió a comparar los cribados verdaderos positivos (VP) y falsos positivos (FP), diferenciando nuevamente el análisis de las variables cualitativas y cuantitativas.

Variables cualitativas

La variable grupo de edad materna, volvió a ser la única variable cualitativa cuya comparación resultó significativa, sin embargo no se observaron diferencias significativas en el resto de variables (tener en cuenta para discusión y conclusiones).

Tabla 28. Comparación de los casos FP y VP para 2010-2013. Variables cualitativas.

	FP (2.772)		VP (286)		p-valor
Edad materna: > 35 años	1942	(69,9%)	222	(77,6%)	0,006
Diabetes previa	29	(1,04%)	2	(0,70%)	0,999
Etnia: blanca	2738	(98,5%)	284	(99,3%)	
Etnia: negra	23	(0,83%)	1	(0,35%)	0,836
Etnia: asiática	18	(0,65%)	1	(0,35%)	
Fumadora previa	555	(20,0%)	55	(19,2%)	0,765
Diagnóstico previo de T 21	55	(1,98%)	3	(1,05%)	0,272
Diagnóstico previo de T 18 y T 13	19	(0,68%)	2	(0,70%)	0,999
Tipo embarazo:					
Espontaneo	2.492	(89,7%)	266	(93,0%)	
Fecundación in vitro	69	(2,48%)	3	(1,05%)	0,329
Inseminación artificial	75	(2,70%)	7	(2,45%)	
ICSI	117	(4,21%)	7	(2,45%)	
Inducción de ovulación	26	(0,94%)	3	(1,05%)	

Variables cuantitativas

Todas ellas al compararlas tuvieron un resultados p valor < 0,001. Las mujeres resultaron ser más mayores en el grupo FP, con marcadores bioquímicos β -HCG y PAPP-A superiores. Sin embargo, y al igual que en los FN, el valor de la TN resultó.

Tabla 29. Comparación de los casos FP y VP para 2010-2013. Variables cuantitativas.

	FP (2.779)		VP (286)		p-valor
Edad materna	37,7 \pm 4,4		36,7 \pm 4,3		< 0,001
	%	I.C. 95%	%	I.C. 95%	
β - HCG	112	(72,5 – 167)	88,3	(38 – 1.138)	< 0,001
MoM β - HCG	1,84	(1,22 – 2,71)	1,39	(0,61 – 2,34)	< 0,001
PAPP-A	0,74	(0,43 – 1,22)	0,36	(0,21 – 0,61)	< 0,001
MoM PAPP-A	0,62	(0,41 – 0,93)	0,35	(0,24 – 0,57)	< 0,001
TN	2,10	(1,70 – 2,74)	3,42	(2,42 – 5,00)	< 0,001
MoM TN	1,30	(1,07 – 1,71)	2,23	(1,52 – 3,33)	< 0,001

5.2.2 Comparación de las tasas FP, VP, FN, VN para T 21

Tras realizar varios análisis para todas las anomalías se procedió a describir la misma comparación entre los en el caso de la anomalía T 21 de manera específica.

5.2.2.1 Comparación de los resultados VP y los resultados FN para T 21

Variables cualitativas

La tabla 30 recoge los resultados de las variables cualitativas. Se encontró un patrón similar al descrito anteriormente, siendo significativamente superior el porcentaje de mujeres con más 35 años en los VP

Tabla 30. Comparación entre los casos VP y los FN para 2010-2013. Variables cualitativas. T 21

	VP (213)		FN (25)		p-valor
Edad materna: > 35 años	167	(78,4%)	10	(40,0%)	< 0,001
Diabetes previa	1	(0,47%)	0	(0%)	0,999
Etnia: blanca	213	(100%)	24	(96,0%)	0,105
Etnia: asiática	0	(0,00%)	1	(4,00%)	
Fumadora previa	41	(19,2%)	2	(8,00%)	0,269
Diagnóstico previo de T 21	3	(1,41%)	0	(0,00%)	0,999
Diagnóstico previo de T 18 y T 13	2	(0,94%)	0	(0,00%)	0,999
Tipo embarazo:					
Espontaneo	199	(93,4%)	22	(88,0%)	0,324
Fecundación in vitro	2	(0,94%)	1	(4,0%)	
Inseminación artificial	6	(2,82%)	1	(4,0%)	
ICSI	4	(1,88%)	1	(4,0%)	
Inducción de ovulación	2	(0,94%)	0	(0%)	

Variables cuantitativas

Tabla 31. Comparación entre los casos verdaderos positivos (VP) y los falsos negativos (FN) para 2010-2013. Variables cuantitativas.

	VP (213)		FN (25)		p-valor
Edad materna	37,62 ± 4,23		34,09 ± 4,60		< 0,001
	%	I.C. 95%	%	I.C. 95%	
β- HCG	113	74,8 – 154	83,0	63,4 – 120	0,010
MoM β- HCG	1,76	1,22 - 2,49	1,34	0,78 - 1,79	0,003
PAPP-A	0,40	0,22 - 0,70	0,71	0,34 - 0,94	0,103
MoM PAPP-A	0,34	0,23 - 0,50	0,54	0,43 - 0,66	0,005
TN	3,10	2,30 - 4,60	1,80	1,60 - 1,90	<0,001
MoM TN	1,96	1,45 - 3,00	1,09	0,96 - 1,20	<0,001
Valor de riesgo por edad materna	206	109 – 372	501	251- 728	<0,001

De los dos marcadores bioquímicos que se analizaron, la PAPP-A fue el único parámetro que no presentó resultados con diferencias significativas, sin embargo su MoM sí.

La media de la TN en el grupo de FN fue de 1,8 mm, casi la mitad que en grupo de VP.

5.2.2.2 Comparación de los resultados VP y los resultados FP

La tabla 32 recoge los resultados comparativos para los resultados de cribado FP y VP.

Variables cualitativas

Los resultados obtenidos son similares a los que incluyeron todas las anomalías. La variable categorizada de la edad continuó siendo la única significativa al realizar la comparación de ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las variables diabetes previa, etnia, fumadora previa, diagnóstico previo de anomalía y tipo de embarazo.

Tabla 32. Comparación entre los casos falsos positivos (FP) y los verdaderos positivos (VP) para 2010-2013. Variables cualitativas. T 21

		FP (2.792)		VP (213)	p-valor
Edad materna: > 35 años	1.961	(70,2%)	167	(78,4%)	0,011
Diabetes previa	30	(1,07%)	1	(0,47%)	0,722
Etnia: blanca	2.754	(98,6%)	213	(100%)	0,389
Etnia: negra	20	(0,72%)	0	(0 %)	
Etnia: asiática	18	(0,64%)	0	(0%)	
Fumadora previa	560	(20,1%)	41	(19,2%)	0,776
Diagnóstico previo de T 21	55	(1,97%)	3	(1,41%)	0,796
Diagnóstico previo de T 18 y T 13	19	(0,68%)	2	(0,94%)	0,657
Tipo embarazo:					
Espontaneo	2.503	(89,6%)	199	(93,4%)	0,272
Fecundación in vitro	70	(2,51%)	2	(0,94%)	
Inseminación artificial	75	(2,69%)	6	(2,82%)	
ICSI	118	(4,23%)	4	(1,88%)	
Inducción de ovulación	26	(0,93%)	2	(0,94%)	

Se encontraron diferencias significativas respecto al grupo de edad, siendo las mujeres con casos VP las que presentaron una edad de más de 35 años superior (78,4%) respecto a las que tuvieron un resultado FP (70,2%).

Variables cuantitativas

Se observaron datos similares en la variable edad, las mujeres con resultado verdadero positivo eran significativamente mayores a las del grupo falso positivo.

Es en los marcadores bioquímicos se observaron diferencias respecto al patrón descrito para todas las anomalías. Al contrastar estos dos grupos, se observó que el marcador bioquímico PAPP-A era significativamente inferior en los VP, sin embargo la β -HCG no mostró diferencias.

Respecto a la TN la media de la medición en el grupo FP fue de 2,10 mm, 1 mm inferior que el grupo con el que se comparó, resultando significativamente inferior en los FP 2,10 (IC 95% 1,71 - 2,8) respecto a los VP 3,10 (IC 95% 2,30- 4,6).

Tabla 33. Comparación entre los casos falsos positivos (FP) y los verdaderos positivos (VP) para 2010-2013. Variables cuantitativas. T 21

	FP (2.792)		VP (213)		p-valor
Edad materna	37,3		38,2		0,005
	%	I.C. 95%	%	I.C. 95%	
β - HCG	111	72,0 – 167	113	74,8 – 154	0,997
MoM β - HCG	1,84	1,21 - 2,71	1,76	1,22 - 2,49	0,478
PAPP-A	0,73	0,43 - 1,22	0,40	0,22 - 0,7	<0,001
MoM PAPP-A	0,62	0,41 - 0,94	0,34	0,23 - 0,5	<0,001
TN	2,10	1,71 - 2,8	3,10	2,30- 4,6	<0,001
MoM TN	1,32	1,08 - 1,75	1,96	1,45 - 3,0	<0,001

Por lo tanto, para la T 21 la diferencia se describe en el marcador PAPP-A y en la TN, para el resto de anomalías al enfrentar los grupos FP y VP las diferencias las marcan el marcador β -HCG y la TN.

5.3 Análisis de los casos de SD, T 18 Y T 13 falsos negativos que fueron detectados prenatalmente

En este apartado se analizaron todos los casos que fueron cribados negativos, resultando al final de la gestación un feto afecto por una anomalía cromosómica, bien diagnosticada prenatalmente o al nacimiento. La tabla que se presenta a continuación describe las características de los casos por tipo de anomalía.

Tabla 34. Descripción de los falsos negativos por tipo de anomalía

	T 21 DETECTADO prenatalmente (n=15)	T 21 NO DETECTADO prenatalmente (n=10)	T 18 detectado prenatalmente (n=9)	T 13 detectado prenatalmente (n=4)
Semana detección	17 ± 2,8		18 ± 2,5	18 ± 2,5
Edad media	33,7 ± 4,7	34,7 ± 4,6	38,0 ± 4,2	37,05 ± 0
EG en momento cribado	10,1 ± 5,9	10,9 ± 6,7	9,38 ± 5,3	9,5 ± 2,6
β-HCG	86,63 ± 33,4	82,71 ± 44,8	34,2 ± 26,2	24,63 ± 4,7
MoM β-HCG	1,23 ± 0,5	1,47 ± 0,8	0,42 ± 0,2	0,28 ± 3,9
PAPP-A	0,55 ± 0,4	1,01 ± 0,7	0,61 ± 0,7	0,38 ± 0,5
MoM PAPP-A	0,5 ± 0,3	0,68 ± 0,3	0,73 ± 0,6	0,68 ± 0,3
TN	1,73 ± 0,4	1,78 ± 0,2	1,51 ± 0,4	1,75 ± 0,4
MoM TN	1,07 ± 0,2	1,05 ± 0,1	1,02 ± 0,3	1,05 ± 0,5
CRL	62,47 ± 9,9	66,49 ± 7,1	56,32 ± 5,0	62,63 ± 0,2
Valor riesgo T 21	2.361,4 ± 4449,8	1.849,5 ± 1.176,6	8.874 ± 6534,8	82.202,75 ± 5,5
Valor riesgo T18-13	328.445,93 ± 1784,2	785.006,1 ± 136990,3	143.590,11 ± 8019,8	30.202,3 ± 129045,7

En conjunto, 38 fueron los casos falsos negativos registrados, 25 correspondieron a T 21, 9 a T 18 y 4 a T 13.

Todos los casos T 18 y T 13 que resultaron falsos negativos en el cribado se detectaron prenatalmente y se confirmó su diagnóstico mediante una prueba invasiva que se le realizó a la embarazada. 15 de los 25 casos falsos negativos para la T 21 también se detectaron prenatalmente, realizándose una TI diagnóstica de confirmación. Por lo tanto, de los 38 resultados negativos, 10 casos no se detectaron prenatalmente (26%).

La finalización del embarazo en todos los casos fue de 9 nacidos vivos, 1 caso nació muerto en la semana 27 de gestación y 28 fueron IVE (74%).

La edad media de las mujeres resultó superior en los casos de anomalías T 18 y T 13. Todas las mujeres con resultados falsos negativos en los cribados en T 21 eran menores de 35 años.

Los valores medios de los marcadores bioquímicos también presentaron variación. Para el conjunto de los cribados la media de la β -HCG fue de 75,2 (en 2013), valor similar al obtenido en la tabla para los casos T 21. En el resto (T 18 y T 13) sus medias fueron inferiores, incluso se redujeron a la mitad del valor registrado en el 2013.

La PAPP-A presentó valores mínimos en los FN detectados en la anomalía T 21 y en la T 13. Los embarazos con fetos afectados de SD no detectados prenatalmente mostraron unas medias similares a las descritas en el resto de cribados.

Se observa que el resto de marcadores mantuvo tendencias parecidas a los cribados verdaderos positivos (VP).

La media de semanas de gestación en la que se realizó el diagnóstico de confirmación se situó entre la 17 y 18 (rango entre 15 y 21).

Anteriormente se ha descrito la sensibilidad del cribado para la detección de la T 21. Tras conocer los cribados con resultado FN que se detectaron prenatalmente, se ajustó el cálculo de sensibilidad prenatal, que se presenta la tabla 35 para la T 21.

Tabla 35. Descripción de la detección prenatal de la T 21 y su precisión diagnóstica

	DETECTADOS	NO DETECTADOS	TOTAL	SENSIBILIDAD (%)
DX PRENATAL SD	228	10	238	95,8 %

La sensibilidad aumentó un 6 %, la detección prenatal permitió detectar 6 fetos con SD que no tuvieron un resultado positivo en el cribado prenatal, gracias a la ecografía morfológica del segundo trimestre fundamentalmente.

5.4 Análisis de los factores predictores de Síndrome de Down

En este apartado, se analizaron las diferentes variables recogidas en el estudio para conocer qué factores que influyen en tener SD. Para ello, se realizó un análisis univariante y otro multivariante.

5.4.1 Análisis univariante

Este análisis se realizó con todas las variables estudiadas.

La variable TN se analizó de dos formas:

- a) Como variable continua
- b) Fijando 2 puntos de corte: 2 y 3,4 mm. Se escogieron debido a que los valores medio de la TN en los grupos VP y FN fueron 2 y 3,4 mm respectivamente.

A continuación, se presenta la tabla 36 que muestra el OR de cada una de ellas con su IC 95% y el p valor.

Todas las variables incluidas en el análisis univariante resultaron significativas.

Tabla 36. Variables incluidas en el análisis univariante

VARIABLE	VALOR CONSTANTE	OR	IC 95%	p-valor
≥ 35 años	6,44	4,77	(3,57 - 6.39)	< 0.001
β- HCG	6,11	1,01	(1,005 – 1,007)	< 0.001
PAPP-A	3,64	0,103	(0,07 – 0,15)	< 0.001
TN >2	6,86	19,55	(14,45 – 26,45)	< 0.001
TN >3.4	6,04	121,75	(91,78 – 161,50)	< 0.001
TN continua	7,67	2,84	(2,62 – 3,08)	< 0.001

La variable TN continua presentó una odds ratio de 2,84, cuando tomó valores 2 o 3,4 mm la OR ascendió a 19,55 y 121,75 respectivamente. Cuando la edad materna era superior a 35 años la OR resultó de 4,77. El tener más de 35 años aumenta casi 5 veces la posibilidad de tener un recién nacido con T 21.

5.4.2 Análisis multivariante

Una vez realizado el análisis univariante se realizó el análisis multivariante para conocer la OR de cada una de las variables.

Los factores de riesgo independientes de tener Síndrome de Down son la edad (mayor de 35 años), los marcadores bioquímicos β -HCG y PAPP-A y la TN en sus tres modalidades (como variable continua y con los puntos de corte de 2 mm y de 3,4 mm).

Los resultados se presentan a continuación en la tabla 37.

La variable TN se codificó en los 2 diferentes casos explicados para la realización del análisis. En primer lugar se tomó la variable TN como forma continua.

Tabla 37. Análisis multivariante con TN continua

VARIABLE	OR	IC 95%	p-valor
≥ 35 años	5,220	(3,78 - 7,20)	< 0.001
β - HCG	1,009	(1,01 - 1,01)	< 0.001
PAPP-A	0,097	(0,07 - 0,14)	< 0.001
TN continua	2,526	(2,33 - 2,74)	< 0.001

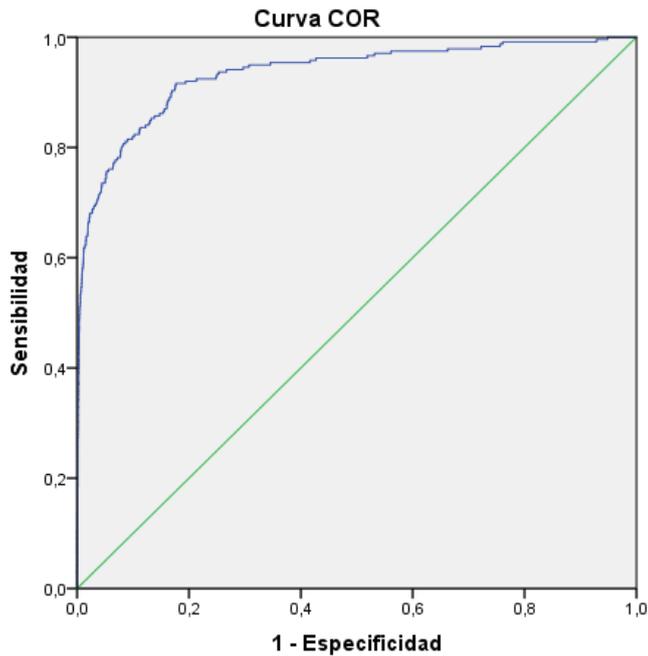
*Valor constante **7,28**

En estos resultados, la edad superior a 35 años mostró una OR de 5,22, explicando que las mujeres con más de 35 años tienen 5,22 veces más posibilidades de tener un niño con Síndrome de Down, ajustado por la β -HCG, PAPP-A y la TN.

Se debe tener en consideración que el aumento de una unidad en el marcador bioquímico no es igual al aumento de una unidad en la translucencia nuchal.

A continuación se muestra el gráfico de la curva ROC obtenida para este modelo.

Gráfico 9. Área bajo la curva ROC para el modelo con TN continúa.



El área bajo la curva ROC de este modelo es 0,934, con un IC 95% 0,92 – 0,95.

A continuación se realizó el análisis con el valor TN con el punto de corte de 2 mm.

Tabla 38. Análisis multivariante con TN > 2mm

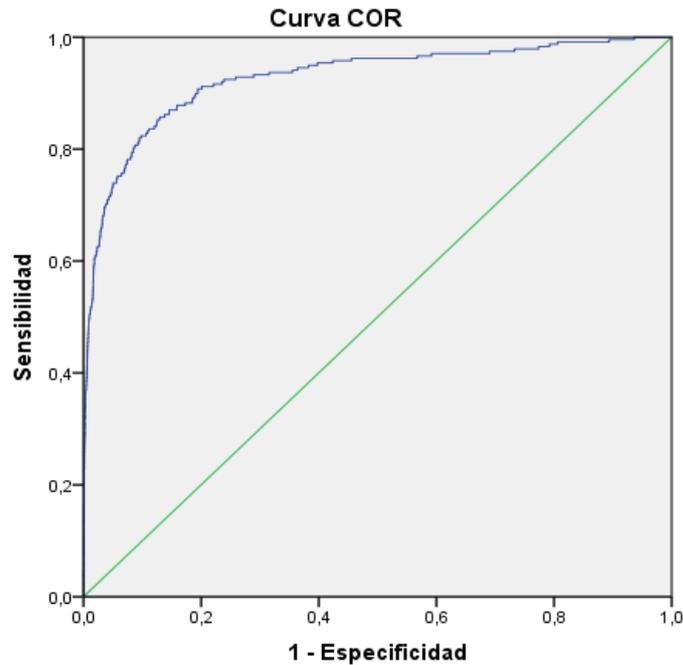
VARIABLES	OR	IC 95%	p-valor
≥ 35 años	4,81	(3,56 – 6,50)	< 0.001
β-HCG	1,010	(1,008 – 1,011)	< 0.001
PAPP-a	0,07	(0,05 – 0,10)	< 0.001
TN > 2	24,34	(17,8 – 33, 29)	< 0.001

*Valor constante **6.523**

Al establecer el valor de la TN en 2 mm la OR ascendió a 24,34. Es decir, si la TN resulta superior a 2 mm, la posibilidad de tener un recién nacido SD es 24 veces superior.

El gráfico de la curva ROC de este modelo es el siguiente.

Gráfico 10. Área bajo la curva ROC para el modelo con TN > 2 mm.



El área bajo la curva ROC de este modelo es 0,927, con un IC 95% 0,91 – 0,95.

Se presenta el análisis multivariante con el valor de la TN > 3,4 mm.

Tabla 39. Análisis multivariante con TN > 3,4 mm

VARIABLES	OR	IC 95%	p-valor
≥ 35 años	4,67	(3,42 – 6,37)	< 0.001
β-HCG	1,01	(1,007 – 1,010)	< 0.001
PAPP-A	0,13	(0,09 – 0,18)	< 0.001
TN > 3,4	65,53	(50,58 – 95,57)	< 0.001

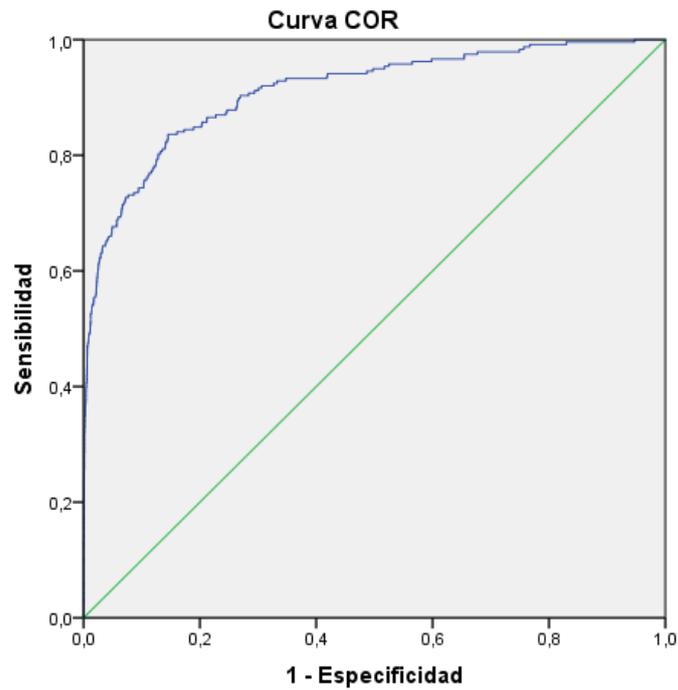
*Valor constante **5,9**

Al establecer el corte de TN en 3,4 mm la OR pasó de 24,34 a 65,53.

El valor OR de la edad materna se mantuvo en todos los análisis realizados por encima de 4,6. Respecto a los marcadores bioquímicos se describió que por cada unidad que aumenta el valor de la β-HCG la OR aumenta un 1,01. En el caso de la PAPP-A el aumento se estableció en 0,13.

El gráfico que muestra la curva ROC para este valor de la TN se muestra a continuación.

Gráfico 11. Área bajo la curva ROC para el modelo con TN > 3,4 mm.



El área bajo la curva de este modelo es 0,911, con un IC 95% 0,89 – 0,933.

5.4.3 Comparación de las variables cuantitativas y cualitativas de los cribados sin anomalía y los casos de Síndrome de Down (SD)

Se contrastaron las variables de los casos sin SD y con SD. Las variables cualitativas elegidas fueron la edad (categorizada, mayores de 35 años), ser diabética, fumadora, la etnia, tener un diagnóstico previo de anomalía y el tipo de embarazo.

VARIABLES CUALITATIVAS

Tabla 40. Comparación de variables cualitativas en casos sin anomalía y en los casos con diagnóstico de SD.

VARIABLE	SIN SD (n= 61.255)		CON SD (n= 238)		p- valor
> 35 años	23.161	(37,8 %)	177	(74,4 %)	< 0,001
Diabetes previa	523	(0,85 %)	1	(0,42 %)	NS
Etnia: blanca	60.175	(98,2 %)	237	(99,6 %)	NS
Etnia: negra	685	(1,76 %)	0	(0 %)	NS
Etnia: asiática	391	(0,64 %)	1	(0,42 %)	NS
Etnia: otra	4	(0,1 %)	0	(0 %)	NS
Fumadora previa	10.989	(17,9 %)	43	(18,1 %)	NS
Diagnóstico previo de T 21	393	(0,64 %)	3	(1,26 %)	NS
Diagnóstico previo T 18 – T 13	211	(0,34 %)	2	(0,84 %)	NS
Tipo embarazo:					
Espontaneo	56.810	(92,7 %)	221	(92,9 %)	NS
Fecundación in vitro	1.076	(1,76 %)	3	(1,26 %)	NS
Inseminación artificial	1.309	(2,14 %)	7	(2,94 %)	NS
ICSI	1.668	(2,72 %)	5	(2,1 %)	NS
Inducción de ovulación	392	(0,64 %)	2	(0,84 %)	NS

La edad como grupo (mayor de 35 años) fue la única variable que presentó diferencias significativas, siendo muy superior en las mujeres que presentaron fetos afectados de SD. No se registraron diferencias significativas en el resto de variables.

VARIABLES CUANTITATIVAS

Tal como se muestra en la tabla 41, todas las variables presentaron un p valor < 0,001 al contrastarlas. La β -HCG resultó mayor en casos con SD al contrario que la PAPP-A.

Tabla 41. Comparación de variables cuantitativas en casos sin anomalía y en los casos con diagnóstico de SD.

VARIABLE	SIN SD (n= 61.255)		SD (N = 238)		p- valor
β-HCG	65,6	(42,2 – 102)	108	(68,0 – 148)	< 0,001
PAPP-A	1,08	(0,66 – 1,77)	0,42	(0,22 – 0,72)	< 0,001
TN:					
- ≤ 2 mm	52.347	(85,5 %)	55	(23,1 %)	< 0,001
- > 2 mm	8.908	(14,5 %)	183	(76,9 %)	< 0,001
- ≤ 3,4 mm	60.934	(99,5 %)	145	(60,9 %)	< 0,001
- > 3,4 mm	321	(0,5 %)	93	(39,1 %)	< 0,001

Para la TN se analizaron 4 diferentes supuestos:

- a) $TN \leq 2$ mm: la mayor proporción de mediciones con una TN inferior al valor se registró en el grupo sin anomalía.
- b) $TN > 2$ mm: Casi un 77% de las mediciones con una TN superior a 2 mm se midió en el grupo SD.
- c) $TN \leq 3,4$ mm
- d) $TN > 3,4$ mm: Únicamente en el 0,5% de los casos sin anomalía se midió un pliegue nugal mayor a 3,4, la gran proporción de estos registros se realizó en el grupo SD.

5.4.4 Relación entre el punto de corte de la traslucencia nugal (TN) y el resultado del cribado

Tomando como referencia el punto de corte marcado como punto de riesgo en la bibliografía (3,4 mm) se comparó con los resultados de cribado, el diagnóstico de T 21 y el diagnóstico de otras anomalías cromosómicas y no cromosómicas.

5.4.4.1 Comparación de la TN con el resultado del cribado

En la tabla 420 se presenta la relación entre $TN > 3,4$ mm y un resultado positivo en el cribado.

Tabla 42. Relación entre la medición de la TN y riesgo en el cribado para T 21

		RIESGO T 21: NO	RIESGO T 21: SI	TOTAL
TN ≤ 3,4	N	58.475	2.604	61.079
	%	99,9%	86,7%	99,3%
TN > 3,4	N	13	401	414
	%	0,1%	13,3%	0,7%
Total	N	58.488	3.005	61.493
	%	100%	100%	100%

Un 95,7% de las mediciones inferiores al punto de corte marcado no tuvo riesgo en el cribado para la anomalía T 21. Por otra parte, casi un 97% de las mediciones superiores a dicho valor tuvieron riesgo positivo en el resultado del cribado.

5.4.4.2 Comparación de la TN con el diagnóstico de T 21

La comparación que se realizó en la siguiente tabla relaciona la medida de la TN con el diagnóstico de SD.

Tabla 43. Relación entre la medición de la TN y el diagnóstico de T21.

		T 21 NO	T 21 SI	TOTAL
TN ≤ 3,4	N	60.396	145	61.079
	%	98,6%	60,9%	98,9%
TN > 3,4	N	321	93	414
	%	1,4%	39,1%	1,1%
Total	N	61.255	238	61.493
	%	100%	100%	100%

Al 22,5% de los fetos a los que se diagnosticó SD se les midió un pliegue nucal mayor a 3,4 mm. En el resto de mediciones realizadas en las que el punto de corte fue superior, no se confirmó el diagnóstico de dicha anomalía cromosómica. Cabe destacar, que si solo se utilizara la TN, 145 casos de SD no hubieran sido detectados.

5.4.4.3 Comparación de la TN con el diagnóstico de las anomalías cromosómicas y no cromosómicas

Se analizaron las anomalías diagnosticadas en fetos con el pliegue nocal superior o igual al punto de corte marcado. La tabla 40 muestra los resultados obtenidos para los 439 casos.

Tabla 44. Anomalías diagnosticadas en fetos con TN \geq 3,4.

GRUPO DE ANOMALIA	Número de anomalías si TN \geq 3,4 mm	%
Sexuales	24	5,5 %
Cromosómicas	7	1,6 %
T 21	93	21,2 %
T 18	39	8,9 %
T 13	13	3,0 %
Sistema Nervioso	4	0,9 %
Ojos cara cuello	0	0
Circulatorias	22	5,0 %
Pulmonares	1	0,2 %
Labios boca y paladar	0	0
Digestivas	2	0,4 %
Genitales	1	0,2 %
Urinarias	2	0,4 %
Músculo-esqueléticas	7	1,6 %
Cráneo-encefálicas	3	0,7 %
Otras anomalías	6	1,4 %
Síndromes	2	0,4 %

Los grupos de anomalías que presentaron una mayor proporción de TN $>$ 3,4 mm fueron las cromosómicas T21, T18 y T13, las anomalías sexuales y las circulatorias. Para resto de las malformaciones, solo en el 2% de los casos se registró una TN mayor a 3,4 mm.

5.5 Descripción de las todas las Anomalías Congénitas detectadas en el cribado

En este apartado se presentan las anomalías detectadas con mayor frecuencia y registradas en el PCP.

Hasta 5 son las malformaciones que fueron diagnosticadas en un solo feto o recién nacido para el mismo embarazo. Las malformaciones recogidas en este apartado corresponden tanto a las cromosómicas como a las no cromosómicas.

Se presentan las siguientes tablas que resumen la relación de presentar una anomalía (y el número de anomalías) y el resultado de cribado para las diferentes anomalías (individual para T 21 y conjunta para T 18-T13).

Tabla 45. Relación entre el número de anomalías y riesgo en el cribado para la T 21

NUM. DE CASOS CON ANOMALÍAS	RIESGO (-) EN EL CRIBADO	RIESGO (+) EN EL CRIBADO	TOTAL
1 anomalía	912	395	1.307
2 anomalías	127	36	163
3 anomalías	10	3	12
4 anomalías	5	0	5
5 anomalías	1	2	3
TOTAL	1.055	436	1.491

La mayoría de anomalías registradas fueron en cribados con riesgos negativos. A excepción de 20 casos que presentaron más de 3 anomalías, el resto presentaron 1 o 2 anomalías de media.

La tabla 46 resume los casos detectados en los resultados del cribado para las anomalías T18 y T13.

Tabla 46. Relación entre el número de anomalías y riesgo en el cribado para la T 18 - T13

NUM. DE CASOS CON ANOMALIAS	RIESGO (-) EN EL CRIBADO	RIESGO (+) EN EL CRIBADO	TOTAL
1 anomalía	1.092	216	1.307
2 anomalías	144	19	163
3 anomalías	11	2	13
4 anomalías	5	0	5
5 anomalías	2	1	3
TOTAL	1.253	238	1.491

La proporción de anomalías registradas fue similar a las mostradas en la tabla 44. A excepción de algunos casos la mayoría de casos presentó 1 o 2 anomalías.

En los embarazos con diagnóstico de T 21 las anomalías más prevalentes registradas fueron las cardíacas, por el contrario las malformaciones más frecuente que se registraron en los casos T 18 y T 13, fueron en su mayoría las del sistema nervioso, circulatorias, renales y sexuales.

Se describen en las siguientes tablas las anomalías detectadas con mayor frecuencia por el PCP, sin especificar el resultado de cribado.

5.5.1 Anomalías detectadas en el Programa de Cribado Prenatal

Se muestra el listado de las malformaciones detectadas con mayor frecuencia y el porcentaje de detección sobre el total de las anomalías registradas.

Tabla 47. Descripción del tipo de anomalías más frecuentes (frecuencia y porcentaje) detectadas en fetos con diagnóstico de 1 malformación

ANOMALÍA CONGÉNITA	(n)	% DETECCIÓN (n = 1.491)
Defecto del tabique ventricular	124	8,3
Foramen oval permeable (FOP*)	153	10,3
Hidronefrosis congénita	48	3,2
T 21	202	13,5
T 18	58	4,0
TOTAL		
Anomalías más frecuentes	585	39,3 %
TOTAL		
Todas las anomalías	1.491	100 %

FOP: Foramen oval permeable, en RN con peso > 2.500 gr*

Las anomalías mostradas en la tabla 46 representan el 39,3% del total de las anomalías detectadas. El resto se distribuyen entre las más de 100 que se recogen en el listado CIE- 10 (Anexo I).

El defecto del tabique ventricular y el FOP pertenecen al grupo de anomalías englobadas dentro del grupo “Enfermedades congénitas del sistema circulatorio”, la hidronefrosis congénita la recoge el grupo “Malformaciones de los órganos urinarios” y la T 21 y T 18 al grupo “Anomalías cromosómicas”.

Estos son, por consiguiente, los 3 grupos de anomalías que más se detectaron en el PCP del País Vasco.

5.5.2 Anomalías detectadas según resultado de cribado

En la siguiente tabla se describe el número de anomalías diagnosticadas según el resultado de cribado.

Se comparó el número de anomalías diagnosticadas para cada grupo en cribados con resultado negativo y positivo con los resultados de los cribados (positivo y negativo). Se presentan los datos en la siguiente tabla.

Tabla 48. Comparación del número de anomalías detectadas en cribados con resultado positivo y negativo

GRUPO DE ANOMALIA	RIESGO POSITIVO	RIESGO NEGATIVO	TOTAL CON ANOMALÍA	χ^2
Sistema Nervioso	15	78	93	p < 0,05
Ojos cara cuello	1	14	15	p < 0,05
Circulatorias	69	414	483	p < 0,01
Pulmonares	1	23	24	p < 0,05
Labios boca y paladar	2	26	28	p < 0,05
Digestivas	6	63	69	p < 0,01
Genitales	6	43	49	p < 0,05
Urinarias	13	169	182	p < 0,01
Músculo-esqueléticas	17	123	140	p < 0,01
Cráneo-encefálicas	8	22	30	NS
Otras anomalías	10	27	37	NS
Síndromes	6	16	22	NS

* NS: No significativo

Las diferencias entre los grupos fueron significativas en los siguientes grupos de anomalías: circulatorias, pulmonares, labios boca y paladar, digestivas, genitales, urinarias, musculo esqueléticas y las del sistema nervioso). Las anomalías cromosómicas no figuran en el listado pues se han analizado en tablas anteriores.

Algunas de ellas se presentaron, por lo general, en cribados con resultado negativo (circulatorias, pulmonares, labios boca y paladar, digestivas, genitales, urinarias, musculo esqueléticas y las del sistema nervioso).

A continuación se realiza la misma comparación diferenciada por el riesgo individual para la T21 y el combinado para T18-T13.

5.5.3 Anomalías detectadas según resultado de cribado para T 21

Tabla 49. Comparación entre el número de anomalías detectadas en cribados con resultado positivo y negativo para T 21

GRUPO DE ANOMALIA	RIESGO POSITIVO	RIESGO NEGATIVO	TOTAL CON ANOMALÍA	χ^2
	T 21	T 21		
Sistema Nervioso	12	81	93	p < 0,01
Ojos cara cuello	1	14	15	NS
Circulatorias	68	415	483	p < 0,01
Pulmonares	1	23	24	NS
Labios boca y paladar	1	27	28	p < 0,05
Digestivas	6	63	69	p < 0,01
Genitales	6	43	49	p < 0,05
Urinarias	12	170	182	p < 0,01
Músculo-esqueléticas	17	123	140	p < 0,01
Cráneo-encefálicas	8	22	30	NS
Otras anomalías	9	28	37	NS
Síndromes	5	17	22	NS

Las malformaciones que se diagnosticaron con mayor frecuencia fueron las circulatoria y las del sistema urinario.

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSION

La realización de este trabajo responde a la necesidad de evaluar un Programa de Cribado que se ofertó a todas las embarazadas a partir del 2009. Dada la implicación que la puesta en marcha de un Programa de Salud Pública implica a nivel de aceptación de la población, organización e impacto, se consideró valorar en qué medida los resultados del mismo estaban acordes a la evidencia científica y que cambio se había logrado en cuanto a las tasas de detección en la CAPV.

Este proyecto se inició en el año 2009 como piloto, ampliándose a todas mujeres embarazadas que acuden al control de su embarazo en el sistema público en la CAPV, completándose la implantación en el año 2010. El reto de Salud Pública es ofrecer una prueba de cribado no invasiva con una sensibilidad cercana al 90%, reduciendo las pérdidas fetales.

En este estudio se pretende conocer las características de las mujeres que acuden al cribado las tasas de detección del PCP para el Síndrome de Down principalmente y para otras anomalías cromosómicas, objetivo del Programa, los valores de precisión diagnóstica, la prevalencia de tanto de anomalías cromosómicas como no cromosómicas de los fetos nacidos y no nacidos, así como las variables que determinan el riesgo tanto por antecedentes personales y de embarazo como por los marcadores de riesgo que intervienen en el cribado del primer trimestre.

El PCP está planteado como un proceso colaborativo entre diferentes profesionales (matronas, bioquímica, ginecología, genética, epidemiología), por lo que es necesario una estandarización del proceso para evitar variabilidad, tanto entre los centros como entre los profesionales. Para ello se acordaron, desde el primer momento, criterios y recomendaciones que han permitido alcanzar unos resultados óptimos comparados con otros programas a nivel internacional. Si bien en este estudio no se han analizado diferencias entre centros y profesionales, la Comisión de seguimiento y evaluación del PCP analiza cada 2 meses todos los datos y se encarga de proponer mejoras para disminuir las desviaciones encontradas.

El tipo de cribado realizado con mayor frecuencia es el cribado prenatal del Primer trimestre, casi a un 97% de los embarazos se les realizó esta prueba de cribado.

A pesar de que la tasa de mujeres que rechaza participar en el PCP ha resultado ser menor al 0,1%, se han recogido también mujeres que han rechazado realizarse prueba de confirmación diagnóstica (porcentaje situado entre el 6,5 y 13%) cuando se les comunicó la existencia de riesgo positivo en el resultado del cribado. Esto podría relacionarse, bien con un desconocimiento de la prueba de cribado (que incluye confirmación diagnóstica), bien con la utilización de otros test de forma privada (NIPs).

Un estudio publicado sobre la población francesa⁶⁵ concluyó que el conocimiento sobre los cribados es inadecuado y depende de las experiencias e informaciones previas recibidas, siendo más vulnerables las mujeres que acuden por un primer embarazo.

Respecto al porcentaje de las técnicas invasivas realizadas, se registraron alrededor de 1.500 anuales, lo que supuso una reducción importante sobre las realizadas en el periodo previo a la puesta en marcha del Programa, que se estima en 6.000 por año. El porcentaje de pérdidas de embarazo, secundario a la realización de la TI fue del 0,1%, que muestra una significativa reducción respecto a la situación previa al cribado, que se situaba en 1% antes de la puesta en marcha del Programa.

Un artículo publicado en la revista Prenatal Diagnosis⁶⁶, confirmó que el valor del riesgo numérico se está usando para ayudar a tomar decisiones acerca de las pruebas diagnósticas confirmatorias, por lo que es necesario que las mujeres comprendan en qué se basa el riesgo y las probabilidades que se presentan cuando se les ofrece un resultado, ya que las decisiones individuales tienen un gran impacto en la eficacia general de los programas de detección prenatal de anomalías.

El porcentaje de embarazos espontáneos ha variado ligeramente a lo largo de los años, el número total de estos embarazos se ha visto reducido mientras los embarazos por reproducción asistida o inducción de la ovulación han ido incrementándose a lo largo de los años a estudio. A pesar de esta tendencia, el porcentaje de fetos afectados por la T 21, T 18 o T13 no ha sufrido variación. Se entiende, analizando estos datos, que el tipo de embarazo no está relacionado (al menos directamente) con la mayor probabilidad de embarazos con anomalías cromosómicas. Si bien en la bibliografía consultada describe que la tasa de fetos afectados por anomalías es superior en las mujeres que han tenido un embarazo no espontáneo.

Cabe destacar que tanto la condición de ser fumadora como el tipo de embarazo se han descrito como factores correctores, al igual que otras variables que no resultaron significativas al comparar ambos grupos de riesgo (etnia y diabetes). En el caso de la edad materna, el 70%

de las mujeres con cribado positivo eran mayores de 35 años, frente al 36,2% de mujeres con resultado negativo para la prueba. El diagnóstico en embarazos previos de anomalía fue 0,69% en cribado positivo frente a 0,33% en mujeres con cribado negativo.

Respecto a los marcadores que se tienen en cuenta para realizar el cálculo del riesgo, los bioquímicos, no han sufrido una variabilidad reseñable. Uno de los valores más sensibles y ligados a la pericia personal es el cálculo de la TN, que ha resultado clave para determinar el riesgo de que un feto pueda estar afecto de SD y otras anomalías cromosómicas. Las mediciones de la TN (realizadas por cada profesional) se mantuvieron en rango y no se registraron tendencias desfavorables a lo largo del periodo estudiado. En cuanto a los resultados de cribado, se compararon ambos grupos, apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos. El valor para el marcador β -HCG fue superior en el grupo con riesgo, al revés que el valor de la PAPP-A. Estos resultados coinciden con lo recogido en la bibliografía¹, en el caso del marcador ecográfico de la TN, la media del valor para este grupo fue de 2,18. Si comparamos este último valor con la media en los cribados VP, vemos la amplia diferencia entre los valores. La TN media en el grupo con riesgo positivo fue de 2,18 mm (IC 95% 1,74 - 2,86), frente a 1,6 mm (IC 95% 1,37 - 1,83) en el grupo sin riesgo.

Tasas de detección en comparación a otros cribados

Se buscó información sobre las tasas de detección (TD) registrada en otros programas de cribados implantados en otros países. En Hong Kong, la TD descrita es del 91,2%, la media de cribados anuales registrados suman 16.000 embarazos, cifra que se asemeja a la registrada en nuestra comunidad⁶⁷, el corte del riesgo estaba marcado en 1:250. En Italia, con una media anual de 3.000 cribados realizados, la TD descrita es del 82,4% siendo el corte del riesgo 1:300⁶⁸, con una TFP estimada en 4,7%. El Programa de la CAPV obtiene una mejor sensibilidad para la detección de S. Down, situada en el 90%, y una TFP inferior a los italianos con una media de 16.000 cribados anuales.

En Australia⁶⁹, en un estudio realizado a lo largo de 2 años en el servicio de Salud de Victoria, se recogió una muestra de 16.000 mujeres a las que se les realizó el Cribado del Primer Trimestre. Al analizar sus resultados describieron una TD del 87,4% para la detección de S. Down. En este caso el corte de riesgo marcado es (como en el Programa Italiano) de 1:300.

La sensibilidad que presentan los diferentes programas de cribado resultan similares. El punto de corte de riesgo marcado en el Programa es 1:270 y la TD de 89,5%. Es uno de los

mejores datos, en cuanto a sensibilidad se refiere, a la hora de compararlo con los resultados publicados en otras comunidades.

El número medio de solicitudes que se registra anualmente en el Programa de la CAPV, es de 16.000 solicitudes, muy por encima de lo que recogen otros Programas. En total las solicitudes registradas durante los años de estudio fueron más de 64.500, no se encontraron resultados similares publicados de otros Programas llevados a cabo en otros Países, fundamentalmente porque en la mayoría de los programas de cribado se observan serias dificultades para el seguimiento de los cribados hasta el final del embarazo. En la CAV, gracias a la historia clínica centralizada y estandarizada para toda la red pública, se pueden seguir todos los casos y registrarse tanto el resultado del embarazo: recién nacido vivo/muerto, IVE, aborto espontáneo como las anomalías detectadas.

Respecto a las características maternas, la edad media de las mujeres que participaron en el PCP de la CAPV fue de 32,8. Sin embargo, la proporción de mujeres mayores de 35 años en nuestra comunidad es la más elevada que en otros programas consultados con un 37,55%. Únicamente Hong Kong recoge una proporción cercana al 30%.

El resto de características de las mujeres no se pudieron comparar por falta de información disponible.

Respecto a los resultados postnatales, EUROCAT¹⁰ diferencia entre nacidos vivos, nacidos muertos e IVE s. Otros datos similares a los descritos en este trabajo no se recogen en otras publicaciones.

Solo Taiwan e Italia muestran resultados en los marcadores bioquímicos comparables a los obtenidos en el PCP. Otros Programas publicaron datos sobre los MoM de sus marcadores para diferentes edades (no en conjunto), por no ser semejantes no se compararon. A pesar de ello Taiwan⁷⁰ describe los resultados para los casos de S. Down (no para el conjunto de las anomalías cromosómicas).

Los MoM de los marcadores bioquímicos y ecográficos que obtuvieron las participantes de la República China son muy similares a los que se describen en nuestro programa, a pesar de que exista una pequeña variación en la media de la PAPP-A que resulta un poco mayor en su población.

Tras la comparación de los parámetros de cribado en los casos de cribado positivo y negativo se contrastan los resultados con otros publicados y disponibles en la bibliografía.

Cabe añadir, que las publicaciones disponibles son escasas y se hizo difícil la comparación con otras regiones o países que ofertan un cribado prenatal del primer trimestre semejante al PCP.

En primer lugar se compararon nuestros datos con el primer estudio disponible publicado en Italia. Los resultados de la muestra de su estudio⁶⁸ fueron diferentes a los nuestros. En los casos VP el valor MoM de la PAPP-A fue el doble que el recogido en el PCP. En los FN ocurre lo mismo, además el valor b-HCG triplica su valor y la medición de la TN fue inferior en su caso (1,3 mm). Cuando compararon los resultados de ambos grupos, únicamente fueron significativas las diferencias en el marcador ecográfico TN y el valor b-HCG. Las diferencias que se describen en nuestra muestra resultaron significativas en todos los marcadores contrastados.

Un estudio catalán⁷¹ comparó en su muestra cribados FN y VP para S. Down, obteniendo resultados semejantes a los obtenidos en este estudio, describiendo diferencias significativas en la edad materna, siendo las mujeres con cribados VP mayores que el grupo con el que se compara (la media de edad de las mujeres con resultados VP fue de 37,2 años y de 34,7 el grupo con resultado FN). Los marcadores bioquímicos variaron pero sin ser sus resultados estadísticamente significativos. La TN sin embargo si fue diferente entre los grupos, el MoM de la TN fue de 1,81 en el grupo VP y 0,96 para el FN.

Al contrastar cribados VP con FP se encontraron diferencias significativas respecto al grupo de edad, siendo las mujeres con casos VP las que presentaron una edad de más de 35 años superior (78,4%) respecto a las que tuvieron un resultado FP (70,2%). La TN media en el grupo FP fue de 2,10 mm (IC 95% 1,71 - 2,8) respecto a los VP 3,10 (IC 95% 2,30- 4,6).

Se encontraron diferencias entre los grupos de cromosopatías T 21 y T18 - T13. Para la T 21 o SD, la diferencia se describe en el marcador PAPP-A (más bajo en el grupo VP) y en la TN (mayor en el grupo VP). Para el resto de anomalías las diferencias se describen en el marcador b-HCG (menor en los casos VP) y la TN (mayor en el grupo VP). El nivel de significación para todas ellas fue < 0,001.

En lo que respecta a los casos FN, a pesar de las pocas investigaciones publicadas sobre ellos, otro estudio llevado a cabo en 2014⁷² trató de describir las características de las mujeres de este grupo. En el estudio describieron una media de edad inferior en mujeres de este grupo, un menor pliegue nucal medido en los fetos, un nivel mayor en los valores de PAPP-A y menor de la b-HCG en comparación con el grupo VP. En este mismo estudio se describió como

diferentes características maternas como son el peso, la condición de ser fumadora, la edad gestacional en la que se realiza el cribado, la forma y la etnia pueden influir en el resultado de los marcadores bioquímicos. En la población de la CAPV incluida en este estudio, no se encontraron diferencias en ninguna de las variables descritas que no fueran la edad, marcadores bioquímicos ni ecográficos o no fueron estadísticamente no significativas.

Según el artículo publicado por Schlaikjær Hartwig y colaboradores⁷¹, hasta la fecha no se había publicado la existencia o no de diferencias (para los grupos VP y FN) entre ser fumadora, el método de fertilidad o la étnica en los grupos. A pesar de ello se describe en la publicación que los parámetros tienen un efecto sobre los valores MoM bioquímicos. Los resultados que describimos mostraron diferencias no significativas, al contrario que lo encontrado en esta publicación. Quizás la explicación para estos resultados contrarios sea que esos factores (etnia, ser fumador, diabetes o embarazo previo con anomalía) se utilizan como factores correctores del cálculo de riesgo en el PCP.

En total fueron 38 los casos falsos negativos descritos en el periodo 2010 – 2014 en la CAPV, 28 de los cuales se detectaron prenatalmente (mediante la realización de otras pruebas o por marcadores ecográficos encontrados en el seguimiento habitual del embarazo, destacándose la ecografía morfológica de la 20 semana) a pesar de presentar riesgo negativo en el cribado. Los 10 casos restantes fueron diagnosticados de SD o T 21. Se compararon estos dos grupos (T 21 detectados y T 21 no detectados) no se evidencian grandes diferencias. La media de edad para el segundo grupo fue algo mayor (33,7 frente a 34,7). El valor de la β -HCG es muy similares ambos casos, no como la PAPP-A. Este último es más reducido en los T 21 detectados que en su opuesto. El resto de variables que se comparan no muestran grandes diferencias reseñables.

Las cromosomopatías T 18 y T 13 se detectaron en su totalidad de forma prenatal, antes de las 22 semanas de gestación. La sensibilidad aumenta hasta un 6 % más (situándose en un 95%) cuando se tiene en cuenta los diagnósticos prenatales realizados.

Los resultados obtenidos en este estudio confirmaron que las mujeres con resultados falsos negativos fueron significativamente más jóvenes ($35,5 \pm 4,5$) que las mujeres detectadas por el cribado ($37,7 \pm 4,4$) con una TN menor respecto a las que su resultado fue verdadero positivo ($1,77 [1,42 - 1,90]$ vs $3,42 [2,42 - 5,00]$). Los valores de los marcadores bioquímicos para estas anomalías mostraron grandes diferencias respecto a los casos VP. La b-HCG fue menor de 35, cuando en los cribados VP se describen cifras en torno a 88. Incluso los

FN para la T 21 muestran valores para este marcador muy superiores a los descritos en el S. de Edwards y S. de Patau. La PAPP-A se mantiene estable respecto a otras anomalías.

Con estos datos, no podemos obtener datos concluyentes sobre las características de las mujeres o cribados para cada situación. No se encontraron marcadores claramente indicativos de cribados en los casos FN.

A pesar de que la edad materna avanzada se correlaciona con mayor presencia de fetos afectados, algunas publicaciones sugieren que los diferentes parámetros de cribado no se correlacionan con la edad materna ⁷³. Un estudio de los Países Bajos ⁷⁴ concluyó que la exclusión de la edad materna en la evaluación del riesgo conlleva a una disminución significativa en la tasa de FP. De esta forma, detectaron más casos de SD en mujeres menores de 30 años aunque fue menor en mujeres mayores de 36 años. Estos autores añaden, que la introducción del método AR (parámetro de cálculo – describirlo-) simplificaría el asesoramiento antes y después de la prueba porque eliminaría el sesgo en las evaluaciones de mujeres de diferentes edades. Concluyen que el método cálculo de diferentes puntos de corte con el AR podría conducir a una mayor aceptación de la evaluación del primer trimestre, lo que redundaría en una política de cribado más eficaz.

La variable edad ha sido motivo de interés para diferentes investigadores. En 2012 se publicó en Finlandia un estudio sobre el papel que juega de edad en la población de mujeres menores de 35 años ⁷⁵, describiendo como la baja tasa de detección en el grupo más joven (menos de 35 años) se debió a dos razones. En primer lugar, la prevalencia del síndrome de Down fue mucho menor en las mujeres más jóvenes. En segundo lugar, el algoritmo utilizado en el programa de cálculo del riesgo hace hincapié en la edad materna, lo que conduce a una mayor tasa de falsos positivos en el grupo de edad más avanzada y, en consecuencia, a una mejor TD de Síndrome de Down en general.

Inicialmente, se planteó la idea de realizar una regresión logística binaria para conocer que variables recogidas en el programa podría ser prescindible en el cálculo del riesgo.

Como resultado, se obtuvo una sensibilidad del cribado muy baja. Se conocía de antemano la sensibilidad de los datos obtenidos con el aplicativo Ssdwlab 6, realizándose diferentes análisis, llegándose finalmente a la conclusión que el programa estadístico entendía que el registro de los datos referidos a la TN era incorrecto, pues los mismos datos se repetían

en gran parte de las solicitudes. Por ese motivo la variable TN quedaba excluida del cálculo del riesgo y, por ello, la sensibilidad se reducía.

Al realizar un análisis de los factores predictores de SD, para el análisis univariante, se realizó dando a la variable TN dos valores diferentes. En cualquiera de ellos, la OR que se obtuvo fue muy superior al del resto de variables. Es por ello que se debe de realizar una minuciosa medición de la misma con el fin de reducir la variabilidad. Los profesionales dedicados a esta ecografía deberían conocer que la eliminación de la TN del cribado combinado en el primer trimestre resultaría en un aumento de 5 veces en la tasa de falsos positivos para mantener las tasas de detección esperadas. Esto debería ser un incentivo para mantener la calidad en la medición de TN ⁷⁶.

En 2015, una publicación de la Revista *Prenatal Diagnosis* ⁷⁷ añade que una combinación de los marcadores ecográficos es eficiente y proporciona un rendimiento comparable como una prueba de detección combinada (cribado del primer trimestre). Concluyendo que es un método valioso, especialmente cuando el acceso al análisis bioquímico está restringido.

A la hora de realizar el análisis multivariante, en lo que respecta a las variables cualitativas, únicamente la variable edad mayor a 35 años resultó con un peso suficiente como para influir en el resultado del cribado. El resto de variables, entre las que estaban incluidas las modificadoras del riesgo, se eliminaron al hacer la prueba estadística. Todas las variables cuantitativas se resultaron significativas.

La TN en cualquiera de los cortes que se probaron influía de forma muy significativa en el resultado del cribado. El resultado obtenido encontró que las variables con más peso en el riesgo de tener un feto afecto de SD fueron la edad materna, superior a 35 años, y la TN (bien como variable continua o con valores entre 2 y 3,4).

Cabe destacar, que un 95,7% de las mediciones inferiores al punto de corte marcado no tuvo riesgo en el cribado para la anomalía T 21. Por otra parte, casi un 97% de las mediciones superiores a dicho valor tuvieron riesgo positivo en el resultado del cribado.

Al 22,5% de los fetos a los que se diagnosticó SD se les midió un pliegue nuchal mayor a 3,4 mm, al 9% de los fetos se le diagnosticó de S. Edwards y al 3% de los fetos con S. Patau. En el resto de mediciones realizadas en las que el punto de corte fue superior, no se confirmó el diagnóstico de dicha anomalía cromosómica. Si la única variable utilizada para el cálculo del riesgo fuera la TN, 145 casos de SD no hubieran sido detectados.

Los grupos de anomalías que presentaron una mayor proporción de TN > 3,4 mm fueron las cromosómicas T21, T18 y T13, las anomalías sexuales y las circulatorias. Para el resto de las malformaciones, solo en el 2% de los casos se registró una TN mayor a 3,4 mm. Añadir que en el apartado de Resultados una tabla muestra como en el 5% de las anomalías cardiacas el pliegue nuchal es mayor a 3,4 mm, cabe aclarar que en ese 5% de los casos estaría incluidas las 3 trisomías. El motivo es que a la hora de registrar las anomalías, en el caso de que un feto presente una anomalía cromosómica junto a una estructural, se realiza el registro de ambas anomalías (a pesar de conocer que las anomalías cardiacas son más frecuentes en fetos afectados de estas anomalías cromosómicas).

El cribado prenatal del primer trimestre está dirigido a la detección de las anomalías cromosómicas T 21, T 18, T13 y anomalías sexuales. De la misma forma, y a pesar de que su fin no sea la detección de otras malformaciones, se realiza un registro de todas ellas en el PCP para favorecer el correcto registro de todas las anomalías, dada la participación de la CAV en EUROCAT.

Es por ello que una vez todas las anomalías presentes en los fetos son cuantificadas y codificadas, prenatal o postnatalmente, se procede a relacionar su detección con el resultado obtenido en el cribado, con el fin de poder valorar la existencia de una relación entre los marcadores analizados y las anomalías que se presentan.

Algunas de las anomalías codificadas estuvieron presentes, principalmente, en cribados con resultado positivo. En este grupo se incluyen, por definición, las anomalías cromosómicas. A pesar de registrarse más anomalías en este grupo, al diferenciarlo con el grupo con resultado negativo en el cribado, se concluyó que la relación entre ellas no era significativa estadísticamente.

Las anomalías no cromosómicas más prevalentemente detectadas resultaron de cribados con riesgos negativos.

Las malformaciones más frecuentes para este periodo 2010-2013 fueron las circulatorias, seguido de las cromosómicas y urinarias.

De estas tres, sólo las anomalías cromosómicas fueron más prevalentes en el grupo con resultado positivo (relación estadísticamente significativa), el resto se detectó en mujeres cuyos resultados fueron negativos o no presentaban riesgo.

Por lo tanto, esta información invita a plantearse que los marcadores seleccionados para el cribado no detectan anomalías cromosómicas o estructurales, no relacionadas con alteraciones en el DNA.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

- El Programa de Cribado Prenatal (PCP) mostró una tasa de detección prenatal cercana al 90% lo que es acorde a la evidencia disponible.
- Al evaluar la evolución de los marcadores tanto bioquímicos como ecográficos en el periodo 2010-2013, no se encontraron diferencias significativas lo que parece corresponderse con la monitorización y estandarización del proceso y del programa. Es destacable que pérdidas fetales, secundario a la realización de la TI fue del 0,1%, inferior al del periodo pre-cribado (1%).
- Se encontraron diferencias significativas entre los casos que presentaron un cribado positivo y negativo y los casos verdaderos positivos y negativos en cuanto a la edad materna, siendo superior en los casos de cribado positivo y en los verdaderos positivos respecto a sus grupos de comparación. La media de la TN en el grupo FN fue de casi la mitad que la medida en el grupo VP. Los resultados fueron similares para las tres cromosopatías analizadas, estadísticamente significativos todos ellos. Se encontraron diferencias entre los marcadores bioquímicos, destacándose sin embargo que la PAPP-A no presentó diferencias entre los grupos de Verdaderos Positivos y Falsos Negativos en el SD, contrastando con lo encontrado en la bibliografía consultada.
- La TN resultó ser un factor independiente con mayor peso para predecir un feto afecto de SD junto con la edad materna. Dado que la TN es operador dependiente, es un parámetro que debe ser monitorizado de forma continua para mejorar el diagnóstico prenatal. Casi el 80% de los valores TN por encima de 3,4 mm no presentó anomalía cromosómica T 21. Únicamente al 22,5% de los fetos a los que se diagnosticó SD se les midió un pliegue nucal mayor a 3,4 mm.
- Si la única variable utilizada para el cálculo del riesgo fuera la TN, 145 casos de SD no hubieran sido detectados.
- En casos afectados de SD y no detectados por el cribado (FN), se detectaron prenatalmente el 60% de los casos por la ecografía del segundo trimestre, aumentando la tasa de detección prenatal al 95%. Las mujeres con resultados falsos negativos en los cribados en T 21 eran menores de 35 años por lo que no se hubieran detectado tampoco con la anterior estrategia de cribado (amniocentesis a partir de

- esa edad). La TN medida en los fetos FN de este grupo fue significativamente menor que en los VP.
- Los grupos de anomalías que presentaron una mayor proporción de TN > 3,4 mm fueron las cromosómicas T21, T18 y T13, las anomalías sexuales y las circulatorias. Para resto de las malformaciones, solo en el 2% de los casos se registró una TN mayor a 3,4 mm.
 - En los embarazos con diagnóstico de T 21 las anomalías más prevalentes registradas fueron las cardíacas, por el contrario las malformaciones más frecuentes que se registraron en los casos T 18 y T 13, fueron en su mayoría las del sistema nervioso, circulatorias, renales y sexuales.
 - Aparte de las cromosómicas, las malformaciones que se diagnosticaron con mayor frecuencia fueron las circulatoria y las del sistema urinario.
 - No se relacionó un resultado positivo del cribado con la detección de anomalías no cromosómicas, por lo que no parece relacionarse el cribado con una posible predicción de este tipo de malformaciones.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFIA

1. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenatal diagnosis*. 2011; 31(7-15).
2. Alfirevic E, Sundberg K, Bringham S. Amniocentesis y toma de muestra de vellosidades coriónicas para el diagnóstico prenatal. *Cochrane Plus Español*. 2003.
3. Khoshnood B, Greenlees R, Loane M and Dolk H. EUROCAT Program Management Committee and a EUROCAT working group. Paper 2: EUROCAT Public Health Indicators for congenital anomalies in Europe; 2011.
4. EUROCAT Group. Eurocat Web Site. [Online]. [Cited 2015 Junio 12. Available from: <http://www.eurocat-network.eu>.
5. Hunt PA, Hassold TJ. Human female meiosis: what makes a good egg go bad? *Trends in genetics*. 2008; 24; (2): (86-93).
6. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of maternal age specific live birth prevalence of Down's Syndrome. *Journal Medical Screening*. 2002; 9: (2-6).
7. H L. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assesment. *Human reproduction*. 2012; 19: (1548-1553).
8. Gebb P, Dar P. Should the first-trimester aneuploidy screen be maternal age adjusted? Screening by absolute risk versus risk adjusted to maternal age. *Prenatal diagnosis*. 2009; 29: (245-247).
9. NHS. NHS web Site. [Online]. [Cited 2015 Junio 16. Available from: <http://www.nhs.uk/Conditions/Downs-syndrome/Pages/Introduction.aspx>.
10. EUROCAT. Eurocat-network. [Online]. [Cited 2016. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
11. EUROCAT. Eurocat network. [Online]. [Cited 2015 Junio 15. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
12. Lopez de Argumedo M, Egües Olazábal N, Lapuente Troncoso J.N. Cribado prenatal del Síndrome de Down. Vitoria-Gasteiz: Gobierno Vasco, Departamento de Sanidad; 2007.
13. Down L. Observation on an ethnic classification of idiots; 1866.
14. Megarbane A, Ravel A, Mircher C, Sturtz F, Grattau Y, Rethoré MO, et al. The 50th anniversary of discovery trisomy 21: the past, present and future research and

- treatment of Down Syndrome. *Genetics in medicine*. 2009; 11(611-616).
15. NICE. Antenatal Care: routine care for the healthy pregnant woman. Londres: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK); 2008.
 16. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Rare diseases epidemiology. Advances in experimental medicine and biology. Advances in experimental medicine and biology*. 2010; 686(349-64).
 17. Anderman A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. , World Health Organization; 2008.
 18. Guillén M, Estrada MD, Iruretagoiena ML, Jorge Taboada J, López M. 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. , Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. Report No.: 2006/03.
 19. Bosch JR, Manning MA, Cherry AM. Further advances in neonatal genetic testing. *Neo reviews. American academy of pediatrics*. 2012;(13-20).
 20. Brock DJH, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 1972; 29: 197-9.
 21. Wald NJ, Brock DJH, Bonnar J. Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly by maternal serum alpha-fetoprotein measurements. *Lancet* 1974; 27: 765-7.
 22. Rius JS. Detección prenatal de las aneuploidias: Roche Diagnosis; 2010.
 23. Nicolaides KH, Azar GB, Snijders RJ, Gosden CM. Fetal nuchal edema: associated malformations and chromosomal defect in the first trimester. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 1992; 7; (2):(123-31).
 24. Martínez-Morillo E, García BP, Calvo FM, Álvarez FV.. Evaluation of population parameters and mathematical strategies for the calculation of prenatal risk for down syndrome in the first trimester of pregnancy. *Prenatal diagnosis*. 2012; 32(234-239).
 25. Fetal Medical Foundation. FMF. [Online]. [Cited 2015 Septiembre 16. Available from: <http://www.fetalmedicine.com/fmf/training-certification/certificates-of-competence/11-13-week-scan/nuchal/>.
 26. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia- SEGO. [Online]. [Cited 2015 Septiembre 16. Available from: www.sego.es/Content/doc/Documento de Consenso y Recomendaciones.doc.

27. Zhang J, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Canick JA.. Impact of smoking on maternal serum markers and prenatal screening in the first and second trimesters. *Prenatal diagnosis*. 2011; 31:(583-588).
28. Nicolaides KH. First- trimester screening for chromosomal abnormalities. *Seminars in perinatology*. 2005; 29:(190-194).
29. Cuckle H. Biochemical screening for Down's syndrome. *European journal of obstetrics and gynecologist reproduction biology*. 2000; 92:(97-101).
30. Canick JA, MacRae AR. Second trimester serum markers. *Seminars in perinatology*. 2005; 29:(203-208).
31. Gallo M. Resultados de estudios prospectivos de intervención con el test combinado. *Revista colombiana de salud libre*. 2007; 2(1):(26-33).
32. Benacerraf BR, Frigoletto FD, Laboda LA.. Sonographic diagnosis of Down Syndrome in the second trimester. *American Journal of obstetrics and gynecology*. 1985; 153(1): (49-52.).
33. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks of gestation using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein-A. *Ultrasound in obstetrics and gynecology*. 1999; 13:(231-237).
34. Wright DE, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in cribado for chromosomal defects. *Ultrasound in Obstetric and Gynecology*.. 2008; 31: (376-83).
35. Reynolds TM. Down's syndrome screening: a controversial test, with more controversy to come! *Journal of clinical pathology*. 2000; 53; (12):(893-898.).
36. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound obstetric and gynecology*. 2003; 21:(313-321).
37. 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. *Lancet*. 1998; 352: (343-346).
38. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005; 192;(4):(1005-21.).

39. Peisner D. Importance of minor markers on the second-trimester sonogram.. *Journal of Ultrasound Medicine*. 2010; 29; (9): (1383).
40. Robinson C, Van den Boom D, Bombard AT. Noninvasive prenatal detection of aneuploidy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2014; 57;(1): (210-25).
41. Norwitz ER, Levy B. Noninvasive prenatal testing: the future is now. *Reviews in obstetrics and gynecology*. 2013; 6; (2): (48-62).
42. Chetty S, Garabedian MJ, Norton ME. Uptake of noninvasive prenatal testing (NIPT) in women following positive aneuploidy screening. *Prenatal diagnosis*. 2013; 33(542-546).
43. Leighton JW, Valverde K, Bernhardt BA. The general public's understanding and perception of direct to consumer genetic test results. *Public health genomics*. 2012; 15(11-21).
44. Chandrasekharan S, Minear MA, Hung A, Allyse M. Noninvasive prenatal testing goes global. *Science translational medicine*. 2014; 6:(231-15).
45. 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 obstetric and gynecology*. 2015; 45; (3):249-66.
46. Dondorp W, Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, et al. European Society of human genetics: American Society of human Genetics. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *European journal of Human Genetics*. 2015 Noviembre; 23; (11): (1438-1450).
47. Bayón Yusta JC, Orruño Aguado E, Portillo Villares MI, Asua Batarrita J. Cribado prenatal para la detección del síndrome de Down mediante el análisis de ADN fetal en sangre materna.. *Vitoria gasteiz: Gobierno Vasco, Departamento de sanidad*; 2016.
48. American College of Obstetricians and gynecology. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. *Obstetrics and gynecology*. 2015; 126 (3)(e 31-37).
49. EUROCAT Group. European surveillance of congenital anomalies. Special report: prenatal screening policies in Europe. *Eurocat Central Registry*; 2004.

50. EUROCAT Group. European surveillance of congenital anomalies. Special report: prenatal screening policies in Europe. EUROCAT Central Registry, University of Ulste; 2010.
51. Alcaine MJ, Aulesa C, Barrenechea EM, Casals E, Gonzalez C, Martin M et al. Estado actual del cribado prenatal de cromosopatías en España: Resultados encuesta SEQC 2013. Rev Lab Clin. 2015
52. Rueda JR. Detección precoz del Síndrome de Down y otras cromosopatías mediante la técnica de cribado prenatal del primer trimestre. Departamento de Sanidad. Proyecto Comisionado 2002.
53. Dirección General Osakidetza. Diagnóstico Prenatal de SD y otras Cromosopatías a través de la prueba combinada del primer trimestre. InstrucciónNº 3/2010. Vitoria Gasteiz;, Departamento de salud; 2010.
54. Marijuan M. Guía práctica para la elaboración de documentos de información y consentimiento. Osakidetza- Servicio Vasco de Salud. Departamento de Sanidad; 1998.
55. Prenatal Screening Software - SBP (Software & Soft 2007). [Online]; 1995 [Cited 2012 Octubre 20. Available from: <http://www.sbpsoftware.com/SsdwLab-5.html>
56. Comas C, Echevarria M, Rodríguez MA, Rodríguez I, Sabrià J. Control de calidad en el cribado prenatal de aneuploidías. Diagnostico prenatal. 2012; 23; (1):(15-24).
57. Palomaki GE, Haddow JE. Maternal serum alpha-fetoprotein age and Down Syndrome Risk. Am J Obstetr Gynecol. 1987 Feb; 156(2):460-3.
58. Reynolds TM, Penny MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. Ann Clin Biochem. 1990 Sep;27 (Pt 5):452-8.
59. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia- SEGO. [Online]. [Cited 2013 Enero 15. Available from: <http://www.sego.es/>.
60. Fetal Medical Foundation. FMF. [Online]. [Cited 2013 Febrero 2. Available from: <http://www.fetalmedicine.com/>.
61. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. Ultrasound Obstetrics and Gynecology. 2001; 18:(9-17).

62. Tabor A, Alfirevic Z.. Update on procedure-related risk for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagnostic Therapy*. 2010; 27; (1):(1-7).
63. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villousampling: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*. 2007; 110:(687-694).
64. Iguaz F, Fernandez MA, Borque L. Valoración de una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y fluorescente (QF-PCR) para el diagnóstico rápido de aneuploidías. *Revista del laboratorio clínico*. 2009; 2; (4):(169-177).
65. Villardi de Montlaur, Desseauve D, Marechaud M, Pierre F. Assessment of patients' knowledge of first-trimester combined Down syndrome screening at the time of their first trimester ultrasonographic evaluation: Results of a prospective study about 201 women. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016 Jan; 45(1):62-70.
66. Jaques AM, Collins VR, Muggli E, Amor DJ, Francis I, Leslie J. et al. Uptake of prenatal diagnostic testing and the effectiveness of prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2010; 30: 522–530
67. Daljit S, Sahota W, Leung W, Chan William W, Elizabeth T, Lau T et al. Prospective assessment of the Hong Kong Hospital Authority universal Down syndrome screening programme. *Hong Kong Med J*. 2013;19: (101-8).
68. Padula F, Cignini P, Giannarelli D, Brizzi C, Coco C, D'Emidio L et al. Retrospective study evaluating the performance of a first-trimester combined screening for trisomy 21 in an Italian unselected population. *Journal of Prenatal Medicine* 2014; 8(3/4):50-56.
69. Jaques AM, JL Halliday, Francis I, Bonacquisto L, Forbes R ,Cronin A et al. Follow up and evaluation of the Victorian first-trimester combined screening programme for Down syndrome and trisomy 18. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2007; 114:812-818.
70. Lee FK, Chen LC, Cheong ML, Chou CY, Tsai Ms. First Trimester combined test for Down Syndrome screening in unselected pregnancies. A report of a 13-year experience. Elsevier. 2013. 523-526.
71. Alumà A, Alsina M, Casals E, Martínez E, Minchinela J, Mora F et al. False-Negative Results in Routine Combined First-Trimester Screening for Down Syndrome in Catalonia. *Fetal Medicine* 2014.
72. Schlaikjær Hartwig T, Sørensen S, Stener Jørgensen F. Are there characteristics of the

false-negative cases from the first trimester combined screening programme for Down syndrome? *Obstet Gynecol* 2014, 26:110–116.

73. Schmidt P, Pruggmayer M, Steinborn A. Are nuchal translucency, pregnancy associated plasma protein-A or free-beta-human chorionic gonadotrophin depending on maternal age? A multicenter study of 8116 pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276(3):259–62.
74. Engels MA, Twisk JW, Blankenstein MA, Van Vugt JM. Age independent first trimester screening for Down syndrome: improvement in test performance. *Prenatal Diagnosis* 2013, 33, 884–888.
75. Peuhkurinen S, Laitinen P, Ryyanen M, Marttala J. First trimester Down syndrome screening is less effective and the number of invasive procedures is increased in women younger than 35 years. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 19 (2013) 324–3263.
76. Spaggiari E, Czerkiewicz I, Sault C, Dreux S, Galland A, Salomon LJ et al. Impact of Including or Removing Nuchal Translucency Measurement on the Detection and False-Positive Rates of First-Trimester Down Syndrome Screening. *Fetal Diagn Ther.* 2016; 40(3):214-218.
77. Wiechec M, Knafel A, Nocun A, Matyszkiewicz A, Juszcak M, Wiercinska E et al. How Effective Is First-Trimester Screening for Trisomy 21 Based on Ultrasound Only? *Prenat Diagn.* 2015

10. ANEXOS

10. ANEXOS

ANEXO I: Listado de malformaciones congénitas, deformaciones y aberraciones cromosómicas

(Q00) Anencefalia y malformaciones congénitas similares

(Q00.0) Anencefalia

(Q00.1) Craneorraquisquisis

(Q00.2) Iniencefalia

(Q01) Encefalocele

(Q01.0) Encefalocele frontal

(Q01.1) Encefalocele nasofrontal

(Q01.2) Encefalocele occipital

(Q01.8) Encefalocele de otros sitios

(Q01.9) Encefalocele, no especificado

(Q02) Microcefalia

(Q03) Hidrocéfalo congénito

(Q03.0) Malformaciones del acueducto de Silvio

(Q03.1) Atresia de los agujeros de Magendie y de Luschka

(Q03.8) Otros hidrocefalos congénitos

(Q03.9) Hidrocefalo congénito, no especificado

(Q04) Otras malformaciones congénitas del encéfalo

(Q04.0) Malformaciones congénitas del cuerpo calloso

(Q04.1) Arrinencefalia

(Q04.2) Holoprosencefalia

(Q04.3) Otras anomalías hipoplásicas del encéfalo

(Q04.4) Displasia opticoseptal

(Q04.5) Megalencefalia

(Q04.6) Quistes cerebrales congénitos

(Q04.8) Otras malformaciones congénitas del encéfalo, especificadas

(Q04.9) Malformación congénita del encéfalo, no especificada

(Q05) Espina bífida

(Q05.0) Espina bífida cervical con hidrocefalo

(Q05.1) Espina bífida torácica con hidrocefalo

(Q05.2) Espina bífida lumbar con hidrocefalo

(Q05.3) Espina bífida sacra con hidrocefalo

(Q05.4) Espina bífida con hidrocefalo, sin otra especificación

(Q05.5) Espina bífida cervical sin hidrocefalo Q05.6 Espina bífida torácica sin hidrocefalo

(Q05.7) Espina bífida lumbar sin hidrocefalo Q05.8 Espina bífida sacra sin hidrocefalo

(Q05.9) Espina bífida, no especificada

(Q06) Otras malformaciones congénitas de la médula espinal

(Q06.0) Amielia

(Q06.1) Hipoplasia y displasia de la médula espinal

(Q06.2) Diastematomielia

(Q06.3) Otras anomalías congénitas de la cola de caballo

(Q06.4) Hidromielia

(Q06.8) Otras malformaciones congénitas especificadas de la médula espinal

(Q06.9) Malformación congénita de la médula espinal, no especificada

(Q07) Otras malformaciones congénitas del sistema nervioso

(Q07.0) Síndrome de Arnold-Chiari

(Q07.8) Otras malformaciones congénitas del sistema nervioso, especificadas

(Q07.9) Malformación congénita del sistema nervioso, no especificada

(Q10-Q18) Enfermedades congénitas de los ojos, cara y cuello)

(Q10) Malformaciones congénitas de los párpados, del aparato lagrimal y de la órbita

(Q10.0) Blefaroptosis congénita

(Q10.1) Ectropión congénito

(Q10.2) Entropión congénito

(Q10.3) Otras malformaciones congénitas de los párpados

(Q10.4) Ausencia y agenesia del aparato lagrimal

(Q10.5) Estenosis y estrechez congénitas del conducto lagrimal

(Q10.6) Otras malformaciones congénitas del aparato lagrimal

(Q10.7) Malformación congénita de la órbita

(Q11) Anoftalmía, microftalmía y macroftalmía

(Q11.0) Globo ocular quístico

(Q11.1) Otras anoftalmías

(Q11.2) Microftalmía

(Q11.3) Macroftalmía

(Q12) Malformaciones congénitas del cristalino

(Q12.0) Catarata congénita

(Q12.1) Desplazamiento congénito del cristalino

(Q12.2) Coloboma del cristalino

(Q12.3) Afaquia congénita

(Q12.4) Esferofaquia

(Q12.8) Otras malformaciones congénitas del cristalino

(Q12.9) Malformación congénita del cristalino, no especificada

(Q13) Malformaciones congénitas del segmento anterior del ojo

(Q13.0) Coloboma del iris

(Q13.1) Ausencia del iris

(Q13.2) Otras malformaciones congénitas del iris

(Q13.3) Opacidad corneal congénita

(Q13.4) Otras malformaciones congénitas de la córnea

(Q13.5) Esclerótica azul

(Q13.8) Otras malformaciones congénitas del segmento anterior del ojo

(Q13.9) Malformación congénita del segmento anterior del ojo, no especificada

(Q14) Malformaciones congénitas del segmento posterior del ojo

(Q14.0) Malformación congénita del humor vítreo

(Q14.1) Malformación congénita de la retina

(Q14.2) Malformación congénita del disco óptico

(Q14.3) Malformación congénita de la coroides

(Q14.8) Otras malformaciones congénitas del segmento posterior del ojo

(Q14.9) Malformación congénita del segmento posterior del ojo, no especificada

(Q15) Otras malformaciones congénitas del ojo

(Q15.0) Glaucoma congénito

(Q15.8) Otras malformaciones congénitas del ojo, especificadas

(Q15.9) Malformaciones congénitas del ojo, no especificadas

(Q16) Malformaciones congénitas del oído que causan alteración de la audición

(Q16.0) Ausencia congénita del pabellón (de la oreja)

(Q16.1) Ausencia congénita, atresia o estrechez del conducto auditivo (externo)

(Q16.2) Ausencia de la trompa de Eustaquio

(Q16.3) Malformación congénita de los huesecillos del oído

(Q16.4) Otras malformaciones congénitas del oído medio

(Q16.5) Malformación congénita del oído interno

(Q16.9) Malformación congénita del oído que causa alteración de la audición, sin otra especificación

(Q17) Otras malformaciones congénitas del oído

(Q17.0) Otras malformaciones congénitas del oído

(Q17.0) Oreja supernumeraria

(Q17.1) Macrotia

(Q17.2) Microtia

(Q17.3) Otras deformidades del pabellón auricular

(Q17.4) Anomalía de la posición de la oreja

(Q17.5) Oreja prominente

(Q17.8) Otras malformaciones congénitas del oído, especificadas

(Q17.9) Malformación congénita del oído, no especificada

(Q18) Otras malformaciones congénitas de la cara y del cuello

(Q18.0) Seno, fístula o quiste de la hendidura branquial

(Q18.1) Seno y quiste preauricular

(Q18.2) Otras malformaciones de las hendiduras branquiales

(Q18.3) Pterigión del cuello

(Q18.4) Macrostomía

(Q18.5) Microstomía

(Q18.6) Macroqueilia

(Q18.7) Microqueilia

(Q18.8) Otras malformaciones congénitas especificadas de cara y cuello

(Q18.9) Malformación congénita de la cara y del cuello, no especificada

(Q20-Q28) Enfermedades congénitas del sistema circulatorio

(Q20) Malformaciones congénitas de las cámaras cardíacas y sus conexiones

(Q20.0) Tronco arterioso común

(Q20.1) Transposición de los grandes vasos en ventrículo derecho

(Q20.2) Transposición de los grandes vasos en ventrículo izquierdo

(Q20.3) Discordancia de la conexión ventriculoarterial

Transposición de los grandes vasos

(Q20.4) Ventrículo con doble entrada

(Q20.5) Discordancia de la conexión auriculoventricular

(Q20.6) Isomerismo de los apéndices auriculares

(Q20.8) Otras malformaciones congénitas de las cámaras cardíacas y sus conexiones

(Q20.9) Malformación congénita de las cámaras cardíacas y sus conexiones, no especificada

(Q21) Malformaciones congénitas de los tabiques cardíacos

(Q21.0) Defecto del tabique ventricular

(Q21.1) Defecto del tabique auricular

(Q21.2) Defecto del tabique auriculoventricular

(Q21.3) Tetralogía de Fallot

(Q21.4) Defecto del tabique aortopulmonar

(Q21.8) Otras malformaciones congénitas de los tabiques cardíacos

(Q21.9) Malformación congénita del tabique cardíaco, no especificada

(Q22) Malformaciones congénitas de las válvulas pulmonar y tricúspide

(Q22.0) Atresia de la válvula pulmonar

(Q22.1) Estenosis congénita de la válvula pulmonar

(Q22.2) Insuficiencia congénita de la válvula pulmonar

(Q22.3) Otras malformaciones congénitas de la válvula pulmonar

(Q22.4) Estenosis congénita de la válvula tricúspide

Atresia tricuspídea

(Q22.5) Anomalía de Ebstein

(Q22.6) Síndrome de hipoplasia del corazón derecho

(Q22.8) Otras malformaciones congénitas de la válvula tricúspide

(Q22.9) Malformación congénita de la válvula tricúspide, no especificada

(Q23) Malformaciones congénitas de las válvulas aórtica y mitral

(Q23.0) Estenosis congénita de la válvula aórtica

(Q23.1) Insuficiencia congénita de la válvula aórtica

(Q23.2) Estenosis mitral congénita

(Q23.3) Insuficiencia mitral congénita

(Q23.4) Síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo

(Q23.8) Otras malformaciones congénitas de las válvulas aórtica y mitral

(Q23.9) Malformación congénita de las válvulas aórtica y mitral, no especificada

(Q24) Otras malformaciones congénitas del corazón

(Q24.0) Dextrocardia

(Q24.1) Levocardia

(Q24.2) Corazón triauricular

(Q24.3) Estenosis del infundíbulo pulmonar

(Q24.4) Estenosis subaórtica congénita

(Q24.5) Malformación de los vasos coronarios

(Q24.6) Bloqueo cardíaco congénito

(Q24.8) Otras malformaciones congénitas del corazón, especificadas

(Q24.9) Malformación congénita del corazón, no especificada

(Q25) Malformaciones congénitas de las grandes arterias

(Q25.0) Conducto arterioso permeable

(Q25.1) Coartación de la aorta

(Q25.2) Atresia de la aorta

(Q25.3) Estenosis de la aorta

(Q25.4) Otras malformaciones congénitas de la aorta

(Q25.5) Atresia de la arteria pulmonar

(Q25.6) Estenosis de la arteria pulmonar

(Q25.7) Otras malformaciones congénitas de la arteria pulmonar

(Q25.8) Otras malformaciones congénitas de las grandes arterias

(Q25.9) Malformación congénita de las grandes arterias, no especificada

(Q26) Malformaciones congénitas de las grandes venas

(Q26.0) Estenosis congénita de la vena cava

(Q26.1) Persistencia de la vena cava superior izquierda

(Q26.2) Conexión anómala total de las venas pulmonares

(Q26.3) Conexión anómala parcial de las venas pulmonares

(Q26.4) Conexión anómala de las venas pulmonares, sin otra especificación

(Q26.5) Conexión anómala de la vena porta

(Q26.6) Fístula arteria hepática-vena porta

(Q26.8) Otras malformaciones congénitas de las grandes venas

(Q26.9) Malformación congénita de las grandes venas, no especificada

(Q27) Otras malformaciones congénitas del sistema vascular periférico

(Q27.0) Ausencia e hipoplasia congénita de la arteria umbilical

(Q27.1) Estenosis congénita de la arteria renal

(Q27.2) Otras malformaciones congénitas de la arteria renal

(Q27.3) Malformación arteriovenosa periférica

(Q27.4) Flebectasia congénita

(Q27.8) Otras malformaciones congénitas del sistema vascular periférico, especificadas

(Q27.9) Malformación congénita del sistema vascular periférico, no especificada

(Q28) Otras malformaciones congénitas del sistema circulatorio

(Q28.0) Malformación arteriovenosa de los vasos precerebrales

(Q28.1) Otras malformaciones de los vasos precerebrales

(Q28.2) Malformación arteriovenosa de los vasos cerebrales

(Q28.3) Otras malformaciones de los vasos cerebrales

(Q28.8) Otras malformaciones congénitas del sistema circulatorio, especificadas

(Q28.9) Malformación congénita del sistema circulatorio, no especificada

(Q30-Q34) Enfermedades congénitas del aparato respiratorio

(Q30) Malformaciones congénitas de la nariz

(Q30.0) Atresia de las coanas

(Q30.1) Agenesia o hipoplasia de la nariz

(Q30.2) Hendidura, fisura o muesca de la nariz

(Q30.3) Perforación congénita del tabique nasal

(Q30.8) Otras malformaciones congénitas de la nariz

(Q30.9) Malformación congénita de la nariz, no especificada

(Q31) Malformaciones congénitas de la laringe

(Q31.0) Pterigi3n de la laringe

(Q31.1) Estenosis subgl3tica cong3nita

(Q31.2) Hipoplasia lar3ngea

(Q31.3) Laringocele

(Q31.4) Estridor lar3ngeo cong3nito

(Q31.8) Otras malformaciones cong3nitas de la laringe

(Q31.9) Malformaci3n cong3nita de la laringe, no especificada

(Q32) Malformaciones cong3nitas de la tr3quea y de los bronquios

(Q32.0) Traqueomalacia cong3nita

(Q32.1) Otras malformaciones cong3nitas de la tr3quea

(Q32.2) Broncomalacia cong3nita

(Q32.3) Estenosis cong3nita de los bronquios

(Q32.4) Otras malformaciones cong3nitas de los bronquios

(Q33) Malformaciones cong3nitas del pulm3n

(Q33.0) Quiste pulmonar cong3nito

(Q33.1) L3bulo pulmonar supernumerario

(Q33.2) Secuestro del pulm3n

(Q33.3) Agenesia del pulm3n

(Q33.4) Bronquiectasia congénita

(Q33.5) Tejido ectópico en el pulmón

(Q33.6) Hipoplasia y displasia pulmonar

(Q33.8) Otras malformaciones congénitas del pulmón

(Q33.9) Malformación congénita del pulmón, no especificada

(Q34) Otras malformaciones congénitas del sistema respiratorio

(Q34.0) Anomalía de la pleura

(Q34.1) Quiste congénito del mediastino

(Q34.8) Otras malformaciones congénitas especificadas del sistema respiratorio

(Q34.9) Malformación congénita del sistema respiratorio, no especificada

(Q35-Q38) Malformaciones de labios, boca y paladar

(Q35) Fisura del paladar

(Q35.0) Fisura del paladar duro, bilateral

(Q35.1) Fisura del paladar duro, unilateral

(Q35.2) Fisura del paladar blando, bilateral

(Q35.3) Fisura del paladar blando, unilateral

(Q35.4) Fisura del paladar duro y del paladar blando, bilateral

(Q35.5) Fisura del paladar duro y del paladar blando, unilateral

(Q35.6) Fisura del paladar, línea media

(Q35.7) Fisura de la úvula

(Q35.8) Fisura del paladar bilateral, sin otra especificación

(Q35.9) Fisura del paladar unilateral, sin otra especificación

(Q36) Labio leporino

(Q36.0) Labio leporino, bilateral

(Q36.1) Labio leporino, línea media

(Q36.9) Labio leporino, unilateral

(Q37) Fisura del paladar con labio leporino

(Q37.0) Fisura del paladar duro con labio leporino, bilateral

(Q37.1) Fisura del paladar duro con labio leporino, unilateral

(Q37.2) Fisura del paladar blando con labio leporino, bilateral

(Q37.3) Fisura del paladar blando con labio leporino, unilateral

(Q37.4) Fisura del paladar duro y del paladar blando con labio leporino, bilateral

(Q37.5) Fisura del paladar duro y del paladar blando con labio leporino, unilateral

(Q37.8) Fisura del paladar con labio leporino bilateral, sin otra especificación

(Q37.9) Fisura del paladar con labio leporino unilateral, sin otra especificación

(Q38) Otras malformaciones congénitas de la lengua, de la boca y de la faringe

(Q38.0) Malformaciones congénitas de los labios, no clasificadas en otra parte

(Q38.1) Anquiloglosia

(Q38.2) Macroglosia

(Q38.3) Otras malformaciones congénitas de la lengua

(Q38.4) Malformaciones congénitas de las glándulas y de los conductos salivales

(Q38.5) Malformaciones congénitas del paladar, no clasificadas en otra parte

(Q38.6) Otras malformaciones congénitas de la boca

(Q38.7) Divertículo faríngeo

(Q38.8) Otras malformaciones congénitas de la faringe

(Q39-Q45) Otras malformaciones del tracto digestivo

(Q39) Malformaciones congénitas del esófago

(Q39.0) Atresia del esófago sin mención de fístula

(Q39.1) Atresia del esófago con fístula traqueoesofágica

(Q39.2) Fístula traqueoesofágica congénita sin mención de atresia

(Q39.3) Estrechez o estenosis congénita del esófago

(Q39.4) Pterigión del esófago

(Q39.5) Dilatación congénita del esófago

(Q39.6) Divertículo del esófago

(Q39.8) Otras malformaciones congénitas del esófago

(Q39.9) Malformación congénita del esófago, no especificada

(Q40) Otras malformaciones congénitas de la parte superior del tubo digestivo

(Q40.0) Estenosis hipertrófica congénita del píloro

(Q40.1) Hernia hiatal congénita

(Q40.2) Otras malformaciones congénitas del estómago, especificadas

(Q40.3) Malformación congénita del estómago, no especificada

(Q40.8) Otras malformaciones congénitas de la parte superior del tubo digestivo

(Q40.9) Malformación congénita de la parte superior del tubo digestivo, no especificada

(Q41) Ausencia, atresia y estenosis congénita del intestino delgado

(Q41.0) Ausencia, atresia y estenosis congénita del duodeno

(Q41.1) Ausencia, atresia y estenosis congénita del yeyuno

(Q41.2) Ausencia, atresia y estenosis congénita del íleon

(Q41.8) Ausencia, atresia y estenosis congénita de otras partes especificadas del intestino delgado

(Q41.9) Ausencia, atresia y estenosis congénita del intestino delgado, parte no especificada

(Q42) Ausencia, atresia y estenosis congénita del intestino grueso

(Q42.0) Ausencia, atresia y estenosis congénita del recto, con fístula

(Q42.1) Ausencia, atresia y estenosis congénita del recto, sin fístula

(Q42.2) Ausencia, atresia y estenosis congénita del ano, con fístula

(Q42.3) Ausencia, atresia y estenosis congénita del ano, sin fístula

(Q42.8) Ausencia, atresia y estenosis congénita de otras partes del intestino grueso

(Q42.9) Ausencia, atresia y estenosis congénita del intestino grueso, parte no especificada

(Q43) Otras malformaciones congénitas del intestino

(Q43.0) Divertículo de Meckel

(Q43.1) Enfermedad de Hirschsprung

(Q43.2) Otros trastornos funcionales congénitos del colon

(Q43.3) Malformaciones congénitas de la fijación del intestino

(Q43.4) Duplicación del intestino

(Q43.5) Ano ectópico

(Q43.6) Fístula congénita del recto y del ano

(Q43.7) Persistencia de la cloaca

(Q43.8) Otras malformaciones congénitas del intestino, especificadas

(Q43.9) Malformación congénita del intestino, no especificada

(Q44) Malformaciones congénitas de la vesícula biliar, de los conductos biliares y del hígado

(Q44.0) Agenesia, aplasia e hipoplasia de la vesícula biliar

(Q44.1) Otras malformaciones congénitas de la vesícula biliar

(Q44.2) Atresia de los conductos biliares

(Q44.3) Estrechez y estenosis congénita de los conductos biliares

(Q44.4) Quiste del colédoco

(Q44.5) Otras malformaciones congénitas de los conductos biliares

(Q44.6) Enfermedad quística del hígado

(Q44.7) Otras malformaciones congénitas del hígado

(Q45) Otras malformaciones congénitas del sistema digestivo

(Q45.0) Agenesia, aplasia e hipoplasia del páncreas

(Q45.1) Páncreas anular

(Q45.2) Quiste congénito del páncreas

(Q45.3) Otras malformaciones congénitas del páncreas y del conducto pancreático

(Q45.8) Otras malformaciones congénitas del sistema digestivo, especificadas

(Q45.9) Malformación congénita del sistema digestivo, no especificad

(Q50-Q56) Malformaciones de los órganos genitales

(Q50) Malformaciones congénitas de los ovarios, de las trompas de Falopio y de los ligamentos anchos

(Q50.0) Ausencia congénita de ovario

(Q50.1) Quiste en desarrollo del ovario

(Q50.2) Torsión congénita del ovario

(Q50.3) Otras malformaciones congénitas de los ovarios

(Q50.4) Quiste embrionario de la trompa de Falopio

(Q50.5) Quiste embrionario del ligamento ancho

(Q50.6) Otras malformaciones congénitas de la trompa de Falopio y del ligamento ancho

(Q51) Malformaciones congénitas del útero y del cuello uterino

(Q51.0) Agenesia y aplasia del útero

(Q51.1) Duplicación del útero con duplicación del cuello uterino y de la vagina

(Q51.2) Otra duplicación del útero

(Q51.3) Útero bicorne

(Q51.4) Útero unicornes

(Q51.5) Agenesia y aplasia del cuello uterino

(Q51.6) Quiste embrionario del cuello uterino

(Q51.7) Fístula congénita entre el útero y el tracto digestivo y urinario

(Q51.8) Otras malformaciones congénitas del útero y del cuello uterino

(Q51.9) Malformación congénita del útero y del cuello uterino, no especificada

(Q52) Otras malformaciones congénitas de los órganos genitales femeninos

(Q52.0) Ausencia congénita de la vagina

(Q52.1) Duplicación de la vagina

(Q52.2) Fístula rectovaginal congénita

(Q52.3) Himen imperforado

(Q52.4) Otras malformaciones congénitas de la vagina

(Q52.5) Fusión de labios de la vulva

(Q52.6) Malformación congénita del clítoris

(Q52.7) Otras malformaciones congénitas de la vulva

(Q52.8) Otras malformaciones congénitas de los órganos genitales femeninos, especificadas

(Q52.9) Malformación congénita de los genitales femeninos, no especificada

(Q53) Testículo no descendido

(Q53.0) Ectopia testicular

(Q53.1) Testículo no descendido, unilateral

(Q53.2) Testículo no descendido, bilateral

(Q53.9) Testículo no descendido, sin otra especificación

(Q54) Hipospadias

(Q54.0) Hipospadias del glande

(Q54.1) Hipospadias peneana

(Q54.2) Hipospadias penoscrotal

(Q54.3) Hipospadias perineal

(Q54.4) Encordamiento congénito del pene

(Q54.8) Otras hipospadias

(Q54.9) Hipospadias, no especificada

(Q55) Otras malformaciones congénitas de los órganos genitales masculinos

(Q55.0) Ausencia y aplasia del testículo

(Q55.1) Hipoplasia del testículo y del escroto

(Q55.2) Otras malformaciones congénitas de los testículos y del escroto

(Q55.3) Atresia del conducto deferente

(Q55.4) Otras malformaciones congénitas de los conductos deferentes, del epidídimo, de las vesículas seminales y de la próstata

(Q55.5) Aplasia y ausencia congénita del pene

(Q55.6) Otras malformaciones congénitas del pene

(Q55.8) Otras malformaciones congénitas de los órganos genitales masculinos, especificadas

(Q55.9) Malformación congénita de los órganos genitales masculinos, no especificada

(Q56) Sexo indeterminado y pseudohermafroditismo

(Q56.0) Hermafroditismo, no clasificado en otra parte

(Q56.1) Pseudohermafroditismo masculino, no clasificado en otra parte

(Q56.2) Pseudohermafroditismo femenino, no clasificado en otra parte

(Q56.3) Pseudohermafroditismo, no especificado

(Q56.4) Sexo indeterminado, sin otra especificación

(Q60-Q64) Malformaciones de los órganos urinarios

(Q60) Agenesia renal y otras malformaciones hipoplásicas del riñón

(Q60.0) Agenesia renal, unilateral

(Q60.1) Agenesia renal, bilateral

(Q60.2) Agenesia renal, sin otra especificación

(Q60.3) Hipoplasia renal, unilateral

(Q60.4) Hipoplasia renal, bilateral

(Q60.5) Hipoplasia renal, no especificada

(Q60.6) Síndrome de Potter

(Q61) Enfermedad quística del riñón

(Q61.0) Quiste renal solitario congénito

(Q61.1) Riñón poliquístico, tipo infantil

(Q61.2) Riñón poliquístico, tipo adulto

(Q61.3) Riñón poliquístico, tipo no especificado

(Q61.4) Displasia renal

(Q61.5) Riñón quístico medular

(Q61.8) Otras enfermedades renales quísticas

(Q61.9) Enfermedad quística del riñón, no especificada

(Q62) Defectos obstructivos congénitos de la pelvis renal y malformaciones congénitas del uréter

(Q62.0) Hidronefrosis congénita

(Q62.1) Atresia y estenosis del uréter

(Q62.2) Megalouréter congénito

(Q62.3) Otros defectos obstructivos de la pelvis renal y del uréter

(Q62.4) Agenesia del uréter

(Q62.5) Duplicación del uréter

(Q62.6) Mala posición del uréter

(Q62.7) Reflujo vésico-urétero-renal congénito

(Q62.8) Otras malformaciones congénitas del uréter

(Q63) Otras malformaciones congénitas del riñón

(Q63.0) Riñón supernumerario

(Q63.1) Riñón lobulado, fusionado y en herradura

(Q63.2) Riñón ectópico

(Q63.3) Hiperplasia renal y riñón gigante

(Q63.8) Otras malformaciones congénitas del riñón, especificadas

(Q63.9) Malformación congénita del riñón, no especificada

(Q64) Otras malformaciones congénitas del sistema urinario

(Q64.0) Epispadias

(Q64.1) Extrofia de la vejiga urinaria

(Q64.2) Válvulas uretrales posteriores congénitas

(Q64.3) Otras atresias y estenosis de la uretra y del cuello de la vejiga

(Q64.4) Malformación del uraco

(Q64.5) Ausencia congénita de la vejiga y de la uretra

(Q64.6) Divertículo congénito de la vejiga

(Q64.7) Otras malformaciones congénitas de la vejiga y de la uretra

(Q64.8) Otras malformaciones congénitas del aparato urinario, especificadas

(Q64.9) Malformación congénita del aparato urinario, no especificada

(Q65-Q79) Malformaciones y deformidades congénitas del sistema osteomuscular

(Q65) Deformidades congénitas de la cadera

(Q65.0) Luxación congénita de la cadera, unilateral

(Q65.1) Luxación congénita de la cadera, bilateral

(Q65.2) Luxación congénita de la cadera, no especificada

(Q65.3) Subluxación congénita de la cadera, unilateral

(Q65.4) Subluxación congénita de la cadera, bilateral

(Q65.5) Subluxación congénita de la cadera, no especificada

(Q65.6) Cadera inestable

(Q65.8) Otras deformidades congénitas de la cadera

(Q65.9) Deformidad congénita de la cadera, no especificada

(Q66) Deformidades congénitas de los pies

(Q66.0) Talipes equinovarus

(Q66.1) Talipes calcaneovarus

(Q66.2) Metatarsus varus

(Q66.3) Otras deformidades varus congénitas de los pies

(Q66.4) Talipes calcaneovalgus

(Q66.5) Pie plano congénito

(Q66.6) Otras deformidades valgus congénitas de los pies

(Q66.7) Pie cavus

(Q66.8) Otras deformidades congénitas de los pies

(Q66.9) Deformidad congénita de los pies, no especificada

(Q67) Deformidades osteomusculares congénitas de la cabeza, de la cara, de la columna vertebral y del tórax

(Q67.0) Asimetría facial

(Q67.1) Facies comprimida

(Q67.2) Dolicocefalia

(Q67.3) Plagiocefalia

(Q67.4) Otras deformidades congénitas del cráneo, de la cara y de la mandíbula

(Q67.5) Deformidad congénita de la columna vertebral

(Q67.6) Tórax excavado

(Q67.7) Tórax en quilla

(Q67.8) Otras deformidades congénitas del tórax

(Q68) Otras deformidades osteomusculares congénitas

(Q68.0) Deformidad congénita del músculo esternocleidomastoideo

(Q68.1) Deformidad congénita de la mano

(Q68.2) Deformidad congénita de la rodilla

(Q68.3) Curvatura congénita del fémur

(Q68.4) Curvatura congénita de la tibia y del peroné

(Q68.5) Curvatura congénita de hueso(s) largo(s) del miembro inferior, sin otra especificación

(Q68.8) Otras deformidades congénitas osteomusculares, especificadas

(Q69) Polidactilia

(Q69.0) Dedo(s) supernumerario(s) de la mano

(Q69.1) Pulgar(es) supernumerario(s)

(Q69.2) Dedo(s) supernumerario(s) del pie

(Q69.9) Polidactilia, no especificada

(Q70) Sindactilia

(Q70.0) Fusión de los dedos de la mano

(Q70.1) Membrana interdigital de la mano

(Q70.2) Fusión de los dedos del pie

(Q70.3) Membrana interdigital del pie

(Q70.4) Polisindactilia

(Q70.9) Sindactilia, no especificada

(Q71) Defectos por reducción del miembro superior

(Q71.1) Ausencia congénita completa del (de los) miembro(s) superior(es)

(Q71.2) Ausencia congénita del brazo y del antebrazo con presencia de la mano

(Q71.3) Ausencia congénita del antebrazo y de la mano

(Q71.4) Ausencia congénita de la mano y el (los) dedo(s)

(Q71.5) Defecto por reducción longitudinal del radio

(Q71.6) Defecto por reducción longitudinal del cúbito

(Q71.7) Mano en pinza de langosta

(Q71.8) Otros defectos por reducción del (de los) miembro(s) superior(es)

(Q71.9) Defecto por reducción del miembro superior, no especificado

(Q72) Defectos por reducción del miembro inferior

(Q72.0) Ausencia congénita completa del (de los) miembro(s) inferior(es)

(Q72.1) Ausencia congénita del muslo y de la pierna con presencia del pie

(Q72.2) Ausencia congénita de la pierna y del pie

(Q72.3) Ausencia congénita del pie y dedo(s) del pie

(Q72.4) Defecto por reducción longitudinal del fémur

(Q72.5) Defecto por reducción longitudinal de la tibia

(Q72.6) Defecto por reducción longitudinal del peroné

(Q72.7) Pie hendido

(Q72.8) Otros defectos por reducción del (de los) miembro(s) inferior(es)

(Q72.9) Defecto por reducción del miembro inferior, no especificado

(Q73) Defectos por reducción de miembro no especificado

(Q73.0) Ausencia completa de miembro(s) no especificado(s)

(Q73.1) Focomelia, miembro(s) no especificado(s)

(Q73.8) Otros defectos por reducción de miembro(s) no especificado (s)

(Q74) Otras anomalías congénitas del (de los) miembro(s)

(Q74.0) Otras malformaciones congénitas del (de los) miembro(s) superior(es), incluida la cintura escapular

(Q74.1) Malformación congénita de la rodilla

(Q74.2) Otras malformaciones congénitas del (de los) miembro(s) inferior(es), incluida la cintura pelviana

(Q74.3) Artrogriposis múltiple congénita

(Q74.8) Otras malformaciones congénitas especificadas del (de los) miembro(s)

(Q74.9) Malformación congénita de miembro(s), no especificada

(Q75) Otras malformaciones congénitas de los huesos del cráneo y de la cara

(Q75.0) Craneosinostosis

(Q75.1) Disostosis craneofacial

(Q75.2) Hipertelorismo

(Q75.3) Macrocefalia

(Q75.4) Disostosis maxilofacial

(Q75.5) Disostosis oculomaxilar

(Q75.8) Otras malformaciones congénitas especificadas de los huesos del cráneo y de la cara

(Q75.9) Malformación congénita no especificada de los huesos del cráneo y de la cara

(Q76) Malformaciones congénitas de la columna vertebral y tórax óseo

(Q76.0) Espina bífida oculta

(Q76.1) Síndrome de Klippel-Feil

(Q76.2) Espondilolistesis congénita

(Q76.3) Escoliosis congénita debida a malformación congénita ósea

(Q76.4) Otra malformación congénita de la columna vertebral, no asociada con escoliosis

(Q76.5) Costilla cervical

(Q76.6) Otras malformaciones congénitas de las costillas

(Q76.7) Malformación congénita del esternón

(Q76.8) Otras malformaciones congénitas del tórax óseo

(Q76.9) Malformación congénita del tórax óseo, no especificada

(Q77) Osteocondrodisplasia con defecto del crecimiento de los huesos largos y de la columna vertebral

(Q77.0) Acondrogénesis tanatofórico

(Q77.1) Enanismo tanatofórico

(Q77.2) Síndrome de costilla corta

(Q77.3) Condrodisplasia punctata

(Q77.4) Acondroplasia

(Q77.5) Displasia distrófica

(Q77.6) Displasia condroectodérmica

(Q77.7) Displasia espondiloepifisaria

(Q77.8) Otras osteocondrodisplasias con defectos del crecimiento de los huesos largos y de la columna vertebral

(Q77.9) Osteocondrodisplasia con defectos del crecimiento de los huesos largos y de la columna vertebral, sin otra especificación

(Q78) Otras osteocondrodisplasias

(Q78.0) Osteogénesis imperfecta

(Q78.1) Displasia polioestótica fibrosa

(Q78.2) Osteopetrosis

(Q78.3) Displasia diafisaria progresiva

(Q78.4) Encondromatosis

(Q78.5) Displasia metafisaria

(Q78.6) Exostosis congénita múltiple

(Q78.8) Otras osteocondrodisplasias especificadas

(Q78.9) Osteocondrodisplasia, no especificada

(Q79) Malformaciones congénitas del sistema osteomuscular, no clasificadas en otra parte

(Q79.0) Hernia diafragmática congénita

(Q79.1) Otras malformaciones congénitas del diafragma

(Q79.2) Exónfalos

(Q79.3) Gastrosquisis

(Q79.4) Síndrome del abdomen en ciruela pasa

(Q79.5) Otras malformaciones congénitas de la pared abdominal

(Q79.6) Síndrome de Ehlers-Danlos

(Q79.8) Otras malformaciones congénitas del sistema osteomuscular

(Q79.9) Malformación congénita del sistema osteomuscular, no especificad

(Q80-Q89) Otras malformaciones congénitas

(Q80) Ictiosis congénita

(Q80.0) Ictiosis vulgar

(Q80.1) Ictiosis ligada al cromosoma X

(Q80.2) Ictiosis lamelar

(Q80.3) Eritrodermia ictiosiforme vesicular congénita

(Q80.4) Feto arlequín

(Q80.8) Otras ictiosis congénitas

(Q80.9) Ictiosis congénita, no especificada

(Q81) Epidermólisis bullosa

- (Q81.0) Epidermólisis bullosa simple
- (Q81.1) Epidermólisis bullosa letal
- (Q81.2) Epidermólisis bullosa distrófica
- (Q81.8) Otras epidermólisis bullosas
- (Q81.9) Epidermólisis bullosa, no especificada

(Q82) Otras malformaciones congénitas de la piel

- (Q82.0) Linfedema hereditario
- (Q82.1) Xeroderma pigmentoso
- (Q82.2) Mastocitosis
- (Q82.3) Incontinencia pigmentaria
- (Q82.4) Displasia ectodérmica (anhidrótica)
- (Q82.5) Nevo no neoplásico, congénito
- (Q82.8) Otras malformaciones congénitas de la piel, especificadas
- (Q82.9) Malformación congénita de la piel, no especificada

(Q83) Malformaciones congénitas de la mama

- (Q83.0) Ausencia congénita de la mama con ausencia del pezón
- (Q83.1) Mama supernumeraria

(Q83.2) Ausencia de pezón

(Q83.3) Pezón supernumerario

(Q83.8) Otras malformaciones congénitas de la mama

(Q83.9) Malformación congénita de la mama, no especificada

(Q84) Otras malformaciones congénitas de las faneras

(Q84.0) Alopecia congénita

(Q84.1) Alteraciones morfológicas congénitas del pelo, no clasificadas en otra parte

(Q84.2) Otras malformaciones congénitas del pelo

(Q84.3) Anoniquia

(Q84.4) Leuconiquia congénita

(Q84.5) Agrandamiento e hipertrofia de las uñas

(Q84.6) Otras malformaciones congénitas de las uñas

(Q84.8) Otras malformaciones congénitas de las faneras, especificadas

(Q84.9) Malformación congénita de las faneras, no especificada

(Q85) Facomatosis, no clasificada en otra parte

(Q85.0) Neurofibromatosis (no maligna)

(Q85.1) Esclerosis tuberosa

(Q85.8) Otras facomatosis, no clasificadas en otra parte

(Q85.9) Facomatosis, no especificada

(Q86) Síndromes de malformaciones congénitas debidos a causas exógenas conocidas, no clasificados en otra parte

(Q86.0) Síndrome fetal (dismórfico) debido al alcohol

(Q86.1) Síndrome de hidantoína fetal

(Q86.2) Dismorfismo debido a warfarina

(Q86.8) Otros síndromes de malformaciones congénitas debidos a causas exógenas conocidas

(Q87) Otros síndromes de malformaciones congénitas especificados que afectan múltiples sistemas

(Q87.0) Síndromes de malformaciones congénitas que afectan principalmente la apariencia facial

(Q87.1) Síndromes de malformaciones congénitas asociadas principalmente con estatura baja

(Q87.2) Síndromes de malformaciones congénitas que afectan principalmente los miembros

(Q87.3) Síndromes de malformaciones congénitas con exceso de crecimiento precoz

(Q87.4) Síndrome de Marfan

(Q87.5) Otros síndromes de malformaciones congénitas con otros cambios esqueléticos

(Q87.8) Otros síndromes de malformaciones congénitas especificados, no clasificados en otra parte

(Q89) Otras malformaciones congénitas, no clasificadas en otra parte

(Q89.0) Malformaciones congénitas del bazo

(Q89.1) Malformaciones congénitas de la glándula suprarrenal

(Q89.2) Malformaciones congénitas de otras glándulas endocrinas

Malformación congénita de la glándula tiroides o paratiroides

Persistencia del conducto tirogloso

Quiste tirogloso

(Q89.3) Situs inversus

(Q89.4) Gemelos siameses

(Q89.7) Malformaciones congénitas múltiples, no clasificadas en otra parte

(Q89.8) Otras malformaciones congénitas, especificadas

(Q89.9) Malformación congénita, no especificada

(Q90-Q99) Anormalidades cromosómicas no clasificadas en otra parte

(Q90) Síndrome de Down

(Q90.0) Trisomía 21, por falta de disyunción meiótica

(Q90.1) Trisomía 21, mosaico (por falta de disyunción mitótica)

(Q90.2) Trisomía 21, por translocación

(Q90.9) Síndrome de Down, no especificado

(Q91) Síndrome de Edwards y síndrome de Patau

- (Q91.0) Trisomía 18, por falta de disyunción meiótica
- (Q91.1) Trisomía 18, mosaico (por falta de disyunción mitótica)
- (Q91.2) Trisomía 18, por translocación
- (Q91.3) Síndrome de Edwards, no especificado
- (Q91.4) Trisomía 13, por falta de disyunción meiótica
- (Q91.5) Trisomía 13, mosaico (por falta de disyunción mitótica)
- (Q91.6) Trisomía 13, por translocación
- (Q91.7) Síndrome de Patau, no especificado

(Q92) Otras trisomías y trisomías parciales de los autosomas, no clasificadas en otra parte

- (Q92.0) Trisomía de un cromosoma completo, por falta de disyunción meiótica
- (Q92.1) Trisomía de un cromosoma completo, mosaico (por falta de disyunción mitótica)
- (Q92.2) Trisomía parcial mayor
- (Q92.3) Trisomía parcial menor
- (Q92.4) Duplicaciones visibles sólo en la prometafase
- (Q92.5) Duplicaciones con otros reordenamientos complejos
- (Q92.6) Cromosomas marcadores suplementarios
- (Q92.7) Triploidía y poliploidía

(Q92.8) Otras trisomías y trisomías parciales de los autosomas, especificadas

(Q92.9) Trisomía y trisomía parcial de los autosomas, sin otra especificación

(Q93) Monosomías y supresiones de los autosomas, no clasificadas en otra parte

(Q93.0) Monosomía completa de un cromosoma, por falta de disyunción meiótica

(Q93.1) Monosomía completa de un cromosoma, mosaico (por falta de disyunción mitótica)

(Q93.2) Cromosoma reemplazado por anillo o dicéntrico

(Q93.3) Supresión del brazo corto del cromosoma 4

(Q93.4) Supresión del brazo corto del cromosoma 5

(Q93.5) Otras supresiones de parte de un cromosoma

(Q93.6) Supresiones visibles sólo en la prometafase

(Q93.7) Supresiones con otros reordenamientos complejos

(Q93.8) Otras supresiones de los autosomas

(Q93.9) Supresión de los autosomas, no especificada

(Q95) Reordenamientos equilibrados y marcadores estructurales, no clasificados en otra parte

(Q95.0) Translocación equilibrada e inserción en individuo normal

(Q95.1) Inversión cromosómica en individuo normal

(Q95.2) Reordenamiento autosómico equilibrado en individuo anormal

(Q95.3) Reordenamiento autosómico/sexual equilibrado en individuo anormal

(Q95.4) Individuos con heterocromatina marcadora

(Q95.5) Individuos con sitio frágil autosómico

(Q95.8) Otros reordenamientos equilibrados y marcadores estructurales

(Q95.9) Reordenamiento equilibrado y marcador estructural, sin otra especificación

(Q96) Síndrome de Turner Q96.0 Cariotipo 45,X

(Q96.1) Cariotipo 46,X iso (Xq)

(Q96.2) Cariotipo 46, X con cromosoma sexual anormal excepto iso (Xq)

(Q96.3) Mosaico 45, X/46, XX o XY

(Q96.4) Mosaico 45, X/otra(s) línea(s) celular(es) con cromosoma sexual anormal

(Q96.8) Otras variantes del síndrome de Turner

(Q96.9) Síndrome de Turner, no especificado

(Q97) Otras anomalías de los cromosomas sexuales, con fenotipo femenino, no clasificadas en otra parte

(Q97.0) Cariotipo 47, XXX

(Q97.1) Mujer con más de tres cromosomas X

(Q97.2) Mosaico, líneas con número variable de cromosomas X

(Q97.3) Mujer con cariotipo 46, XY

(Q97.8) Otras anomalías de los cromosomas sexuales, con fenotipo femenino, especificadas

(Q97.9) Anomalía de los cromosomas sexuales, con fenotipo femenino, sin otra especificación

(Q98) Otras anomalías de los cromosomas sexuales, con fenotipo masculino, no clasificadas en otra parte

(Q98.0) Síndrome de Klinefelter, cariotipo 47, XXY

(Q98.1) Síndrome de Klinefelter, hombre con más de dos cromosomas X

(Q98.2) Síndrome de Klinefelter, hombre con cariotipo 46, XX

(Q98.3) Otro hombre con cariotipo 46, XX

(Q98.4) Síndrome de Klinefelter, no especificado

(Q98.5) Cariotipo 47, XYY

(Q98.6) Hombre con cromosoma sexual estructuralmente anormal

(Q98.7) Hombre con mosaico de cromosomas sexuales

(Q98.8) Otras anomalías de los cromosomas sexuales, con fenotipo masculino, especificadas

(Q98.9) Anomalía de los cromosomas sexuales, fenotipo masculino, sin otra especificación

(Q99) Otras anomalías cromosómicas, no clasificadas en otra parte

(Q99.0) Quimera 46, XX/46,XY

(Q99.1) Hermafrodita verdadero 46, XX

(Q99.2) Cromosoma X frágil

(Q99.8) Otras anomalías de los cromosomas, especificadas

(Q99.9) Anomalía cromosómica, no especificada

ANEXO II: Instrucción Nº 3/2010 De la Dirección General de Osakidetza por el que se aprueba el diagnóstico prenatal de síndrome de Down y otras cromosomopatías a través de la prueba combinada del primer trimestre

En relación con este criterio, en la CAPV la circular nº 6/1997 de 8 de julio de 1997 sobre «Diagnóstico prenatal de cromosopatías y defectos del tubo neural mediante amniocentesis», del Director General de Osakidetza, establecía las siguientes instrucciones:

1. «Se ofertará previo consentimiento informado, la detección de anomalías cromosómicas mediante cariotipo de líquido amniótico a todas las embarazadas con 35 años cumplidos en la fecha de la última menstruación.
2. Se ofrecerá, combinada con el estudio ecográfico, la posibilidad de realizar amniocentesis a aquellas embarazadas menores de 35 años que presenten alto riesgo, como son los casos de antecedentes personales/familiares de anomalías congénitas o enfermedades hereditarias.
3. Mientras no se desarrollen marcadores bioquímicos que presenten mayor sensibilidad, no se realizará despistaje sérico del Síndrome de Down o defectos del tubo neural.»

Esta aproximación basada exclusivamente en el riesgo a priori determinado por la edad materna, da lugar a que muchos casos de Down no sean diagnosticados ya que sólo el 30% de los embarazos asociados a SD ocurren en mujeres mayores de 35 años (Rueda 2002).

ANEXO III. Estrategia de búsqueda bibliográfica del cribado prenatal anomalías congénitas

A continuación se presenta una descripción detallada de la estrategia de búsqueda bibliográfica, incluidas las fuentes, límites empleados y los términos de búsqueda utilizados.

1. Búsqueda de revisiones sistemáticas y meta-análisis

Cochrane library

- #1 MeSH descriptor: [Prenatal Diagnosis] explode all trees 1023
- #2 pregnan* or fetal or prenatal or perinatal or antenatal or antepartum or maternal:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 36881
- #3 screen* or diagnos* or test or tests or testing or detect* or assessment or evaluation:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 396237
- #4 MeSH descriptor: [Genetic Testing] explode all trees 477
- #5 MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees 5446
- #6 #3 or #4 or #5 396240
- #7 #2 and #6 14949
- #8 #1 or #7 15171
- #9 MeSH descriptor: [Aneuploidy] explode all trees 140
- #10 aneuploid*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 228
- #11 MeSH descriptor: [Trisomy] explode all trees 28
- #12 trisom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 124
- #13 MeSH descriptor: [Down Syndrome] explode all trees 341
- #14 down and syndrome:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 889
- #15 MeSH descriptor: [Congenital Abnormalities] explode all trees 4284
- #16 MeSH descriptor: [Chromosome Disorders] explode all trees 704
- #17 congenital or chomosom* or anatomic*:ti,ab,kw and disorder* or anomal* or abnormalit*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1547
- #18 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 6266
- #19 #8 and #18 Publication Year from 2010 to 2016 **289**

Medline, vía Pubmed

- #1 Search "Prenatal Diagnosis"[Mesh] 64193
- #2 Search (pregnan*[Title/Abstract] OR fetal[Title/Abstract] OR prenatal[Title/Abstract] OR perinatal[Title/Abstract] OR antenatal[Title/Abstract] OR antepartum[Title/Abstract] OR maternal[Title/Abstract]) 726100
- #3 Search (screen*[Title/Abstract] OR diagnos*[Title/Abstract] OR test[Title/Abstract] OR tests[Title/Abstract] OR testing[Title/Abstract] OR detect*[Title/Abstract] OR assessment[Title/Abstract] OR evaluation[Title/Abstract]) 6034557
- #4 Search ("Genetic Testing"[Mesh]) OR "Mass Screening"[Mesh] 136160
- #5 #3 OR #4 6061595
- #6 #2 AND #5 244301
- #7 #1 OR #6 268895
- #8 Search "Aneuploidy"[Mesh] 42884
- #9 Search "Trisomy"[Mesh] 11284
- #10 Search "Down Syndrome"[Mesh] 21899
- #11 Search ("Congenital Abnormalities"[Mesh]) OR "Chromosome Disorders"[Mesh] 509833
- #12 Search (aneuploid*[Title/Abstract] OR trisom*[Title/Abstract]) 33396
- #13 Search (down[Title/Abstract] AND syndrome[Title/Abstract]) 16754
- #14 Search ((congenital[Title/Abstract] OR chomosom*[Title/Abstract] OR anatomic*[Title/Abstract])) AND (disorder*[Title/Abstract] OR anomal*[Title/Abstract] OR abnormalit*[Title/Abstract]) 90064
- #15 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 611333
- #16 #7 AND #15 42718
- #17 Search #16 Filters: Publication date from 2010/01/01 11171
- #18 Search #17 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews **423**
- #19 Search #17 Filters: Randomized Controlled Trial; Controlled Clinical Trial; Clinical Trial **136**

2. Búsqueda de falsos negativos

- #1 Search "Sensitivity and Specificity"[Mesh] 471626
- #2 Search (sensitivity[Title/Abstract] OR specificity[Title/Abstract]) 829056

#3 Search "Reference Values"[Mesh] 148988

#4 Search "Predictive Value of Tests"[Mesh] 162620

#5 Search ((predictive[Title/Abstract] OR reference[Title/Abstract] OR normal[Title/Abstract])) AND (value[Title/Abstract] OR values[Title/Abstract] OR range[Title/Abstract] OR ranges[Title/Abstract]) 446985

#6 Search "False Negative Reactions"[Mesh] 16558

#7 Search "False Positive Reactions"[Mesh] 25487

#8 Search ((false[Title/Abstract]) AND (negative[Title/Abstract] OR positive[Title/Abstract])) AND (result[Title/Abstract] OR results[Title/Abstract] OR reaction[Title/Abstract] OR reactions[Title/Abstract]) 43961

#9 Search #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 1637583

#10 Search #17 AND #28 **1894**

Embase, vía OvidWeb

1. prenatal diagnosis/ 52061

2. prenatal screening/ 6770

3. (pregnan* or fetal or prenatal or perinatal or antenatal or antepartum or maternal).ti,ab,kw. 948848

4. (screen* or diagnos* or test or tests or testing or detect* or assessment or evaluation).ti,ab,kw. 8160345

5. genetic screening/ 58183

6. 4 or 5 8172069

7. 3 and 6 341102

8. 1 or 2 or 7 358073

9. aneuploidy/ 20745

10. trisomy/ 10572

11. Down syndrome/ 32796

12. (aneuploid* or trisom* or (down and syndrome)).ti,ab,kw. 66233

13. 9 or 10 or 11 or 12 88447

14. congenital disorder/ 77760

15. chromosome disorder/ 8412

16. (congenital or chomosom*) 300359
17. (disorder* or anomal* or abnormalit*).ti,ab,kw. 1758608
18. 16 and 17 103171
19. 14 or 15 or 18 177933
20. 13 or 19 258585
21. 8 and 20 33587
22. limit 21 to yr="2010 -Current" 12907
23. limit 22 to meta analysis 99
24. limit 22 to "systematic review" 156
25. 23 or 24 **221**
26. limit 22 to clinical trial 117
27. limit 22 to randomized controlled trial 66
28. limit 22 to controlled clinical trial 34
29. 26 or 27 or 28 **194**

3. Búsqueda de informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

CRD Databases

- 1 MeSH DESCRIPTOR Prenatal Diagnosis EXPLODE ALL TREES 385
- 2 (pregnan* or fetal or prenatal or perinatal or antenatal or antepartum or maternal)
4969
- 3 (screen* or diagnos* or test or tests or testing or detect* or assessment or evaluation)
55896
- 4 MeSH DESCRIPTOR Genetic Testing EXPLODE ALL TREES 218
- 5 #3 OR #4 55896
- 6 #2 AND #5 3562
- 7 #1 OR #6 3576
- 8 MeSH DESCRIPTOR Aneuploidy EXPLODE ALL TREES 26
- 9 MeSH DESCRIPTOR Trisomy EXPLODE ALL TREES 10
- 10 MeSH DESCRIPTOR Down Syndrome EXPLODE ALL TREES 97
- 11 MeSH DESCRIPTOR Congenital Abnormalities EXPLODE ALL TREES 764
- 12 MeSH DESCRIPTOR Chromosome Disorders EXPLODE ALL TREES 144
- 13 (aneuploid* or trisom* or (down and syndrome)) 236

14	((congenital or chomosom*)) AND ((disorder* or anomal* or abnormalit*))	271
15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1066
16	#7 AND #15	341
17	* FROM 2010 TO 2016	43026
18	#16 AND #17	126

Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

CMA Infobase, National Guideline Clearinghouse

“(prenatal OR antenatal OR fetal ORmaternal OR pregnancy) AND (diagnosis OR screening)”

4. Estrategia de búsqueda bibliográfica ADN FETAL EN SANGRE MATERNA

Búsqueda de RS y MA

Cochrane Library

#1	MeSH descriptor: [DNA] explode all trees	2039
#2	"cell-free DNA" or cfDNA or DNA:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7622
#3	#1 or #2	7643
#4	MeSH descriptor: [Down Syndrome] explode all trees	319
#5	MeSH descriptor: [Aneuploidy] explode all trees	138
#6	MeSH descriptor: [Trisomy] explode all trees	27
#7	down or trisomy or aneuploidy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6010
#8	#4 or #5 or #6 or #7	6047
#9	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	5919
#10	MeSH descriptor: [Pregnant Women] explode all trees	102
#11	MeSH descriptor: [Prenatal Diagnosis] explode all trees	975
#12	maternal or pregnan* or antenatal or prenatal or fetal:ti,ab,kw (Word ariations have been searched)	33648
#13	#9 or #10 or #11 or #12	33804
#14	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	586
#15	MeSH descriptor: [Blood] explode all trees	12834

#16 blood or plasma:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 185912
 #17 #14 or #15 or #16 190322
 #18 #3 and #8 and #13 and #17 11

RS 3 / HTAs 2

Medline, vía Pubmed

#1 Search "DNA"[Mesh] 664658
 #2 Search (dna[Title/Abstract] OR cfdna[Title/Abstract] OR "cell-free dna"[Title/Abstract])
 835069
 #3 Search #1 OR #2 1131703
 #4 Search "Down Syndrome"[Mesh] 21352
 #5 Search "Aneuploidy"[Mesh] 42030
 #6 Search "Trisomy"[Mesh] 11050
 #7 Search (down[Title/Abstract] OR trisomy[Title/Abstract] OR aneuploidy[Title/Abstract])
 261750
 #8 Search #4 OR #5 OR #6 OR #7 299539
 #9 Search "Pregnant Women"[Mesh] 5372
 #10 Search "Prenatal Diagnosis"[Mesh] 62430
 #11 Search (maternal[Title/Abstract] OR pregnan*[Title/Abstract] OR
 antenatal[Title/Abstract] OR prenatal[Title/Abstract] OR fetal[Title/Abstract]) 678316
 #12 Search #9 OR #10 OR #11 694306
 #13 Search ("Blood"[Mesh]) OR "blood" [Subheading] 2271944
 #14 Search "Plasma"[Mesh] 17012
 #15 Search (blood[Title/Abstract] OR plasma[Title/Abstract]) 2120156
 #16 Search #13 OR #14 OR #15 3520770
 #17 Search #3 AND #8 AND #12 AND #16 759
 #18 Search #17 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Review 134
 #19 Search ((review[Title/Abstract] OR reviews[Title/Abstract])) OR (meta-
 analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR "meta
 analysis"[Title/Abstract]) 1201827
 #20 Search #17 AND #19 76
 #21 Search #18 OR #20 **153**

Embase, vía Ovidweb

1 DNA/ 366074
 2 ("cell-free DNA" or cfDNA or DNA).ti,ab,kw. 985032
 3 1 or 2 1072417
 4 Down syndrome/ 31732
 5 aneuploidy/ 19847
 6 trisomy/ or trisomy 21/ 16297
 7 (down or trisomy or aneuploidy).ti,ab,kw. 351328
 8 4 or 5 or 6 or 7 377741
 9 pregnancy/ or pregnant woman/ 659227
 10 prenatal screening/ or prenatal diagnosis/ 55502
 11 (maternal or pregnan* or antenatal or prenatal or fetal).ti,ab,kw. 876690
 12 9 or 10 or 11 1123617
 13 maternal blood/ or maternal plasma/ 10413
 14 blood/ 724525
 15 plasma/ 157070
 16 (blood or plasma).ti,ab,kw. 2840093
 17 13 or 14 or 15 or 16 3159632
 18 3 and 8 and 12 and 17 1043
 19 limit 18 to meta analysis 3
 20 limit 18 to "systematic review" 6
 21 limit 20 to "review" 4
 22 19 or 20 or 21 8
 23 (review or reviews or meta-analysis or metaanalysis or "meta analysis").ti,ab,kw.
 1536831
 24 18 and 23 117
 25 22 or 24 **119**

CRD Databases

1	MeSH DESCRIPTOR DNA EXPLODE ALL TREES	170
2	("cell-free DNA" or cfDNA or DNA)	631
3	#1 OR #2	633
4	MeSH DESCRIPTOR Down Syndrome EXPLODE ALL TREES	101
5	MeSH DESCRIPTOR Aneuploidy EXPLODE ALL TREES	26
6	MeSH DESCRIPTOR Trisomy EXPLODE ALL TREES	11
7	(down or trisomy or aneuploidy)	887
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	891
9	MeSH DESCRIPTOR Pregnancy EXPLODE ALL TREES	2408
10	MeSH DESCRIPTOR Pregnant Women EXPLODE ALL TREES	24
11	MeSH DESCRIPTOR Prenatal Diagnosis EXPLODE ALL TREES	376
12	(maternal or pregnan* or antenatal or prenatal or fetal)	4715
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	4744
14	MeSH DESCRIPTOR Blood EXPLODE ALL TREES	353
15	MeSH DESCRIPTOR Plasma EXPLODE ALL TREES	99
16	(blood or plasma)	8336
17	#14 OR #15 OR #16	8450
18	#3 AND #8 AND #13 AND #17	