

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRICIA I
GINECOLOGIA

EL ÀNGULO ILÍACO COMO MARCADOR DE TRISOMÍA
21.

MARTA GALLEGO CHINILLACH

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2009

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 29 de gener de 2005 davant un tribunal format per:

- Dr. Antonio Pellicer Martínez
- Dr. Lorenzo Abad Martínez
- Dr. Juan José Parrilla Paricio
- Dr. José Remohí Giménez
- Dr. José Bellver Pradas

Va ser dirigida per:
Dr. Javier Monleón
Dr. Alfredo Perales
Dr. Vicente Serra

©Copyright: Servei de Publicacions
Marta Gallego Chinillach

Dipòsit legal: V-4181-2010
I.S.B.N.: 978-84-370-7704-8

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Arts Gràfiques, 13 baix
46010 València
Spain
Telèfon:(0034)963864115

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA

Departamento de Pediatría Obstetricia y Ginecología

EL ÁNGULO ILÍACO COMO MARCADOR DE TRISOMÍA 21

TESIS DOCTORAL

Presentado por:
Marta Gallego Chinillach

Dirigida por:
Alfredo Perales Marín
Vicente Serra Serra
Javier Monleón Alegre

Valencia, Junio 2004

AGRADECIMIENTOS

A Alfredo, sin su ayuda nunca hubiese terminado esta tesis.

A Vicente, por hacer de “abogado del diablo”.

A Javier, por su constancia y entereza.

A mis compañeros del hospital la Fe, con ellos aprendí casi todo lo que sé.

A mis compañeros del hospital de Requena, por enseñarme que el trabajo es compatible con la amistad.

A mis compañeros del hospital La Plana, por compartir el proyecto y la ilusión de organizar un “nuevo” hospital.

A mis padres, por ser quién soy. A mi madre por su ayuda incondicional.

A Paula y Pablo, mis dos “p”.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. El por qué del diagnóstico prenatal
2. Cromosomopatías: prevalencia, importancia médica y social.
3. Marcadores de cromosomopatía.
 - 3.1 Edad materna
 - 3.2 Marcadores séricos
 - 3.3 Marcadores morfológicos
 - 3.4 Nuevas tendencias: marcadores del primer trimestre
4. Diagnóstico prenatal. Técnicas invasivas
 - 4.1 Amniocentesis
 - 4.2 Amniocentesis precoz
 - 4.3 Biopsia Corial
5. Concepto de riesgo y su evaluación
6. Hipótesis de trabajo
7. Objetivos

MATERIAL Y MÉTODO

1. Ámbito de estudio
2. Diseño del estudio
3. Metodología
 - 3.1 Consulta de diagnóstico prenatal
 - 3.2 Ecografía (14-16 semanas)
 - 3.3 Amniocentesis
 - 3.4 Cariotipo
 - 3.5 Marcadores bioquímicos
 - 3.6 Marcadores ecográficos indirectos
4. Descripción de la muestra
 - 4.1 Cariotipos estudiados
 - 4.2 Variables ecográficas analizadas
 - 4.3 Marcadores bioquímicos
 - 4.4 Características del parto
5. Análisis estadístico
 - 5.1 Estadística descriptiva

5.2 Estadística analítica

RESULTADOS

1. Independencia y reproducibilidad del ángulo ilíaco

Independencia

Reproducibilidad

2. Capacidad diagnóstica del ángulo ilíaco y otros marcadores de cromosomopatía

2.1 Evaluación de la capacidad diagnóstica de los marcadores ecográficos, tomando como punto de corte los publicados en la literatura

2.2 Obtención de los puntos de corte óptimos para cada marcador.

Evaluación de la capacidad diagnóstica a partir de los valores obtenidos.

DISCUSION

1. Discusión metodológica

1.1 Diseño del estudio

1.2 Descripción de la muestra

2. Discusión de los resultados

2.1 Independencia de los diversos marcadores de cromosomopatías.

2.2 Reproducibilidad del ángulo ilíaco

2.3 Capacidad diagnóstica de los marcadores ecográficos

2.3.1 Respecto a los puntos de corte publicados en la literatura

2.3.2 Respecto a los puntos de corte obtenidos en nuestro estudio

3. Valor actual del cribado ecográfico del segundo trimestre en la detección de anomalías cromosómicas.

3.1 Motivos para practicar la ecografía “genética” y utilizar los marcadores ecográficos del segundo trimestre.

3.2 Utilidad de la ecografía genética en el segundo trimestre.

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ABREVIATURAS

- AFP = Alfa fetoproteína materna
- AUU = Arteria umbilical única
- CI = Coeficiente intelectual
- DE = Desvio estandar
- DC = Defecto congénito
- DP = Diagnóstico prenatal
- DBP = Diámetro biparietal
- EP = Ectasia piélica
- E= Especificidad
- FP= Falsos positivos
- FEI = Foco ecogénico intracardiaco
- HCG = Hormona coriónica humana
- ILE = Interrupción legal del embarazo
- IC= Intervalo de confianza
- LF = Longitud fémur
- LH = Longitud húmero
- LR +:= Razón de verosimilitud ó Likelihood ratio positiva
- LR - = Razón de verosimilitud ó Likelihood ratio negativa
- MEIA = Enzimoinmunoensayo de microparticulas
- MoM = Múltiplos de la mediana
- MUP = 4-metilumberilfosfato
- MU = Metilumbeliferona
- N= Número de casos estudiados
- obs/esp = Observado/esperado
- OR = Odds ratio
- PA = Perímetro abdominal
- PR = Pelvis renal
- PN = Pliegue nuczal
- p= Probabilidad
- QPC = Quistes de plexos coroideos
- RCIU = Retraso de crecimiento intrauterino
- r= Coeficiente de correlación de Pearson

- rI= Coeficiente de correlación intraclase
- S= Sensibilidad
- SD = Síndrome de Down
- TAC = Tomografía axial computerizada
- T18 = Trisomía 18
- T13 = Trisomía 13
- T21 = Trisomía 21
- uE3 = Estriol no conjugado
- VPP= Valor predictivo positivo
- VPN= Valor predictivo negativo

INTRODUCCIÓN

1. EL POR QUÉ DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL

El desarrollo tecnológico que ha tenido lugar en todos los campos de la medicina en los últimos años, ha permitido en el campo de la obstetricia, y en particular en el de la perinatología el conocimiento exhaustivo del desarrollo fetal intraútero, tanto los procesos normales como los patológicos. El feto se ha convertido en un paciente más, así el obstetra debe controlar de forma diferente y en todo momento a la madre y al feto como dos pacientes distintos pero dependientes el uno del otro.

El cambio de prioridades que se ha producido en nuestra sociedad ha condicionado el retraso del primer embarazo, cada vez son más las mujeres que deciden retrasarlo más allá de los 35 años, lo que conlleva un aumento de riesgo de defectos congénitos. Por otra parte las parejas quieren menos hijos pero más sanos, la correcta atención sanitaria es un derecho de todo ciudadano.

Actualmente las posibilidades diagnósticas son mayores que las terapéuticas, hecho del que debemos ser conscientes los profesionales y debemos ser capaces de transmitir a nuestros pacientes.

Como comentábamos anteriormente, a lo largo de los últimos 35 años, como consecuencia de los avances en la biología de la reproducción y la introducción de nuevas tecnologías, ha ido creciendo progresivamente nuestro conocimiento sobre el feto, lo que, finalmente ha permitido el diagnóstico prenatal de la mayoría de los defectos congénitos.

Pero, ¿qué entendemos por “**Diagnóstico prenatal**” (DP)?: el concepto ha ido variando con el paso de los años conforme se han ido sucediendo estos avances. Así mientras que hace pocos años el término era sinónimo de investigación citogenética, actualmente posee un ámbito mucho más amplio como resultado de la progresiva accesibilidad al feto.

La definición actual de DP debe basarse en el concepto de defecto congénito (DC) acordado por varios grupos de trabajo bajo los auspicios de la OMS (1970,1975,1982). Según este concepto el DP debe definirse como “todas aquellas actividades prenatales que tienen como objetivo el diagnóstico de un defecto congénito, que debe interpretarse como toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente en el nacimiento (aunque pueda manifestarse posteriormente), ya sea de carácter interno o externo, familiar o esporádico, hereditario o no, único o múltiple”.

Por tanto este concepto engloba lo DC dismórficos, independientemente de su origen (esporádico, hereditario, multifactorial) y su carácter (malformación, disrupción, deformación o displasia), los trastornos cromosómicos (esporádicos o hereditarios), las enfermedades mendelianas monogénicas, las endocrinopatías prenatales y en general, cualquier tipo de anomalía o de alteración del desarrollo embrio-fetal normal. De esta definición deducimos que se trata de un trabajo en equipo, es decir el DP es un campo multidisciplinar.

Los OBJETIVOS básicos del DP según el Royal College of Physicians de Londres (1989) son:

1. Facilitar a las parejas de riesgo la información más amplia posible acerca de los riesgos de tener un hijo con anomalía.
2. Tranquilizar y reducir el nivel de ansiedad asociado a la reproducción.
3. Permitir que las parejas con riesgo puedan planificar activamente a su familia con el conocimiento de que, mediante el aborto selectivo, pueden evitar el nacimiento de un niño gravemente afectado.
4. Asegurar el tratamiento óptimo de los embarazos afectados gracias a un diagnóstico precoz.

2. CROMOSOMOPATÍAS: PREVALENCIA, IMPORTANCIA MÉDICA Y SOCIAL

Entre el 5-6% de los recién nacidos presentan algún tipo de defecto congénito. Es decir, en España nacen anualmente alrededor de 25.000 niños con anomalías o malformaciones diversas.

La importancia médico social del tema se hace evidente al considerar que en el momento actual, estos defectos congénitos constituyen la primera causa de mortalidad perinatal (35%), y una de las primeras razones de infertilidad (en el 85% de los abortos del primer trimestre se confirma una cromosomopatía o alteración anatómica). Pero la importancia es mayor si tenemos en cuenta que, en caso de superar la etapa perinatal, muchos de estos defectos congénitos serán responsables de cierto grado de invalidez o irán acompañados de una minusvalía mental o sensorial definitiva.

El origen del 5-6% de los defectos congénitos que hemos citado anteriormente corresponde en un 12-15% de los casos a alteraciones cromosómicas, en un 18% existe evidencia o sospecha de un síndrome genético (metabolopatías, enfermedades mendelianas...), y en un 60% de los casos se constata una malformación esporádica de origen poligénico, multifactorial o embriopático.

Si nos centramos en las cromosomopatías, la prevalencia de anomalías cromosómicas en abortos precoces es aproximadamente de un 50%. Las aneuploidias se encuentran en porcentajes de 6-11% de todos los recién nacidos y muertes en el periodo neonatal. Los defectos cromosómicos compatibles con la vida pero causantes de morbilidad aparecen en el 0,65% de los recién nacidos vivos y aproximadamente un 0,2% tendrán alguna alteración estructural que le afectara en la reproducción (ACOG Practice Bulletin, 2001).

La prevalencia de determinadas cromosomopatías, sobre todo las detectables gracias al diagnóstico prenatal, ha variado con el paso de los años por dos motivos fundamentalmente: cambios sociales (edad de concepción), cambios en la práctica médica.

En estudios practicados hacia los años 70 en países desarrollados se estimó que las aneuploidias eran responsables de aproximadamente un 5-7% de muertes en la infancia y un 10% de retrasos del desarrollo. Actualmente, estas cifras deberían de ser modificadas en función del retraso de la edad de concepción en la población general (mayor número de aneuploidias a mayor edad materna), y la influencia de los programas de cribado con la consecuente interrupción voluntaria-legal de los fetos con aneuploidía. El National Down Syndrome Cytogenetic Register tiene registrado la mayoría de los casos de Síndrome de Down (SD) diagnosticados pre y postnatalmente

en Inglaterra y Gales desde 1989. El número de casos registrados cada año ha aumentado desde 1066 casos en 1989 hasta 1281 en 1996, con un descenso en el número de recién nacidos afectados de 688 a 655, esto se explica por lo comentado anteriormente, una mayor proporción de gestaciones en edades más avanzadas, lo que junto a los programas de cribado prenatal llevan a un mayor número de diagnósticos prenatales, algunos de los cuales hubiesen terminado en abortos espontáneos, y un descenso en el número de recién nacidos afectados (Lyn, 1998).

Como se objetiva en la siguiente tabla, de entre todas las cromosomopatías, la trisomía 21 es la más frecuente en clínica, esto junto a su dependencia de la edad materna la ha convertido en uno de los objetivos prioritarios en los programas de cribado de DP (tabla 1).

TIPO	INCIDENCIA POR 1000	TIPO	INCIDENCIA POR 1000
Trisomía 13	0.05	Translocaciones D/G	0.20
Trisomía 18	0.15	Translocaciones D/D	0.79
Trisomía 21	1.15	Translocaciones recíprocas	0.85
+ mar	0.22	Translocaciones autosómicas/Y desequilibradas	0.11
+ mar, mosaicos	0.09	Sexuales	2.16
Deleciones	0.09	TOTAL	5.15
Inversiones	0.13		

Tabla 1. Incidencia de las cromosomopatías. Manual de diagnóstico prenatal para sanitarios. Ministerio de sanidad y consumo. Dirección General de Salud Pública 1991, pag. 57.

En 1866, John Langdon Down describió por primera vez las características especiales de la trisomía 21 (Langdon Down, 1866). La denominación de “mongólicos” se debió al parecido que encontraba a sus pacientes con la raza mongólica, hecho que encajaba en la teoría de la “retrogresión” de los grupos étnicos. La teoría de la retrogresión en el SD estaba en concordancia con la teoría de Darwin sobre la evolución de las especies. En 1976 Fraser and Mitchell reconocían que el origen del SD era congénito, es decir ya presente intraútero (Fraser y Mitchell, 1876). Multitud de

etiologías fueron descritas en esa época como responsables de la aparición del SD: sífilis, tuberculosis, alcoholismo, insalubridad... En 1956 Tijo and Levan, del resultado de sus trabajos con fibroblastos hepáticos, demostraron que el número de cromosomas en las células humanas era de 46 (Tijo y Levan, 1956). En el mismo año, Ford y Hamerton descubrieron que los espermatozoides tenían 23 cromosomas (Ford y Hamerton, 1956). Estos descubrimientos llevaron a la comunidad científica al estudio de los cariotipos de diferentes patologías. Fue en 1959 cuando Lejeune y Jacobs demostraron por primera vez la existencia de un cromosoma acrocéntrico extra en los individuos con SD, con una constitución cromosómica de 47 (Lejeune et al, 1959; Jacobs et al, 1959). En 1966, cien años después de la publicación del ensayo de Langdon Down, se hizo posible el diagnóstico del SD mediante cariotipado de células de líquido amniótico (Steele et al, 1966).

Se sabe que la trisomía 21 es la anomalía cromosómica más frecuente y se presenta en uno de cada 660 nacidos vivos. En el 95% de los casos la causa es un cromosoma 21 extra, 3% se deben a translocaciones y 2% a mosaicos. El síndrome de Down no disyuncional suele ser esporádico y muestra una relación bien definida con la edad materna, mientras que los casos por traslocación pueden ser familiares y no estar relacionados con la edad materna. La mayoría de las anomalías relacionadas con la T21 se expresan en los genes localizados en la banda q22 del cromosoma 21. Cuando una mujer embarazada tiene un hijo con SD es importante conocer el tipo de anomalía cromosómica que presenta, ya que el riesgo de aparición en el siguiente embarazo será diferente en función del tipo de defecto.

La trisomía 21 se complica con retraso mental, y frecuentemente está asociada a anomalías estructurales que incluyen todos los sistemas debido a la presencia de un cromosoma 21 extra.

Aunque el fenotipo es variable, la mayoría de las veces es lo suficientemente característico para que cualquier profesional sospeche el diagnóstico al nacimiento. De entre las características físicas más frecuentes encontramos: hipotonía, cabeza pequeña y braquicefalia, pliegue epicántico, raíz nasal aplanada, orejas y boca pequeñas, excesiva piel en el cuello, manchas de Brushfield, línea palmar única en la palma de la mano, clinodactilia del quinto dedo del pie.

El grado de retraso mental varia, desde medio (coeficiente intelectual de 50-70), moderado (CI de 35-50) y solo ocasionalmente severo (CI de 20-35). Aunque el retraso mental está relacionado con las trisomías autosómicas no puede adjudicarse a una malformación específica del sistema nervioso. Mas bien se ha emitido la hipótesis de que el crecimiento más lento de células trisómicas puede afectar al desarrollo cerebral y causar deficiencia mental (Paton et al, 1974).

De entre las anomalías estructurales o defectos congénitos los más frecuentes son los defectos cardiacos (50%). Los niños con SD son a su vez propensos a padecer cierto tipo de patologías tales como pérdida auditiva (75%), otitis media (50-70%), luxación de cadera (6%), enfermedad de Hirschprung (1%), apnea del sueño del tipo obstructivo (50-75%) y trastornos del tiroides (15%) (American Academy of Pediatrics, 2001).

El desarrollo de la medicina ha permitido el tratamiento de las diversas patologías asociadas al SD, lo que se ha reflejado en una disminución de la mortalidad. En las pasadas décadas el 50% morían durante el primer día de vida. Más del 80% de los nacidos entre 1976 y 1985 sobrevivieron más de 5 años comparados con el 40% entre los años 1940 a 1960. Actualmente la media de supervivencia está por encima de los 20 años y el 44% alcanza los 60 años de vida.

Tener un hijo afecto de T21 puede ser traumático y disruptivo para la familia y una carga económica sustancial tanto para la familia como para el estado, en cuanto a cuidados médicos, educación especial y cuidados especiales (rehabilitación...) (Smith-Bindmann et al, 2001). Vintzileos demuestra que el coste de no practicar DP se traduce en aproximadamente 1 billón de dólares anualmente, resultado del nacimiento de 2.240 recién nacidos afectados de SD, este coste incluye tanto los gastos directos (médicos y educación especial) como indirectos (baja productividad, muerte temprana, discapacitados....) (Vintzileos et al, 1998).

3. MARCADORES DE CROMOSOMOPATÍA.

En el DP de las cromosomopatías hay tres etapas bien diferenciadas que son: a) identificación o selección de las gestantes de alto riesgo; b) obtención de la muestra para el estudio genético; c) estudio en el laboratorio de la muestra.

El diagnóstico durante la gestación se hace mediante técnicas invasivas no exentas de riesgo, precisan de un laboratorio con personal muy especializado y son muy costosas. Por todas estas razones se buscan marcadores que permitan identificar las pacientes con mayor riesgo de ser portadoras de un feto con cromosomopatía para, de esta forma, seleccionar a las pacientes a las que se les deba practicar una técnica invasiva.

La selección de las embarazadas a las que sería conveniente someter a técnicas de DP de cromosomopatías se hace mediante marcadores clínicos, bioquímicos y ecográficos. Durante mucho tiempo, hasta 1984, el único marcador empleado fue la edad materna superior a 35 años que permitía detectar el 20-30 % de las trisomías 21 (entre las cromosomopatías asociadas con la edad materna se encuentra la T21,18,13, 47XXX y 47XXY). Posteriormente se introdujeron en la clínica las determinaciones bioquímicas realizadas en el suero materno al principio del segundo trimestre. Por último la introducción de la ecografía ha permitido detectar precozmente anomalías fetales y ovulares, algunas relacionadas con las anomalías cromosómicas

Si vamos a emplear determinados marcadores en un programa de cribado, deberemos comprobar en primer lugar que se trate de características del sujeto al que estudiamos, accesibles, detectables con determinada facilidad y que se trate de variables específicas. A su vez, si empleamos varios marcadores para cuantificar el riesgo nos aseguraremos que sean independientes entre sí.

3.1 EDAD MATERNA:

Con la excepción del síndrome de Turner, el 47XYY y los síndromes con marcadores cromosómicos, el riesgo de aneuploidias se incrementa con la edad materna (Cuckle,

1999). En 1909 se relacionó por primera vez el SD con un incremento de la edad materna, fue Shuttleworth quién, tras examinar 350 casos de S. Down afirmó: “ ... resulta interesante que más de la mitad de los niños con SD son los pequeños de familias numerosas, y sus madres estaban próximas al periodo climatérico...” (Shuttelwoth, 1909). Fue Penrose quién en 1960 demostró la relación existente entre la edad materna y la prevalencia de SD (Penrose et al, 1960).

Existen varias hipótesis acerca de la relación existente entre aumento del número de aneuploidias en madres de edad avanzada. Una primera hipótesis apunta que existe una menor selección materna hacia las gestaciones cromosómicamente anómalas, si tenemos en cuenta que del 7% de embriones anómalos solo el 0.5% llegan a término, la selección materna debería jugar un papel importante en la eliminación de embriones defectuosos. Otra hipótesis afirma que el quiasma que se forma entre cromosomas homólogos es de peor calidad en los ovocitos de mujeres añosas. Por último, nombrar una tercera teoría que hace responsable a una mayor exposición a ambientes tóxicos (tiempo), como responsable de la no disyunción de los cromosomas.

Por ello, la edad materna fue el primer método utilizado para el cribado de cromosopatías. Como el SD es la anomalía cromosómica más frecuente, el riesgo estimado de tener un hijo afecto en función de la edad se toma como referencia para practicar una determinada prueba invasiva como puede ser la amniocentesis. La selección de los 35 años como el punto de corte se basa en el análisis de riesgo/beneficio. A esta edad, el riesgo de anomalía cromosómica supera el riesgo de pérdida fetal en relación a los procedimientos diagnósticos genéticos. Sin embargo la política de ofrecer cariotipado a todas las mujeres a partir de 35-37 años tendría como resultado una tasa de detección de SD del 26% y del 30% de todas las trisomías. Esta baja tasa de detección se debe a que la mayoría de los embarazos se producen en una población joven que no se somete al protocolo de exploración selectiva, aún teniendo en cuenta que la tendencia actual es que la procreación tenga lugar en edades más avanzadas. Solo el 12,9% de los nacimientos ocurren en mujeres de 35 años o más (ACOG Practice Bulletin, 2001). En la práctica, la tasa de detección sería menor ya que muchas mujeres (alrededor del 50%) rechazarían la práctica de la misma. Por tanto el cribado basado en la edad materna tendría un impacto mínimo en la prevalencia de recién nacidos con cromosopatías. Esta situación ha sido un estímulo poderoso para los investigadores a la hora de diseñar y llevar a cabo estudios

con marcadores bioquímicos y ecográficos para identificar a las pacientes de riesgo (Ogle and Chitty, 1998).

Para evaluar la eficacia de las diferentes estrategias a tomar en un programa de cribado es fundamental conocer la prevalencia del problema que queremos detectar. En las últimas décadas se ha producido un incremento de la edad materna de concepción, lo que se traduce en un incremento de la prevalencia de SD. Este cambio obliga a practicar una reevaluación crítica a la hora de recomendar la práctica de una prueba invasiva a mujeres de edad avanzada (Egan et al, 2000). En la siguiente tabla se refleja el riesgo de una mujer de tener un hijo afecto de SD en función de su edad y de la edad gestacional (Tabla 2).

EDAD MATERNA	EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)					
	10	12	14	16	20	40
20	1/983	1/1068	1/1140	1/1200	1/1295	1/1527
25	1/870	1/946	1/1009	1/1062	1/1147	1/1352
30	1/576	1/626	1/668	1/703	1/759	1/895
31	1/500	1/543	1/580	1/610	1/658	1/776
32	1/424	1/461	1/492	1/518	1/559	1/659
33	1/352	1/383	1/409	1/430	1/464	1/547
34	1/287	1/312	1/333	1/350	1/378	1/446
35	1/229	1/249	1/266	1/280	1/302	1/356
36	1/180	1/196	1/209	1/220	1/238	1/280
37	1/140	1/152	1/163	1/171	1/185	1/218
38	1/108	1/117	1/125	1/131	1/142	1/167
39	1/82	1/89	1/95	1/100	1/108	1/128
40	1/62	1/68	1/72	1/76	1/82	1/97
41	1/47	1/51	1/54	1/57	1/62	1/73
42	1/35	1/38	1/41	1/43	1/46	1/55
43	1/26	1/29	1/30	1/32	1/35	1/41
44	1/20	1/21	1/23	1/24	1/26	1/30
45	1/15	1/16	1/17	1/18	1/19	1/23

Tabla 2. Tomado de "The 11-14 scan" The diagnosis of fetal abnormalities. Pag.33. Nicolaides K, 1999. Ed. The parthenon publishing group.

3.2 MARCADORES SÉRICOS:

La asociación entre niveles bajos de AFP y aneuploidia fetal fue descrito por primera vez por Merkatz et al en 1983, al detectar niveles séricos bajos de AFP en una madre gestante de un feto afecto de T18.

El primer marcador sérico que se asoció al SD fue la AFP, que ya se empleaba como cribado para detección de defectos del tubo neural. Posteriormente entre 1987 y 1988 se descubrieron otros marcadores (BHCG y uE3) que mejoraron la sensibilidad del cribado bioquímico. Diversos estudios demostraron que los niveles de AFP y uE3 estaban disminuidos y la concentración de BHCG aumentada en fetos con SD.

En 1988, Wald et al, propusieron la utilización de la combinación de la alfa fetoproteína materna (AFP), el estriol no conjugado (uE3), la hormona coriónica humana (HCG) y la edad materna con el fin de mejorar el cribado prenatal del SD (Wald et al,1988). Utilizando como punto de corte el riesgo de 1:250, que equivale al riesgo teórico que tiene una mujer de 35 años de tener un hijo afecto, fueron capaces de detectar 61% de los fetos con SD con una tasa de falsos positivos del 5% (Conde-Agudelo A, 1998).

Las desviaciones individuales de estos marcadores, expresados cómo múltiplos de la mediana (MoM) de los valores séricos obtenidos para cada marcador y semana de gestación, en presencia o ausencia de anomalía fetal, proporciona un índice de probabilidad (LR). Este índice incrementa o reduce el riesgo epidemiológico, basado en la edad materna, en función de la magnitud relativa de las desviaciones observadas en cada gestante, y que se introduce en un cálculo integrado para ofrecer en un solo índice el riesgo combinado individual.

En la practica clínica habitual deberemos tener en cuenta una serie de condiciones metodológicas imprescindibles a la hora de que el cribado sea practicado en condiciones correctas:

1. Es importante elaborar valores de referencia para los diferentes marcadores en función de la semana de gestación, en función de la variabilidad individual de cada uno.
2. Debemos ser precisos a la hora de establecer la edad gestacional, considerando que alrededor del 15% de las mujeres con ciclos regulares muestran un error basado con la fecha de la última regla de 2 o más semanas. Por ello es recomendable utilizar la edad gestacional determinada por ecografía.
3. Tener en cuenta que el valor predictivo varía en función de la edad materna, o lo que es lo mismo, en función de la prevalencia de la anomalía.

4. Que existen factores de interferencia y de estabilidad de las muestras para los diferentes marcadores: diabetes insulina dependiente, peso, raza, tabaco...(tabla 3)

	PESO	RAZA	DMID	TABACO	G. MÚLTIPLE
AFP	↓	↑	↓	–	↑
UE3	↓	–	–	↓	↑
BHCG	↓	↑	–	–	↑

Tabla 3. Factores de interferencia en el valor de los marcadores séricos del segundo trimestre

- El peso tiene un efecto dilucional, un incremento del mismo de 60 a 80 Kg harían disminuir los valores séricos maternos de un 15 a un 20%.
- Factores como la paridad, tabaco, técnicas de reproducción asistida tienen un efecto mínimo y desconocido en la actualidad (Lyn, 1998).

Debemos siempre tener en cuenta que el estudio bioquímico no es un test diagnóstico, nos informa de probabilidad, es decir en casos de resultado positivo la lectura es que la probabilidad de tener un hijo afecto es mayor que la de la población general pero no del 100% y viceversa. En conclusión, se trata de una estimación de riesgo.

Aunque los fetos afectados de T21 son viables, existe una tasa de pérdida fetal en éstos mayor que en fetos sanos, por lo que la prevalencia de SD disminuye conforme avanza la edad gestacional. Esta tasa de abortos precoces debe ser tomada en cuenta a la hora de evaluar un programa de cribado de SD.

• MARCADORES SÉRICOS DEL 2º TRIMESTRE:

Alfa fetoproteína (AFP)

Como hemos dicho anteriormente, la AFP sérica materna fue utilizada en 1972 para la detección de defectos del tubo neural. Se trata de una proteína fetal, similar a la albúmina y esencial para la vida fetal. Es producida al inicio de la gestación en el saco vitelino y posteriormente por el hígado fetal, excretada por la orina fetal al líquido amniótico. Cruza a la circulación materna a través de la circulación fetal vía placentaria y a través de las membranas del líquido amniótico. Sus niveles varían tanto a nivel fetal como materno en función de la edad gestacional. En el feto, los niveles séricos más elevados los encontramos entre la semana 11 y 13 de gestación y van

disminuyendo a razón de un 10-12% por semana. En la madre, los niveles séricos van aumentando un 15% por semana desde la semana 15 a la 28 momento en el que se alcanza el nivel máximo. Los niveles altos encontrados en el líquido amniótico de fetos con defectos del tubo neural se debe al paso directo desde el líquido cefalorraquídeo al líquido amniótico (Crandall BF, 1995).

Merkatz et al demostraron que existía relación entre niveles bajos de AFP sérica materna y fetos con anomalías cromosómicas, especialmente SD, hecho que fue corroborado por estudios posteriores (Merkatz et al, 1984). El motivo parece ser una disminución de la proteína hepatocitaria secundaria a una inmadurez orgánica fetal.

Estriol sérico no conjugado (uE3)

Se trata de una hormona esteroidea cuyo precursor, la dehidroepiandrosterona, es producida en la glándula adrenal fetal a partir de precursores del colesterol y posteriormente sufre un proceso de hidroxilación en el hígado fetal. La mayoría del nivel sérico materno de uE3 es de procedencia fetal aunque una pequeña proporción es de origen materno, pero se trata de estriol conjugado. En 1988 se relacionó por primera vez la relación de niveles bajos de uE3 materno respecto a la población general y SD, hecho que fue posteriormente confirmado por múltiples estudios. Una vez más se atribuyó a la inmadurez de la glándula adrenal y el hígado fetal en fetos afectados de SD (Crandall BF, 1995).

Los niveles sérico de uE3 maternos aumentan un 25% por semana desde la semana 16 a la 20 de gestación y continúan aumentando aunque en menor proporción en el tercer trimestre.

Gonadotropina coriónica humana (hCG)

Se trata de una hormona glicoproteica constituida por dos subunidades, la fracción alfa y la beta. La primera fracción es similar en otras hormonas de la misma familia como pueden ser la LH, FSH..., sin embargo la fracción beta es específica para la hCG. Los genes que codifican dichas fracciones son por lo tanto diferentes, el gen de la fracción alfa se halla en el cromosoma 6, mientras que la beta está sintetizada por diversos genes situados en el cromosoma 19. Las subunidades de las fracciones se sintetizan y glicosilan de forma independiente en el sincitiotrofoblasto. Muchas de las fracciones

beta se unen a la fracción alfa para formar la hormona total, pero algunas fracciones beta permanecen libres y varían su niveles plasmáticos en función de la edad gestacional. Estos aumentan rápidamente al principio de la gestación siendo los niveles mayores alrededor de la semana 8-10, descendiendo posteriormente un 15% por semana hasta llegar a un nivel estable hacia la semana 18-19, momento a partir del cual los niveles no se modifican, en función de la edad gestacional al contrario de lo que ocurre con la AFP y el uE3. En el segundo trimestre el porcentaje de B-hCG es un 0.5% de la hormona total (Crandall BF, 1995).

En 1987, Bogart et al describieron por primera vez la asociación existente entre el SD y niveles elevados de hCG sérica materna, que fue posteriormente confirmado en otros estudios (Bogart et al, 1987). La disminución del descenso que se produce en gestaciones normales sería secundaria a un retraso en la maduración del trofoblasto. Por el momento, el valor de la hCG sérica materna parece ser el mejor predictor aislado de SD.

Inhibina A

Las inhibinas son glycoproteínas, secretadas por la placenta y las membranas fetales. Probablemente son hormonas de regulación paracrina por la placenta y las vellosidades coriónicas. Podría haber una disregulación en los fetos con aneuploidía (Mark et al, 1999). La secreción anormal de la subunidad B de la inhibina en el líquido amniótico puede ser la responsable de la disminución de inhibina A en sangre. Hay autores que preconizan la utilización de la Inhibina A en asociación a los valores clásicos del cribado bioquímico en el 2º trimestre, afirmando que aumentan la tasa de detección de SD. Wald et al apuntan que la tasa de detección aumentaría hasta un 78%, con una tasa de falsos positivos del 4,8% utilizando como punto de corte 1:300 (Wald et al, 2003). Cuckle sugiere que la sensibilidad aumentaría aproximadamente un 7%, sin aumentar la tasa de falsos positivos, si se añadiese la inhibina al triple cribado (Cuckle H, 2000) (tabla 4).

Recientemente se ha practicado un estudio sobre 33.557 pacientes (estudio FASTER), a las que se les practicó cribado del primer trimestre (Translucencia nuchal y marcadores bioquímicos) y del segundo (cuadruple test). La tasa de detección tras aplicar el cribado del segundo trimestre fue del 79% frente al 83% si el cribado se

practicó en el primer trimestre, para una tasa de falsos positivos del 5% en ambos casos.

MARCADOR	EDAD GESTACIONAL (FUR)	EDAD GESTACIONAL (ECO)	
		% DE DETECCIÓN	
AFP	36	37	
HCG/BHCG libre	49	51	
UE3	41	49	
Inhibina A	44	44	
AFP+hCG	54	59	
AFP+hCG+uE3	59	69	
AFP+hCG+ Inhibina A	64	69	
AFP+hCG+uE3*Inhibina A	67	76	

Tabla 4. Resumen para la posibilidad diagnóstica para el SD de la edad materna y de esta con diferentes marcadores séricos del 2º trimestre.

3.3 MARCADORES MORFOLÓGICOS:

Los fetos con cariotipo anormal suelen caracterizarse por malformaciones múltiples. La posibilidad de que un feto padezca una cromosomopatía aumenta conforme aumenta el número de anomalías congénitas detectadas. Es importante saber que no existe una anomalía patognomónica de un defecto cromosómico dado. Sin embargo la detección de las mismas nos pueden sugerir una anomalía cromosómica más que otra, por ejemplo los fetos con trisomía 13 tienden a presentar defectos faciales, del sistema nervioso central y cardiacos.

Diversos autores afirman que la incidencia de anomalías cromosómicas detectadas por ecografía es mayor que la encontrada con el cribado bioquímico o la edad materna (Kurjack et al, 1999). La proporción es mayor en los casos en los que aparecen varias malformaciones asociadas, como se ve reflejado en la tabla nº 5.

Nº DE DEFECTOS	FETOS CON CROMOSOMOPATÍA (%)
1	14
2	29
3	48
4	62
5	70
6	72
7	82
8	92

Tabla 5. Frecuencia de anomalías cromosómicas y número de defectos detectados por ultrasonografía. Nicolaides et al, 1993.

El conocimiento de la edad gestacional y el momento de aparición de la anomalía así como el conocimiento de la evolución natural anormal de las mismas, es indispensable para la valoración fetal adecuada y el asesoramiento materno. En general, la sensibilidad de una ecografía para la detección de anomalías cromosómicas fetales aumenta conforme lo hace la edad gestacional (Nyberg et al, 1990).

La valoración ultrasonográfica de anomalías congénitas debe realizarse bajo dos perspectivas. En primer lugar, el ultrasonografista debe conocer la incidencia de anomalías cromosómicas para las malformaciones fetales más comunes. En segundo lugar, debe estar al tanto de las características fenotípicas de anomalías cromosómicas específicas potencialmente detectables intraútero.

Craneofaciales	Sistema esquelético	Aparato digestivo
Pliegue nuchal engrosado	Acortamiento de huesos largos	Atresia duodenal
Higroma quístico	Clinodactilia	Ano imperforado
Lengua protuberante	Sindactilia	Aparato urogenital
Aparato cardiovascular	Dedos cortos, gruesos	Pielectasia
Comunicación interventricular	Alargamiento de isquiáticos	Sistema esquelético
Comunicación interauricular	Sistema nervioso central	Hidropesía no inmune
Defecto cojinetes endocárdico	Quistes de plexos coroides	Polihidramnios
Calcificación cuerdas tendinosas	Ventriculomegalia leve	RCIU

Tabla 6. Malformaciones concomitantes con la Trisomía 21, detectables por ultrasonografía.

Parece estar aceptado que la efectividad del cribado ecográfico no es igual para todas las cromosopatías. Aproximadamente el 90% de los fetos con trisomía 13 y 18 tienen múltiples anomalías fácilmente detectables por un ecografista experto. Sin embargo la tasa de detección de T21 por ecografía es menor que el resto de cromosopatías (Kurjack et al, 1999). El 28% de los fetos con T21 tienen malformaciones detectables ecograficamente en el segundo trimestre (tabla 6).

La sensibilidad de la ecografía para la detección de malformaciones fetales, según diversos autores, es muy variable (Tabla 7). La experiencia del ecografista es fundamental, así encontramos resultados diferentes según la persona que practique la exploración. La obtención de resultados óptimos exige el cumplimiento de las siguientes condiciones: buena formación del ecografista, aparatos de ecografía de alta resolución, condiciones maternas favorables, realización de la exploración en el momento adecuado, conocer los resultados perinatales (feed-back).

ESTUDIO	SENSIBILIDAD(%)
MUCS (1993-1996)	75
RADIUS (1987-91)	16.6
Rosendhal y cols (1980-1987)	39.4
Helsinki trial (1987-1987)	40.9
Levi y cols. (1984-1989)	21
Chitty y cols. (1989-1990)	74.4
Shirley y cols. (1989-1990)	60
Luck (1988-1989)	84.3
Anderson y cols. (1991-1993)	60

Tabla 7. Sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico de malformaciones fetales, según diversos estudios.

Inicialmente las anomalías detectadas por ecografía que se asociaban a fetos con cromosopatía eran malformaciones mayores. Actualmente existen una serie de marcadores o malformaciones menores que también se asocian a mayor incidencia de cromosopatías: quistes de plexos coroideos, sonoluscencia nucal, pliegue nucal, pielectasia, foco ecogénico cardiaco, arteria umbilical única, hipoplasia de la falange media del 5ª dedo, intestino hiperecoico, huesos largos cortos... A diferencia de las malformaciones mayores, los marcadores menores de cromosopatía, "soft markers", no tienen significado patológico "per se", son inespecíficos – aparecen también en fetos normales-, y algunos son pasajeros (Nyberg et al, 2001).

Es evidente que los marcadores ecográficos no deben ser utilizados como diagnóstico pero sí en el cribado de cromosopatías, en una población no seleccionada. Se trata de un método no invasivo y complementario al cribado bioquímico (Kurjak et al, 1999).

La finalidad al utilizar los marcadores ecográficos es la misma que la de todos los marcadores empleados en la detección de fetos con SD. Con el objetivo de disminuir las pérdidas fetales inherentes a la práctica de la amniocentesis se intenta acotar la población que se someta a dicha técnica. Cuando se utilizaba la edad materna como único dato discriminatorio se practicaba 140 amniocentesis para detectar un feto afecto de T21, al introducir la triple test el número de técnicas aplicadas se redujo a 60 (Fig. 1), pero aún se está lejos de la perfección por lo que se intenta introducir la ecografía como técnica adicional, estando el problema en la cuantificación del riesgo al detectar diferentes anomalías. En los últimos años se han publicado numerosos artículos intentando resolver este problema. La conclusión que podemos extraer es que efectivamente, la ecografía es útil, pero siempre practicada por un ecografista experto y cada centro deberá realizar sus propias tablas en función de la tasa de detección de anomalías que tengan, informando a la paciente que algún caso de T21 puede todavía escaparse con este método de actuación (Vintzileos and Egan, 1995).

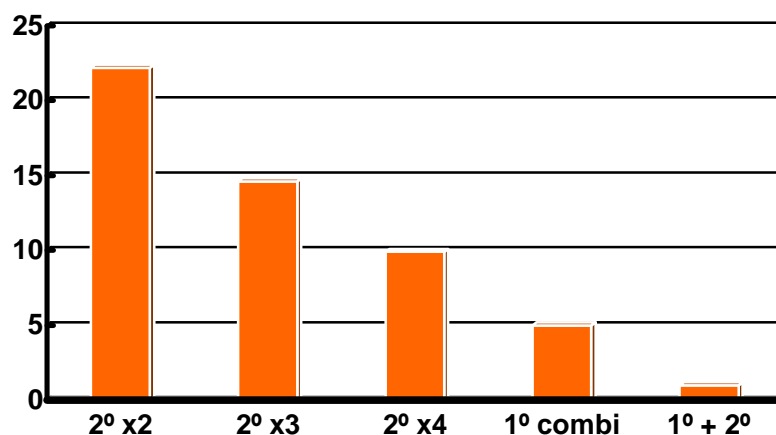


Fig. 1. % de mujeres que requieran pruebas invasivas para detectar un 80% de fetos con SD, en función de los marcadores séricos analizados.

La primera asociación entre lo que posteriormente se denominarían “ marcadores ecográficos” y cromosopatías tuvo lugar a finales de los 80, y se trataba de la relación entre el fémur corto y el SD. El entusiasmo inicial llevó hasta afirmaciones del tipo de que su utilidad era tal que podría reemplazar a los marcadores bioquímicos. Sin embargo estudios posteriores apuntaban la existencia de un elevado número de falsos positivos, lo que invalidó este hallazgo como prueba de cribado. Durante este tiempo aparecieron otros marcadores que podían asociarse al SD: pliegue nucal, pielectasias, anomalías en el quinto dedo de la mano. Fue Nygberg en 1990 quien al estudiar 94 fetos afectados de T21, a los que les practicó un estudio ecográfico exhaustivo entre las semanas 14 y 24 de gestación, afirmó que en un 25 % de los casos aparecían anomalías ecográficas. Este estudio no sirvió solamente para confirmar la eficacia diagnóstica de los marcadores ecográficos, a su vez descubrió otros dos marcadores : intestino hiperecoico y ventriculomegalia leve. Desde entonces han sido descritos otros muchos marcadores (De Vore, 2000).

La ecografía ayuda a detectar más de la mitad de fetos con malformaciones fetales actualmente, pero el incremento en la aparición de los llamados “marcadores menores” (soft markers), lleva a un aumento en la tasa de falsos positivos, con el correspondiente efecto psicológico que esto provoca en los futuros padres (Boyd et al, 1998).

Un estudio francés publicado en el año 2000 (Vautier et al, 2000), describe la realidad en cuanto a la evolución histórica de la percepción generalizada en cuanto a la utilidad de los marcadores ecográficos. Desde los primeros marcadores descritos a finales de los 80 principios de los 90, años en los que el entusiasmo generalizado auguraba un futuro prometedor en el papel que dichos hallazgos iban a jugar en el cribado de cromosopatías, fundamentalmente la T21, se han practicado multitud de estudios con resultados contradictorios. Tras la esperanza de un despistaje poblacional de la T21 ha venido una época de confusión ante los resultados contradictorios de los diversos estudios practicados. Entre los factores que influyen en que los resultados varíen tanto de unos estudios a otros juega un papel importante la prevalencia del SD en la población estudiada. Dado que la validez de una prueba de cribado varía en función de la prevalencia de la enfermedad que queremos diagnosticar, es importante calcular el riesgo a posteriori de cada mujer según su riesgo inicial (edad...) y la aparición de algún marcador, observando efectivamente que la eficacia diagnóstica de

los mismos varía en función del riesgo individual de la paciente. Por lo tanto el valor de estos marcadores no puede ser ignorado, se demuestra que pacientes con riesgo bajo de SD se convierten en pacientes con riesgo alto tras la detección de un marcador de cromosopatía en el estudio ecográfico, riesgo lo suficientemente elevado como para aconsejar la práctica de una amniocentesis. Pero la detección de uno de estos marcadores no justifica la práctica de una prueba invasiva en todos los casos. Nos indica la necesidad de practicar un nuevo cálculo de riesgo individual .

La utilización de los marcadores ecográficos para modificar el riesgo de SD es lo que conocemos como “ ecografía genética” (“genetic sonogram”). La sensibilidad de esta exploración va a depender de muchos factores que incluyen: el tipo de marcador, la edad gestacional, la indicación de la exploración y por supuesto la calidad de la misma. Teniendo en cuenta estas variables los resultados publicados por diferentes centros son similares, hecho que confirma la utilidad de la “ ecografía genética”.

La utilidad de una técnica en términos económicos también debe de ser tenida en cuenta previamente a su puesta en marcha en un sistema de salud. Vintzileos estudia el coste económico de la práctica de una ecografía rutinaria para ajustar el riesgo de la paciente de SD en el segundo trimestre (Vintzileos et al, 1998) y concluye que el análisis del coste-beneficio depende de la capacidad diagnóstica de la prueba, y es beneficiosa solo cuando la sensibilidad para la detección de SD es $> 74\%$. Debemos tener en cuenta que la capacidad diagnóstica de un test varía en función del operador y de la prevalencia de la enfermedad, por lo que cada centro deberá realizar sus propios análisis. En USA la practica rutinaria de ecografía en el segundo trimestre puede reducir en 1116 el número de amniocentesis y por ello las pérdidas fetales derivadas de las mismas, a costa del nacimiento de 426 fetos afectados de SD. Pero cómo evaluamos la carga emocional de tener un hijo con T21 y la derivada de la culpabilidad de un aborto tras una prueba invasiva, ¿es cuantificable?, creo que la respuesta es clara, no. En cuanto al resto de cromosopatías (trisomía 13, trisomía 18..) en término de costes no sería útil la práctica de una amniocentesis de rutina, dado la baja prevalencia y ser aneuploidias normalmente incompatibles con la vida

- **MARCADORES MORFOLÓGICOS DEL 2º TRIMESTRE**

La mayoría de estudios publicados respecto a los marcadores ecográficos estudian la relación de dichos marcadores y el SD. Este hecho se explica porque es la trisomía más frecuente en la que la supervivencia neonatal es mayor, se asocia a alteración del desarrollo intelectual y además aparecen en mayor medida marcadores ecográficos sin malformaciones concomitantes.

Pliegue nugal:

La existencia de un exceso de piel en la nuca es una característica clínica de niños con trisomía 21 y fue descrito por primera vez en 1866 por Down. Los primeros en demostrar que este signo clínico era detectable por ecografía en el segundo trimestre y que existía correlación entre la detección del pliegue nugal y el SD fueron Benacerraf y sus colaboradores en 1985 (Benacerraf et al, 1985)

Actualmente se reconoce este marcador como el más sensible y específico para la detección de cromosomopatía, especialmente SD, en el segundo trimestre (Vintzileos et al, 1997; Vergani et al, 1999).

Los primeros estudios practicados por Benacerraf et al definieron como punto de corte 6 mm (Benacerraf et al, 1985), a partir de este valor el riesgo de SD se incrementaba. Estudios posteriores han demostrado que si bajamos este valor a 5 mm la sensibilidad del marcador se incrementaba, con un aumento aceptable de la tasa de falsos positivos, por lo que muchos autores prefieren utilizar dicho punto de corte (Nyberg et al, 2001).

Varios estudios han demostrado que el pliegue nugal en condiciones normales varía en función de la edad gestacional, lo que sugiere que para más exactitud deberíamos utilizar criterios que tuviesen en cuenta dicho parámetro y no solo un valor determinado o punto de corte (Landwehr et al, 1996; Lee et al, 2003). Bahado-Singh y colaboradores (Bahado-Singh et al, 1999) han demostrado que si utilizamos múltiplos de la mediana, comparando el valor actual con el esperado para una determinada edad gestacional, podremos calcular la razón de verosimilitud e integrarla para el cálculo de riesgo con otros parámetros como los marcadores bioquímicos.

También se ha demostrado que una medida normal del pliegue nucal en pacientes de riesgo puede disminuir el riesgo de tener un hijo afecto, tanto en pacientes con resultado de riesgo en el triple cribado como en añosas (Drugan et al, 1996)

Biometría fetal

Es un hecho común el que los recién nacidos con anomalías cromosómicas sean de bajo peso. Además, los estudios practicados durante el segundo y tercer trimestre de la gestación demuestran que existe una alta prevalencia de fetos aneuploides en los casos de retraso de crecimiento intruterino (RCIU) severo (Snidjers et al, 1993).

Sabemos que la trisomía 18 se asocia a retraso de crecimiento moderado o severo, la trisomía 13 y el Síndrome de Turner con retraso moderado. No es así con la Trisomía 21, donde el crecimiento fetal suele ser normal.

Sin embargo los individuos con SD tienen una estatura menor como consecuencia del acortamiento de sus extremidades inferiores, a expensas fundamentalmente de un acortamiento del fémur. Existe también evidencia tanto en estudios prenatales como postmortem de que existe a su vez un acortamiento del húmero, quizá superior al del fémur (Fitzsimmons et al, 1989).

Partiendo de la base de que efectivamente los fetos afectados de SD presentan unos parámetros biométricos diferentes, la pregunta que nos deberíamos hacer a continuación es ¿qué medida o cociente nos va a ser más útil?, ¿cómo podemos integrar una medida ecográfica en un programa de cribado? ¿merece la pena aunque los resultados sean mejores incluirla dado el mayor coste y la accesibilidad?

La longitud de los huesos largos ha sido propuesta por múltiples autores como marcador de aneuploidía. El parámetro más utilizado ha sido la longitud del fémur ya que es fácil de medir y su medición se practica de rutina en las ecografías de control gestacional, sin embargo la reproductibilidad de este marcador es cuestionable. Además el fémur corto aparece tanto en fetos normales como en fetos afecto de SD. El acortamiento del humero parece ser un marcador ligeramente superior.

Múltiples estudios han sido publicados demostrando la utilidad de ambos marcadores en el despistaje ecográfico de SD (Lockwood et al, 1987; Benacerraf et al, 1989; Brumfield et al, 1989; Dicke et al, 1989; Ginsberg et al, 1990; Grist et al, 1990; Biagotti et al, 1994; Johnson et al, 1995; Nyberg et al, 1995). Sin embargo otros muchos no confirman su utilidad (La Follete et al, 1989; Nyberg et al, 1990; Hadlock et al, 1992).

La diversidad en cuanto a los resultados se debe a que estos, probablemente varían en función de: a) la edad gestacional, más evidente el acortamiento a partir de la semana 18 (Snidjers et al, 2000); b) el grupo étnico, mayor en afroamericanas y menor en asiáticas en comparación con la raza blanca (Grandjean y Sarramon, 1995); c) sexo fetal; d) criterio utilizado.

Respecto al criterio utilizado y con el fin de minimizar la variabilidad inter e intraobservador se recomienda utilizar criterios que relacionando la medición del fémur/húmero con otro parámetro biométrico permitan comparar el valor actual con el esperado para una determinada edad gestacional. Benacerraf recomienda utilizar como positivos valores <0.9 en las semanas 15-20 de gestación, valor que se obtiene a partir de la siguiente ecuación de regresión LF esperada = $-9.3105 + 0.9028 \times \text{DBP}$ (Shipp y Benacerraf, 2002).

Podemos concluir que tanto la longitud del fémur como la del húmero son marcadores débiles de SD. Por lo tanto su utilidad como marcador aislado es controvertida, no así cuando se utiliza de forma conjunta con otros marcadores ecográfico, bioquímicos o la edad materna (Vergani et al, 2000).

Intestino hiperecogénico:

Como otros marcadores ecográficos la detección de hiperecogenicidad intestinal se asocia a múltiples factores: SD, fibrosis quística, RCIU severo, muerte perinatal e infecciones intraútero.

La subjetividad a la hora de definir la "hiperecogenicidad" ha llevado a varios autores a describir un sistema de gradación según el grado de ecogenicidad detectado (Nyberg et al, 1993). Este método ha sido desestimado por otros autores por

considerarlo poco práctico (Bromley et al, 1994) considerando que debe tenerse en cuenta cuando la ecogenicidad es igual o superior a la ósea.

Aunque no es un marcador con elevada sensibilidad para la detección de SD, solo aparece en un 0.6% de los fetos en el segundo trimestre, por lo que la detección del mismo podría sugerirnos la necesidad de la práctica de un cariotipo fetal, sobre todo si se asocia a otros marcadores (Shipp y Benacerraf, 2002).

Ectasia pielica (EP):

La detección de una ectasia piélica moderada es frecuente cuando practicamos una ecografía en el segundo trimestre de gestación, y no tiene ninguna significancia clínica tras el nacimiento. Durante más de 10 años se ha relacionado la ectasia piélica como marcador de SD (Benacerraf et al, 1990).

Aunque esta relación existe, está demostrado que menos del 25% de fetos con SD presentan este marcador y si que lo hacen muchos fetos sanos. Por lo tanto este marcador no es lo suficiente sensible y específico como para utilizarlo como despistaje de SD. El riesgo relativo de la EP como marcador de SD incrementaría 1.5 veces el riesgo " a priori " de la paciente (Snidjers y Nicolaidis, 1996; Nyberg et al, 1998). Por lo tanto la EP se considera un marcador débil de SD que debe ser utilizado solo, en combinación de otros marcadores, o exclusivamente en pacientes con riesgo elevado.

Foco ecogénico intracardiaco (FEI):

Se trata de uno de los marcadores ecográficos descrito mas recientemente y más controvertido. Como otros marcadores suele desaparecer hacia el tercer trimestre de la gestación con independencia del pronóstico fetal. La asociación entre aneuploidía y FEI fue descrita por primera vez por Roberts y Genest en 1992, tras el estudio anatomopatológico de abortos de fetos afectados de trisomía, comprobando que aparecía en el 39% de las trisomías 13, 16% de trisomía 21 y 2% de cariotipos normales. Posteriormente se correlacionó este hallazgo con la detección ecográfica del mismo- foco ecogénico intracardiaco con ecogenicidad similar al hueso- y su relación con el SD (Bromley et al, 1994).

La existencia de un foco ecogénico intracardiaco es más frecuente en el ventrículo izquierdo, ocasionalmente en el derecho y se describe en raras ocasiones bilateralmente. En los casos en que se sitúa en el ventrículo derecho o bilateralmente el riesgo de aneuploidía estaría incrementado (Bromley et al, 1998).

Varias hipótesis se han propuesto para explicar su origen: calcificación, engrosamiento o penetración incompleta de los músculos papilares o cuerdas tendinosas. Existe variación en cuanto a la raza de la población estudiada, existiendo una incidencia de hasta 3 veces superior en fetos de madres asiáticas (Shipp et al, 2000).

La hiperecogenicidad de los tejidos fetales blandos, tal como el intestino o el foco intracardiaco, se define como ecogenicidad de igual intensidad o mayor al tejido óseo adyacente. Al tratarse de una interpretación subjetiva, la interpretación no es siempre correcta.

Si el cariotipo es normal la presencia de FEI o calcificación de los músculos papilares no se correlaciona con la existencia de una anomalía cardiaca (Petrikovsky et al, 1995; Achiron et al, 1997).

Quistes de Plexos coroideos

Desde el primer estudio en el que se detectaron por primera vez quistes de plexos coroideos en el cerebro fetal tras una exploración ecográfica (Chudleigh et al, 1984), se han practicado múltiples estudios que los relacionan con diferentes cromosopatías, especialmente la T18. Se trata de hallazgos ecográficos de carácter benigno, con tendencia a desaparecer en el segundo trimestre y que representan un pliegue de neuroepitelio normal relleno de líquido cefaloraquídeo y detritos celulares.

Ostlere et al demostraron que hace falta la detección de 1000 casos de QPC aislados (tras la realización de 120.000 exploraciones ecográficas) para demostrar un riesgo de T18 del 1% (Ostlere et al, 1989). Si los QPC aparecen aislados el riesgo de cromosomopatía es de 1/150, si aparecen asociados a otra anomalía el riesgo se incrementa de 1 a 3. El riesgo no varía en función del tamaño, bilateralidad o edad gestacional de desaparición (Gupta et al, 1995). La prevalencia de QPC aislados en fetos con T18 es del 43% frente al 0.47% de la población general. Si aparecen junto a

otra patología ecográfica la prevalencia es de 42.1% en fetos con T18 frente al 0.024% en fetos con cariotipo normal (Gupta et al, 1997).

Demasio et al demuestran en un meta-análisis de 8 estudios prospectivos, que en pacientes de bajo riesgo (edad < 35 años) la detección de QPC aislados incrementa el riesgo de T18 pero no lo suficiente como para aconsejar la práctica de una prueba invasiva, debido al riesgo asociado de pérdida fetal inherente a la misma (Demasio et al, 2002)

Angulo Iliaco:

Que la pelvis en niños con SD es diferente que en fetos normales es un hecho comprobado y universalmente aceptado. Antes de que el diagnóstico del SD se pudiese hacer mediante un cariotipo, ante la sospecha de que el neonato fuese SD se practicaba un estudio exhaustivo radiológico de la pelvis.

Los primeros en describir estos cambios fueron Caffey y Ross y posteriormente fueron confirmados por otros investigadores (Caffey and Ross, 1956; Caffey and Ross, 1958; Mortesson and Hall, 1972). Entre los hallazgos clásicos se han descrito: aplanamiento de la parte inferior del ileon, alargamiento del isquion, ángulo acetabular pequeño, ensanchamiento y rotación de las palas ilíacas. Esto ocurre en aproximadamente el 80% de los recién nacidos con SD.

No hay consenso acerca del por qué de estos hallazgos. Hay autores que explican estos cambios por un desarrollo anormal primario, otros lo atribuyen a la influencia que pueda tener un crecimiento irregular y la existencia de hipotonía muscular en niños afectados de SD (Kliwer et al, 1996).

En 1968 Andren et al practican un estudio a niños afectados de SD, a los que se les practicó un estudio radiológico en posición de litotomía describiendo las siguientes características: la parte posterior del iliaco presenta una curvatura dorsal acentuada, existe una rotación externa de la unión sacroiliaca y las palas ilíacas están abiertas y anguladas en el plano caudal (Andren et al, 1968)(Fig.2)



Fig.2 Imágenes superpuestas, practicadas con TAC de la pelvis de un niño con SD (blanco) y uno de catio tipo normal (gris).

Si existe evidencia de una diferente morfología pélvica en niños con T21, ¿existirán también cambios en fetos afectados de SD?, ¿son esos cambios detectables por ecografía?; si son detectables ¿son útiles en el contexto del diagnóstico prenatal del SD? (Kliwer et al, 1996).

El proceso del interés despertado por el estudio de la pelvis fetal, para determinar parámetros útiles para el despitage de SD, evoluciona como el resto de marcadores. Son dos los parámetros estudiados en la literatura: el ángulo ilíaco, cuya medición representaría el ensanchamiento y rotación del íleon, que debe por lo tanto estar aumentado en fetos con SD (Bork et al, 1997) y la longitud del hueso ilíaco.

En 1994 Abuhamad describe que la longitud del ilíaco es mayor en fetos con SD, con una sensibilidad del 40% y especificidad del 98% para detección de fetos con T21 (Abuhamad et al, 1994)

En 1996 Kliwer et al afirman que el ángulo ilíaco (ángulo formado por la convergencia de las líneas dibujadas a lo largo de del margen posterolateral de las ramas derecha e izquierda de ambos iliacos) es aproximadamente 15° mayor en fetos con SD (una media de 60° para los fetos sanos y 75° para los afectados de SD). No encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo pero sí respecto a la edad gestacional. Como conclusión afirma que la medición del ángulo iliaco en el segundo trimestre de gestación es un método útil para la detección de fetos con T21, es fácil de realizar, reproducible, y teniendo en cuenta que los valores se solapan con la población normal aconsejan tomar como punto de corte 75° , valor que da una alta especificidad, en poblaciones con baja prevalencia de SD.

En 1997 Shipp et al avisan sobre la importancia de que la medición se haga siempre a la misma altura, la más cefálica, dado las grandes variaciones que existen si practicamos la medición a diferentes alturas. Se trata de un estudio preliminar, en el que si encuentran que el ángulo ilíaco es mayor pero necesitan de estudios prospectivos para definir: nivel de la medición, influencia de la edad gestacional, sexo.... En conclusión, metodología (Shipp et al, 1997).

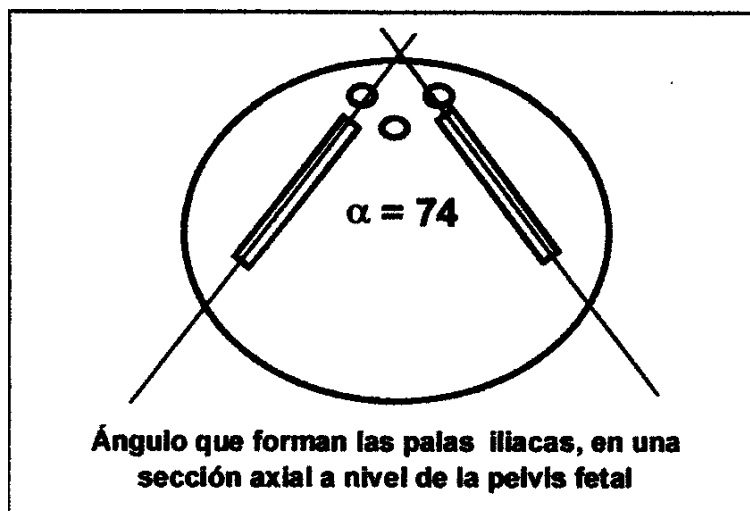


Fig 3. Ángulo que forman las palas ilíacas ,en una sección axial a nivel de la pelvis renal.

En 1997 Bork et al publican un estudio prospectivo en el que tomando como punto de corte 90° obtienen una sensibilidad (S) del 90.9% y una especificidad (E) del 94.5%. La medición del ángulo ilíaco la practican en una sección axial perpendicular a la columna sacra y tomando un corte en el que ambos iliacos tengan su máxima dimensión e igual longitud (Fig.3).

En 1998 Shipp et al ya han hecho un estudio prospectivo llegando a la conclusión de que tomando como punto de corte 90° se podría detectar alrededor de un tercio de los fetos con SD en el segundo trimestre, sin embargo, dada la alta tasa de falsos positivos, la medición del ángulo ilíaco no es útil en población de alto riesgo como prueba de cribado y si se utiliza como único marcador (Shipp et al, 1998).

Zoppi et al practican un estudio también en base a la longitud del hueso ilíaco, en el que demuestran que efectivamente es más largo en fetos con SD que en normales

pero dado los diferentes métodos de medición que se emplean en los diferentes centros, su aplicabilidad como prueba de cribado es dudosa (Zoppi et al, 1998).

En 1999 Zook et al practicaron un estudio prospectivo, de gran utilidad para sentar ciertas bases metodológicas. El objetivo de su trabajo era establecer el plano y nivel axial óptimo para medir dicho ángulo. Para el estudio emplearon el TAC (Zook et al, 1999).

En el mismo año Scardo et al publicaron un estudio prospectivo en el que tomando como punto de corte 85° encontraron una sensibilidad del 100% con una tasa de falsos positivos del 38% (Scardo et al, 1999).

En el estudio practicado por Granjee et al en el año 2000 los resultados no fueron tan satisfactorios, han sido los primeros en no encontrar resultados óptimos al practicar el análisis de reproducibilidad de la prueba. También resaltan la importancia de la posición fetal a la hora de practicar la medición (Grangé et al, 2000).

Para resolver los problemas derivados de la técnica y establecer unas directrices apropiadas se practicaron en el año 2000 dos estudios publicados en la revista Radiology. El primero, escrito por Freed et al utiliza el TAC para estudiar la pelvis fetal en niños menores de 11 años afectados de SD y utiliza como controles niños sanos, con el fin de caracterizar la morfometría de la pelvis, determinar medidas útiles para detectar fetos con SD extrapolando los resultado a la ecografía prenatal (Freed et al, 2000).

El otro estudio, publicado en la misma revista en el año 2000, tiene como objetivo estudiar el efecto de potenciales factores de confusión tales como la edad gestacional, el nivel axial de medición, la orientación de la columna, el sexo, o la existencia de diabetes materna en los valores del ángulo iliaco (Kliewer et al, 2000).

En el año 2001 Kliewer et al proponen una nueva medida : la separación anterior existente entre ambos ilíacos, afirman que se correlaciona con el ángulo ilíaco y es más fácil de medir al tratarse de una medida lineal y ser menos variable al no estar influida por la edad gestacional o el nivel axial. De todos modos el papel de la morfometría de la pelvis fetal en el diagnóstico del SD sigue sin estar resuelto, aunque parece ser que tendrá un papel como un marcador ecográfico más de SD.

Con la novedad de la ultrasonografía tridimensional, cada vez mas extendida, Lee et al practican un estudio en el 2001, en el que comprobaron que el estudio de la pelvis fetal puede llevarse a cabo con esta técnica (reproducibilidad, variabilidad inter e intra observador) . Aportan unas tasas de detección del 56% con un valor de falsos positivos del 5% para ángulos de 87° o superior. Afirman que la ecografía tridimensional demuestra la complejidad de la anatomía de la pelvis y justifica las dificultades a las que se enfrenta la ecografía convencional a la hora de practicar ciertas mediciones. Por ello la técnica de 3D disminuye la tasa de falsos positivos y la variabilidad en la toma de medidas (Lee et al, 2001).

3.4 NUEVAS TENDENCIAS: MARCADORES DEL PRIMER TRIMESTRE:

La utilización de los marcadores séricos y ecográficos en el primer trimestre aunque útil no está extendida universalmente. Entre los beneficios de la práctica clínica encontramos los efectos psicológicos menores si la detección es precoz así como el menor riesgo materno de la interrupción del embarazo. Entre las explicaciones que motiven que esta técnica se haya extendido lentamente encontramos: a) las técnicas invasivas utilizadas en el primer trimestre (biopsia corial, amniocentesis precoz) se asocian a una tasa mayor de pérdidas fetales que la amniocentesis; b) los abortos espontáneos entre la semana 10 y 16; c) la falta de laboratorios y la existencia de licencias para la determinación analítica (Haddow et al, 1998).

Dado que el número de pérdidas fetales tardías en fetos afectados de SD es mayor que en sanos sería correcto corregir la tasa de detección de cualquier programa de cribado en función de dicho valor, pero ¿qué porcentaje sería correcto utilizar?, Wald et al propusieron un valor aproximado del 23% de pérdidas fetales desde el 2º trimestre a término, actualmente se considera este valor demasiado alto aceptando una tasa del 12% como idónea (Spencer, 1999). Snidjers et al publican un estudio en el que afirman que la incidencia de T21 desciende al nacimiento un 30% respecto a la de las semanas 15-20 y un 54% respecto a la estimada en las semanas 9-14. Algo similar ocurre con la T18 con incidencias del 30% en la semana 9-14, del 22% en las 15-20 y del 14% a término (Snidjers et al, 1994).

Riesgo de SD en función de la edad materna y edad gestacional

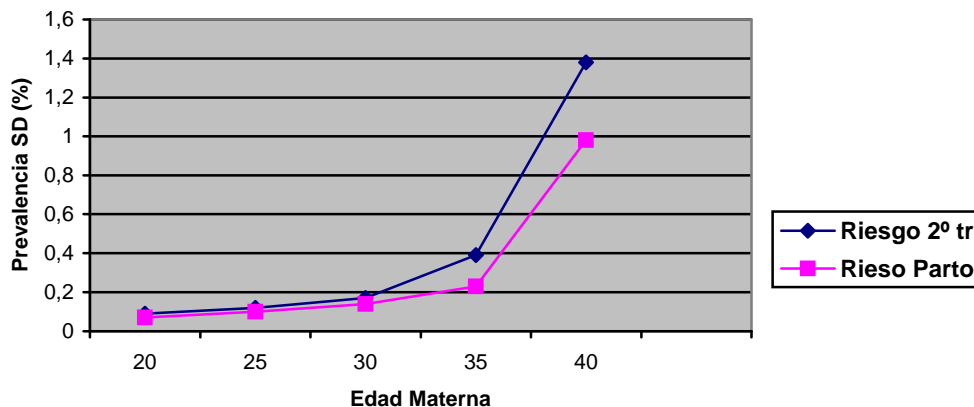


Fig 4. Evolución del riesgo de SD con la edad materna. Se distingue el riesgo de gestar un feto con SD en el inicio del 2º trimestre, del que existe en el parto, un 23% más bajo debido a que solo un 77% de los fetos afectados diagnosticados en el 2º trimestre llegan al parto. El resto son abortos espontáneos (Knight and Palomani,1997).

- **MARCADORES SÉRICOS:**

En la trisomía 21, durante el primer trimestre de la gestación, la concentración sérica materna de la fracción libre de la BHCG es mayor que en el caso de fetos normales, sin embargo el de la PAAP-A es menor. Cuanto más elevada esté la BHCG libre, mayor será el riesgo de SD , lo mismo ocurre con la PAAP-A pero en relación a la disminución de sus valores

¿Cuál es la utilidad de estos marcadores séricos? ¿ La tasa de detección es mayor o menor que los del segundo trimestre?. Múltiples estudios han sido practicados para contestar a estas preguntas (tabla 7).

Dado que la concentración sérica de PAAP-A varía con gran rapidez al inicio de la gestación es fundamental datar la gestación por ecografía, si utilizamos la FUR podría disminuir la tasa de detección de un 3-5%. Los valores de la PAAP-A no sirven para ser utilizadas en el 2º trimestre (sólo hasta la 14s).

ESTUDIO	TRISOMIA 21	GESTACIÓN (SEMANAS)	DETECCIÓN (%)
Krantz et al, 1996	22	10-13	63
Wald et al, 1996	77	8-14	62
Berry et al, 1997	47	9-14	55
Orlandi et al, 1997	11	9-14	61
Haddow et al, 1998	48	9-15	60
Wheeler y Sinosich, 1998	17	9-12	67
De Graaf et al, 1999	37	10-14	55
Spencer et al, 1999	210	10-14	67
Tsukerman et al, 1999	31	8-13	69

Tabla 7. Detección de SD mediante marcadores séricos del primer trimestre y la edad materna. Tomado de "The 11-14 scan", pag 40. Nicolaides K, 1999. Ed. The parthenon publishing group.

Canick y Kellner publican un trabajo en 1999 respecto a la utilidad de los marcadores séricos en el primer trimestre, el estudio concluye que dado la igualdad de eficacia de los marcadores del primer trimestre y el mayor coste que supone poner el programa de cribado en marcha, su utilización clínica estaría justificada si se añaden otros marcadores, como la sonoluscencia nugal que incrementen su potencia diagnóstica (Canick y Kellner, 1999).

- **MARCADORES MORFOLÓGICOS:**

Al desarrollo del estudio fetal en el primer trimestre, ha contribuido, la utilización de las sondas transvaginales de alta frecuencia que tienen la ventaja de aproximarse más a la pared uterina (directamente, sin tener el tejido celular subcutáneo como artefacto), consiguiendo así una mayor nitidez de imagen. Existen varias ventajas al respecto: a) detección precoz de gestaciones no viables; b) diagnóstico de gestaciones gemelares y su corionicidad; c) detección de malformaciones fetales mayores o marcadores de cromosopatías. Pero también existen inconvenientes, desde la existencia de abortos precoces en fetos con algún tipo de anomalía hasta la necesidad de conocer mejor la historia natural de algunos de los hallazgos que encontramos en el primer trimestre, sin olvidar que los test invasivos en el primer trimestre tienen un riesgo mayor y son menos fiables (mosaicismo) (Chitty et al, 1997).

Sonoluscencia nucal:

Al principio de los '90 aparecieron varios estudios, practicados en pequeñas series y en población de riesgo que demostraban una posible asociación entre un incremento de la sonoluscencia nucal y cromosomopatías en el primer trimestre (Tabla.8)

Pero ¿qué entendemos por sonoluscencia nucal? ¿cuál es su fisiopatología? ¿cómo se mide?.

Desde un punto de vista fisiopatológico, el fluido nucal fetal procede embriológicamente del sistema linfático paracervical, el cual desemboca en la vena yugular interna. Las colecciones patológicas a este nivel pueden ocurrir por diferentes mecanismos, tales como una displasia congénita del sistema linfático, una alteración de la comunicación del mismo con la vena yugular interna, una patología estructural cardiovascular o una insuficiencia cardíaca. La secuencia obstructiva del sistema linfático es el mecanismo que justifica el hallazgo del higroma quístico en la monosomía X, hipótesis que ha sido corroborada por estudios histológicos. Sin embargo se desconoce la fisiopatología de los hallazgos ecográficos nucleares descritos globalmente dentro del término de sonoluscencia nucal, aunque parece descartarse el mecanismo linfático obstructivo (Comas et al, 1998).

La técnica a la hora de practicar la medición es importante. Parece que es tan lícito utilizar sonda abdominal como la vaginal, dejando a elección del técnico y según las condiciones de la paciente, saber que con la sonda abdominal la tendencia es a que la medida sea 0.1mm superior que con la vaginal. Ya que la vía abdominal es útil y menos molesta para la paciente, quizá sea adecuado utilizarla de entrada y dejar el abordaje vaginal para casos seleccionados.

En cuanto a la técnica de medida, existen una serie de recomendaciones para realizar la medición correctamente, es decir la técnica está estandarizada (Nicolaidis et al, 1995)

Múltiples estudios se han practicado posteriormente en series de mayor tamaño y en poblaciones no de riesgo (Tabla 8), que apuntan que la sonoluscencia nucal parece tener un futuro prometedor como test de cribado del SD así como su utilidad para detectar fetos con riesgo de cardiopatía o de muerte perinatal. Es importante que los

programas de cribado introduzcan también otros parámetros como la bioquímica u otros marcadores para aumentar la sensibilidad (Chitty et al, 1997).

ESTUDIO	GESTACIÓN (SEMANAS)	N	MEDICIÓN SATISFACTORIA	TN	% FALSOS POSITIVOS	%DETECCIÓN
Pandya et al,95	10-14	1763	100%	>2.5	3.6%	75%
Szabo et al,95	9-12	1380	100%	>3	1.6%	90%
Bewley et al,95	8-13	1704	66%	>3	6.0%	33%
Bower et al,95	8-14	1481	97%	>3	6.3%	50%
Kornman et al,96	8-13	923	58%	>3	6.3%	50%
Zimmerman et al,96	10-13	1131	100%	>3	1.9%	67%
Taipale et al,97	10-16	10010	99%	>3	0.8%	54%
Hafner et al,98	10-14	4371	100%	>2.5	1.7%	57%
Pajkrt et al,98	10-14	1547	96%	>3	2.2%	67%

Tabla 8. Estudios examinando la implementación de la sonolusencia nual como cribado. Tomado de "11-14 scan", pag 48. Nicolaides K, 1999. Ed. The parthenon publishing group.

El tamaño de la sonolusencia nual se incrementa con el aumento de la LCN, es decir con la edad gestacional, por lo que Pandya et al propusieron un modelo de cálculo de riesgo en el que multiplicaban el riesgo que tenía la mujer a priori (basado en su edad y edad gestacional) por la likelihood ratio, que dependía del grado de desviación de la sonolusencia fetal respecto a la media (Pandya et al, 1995)

Podíamos concluir que en los últimos años se ha hecho un progreso considerable en describir nuevas herramientas de cribado de aneuploidias. Los avances han tenido lugar, sobre todo en el terreno de la ecografía y la bioquímica en el primer trimestre de gestación. Está claro que no hay un solo método que funcione bien y que harán falta años para definir cual es el mejor. Creemos que con la sofisticación técnica no llegaremos a un protocolo uniforme de actuación, la tendencia será la de utilizar diferentes algoritmos en función de las características de la población que vayamos a estudiar (Mark et al, 1998).

4. DIAGNÓSTICO PRENATAL: TÉCNICAS.

Existen multitud de muestras fetales y maternas para realizar un estudio prenatal. En función del diagnóstico o los elementos del diagnóstico diferencial elegiremos las muestras a obtener: líquido amniótico, tejido trofoblástico o placentario, sangre fetal del cordón umbilical...

Cada tipo de evaluación y cada método conlleva unas ventajas y desventajas que deben sopesarse cuidadosamente, ya que siempre existe el riesgo de lesión fetal.

Este riesgo es variable en función de la tecnología aplicada, de la edad fetal, del estado de salud fetal, y en especial de la pericia del operador.

Las citadas ventajas y desventajas influyen sobre la calidad del resultado, expresada en términos de fiabilidad y de precisión de la información obtenida, de la tasa de fracasos, y de la duración y el coste del procedimiento. Sentar la indicación, elegir el método, obtener la muestra, analizar e interpretar los resultados son los pasos a seguir.

La experiencia en el DP es importante para optimizar su eficiencia dada la relativa escasez de la patología fetal en conjunto y la extrema rareza de cada una de sus manifestaciones.

4.1 AMNIOCENTESIS

La posibilidad de cultivar y cariotipar las células presentes en el líquido amniótico, fue demostrada por primera vez a finales de los 60 (Steele y Breg, 1966). Los primeros intentos en la práctica de una amniocentesis genética, se hicieron por vía transvaginal, pero posteriormente se adoptó el procedimiento vía transabdominal.

A principio de los 70, la amniocentesis se practicaba a ciegas. A finales de los 70 y principios de los 80, la ecografía, inicialmente estática y posteriormente en tiempo real, se utilizó para detectar como zona de acceso aquella libre de tejido placentario. Esta se marcaba en el abdomen materno, para posteriormente, en el plazo de un tiempo variable, en algunos estudios incluso alrededor de dos días, el operador introducía la aguja "a ciegas", a través de la zona marcada. No es sorprendente que los primeros estudios practicados acerca de la utilidad de la ecografía como guía aportaran

resultados dispares, incluso algunos sugerían que su uso era perjudicial. Actualmente la amniocentesis se practica bajo guía ecográfica continua.

Ager y Oliver publicaron un estudio en el que realizaron una revisión crítica de todos los estudios practicados sobre la amniocentesis durante 1975-1985 (Ager y Oliver 1988). Encontraron 25 estudios sobre grandes series (al menos 1000 casos), de los que extrajeron las siguientes cifras: la tasa de pérdidas fetales total post-amniocentesis, incluyendo abortos espontáneos, muerte intraútero y muerte neonatal era del 2.4-5.2%. En cuatro de los estudios en los que hubo un grupo control, al que no se le practicó amniocentesis, la tasa de pérdida fetal total era del 1.8-3.7%. De estos datos se dedujo que el porcentaje de pérdidas fetales derivadas del procedimiento era del 0.2-2.1%.

El único estudio randomizado se practicó en Dinamarca (Tabor et al, 1986). En este estudio, 4606 mujeres sanas, con riesgo bajo, entre 25 y 34 años fueron randomizadas para practicar una amniocentesis o un estudio ecográfico de manera aleatoria. La pérdida fetal total en las pacientes a las que se les practicó amniocentesis fue un 1% superior que la de los controles.

4.2 AMNIOCENTESIS PRECOZ

A finales de los 80 se introdujo la amniocentesis precoz y varios estudios que llevaron a cabo un seguimiento de la evolución de la gestación en las pacientes que se sometieron a la técnica, apuntaron un porcentaje de pérdidas fetales del 3-6%

En 1994 se llevó a cabo un estudio prospectivo sobre 1301 gestaciones únicas, comparando la amniocentesis precoz y la biopsia corial (Nicolaidis et al, 1994). Las pérdidas fetales fueron un 3% mayores en el caso de la amniocentesis precoz. En el grupo de la amniocentesis la incidencia de pies equinovaros (1.63%), fue mayor que en el de la biopsia corial (0.56%).

En Dinamarca se practicó un estudio randomizado con 1160 embarazadas, comparando la biopsia corial transabdominal practicada en la semana 10-12 con la

amniocentesis precoz en las semanas 11-13 (Sundberg et al,1997). El porcentaje de pérdidas fetales tras la biopsia corial fue del 4.8% y tras la amniocentesis del 5.4%, pero la diferencia no tuvo significancia estadística. El estudio se interrumpió antes de lo previsto porque los primeros resultados apuntaban una tasa de pies equinovaros mucho mayor tras la práctica de la amniocentesis (1.7% frente a 0%).

Otro estudio randomizado practicado en Canada sobre 4374 mujeres comparando la amniocentesis precoz practicada en las semanas 11-13 con la tradicional, practicada en las semanas 15-17, publicó una tasa de pérdidas fetales en el grupo de la amniocentesis precoz mayor y significativa estadísticamente, (7.6% frente a 5.9%). Además la amniocentesis precoz se asociaba a un aumento de la incidencia de pies equinovaros y rotura prematura de membranas (Cemat group, 1998).

A finales de 1998, la Cochrane Library realizó una revisión de lo publicado hasta la fecha al respecto. Las conclusiones fueron las siguientes: la amniocentesis precoz se relaciona con una tasa elevada de pérdidas fetales y tálipes neonatal en comparación con la biopsia corial transabdominal. El incremento de dicho riesgo debe ser tomado en consideración a la hora de elegir la amniocentesis precoz en lugar de la biopsia corial (Alfirevic Z, 1998).

4.3 BIOPSIA CORIAL

La biopsia corial se practicó por primera vez a finales de los 60 por histeroscopia, pero la técnica se asoció a una tasa de éxitos baja, por fallos en la toma de las muestras y en el procesamiento de las mismas, por lo que se abandonó a favor de la amniocentesis.

Son cuatro los estudios randomizados (Canadian collaborative, 1898; European study, 1992; Smidt-Jensen et al, 1992; Ammala et al, 1993;) que han estudiado la tasa de pérdidas fetales tras la técnica. En total, alrededor de 10.000 gestaciones han sido estudiadas y los resultados demuestran que, en centros con experiencia, las pérdidas fetales no son mucho mayores tras biopsia corial que tras amniocentesis.

En 1991, varias anomalías hepáticas, casos de micrognatia y microglosia fueron descritos en gestaciones a las que se les había practicado la biopsia corial antes de la semana 10 de gestación (Firth et al, 1991). Estudios posteriores han confirmado estos hechos, por lo que está aceptado es que la biopsia corial se practique a partir de la semana 11, por personal experto.

En el año 2002 se publicaron las conclusiones del grupo de trabajo de la Cochrane Library, comparando la amniocentesis y la biopsia corial (Afirevic et al, 2002). El grupo de trabajo aconseja tener en cuenta a la hora de practicar una técnica u otra el incremento de las pérdidas fetales en el caso de la biopsia corial. El aumento de abortos parece estar ligado al procedimiento.

5. CONCEPTO DE RIESGO Y SU EVALUACIÓN

El cribado es la detección precoz de la enfermedad, precusores de la misma o susceptibilidad individual de padecer una enfermedad en personas que no presentan ningún signo de la misma. El objetivo es realizar una selección, estimando un **riesgo** individual de padecer dicha enfermedad. Si una persona presenta una prueba de despistaje positiva se deben realizar nuevas exploraciones para confirmar o rechazar el diagnóstico y, si procede, iniciar el tratamiento de la enfermedad.

Los programas de cribado son el elemento más importante de los programas de prevención secundaria en salud pública. Su objetivo no es impedir que la enfermedad comience, objetivo de la prevención primaria, sino detener su evolución una vez se ha instaurado.

Existe cierta confusión entre lo que es una prueba de cribado y una de diagnóstico, ya que una misma técnica se puede utilizar con ambos objetivos, aunque difieren

fundamentalmente en el motivo que nos lleva a practicarla: las pruebas de cribado solo buscan identificar los individuos con riesgo de padecer una enfermedad, mientras que las pruebas diagnósticas se efectúan por indicaciones específicas y deben ser capaces de confirmar o excluir la existencia de la enfermedad. La mayoría de las pruebas de cribado requieren la práctica de una prueba diagnóstica posterior en aquel

individuo en el que la prueba ha sido positiva, es decir se ha estimado que tiene un riesgo de padecerla que justifica la necesidad de practicar una prueba diagnóstica para su confirmación (Por ejemplo un triple cribado positivo justificaría la practica de una amniocentesis).

La OMS ha establecido los requisitos exigibles a las pruebas de cribado, que aplicados al estudio prenatal serían:

- Inocuidad para la madre y el feto
- Fácil de realizar
- Bajo coste
- Fácil acceso
- Buena aceptación
- Sensibilidad alta (pocos falsos negativos)
- Especificidad alta (pocos falsos positivos)

Hemos sentado unos requisitos que debe cumplir una prueba para ser incluida en un programa de cribado, pero también la anomalía o enfermedad que queremos detectar debe cumplir unos requisitos:

- Debe constituir un problema importante para la salud pública, en términos de prevalencia y gravedad
- Debe ser detectable en la etapa presintomática o sintomática precoz
- Debe ser conocida su historia natural
- Debe ser curable

Para estimar el riesgo de que aparezca determinada condición, podemos emplear el **Teorema de Bayes**, teorema que se utiliza con frecuencia en medicina clínica y que dice lo siguiente: *si conocemos el riesgo a priori de una enfermedad o condición, el riesgo que queremos averiguar o riesgo posterior lo podemos calcular tras los resultados de un test de cribado*

Una vez sentadas las bases de lo que se entiende por cribado, los requisitos que deben de cumplir las pruebas que practiquemos... debemos ser capaces de interpretar los resultados de la prueba, para ello debemos saber que cuando aplicamos una

prueba de cribado a un grupo de individuos, cada uno es asignado en función del resultado de la prueba a una de los siguientes grupos:

1. Verdaderos positivos (VP): la prueba es positiva, cuando la enfermedad está presente
2. Falsos positivos (FP): la prueba es positiva cuando la enfermedad está ausente
3. Verdaderos negativos (VN): la prueba es negativa cuando la enfermedad esta ausente.
4. Falsos negativos (FN): la prueba es negativa cuando la enfermedad está presente

	Enfermos	Sanos
Prueba positiva	VP	FP
Prueba negativa	FN	VN

La efectividad concierne a la realización de las pruebas. El usuario debería conocer su capacidad para detectar la anomalía buscada. La capacidad de una prueba para detectar una anomalía es lo que se conoce como **sensibilidad** (S) o probabilidad de detectar una anomalía en la población escrutada o casos verdaderos positivos:

$$S = VP / (VP + FN)$$

La prueba ideal es aquella que nos detecta todos los casos en una población escrutada. Su sensibilidad sería del 100%. Ningún test puede detectar el 100% de la población escrutada.

La **especificidad** (E) es la capacidad de un test para desestimar anomalías, es decir de detectar aquellos individuos en los que la anomalía no está presente o casos verdaderos negativos:

$$E = VN / (FP + VN)$$

El test ideal sería de nuevo aquel que tuviese una especificidad del 100%. Es decir siempre nos detecta los casos anormales, no tiene falsos positivos y el **valor predictivo positivo** (VPP) es del 100%. Un test negativo sería ideal cuando nos confirma todos los casos normales, es decir no hay falsos negativos, entonces decimos que el **valor predictivo negativo** (VPN) es del 100%.

La utilidad de una prueba de cribado se basa en su sensibilidad ya que el propósito del cribado es detectar anomalías. Pero, por otra parte está la especificidad que debe acercarse al 100%, especialmente cuando puedan existir serias consecuencias si un caso normal es considerado patológico, como puede ser el interrumpir un embarazo normal ó el hacer patológico un embarazo normal debido a los efectos indeseables de las pruebas diagnósticas invasivas.

La **prevalencia** de la enfermedad ó anomalía influye sobre la eficacia de la prueba. Como hemos dicho anterioridad cuanto más sensible sea una prueba mejor será el VPN y cuanto más específica sea mejor será el VPP. Para cualquier sensibilidad y especificidad, el aumento de la prevalencia de la enfermedad aumenta el VPP y disminuye el VPN, y viceversa. También sabemos que la S y E no se modifican por la variación de la prevalencia.

La capacidad diagnóstica de una prueba de cribado se comprueba en relación a un criterio o método de referencia ya contrastado que sirva para definir la presencia o ausencia de enfermedad, lo que en epidemiología se conoce como "patrón oro". Hasta ahora hemos hablado del resultado de una prueba como "normal" o "anormal". Sin embargo los resultados de muchas pruebas se miden en una escala continua (los niveles de BhCG....).La elección del punto de corte que diferencia un resultado normal o anormal es más o menos arbitraria, por lo que individuos con resultados próximos al punto de corte elegido pueden ser clasificados erróneamente. En función de donde situemos el punto de corte se modificará la sensibilidad y especificidad, así si el punto

de corte se selecciona a un nivel bajo, la prueba ofrecerá pocos falsos negativos, tendrá pues una alta sensibilidad pero a costa de aumentar la tasa de falsos positivos, con lo que la especificidad será baja. Lo mismo ocurre al contrario. Esta relación recíproca entre la S y E ocurre cuando se elige un punto de corte para una prueba de cribado que se mide en escala continua.

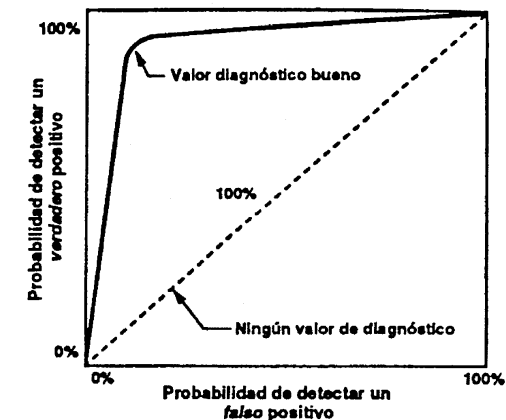


Fig 5. Curva gráfica de las características operativas para el receptor

En esta situación deberemos construir curvas de características operativas para el receptor (ROC. Fig 5)(Zweig y Campbell, 1993) y a partir de esta elegir el punto de corte. La elección la haremos en base al objetivo que perseguimos con la prueba. Así al tratarse de una prueba de cribado es preferible un punto de corte que se asocie a una alta sensibilidad, si la prueba fuera practicada con fines diagnósticos elegiríamos el punto de corte que conduzca a una alta especificidad (Griner et al, 1981)

Una medida global de la validez de la prueba diagnóstica para el conjunto de todos los posibles puntos de corte se obtiene como hemos dicho anteriormente mediante una curva ROC (" Receiver Operating Characteristic"), o como se denomina en el ámbito clínico curva de rendimiento diagnóstico. Como vemos en la gráfica superior para construir una curva ROC es necesario calcular la sensibilidad y la especificidad para todos los puntos de corte. La sensibilidad, que es el porcentaje de verdaderos positivos, se sitúa en el eje de ordenadas y el complemento de la especificidad (1-E), que es el porcentaje de falsos positivos se sitúa en el eje de abcisas. La curva ROC se dibuja uniendo con una recta los pares de valores correspondientes a cada punto de corte, tal como ilustra la figura. El área bajo la curva se calcula con ordenador. Un gráfico de este tipo permite determinar dos situaciones extremas:

- Una prueba con discriminación diagnóstica perfecta ($S=1$, $E=1$) da una curva ROC representada por los lados izquierdo y superior del gráfico.
- Una prueba sin discriminación diagnóstica, es decir una prueba que tiene una probabilidad de 0.5 de diagnosticar correctamente tanto a un sujeto enfermo como no enfermo ($S=0.5$, $E=0.5$), da una curva ROC representada por la diagonal principal del gráfico.

De estas dos representaciones se deduce que el área bajo la curva puede ser una medida de la validez global. Se demuestra que esta área indica la probabilidad de clasificar correctamente a un par de sujetos a partir de los resultados de la prueba, uno sin la enfermedad y otro con la enfermedad, seleccionados al azar de la población.

Un área de igual a 1 indica una prueba diagnóstica perfecta ($S=E=1$) mientras que una prueba sin poder diagnóstico le corresponde un área igual a 0.5 ($S=E=0.5$). El intervalo de confianza del 95% del área puede ser utilizado para confirmar la hipótesis de que el área bajo la curva es 0.5, si el intervalo de confianza no incluye el valor 0.5 entonces existe evidencia que el test diagnóstico es útil (Zweig y Campbell, 1993).

Respecto al tamaño de la muestra, se ha sugerido que para obtener conclusiones significativas, las curvas ROC deben realizarse para tamaños de muestra de al menos 100 observaciones (Metz, 1978). Debe existir un mínimo de 50 casos en cada uno de los dos grupos, de manera que 1 caso no represente más del 2% de las observaciones.

La curva ROC permite comparar dos pruebas diagnósticas entre sí, dibujando sobre el mismo gráfico sus curvas ROC y calculando el área bajo la curva de cada una de ellas, la mejor será aquella que deje por debajo un área mayor, es decir cuya curva se acerque más a los lados izquierdo y superior del gráfico.

En resumen la curva ROC proporciona una imagen gráfica que ayuda a escoger el punto de corte óptimo. Si los falsos positivos y los falsos negativos tienen el mismo coste, el punto de corte óptimo es el que más se aproxime al vértice superior izquierdo. Si se asignan diferentes costes a los falsos positivos y a los falsos negativos es posible calcular el punto de corte que minimiza el costo de los diagnósticos erróneos (Domenech Massons JM, 1999).

La **razón de verosimilitud** ("Likelihood ratio") relaciona los conceptos de sensibilidad y especificidad.

El cociente de probabilidad de un resultado x de la prueba, $LR(x)$, es el cociente entre la probabilidad (P) de un resultado x (T_x) en los pacientes que tienen la característica ($E+$) y la probabilidad (P) de un resultado x (T_x) en los pacientes que no la tienen ($E-$):

$$LR(x) = P(Tx/E+) / P(Tx/E-)$$

El cociente de probabilidad reúne en un único estimador a la sensibilidad y a la especificidad, constituyendo una medida global del poder discriminante de la prueba diagnóstica y no variando con la prevalencia. Tiene un significado parecido al del riesgo relativo, indicando cuántas veces aumenta la probabilidad de encontrar un resultado x de la prueba (Tx) en un paciente que tenga la característica (E+) que en uno que no la tenga (E-). Por ejemplo, un valor de 8 de RV para una determinada prueba, se interpretaría de la siguiente manera: el individuo que dé positivo tiene una probabilidad 8 veces superior de que la condición que estudiamos esté presente de que no lo esté.

Una prueba diagnóstica es inútil si $LR=1$ (si su IC 95% incluye el 1 indica que el cociente de probabilidad no es significativamente diferente de 1), ya que no discrimina entre los pacientes que tienen la característica y los que no la tienen. La prueba es mejor, más útil, discrimina más, cuanto más difiere de 1 la LR. $LR > 1$ indica un incremento de la probabilidad de que la característica esté presente, mientras que $LR < 1$ indica un descenso de la misma.

LR > 10	Incrementos amplios	LR 0.5-1	Descensos insignificantes
LR 5-10	Incrementos moderados	LR 0.2-0.5	Descensos pequeños
LR 2-5	Incrementos pequeños	LR 0.1-0.2	Descensos moderados
LR 1-2	Incrementos insignificantes	LR > 0.1	Descensos amplios
LR = 1	No genera cambios		

Las pruebas diagnósticas con resultado dicotómico (positivo y negativo) tienen dos cocientes de probabilidad:

Cociente de probabilidad de un resultado positivo: $LR += P(T+/E+) / P(T+/E-) = S / (1-E)$

El cociente de probabilidad de un resultado positivo, $LR(+)$, indica cuántas veces aumenta la probabilidad de encontrar un resultado positivo en un paciente que tenga la

característica, $P(T+|E+)$, que en uno que no la tenga, $P(T+|E-)$, constituyendo un indicador óptimo para confirmar la característica .

Cociente de probabilidad de un resultado negativo: $LR - = P(T-/E+)/P(T-/E_-) = 1-S/E$

El cociente de probabilidad de un resultado negativo, $LR(-)$, indica cuántas veces aumenta la probabilidad de encontrar un resultado negativo en un paciente que tenga la característica, $P(T-|E+)$, que en uno que no la tenga, $P(T-|E-)$, constituyendo un indicador óptimo para descartar la característica .

La **Exactitud** refleja la probabilidad de que la prueba clasifique correctamente a los pacientes:

$$\text{Exactitud} = (VP+VN)/(VP+FP+VN+FN)$$

La **Odds Ratio Diagnóstica (ORD)** tiene la ventaja de reunir en un único indicador la exactitud de una prueba diagnóstica. Puede tomar valores entre 0 e infinito, valores altos indican una mayor utilidad de la prueba. Una ORD de 1 significa que la prueba no tiene capacidad de discriminar entre los individuos con la característica y los que no la tienen.

$$\text{ORD} = (VPXVN)/(FPXFN)$$

Cuanto más se aproxima a 1 el **índice J de Youden**, mayor es la calidad del resultado obtenido al realizar la prueba a un paciente

$$J (\text{seguridad diagnóstica}) = S+E-1$$

Antes de que una prueba de cribado se generalice, deberían realizarse estudios de coste – beneficio. El término coste es muy complejo. Normalmente engloba muchas acepciones que incluyen:

Costes negativos o gasto

- De las pruebas diagnósticas hechas innecesariamente por falsos positivos
- De pérdidas fetales evitables debido a la realización de pruebas diagnósticas

Coste positivo o beneficio

- Al detectar una enfermedad asintomática, se realiza un tratamiento adecuado evitándonos consecuencias posteriores
- Si descartamos anomalías evitamos la práctica de otras pruebas, lo que presenta un efecto psicológico positivo.

Por lo tanto el análisis coste-beneficio involucra la estimación del rendimiento del programa en relación con los casos identificados precozmente o el número de casos evitados y los gastos en relación con todos los factores previamente mencionados.

6. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Antes de introducirse el triple cribado y si empleábamos la edad materna para detectar trisomía 21 se necesitaban aproximadamente 140 amniocentesis para detectar un feto con trisomía 21. Después de introducirlo el número de amniocentesis se redujo a unas 60-90. ¿que pasaría si introdujésemos marcadores ecográficos?.

Esta línea de pensamiento es la predominante en todos los clínicos que se dedican al diagnóstico prenatal y en general a la obstetricia. Se trata de buscar pruebas inocuas que nos permitan seleccionar, cada vez reduciendo más el número, las mujeres que deben someterse a una prueba invasiva para el diagnóstico definitivo de una cromosomopatía.

El desarrollo que ha tenido lugar en las últimas décadas en el campo de la ecografía nos ha permitido disponer de una técnica de exploración inocua siempre y cuando la utilicemos correctamente.

Nuestra hipótesis de trabajo es que la utilización de marcadores en el segundo trimestre aumenta la eficiencia (aumenta la sensibilidad, disminuye el número de pruebas invasivas practicadas y por lo tanto el coste en términos de pérdidas fetales)

en la detección de fetos afectados de cromosomopatías. Por ello estudiamos marcadores mesurables, principalmente el ángulo iliaco y otros como el LH, LF, PN y la ectasia piélica.

7. OBJETIVOS:

Objetivo principal:

1. Cuantificar el ángulo ilíaco en gestaciones normales y demostrar su reproducibilidad.
2. Valorar el grado de independencia del ángulo ilíaco, analizando la asociación del mismo con diferentes parámetros: edad materna, edad gestacional, DBP, CA, LF y otros marcadores ecográficos.
3. Valorar la capacidad diagnóstica del ángulo ilíaco como marcador ecográfico de Síndrome de Down y el conjunto de trisomías, tanto para los valores de la literatura como en función de nuestros resultados.

Objetivos secundarios:

1. Valorar la capacidad diagnóstica de otros marcadores ecográficos (LH, LF, PN QPC y ectasia piélica) así como la edad materna y los marcadores bioquímicos a partir de los valores publicados en la literatura o nuestros propios resultados.
2. Comparar el potencial diagnóstico de los diferentes marcadores estudiados.
3. Estudiar cómo modifica el riesgo de SD de una paciente a determinada edad en función de la presencia de un marcador aislado. Calcular el riesgo de SD en función de la presencia o no de varios marcadores (LH, LF, QPC, PN y ectasia piélica).

MATERIAL Y MÉTODO

1. ÁMBITO DE ESTUDIO:

Hemos practicado un estudio en los servicios de obstetricia, unidad de ecografía, diagnóstico prenatal y genética del Hospital Universitario “La Fe” y el laboratorio de análisis clínico del Hospital Universitario Dr. Peset. Hemos recogido los datos de 971 pacientes, en el periodo comprendido entre el año 1997 y el 2000. Las pacientes fueron remitidas a la unidad de diagnóstico prenatal desde el centro de especialidades de nuestra área de cobertura y de otros de los que éramos hospital de referencia, o bien se trataba de pacientes cuyo control de gestación se llevaba a cabo en nuestro hospital. De éstas, seleccionamos a las pacientes que por diversos motivos se iban a someter a una técnica invasiva para cariotipado .

2. DISEÑO DEL ESTUDIO:

El objetivo principal era la realización de un estudio clínico prospectivo y descriptivo en el que evaluar la utilidad de un nuevo marcador ecográfico: el ángulo iliaco. La medición del ángulo se efectuó en la mayoría de los casos inmediatamente antes de la amniocentesis y en casos aislados durante la ecografía dismorfológica. Asimismo recopilamos los datos referentes a la existencia de diversos marcadores indirectos ecográficos de cromosopatías (LF, LH, pliegue nugal, ectasia piélica y QPC) y/o malformaciones estructurales fetales. Recogimos también los datos de los marcadores bioquímicos del segundo trimestre de la mayoría de las pacientes (BHCG y AFP) para posteriormente analizar su posible valor predictivo en los casos de cromosopatías.

Unicamente se incluyeron en el estudio los embarazos únicos con cariotipo fetal conocido.

3. METODOLOGÍA:

3.1 CONSULTA DE DIAGNÓSTICO PRENATAL

Las pacientes que acudían a nuestra unidad eran remitidas como hemos comentado con anterioridad de diversos centros. Entre las indicaciones de cariotipado fetal, las más frecuentes fueron: añosidad (≥ 35 años), cribado bioquímico positivo de SD (riesgo $> 1/275$), antecedentes personales o familiares y detección ecográfica de

marcadores de cromosomopatía o malformaciones. En la siguiente tabla se pormenoriza la indicación para practicar estudio genético (tabla 10).

AÑOSIDAD	823
MARCADORES BIOQUÍMICOS	14
ANTECEDENTES	29
ECOGRAFÍA	95
NO CONSTA INDICACIÓN	10

Tabla 10. Indicaciones para practicar estudio genético

En la primera visita se confeccionaba la historia clínica haciendo especial hincapié en antecedentes familiares o personales de enfermedades hereditarias o malformaciones fetales.

Desde la consulta se solicitaban los marcadores bioquímicos del segundo trimestre y se programaba la práctica de la amniocentesis y/o la ecografía dismorfológica.

3.2 ECOGRAFÍA (14-16 semanas)

En el período señalado anteriormente, a toda mujer que se le iba a practicar una amniocentesis en nuestra unidad le practicábamos previamente una ecografía (el modelo del ecógrafo era un Toshiba Sonolayer SSA-250 A) en la que incluíamos:

- **Biometría:** realizábamos las siguientes mediciones: DBP, LF, CA.

El corte ecográfico requerido para medir el **diámetro biparietal** (DBP) está perfectamente estandarizado, siendo descrito por Shepard (Shepard et al, 1982). Se toma un corte axial del polo cefálico fetal a través de los tálamos y el *septum pellucidum*. La medición debe practicarse desde la superficie craneal externa más cercana al transductor, hasta la superficie craneal interna más alejada del mismo (Fig. 6)

La circunferencia abdominal (CA) es la longitud del perímetro externo del abdomen fetal, medida en un plano transversal a través del estómago y la porción intrahepática de la vena umbilical. La primera técnica de exploración reglada fue

descrita por Campbell (Campbell et al, 1975) y posteriormente por Kurjak (Kurjak et al, 1976) (Fig. 7).



Fig. 6 Medición DBP



Fig. 7 Medición CA

El fémur es el hueso largo de más fácil identificación y medida, su imagen típica en palo de golf y su moderada incurvación lo hacen inconfundible. La **longitud del fémur** (LF) es utilizada con frecuencia como valor predictivo de la edad gestacional. Se debe medir la diáfisis osificada del fémur incluyendo su totalidad en la imagen pero no debe incluirse en la medición la reflexión ecogénica correspondiente a la epífisis cartilaginosa (Goldstein et al, 1987) (Fig. 8).



Fig. 8 Medición LF

- **Localización de la placenta**

La situación de la placenta respecto a la cavidad uterina (anterior, posterior, lateral, fúndica, media, previa..) nos daba una información útil sobre todo en el momento de la amniocentesis, para conocer si la punción era o no transplacentaria.

- **Estimación del volumen de líquido amniótico**

La medición del líquido amniótico se practicaba de modo subjetivo en primera instancia, teniendo en cuenta que el feto hasta la semana 22 ocupa menos espacio que el líquido amniótico. En casos de duda recurriamos al método de Chamberlain de la laguna máxima. Se fundamenta en la medida del diámetro vertical de la mayor laguna amniótica observada. Técnicamente es de fácil aplicación, reproducible clínicamente y muestra una gran sensibilidad como signo de alarma ante alteraciones fetales evidentes. Para realizar esta técnica es recomendable poner a la paciente en decúbito con moderado Trendelenburg.

- **Presentación y situación fetal**

La presentación es la parte del feto en relación con el plano de entrada de la pelvis. Las variedades de presentación son: cefálica y podálica, siendo ambas situaciones longitudinales. Respecto a la situación fetal, es decir la relación entre el eje longitudinal de la madre y el feto existen tres variedades : longitudinal , transversa y oblicua.

- **Medición del ángulo ilíaco**

La medición del ángulo ilíaco se practicó en una sección axial perpendicular a la columna sacra y tomando un corte en el que ambos huesos iliacos tienen su máxima dimensión e igual longitud. Este corte generalmente incluye el final de la vejiga fetal, y está siempre por debajo de la inserción del cordón umbilical. Los huesos iliacos se visualizan con facilidad, pero existen dificultades técnicas a la hora de obtener una imagen apropiada. Si los huesos iliacos no tienen la misma longitud seguramente estaremos midiendo en un plano oblicuo, también tendremos en cuenta la intersección con la pared abdominal en sentido anteroposterior (Bork et al, 1997) (Fig.9 y 10).

El nivel de corte también es importante, el nivel más craneal y el plano externo es el que mejores resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad nos va a permitir obtener (Zook et al, 1999).



Fig. 9. Medición del ángulo iliaco. Corte ecográfico.

También resaltar la importancia de la posición fetal a la hora de practicar la medición, fundamentalmente en función de la sombra acústica que produce la columna vertebral, siendo la posición idónea aquella en la que la columna se encuentra a las 6:00 o 12:00 horarias,

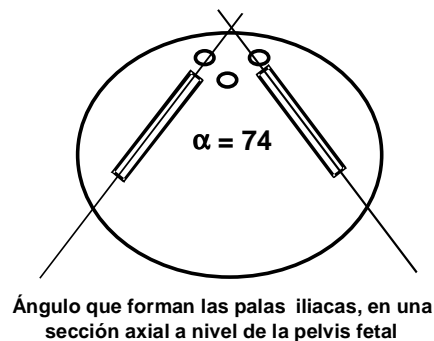


Fig. 10 Medición del ángulo iliaco

Todas las mediciones fueron practicadas por dos observadores (A.P.M, M.G.CH) con el mismo ecógrafo. El ángulo se midió utilizando el sistema de calipers del ecógrafo, que cuantifica el mismo automáticamente, tras situar los dos calipers en el lugar elegido. Para cada medición tomamos la media entre dos o tres observaciones.

3.3 AMNIOCENTESIS

En esencia la metodología que seguíamos es:

1. Identificación ecográfica del punto más apropiado para la punción.
2. Desinfección de la pared abdominal con una solución antiséptica de amplio espectro. Nosotros utilizamos povidona yodada y posteriormente clorhexidina.
3. La punción la efectuamos siguiendo la técnica de manos libres utilizando el transductor como apoyo y una aguja desechable de calibre 20-22 G y de 7-12 cm de longitud.
4. Aspirábamos el líquido amniótico mediante una jeringa adecuada de 20ml, eliminando el primer mililitro, ya que podría estar contaminado con sangre materna. Intentamos no extraer más de 1 ml por semana de gestación.
5. Administrábamos profilaxis con gammaglobulina anti-D en mujeres Rh negativas.

Para el transporte de la muestra, usábamos tres tubos estériles de tapón de rosca y de fondo cónico. Los dos primeros contenían 8ml de líquido y eran remitidos por duplicado para estudio del cariotipo (para mayor seguridad), y el otro, 4 ml para determinación de alfafetoproteína. Los tubos se abrían solo inmediatamente antes de la introducción del líquido. Tras su etiquetado adecuado, se enviaba al laboratorio, siempre transportados a temperatura ambiente.

3.4 CARIOTIPO

El análisis del **CARIOTIPO** se efectuó en el laboratorio de genética, mediante el análisis de células fetales presentes en el líquido amniótico. Para el cultivo de células de líquido amniótico pueden utilizarse generalmente dos técnicas, cultivo *in situ* o en frasco.

Para el análisis cromosómico mediante el método *in situ*, técnica empleada en el laboratorio de nuestro hospital, se disponen cultivos en placas de Petri de 30 mm con cubreobjetos estériles, una placa por cada 2 ml de líquido amniótico. Habitualmente se analizan un total de 10 colonias de al menos tres placas de cultivo. Si se halla una colonia cromosómicamente anormal, se amplía el análisis a todas las placas disponibles. Si se observa la anomalía solamente en una placa, el diagnóstico es de "seudomosaicismo", mientras que cuando la misma anomalía aparece en más de una

placa el diagnóstico es de mosaicismo auténtico. Las ventajas de este método son además de la rapidez en la disponibilidad de resultados, que el técnico sabe cuantas colonias se están analizando y la evolución del cultivo. Por otro lado, la distribución de las células con anomalías cromosómicas entre las distintas colonias y cultivos puede ser útil para distinguir un mosaicismo verdadero de un "seudomosaicismo".

Para el análisis cromosómico, y una vez las células han crecido en número suficiente se añade colchicina al cultivo. La colchicina tiene la propiedad de prevenir la formación del huso y detiene la mitosis en metafase, cuando los cromosomas están contraídos al máximo y definidos con más claridad, después de una hora, aproximadamente, se añade una solución hipotónica. Esto hace que las células se hinchen, lo que permite que los cromosomas se extiendan (de lo contrario permanecerían apelmazados y se haría muy difícil la contabilización y análisis de los mismos) una vez fijados y montados en un porta.

El siguiente paso consiste en contar cuantos cromosomas están presentes en una serie de metafases, alrededor de 15/20 en un análisis de cromosomas rutinario, con ayuda de un microscopio de inmersión de alta resolución. Es práctica común fotografiar el cromosoma "expandido" resultante con la ayuda de una cámara incorporada al microscopio, se recorta la fotografía de cada cromosoma y se colocan por parejas de la 1 a la 22, junto con los dos cromosomas sexuales. Hasta principios de los sesenta, no fue posible distinguir con facilidad cada cromosoma individual, los primeros cariotipos facilitaron el recuento de cromosomas pero no las anomalías estructurales, como las deleciones, duplicaciones... Gracias a las diferentes técnicas de bandeado cromosómico (quinacrina, giemsa, invertido, C y NOR) se pueden detectar las anomalías estructurales y la identificación de cromosomas individuales. Los 22 pares de cromosomas autosómicos se dividieron por convenio en siete grupos (de la A a la G) según su tamaño y posición del centrómero (A= 1-3, B= 4-5, C= 6-12, D= 13-15, E= 16-18, F= 19-20, G= 21-22) con el cromosoma X considerado, por lo general, del grupo C y el cromosoma Y que se considera aparte. Se conoce como cariotipo a la ordenación de los cromosomas según este convenio (Principios de genética humana, 1992).

3.5 MARCADORES BIOQUÍMICOS

Una de las indicaciones por la que se remitieron a las pacientes para la realización de la amniocentesis era el hallazgo de un resultado positivo del despistaje bioquímico en el segundo trimestre.

En la unidad de Diagnóstico Prenatal los marcadores séricos que se determinaban en ese periodo de tiempo eran la alfafetoproteína, y la gonadotropina coriónica humana.

En el laboratorio de análisis clínico la técnica empleada para cuantificar las mismas fue el enzimoimmunoensayo de microparticulas (MEIA). Dicha técnica utiliza una solución de partículas suspendidas en látex de tamaño submicrónico para la medida de analitos. Las partículas están recubiertas de una molécula de captura específica del analito cuya concentración se va a medir. La superficie efectiva de las microparticulas aumenta la cinética del ensayo y reduce el tiempo de incubación del mismo. Gracias a ello los ensayos con MEIA pueden completarse en menos tiempo que otros inmunoensayos.

En el centro de preparación de muestras, los agentes de reacción y la muestra para un ensayo se transfieren a una cubeta de reacción. La cubeta de reacción se transfiere al centro de procesamiento donde los reactivos y las muestras se incuban hasta llegar a la temperatura de reacción. Se combinan los reactivos y la muestra, y se pasa la mezcla de reacción a una celdilla con matriz inerte y de fibra de vidrio. El enlace irreversible de las microparticulas a la fibra de vidrio hace que el inmunocomplejo sea retenido mientras que la mezcla de reacción fluye rápidamente a través de los poros grandes de la matriz.

Un conjugado marcado con fosfatasa alcalina se añade a la matriz de fibra de vidrio antes de la adición del 4-metilumbelilfosfato (MUP). EL conjugado cataliza la disociación del MUP formándose metilumbeliferona (MU). La medida de la MU fluorescente, tal como es generada en la matriz, es proporcional a la concentración de analito de la muestra (Fig. 11).

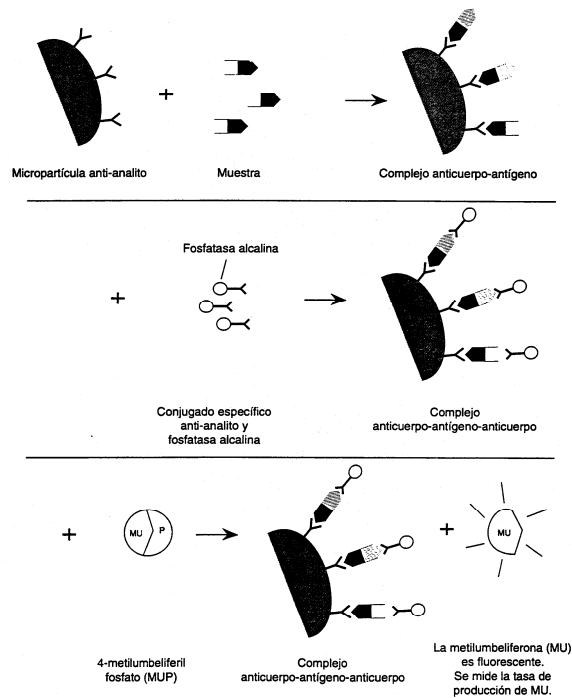


Fig 11. Secuencia esquemática típica de una reacción MEIA

La concentración de estas moléculas en sangre materna varía sensiblemente a lo largo del embarazo, en particular en las semanas en las que se practica el análisis. Por tanto, hay que buscar un parámetro que relacione la concentración puntual de cualquiera de estos marcadores con su concentración en la población normal a una edad gestacional determinada, y que permita la combinación entre ellos para dar un factor de riesgo.

Este parámetro es el múltiplo de la mediana (MoM). La mediana de una muestra respecto a un parámetro es un estadístico de centralización que se define como el valor que ocupa la posición central de la lista ordenada de valores para este parámetro. A veces, la mediana es sustancialmente diferente a la media, pero en poblaciones de distribución normal tiende a acercarse.

Los valores de los marcadores bioquímicos utilizados en el cribado del 2º trimestre siguen una distribución próxima a la normal. Una vez establecidas las medianas de la población normal en relación a la edad gestacional, los valores individuales se dividen por estas para dar los MoM. Si el valor es mayor que 1 significa que la gestante tiene un nivel del marcador por encima de la mediana de la población normal y viceversa.

Cuando se utiliza más de un marcador, los MOMs se combinan a través de un análisis gaussiano multivariable donde se introducen unos factores de corrección en función de las pequeñas correlaciones que pueda haber entre cada par. Los valores corregidos de MoM se multiplican, y este valor se vuelve a multiplicar por el riesgo inherente a la edad materna. Se obtiene así el índice de riesgo, sobre el cual se tomará una decisión.

Normalmente se utilizan programas informáticos de cálculo, en los que se introducen todos los parámetros del cribado (edad materna, edad gestacional, peso materno, concentración de marcadores....) para obtener automáticamente el índice de riesgo.

Es recomendable utilizar la edad gestacional determinada por ecografía. Ya que los diferentes marcadores varían su concentración sérica en función de la semana de gestación, es importante elaborar valores de referencia para los diferentes marcadores en función de la semana de gestación, en función de la variabilidad individual de cada uno.

En nuestra unidad el punto de corte o factor de riesgo a partir del cual ofrecemos análisis cromosómico es 1/275 que equivale al riesgo de SD de una mujer de 35 años.

3.6 MARCADORES ECOGRÁFICOS INDIRECTOS

Los marcadores ecográficos se asocian a mayor incidencia de cromosomopatías, pero que no tienen significado patológico "per se". Por ello recogimos los marcadores de cromosomopatía que se detectaron en la ecografía de semana 20:

Quistes de los plexos coroideos (QPC): Son estructuras con contenido líquido de tamaño variable rodeadas por tejido normal de los plexos coroideos de los ventrículos laterales. Hay estudios que sugieren que en la mayoría de los casos, los quistes de plexos coroideos son pseudoquistes como expresión de modelos angiomasos de las paredes de los capilares (Kraus et al, 2002).

Pliegue nuczal: Normalmente la medición se realiza en un plano axial, tras obtener el plano de medición del diámetro biparietal e incurvando el ángulo posterior en sentido caudal incluyendo el cerebelo y el hueso occipital. Si la distancia entre el borde más externo del hueso occipital y el borde más externo de la piel es superior a 6 mm, entre las semanas 15 y 22 se considera anormal. Debido a que el grosor del pliegue nuczal

se incrementa con la edad gestacional, entre la semana 14 y 18 se establece un límite de 5mm y a partir de la semana 18 el límite estará en 6 mm (Gray et al, 1994).

Foco ecogénico cardíaco: También denominado cuerda tendinosa ecogénica, se trata de un foco brillante hiperecoico visto en el interior ventricular, único ó múltiple y más frecuente en el ventrículo izquierdo (Bromley et al, 1998)

Pielectasia: se define como un diámetro antero-posterior de la pelvis renal mayor o igual a 4mm hasta la semana 33, y mayor o igual a 7 mm a partir de dicha semana de gestación (Snidjers et al, 1995)

Intestino hiperecoico: Nyberg y colaboradores (Nyberg et al, 1993), describieron por primera vez la asociación entre trisomía 21 y la presencia de asas intestinales ecogénicas. Como la determinación de la ecogenicidad intestinal es algo subjetivo, se habla de aumento de ecogenicidad intestinal cuando su ecogenicidad es igual o superior a la del hueso adyacente.

Fémur corto: Se trata de un marcador edad gestacional dependiente, por ello el valor obtenido debe normalizarse respecto a un valor también dependiente de la misma. Benacerraf recomienda utilizar como positivos valores <0.9 en las semanas 15-20 de gestación, valor que obtiene a partir de la siguiente ecuación de regresión LF esperada= $-9.3105 + 0.9028 \times \text{DBP}$. (Shipp y Benacerraf, 2002). Nosotros normalizamos el valor obtenido (observado) respecto a la media que le correspondía en función de la edad de gestación en la que realizamos la medida (esperado) y tomamos como positivos aquellos valores ≤ 0.9

Húmero corto: El parámetro que utilizamos es el mismo que en la longitud femoral, es decir valores de LH observado/esperado ≤ 0.9 .

Arteria umbilical única (AUU): La arteria umbilical única es un hallazgo frecuente que aparece en el 1% de todos los partos (Byrne J et al, 1983). La mayoría de los expertos coinciden en que su detección debe iniciar la búsqueda de otras anomalías asociadas, pero por sí sola no es indicación de análisis cromosómico (Barkin SZ et al, 1987)

4. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Como hemos comentado con anterioridad, en el estudio hemos recogido datos de un total de 971 gestantes, habiendo practicado amniocentesis genética para cariotipado fetal a todas ellas. La media de edad de nuestras pacientes fue de 36.7 (± 3.62), valor esperado ya que la añosidad fue la indicación más frecuente a la hora de practicar dicha técnica. La edad gestacional media en la que practicamos la exploración fue la semana 16 (± 1.4)

4.1 CARIOTIPOS ESTUDIADOS

En cuanto a los resultados del cariotipo, distribuidos en normal, anomalías numéricas y estructurales lo vemos reflejado en las tablas 11 y 12.

NORMAL	46 XY	481
	46 XX	466
ANOMALÍAS NUMÉRICAS	T21	12
	T18	4
	T13	4
	45 XO	2
	47XXY	2

Tabla 11. Resultados del cariotipo, normales y anomalías numéricas

De los 23 casos de anomalías estructurales registrados, ninguno tuvo significado patológico, por esta razón los incluimos como cariotipos normales en el estudio estadístico. No hubo ningún caso de translocación desequilibrada (Tabla 12).

ANOMALÍAS	46XX,13 pstk	46XY, pqh 7	46XY inv 12(p10;q13)
ESTRUCTURALES	46XX,14ps+	46XX inv (9)	46XY inv(9)
	46XX,16 qh+	46XX/47 +	46XY inv(10)(p11;q21)
	46XX,21 ps+	46XX inv(9)	46XX inv(12)(p11;q13)
	46XY,21 ps+	46XX inv(9)	46XX inv(9)(p11;q13)
	46XY,21 ps+	46XYinv(9)(p10;q13)	46XY inv(9)(p11;q13)
	46XY,22 ps+	46XY qh+	46XY, t(16;21)(q21;q11)
	45XX, der(13;14)(q10)	46XX,9qh+	

Tabla 12. Anomalías estructurales

4.2 VARIABLES ECOGRÁFICAS ANALIZADAS

De todas las pacientes incluidas en el estudio, medimos el ángulo en 902 casos, existiendo un total de 69 pacientes en las que no practicamos la medición. La media de semana de gestación en la que realizamos la exploración es la semana 17.

SEMANAS DE EXPLORACIÓN	Nº	%
14	6	0.6
15	129	14.3
16	378	40.1
17	109	12.2
18	48	5.5
19	75	8.4
20	114	12.8
21	35	3.8
22	8	1

Tabla 13. Semanas de exploración del ángulo

El hecho de que exista una discordancia de una semana entre la media de práctica de la amniocentesis y de la exploración ecográfica para cuantificar el ángulo iliaco es que en algunos casos lo mediamos tras la amniocentesis. El valor medio de la muestra respecto al ángulo fue de $72.3 (\pm 14.41)$ (Tabla 13).

La media obtenida respecto al ángulo iliaco fue, si diferenciamos los fetos con cariotipo normal y trisomía 21, en los fetos con cariotipo normal de $72^\circ (\pm 14.21)$ y en los casos de T21 de $91.9 (\pm 28.08)$.

Hemos medido el ángulo en 461 fetos mujeres y 441 fetos varones, siendo el ángulo iliaco medio de $71.3^\circ \pm 13.6$ y $72.5^\circ \pm 14.6$ respectivamente.

En la revisión posterior de las historias clínicas recopilamos datos de la ecografía dismorfológica así como de la ecografía practicada durante la amniocentesis con el fin de recoger información respecto a la presencia de marcadores de cromosopatía o malformaciones fetales (Tabla 14).

MALFORMACIONES	FRECUENCIA
Onfalocele	4
Higroma	5
Ascitis	4
Derrame pleural	2
Holoprosencefalia	2
Linfedema	2
Labio leporino	2
Agnesia renal	1
Doble burbuja	1
Gastrosquisis	2
Hidrocefalia	2
Cardiopatía	3
Polimalformado	4

Tabla 14. Malformaciones fetales

De entre los marcadores ecográficos más frecuentes recogimos datos de los casos de quistes de plexos coroideos (QPC), ectasia piélica (EP), intestino hiperecoico, foco ecogénico intracardiaco y arteria umbilical única (AUU) y pliegue nucal (PN) (Tabla 15).

MARCADORES	CASOS PATOLÓGICOS
Quistes de plexos coroideos	78 (8,6%)
Ectasia piélica	40 (7,3%)
Arteria umbilical única	40 (0,4%)
Intestino hiperecoico	4 (0,4%)
Foco ecogénico intracardiaco	1 (0,1%)
Pliegue nucal	64 (12,8%)

Tabla 15. Marcadores de cromosomopatía. El número total de casos evaluados fue en todos los casos 898, excepto para la ectasia piélica (n=544) y el PN (n= 497).

Medimos la longitud femoral en 859 casos, siendo el valor del mismo menor del percentil 5 en 31 casos. Los datos respecto a la semana de exploración, media, desviación estándar y número de casos menor del percentil 5 quedan reflejados en la tabla 16.

SEMANA	FRECUENCIA	MEDIA	DE	Nº CASOS
EXPLORACIÓN LF				<P5
14	5	14.6	5.03	0
15	126	19.15	2.17	5
16	362	20.4	2.11	13
17	105	22.76	2.98	4
18	44	25.73	3.19	2
19	73	29.63	3.11	3
20	111	31.92	2.72	3
21	26	33.76	2.05	1
22	7	38.86	3.13	0

Tabla 16. Medición de la longitud femoral (LF). Desviación estándar (DE)

Lo mismo hicimos con la longitud del húmero (LH), registrando un total de 496 casos, de los cuales 14 eran menor del percentil 5. Tabla 17.

SEMANA	FRECUENCIA	MEDIA	DE	Nº CASOS
EXPLORACIÓN LH				<P5
14	2	16.5	4.9	0
15	75	19.4	3.5	2
16	205	21.4	7.3	6
17	56	23	7.1	1
18	34	25.3	2.8	3
19	45	28.1	4.9	1
20	63	33.4	9	1
21	16	32.5	2.8	0

Tabla 17. Medición de la longitud humeral (LH). Desviación estándar (DE)

4.3 MARCADORES BIOQUÍMICOS

La determinación de los marcadores séricos se practicó en 535 pacientes. Solo se practicó estudio sérico materno en 12 de los fetos con caritipo anómalo.

4.4 CARACTERÍSTICAS DEL PARTO

No todas las mujeres incluidas en el estudio eran mujeres cuyo control de la gestación tenía lugar en nuestro hospital. La unidad de diagnóstico prenatal fue durante años centro de referencia para otros hospitales de otras áreas, por lo que una vez finalizado el consejo genético proseguía el control del embarazo en su centro. Por ello a la hora de recopilar información del parto (forma de terminación, semanas de gestación) recogimos datos de 336 pacientes del total de la 971 incluidas en el estudio. Los datos se ven reflejados en la tabla 18.

El alto porcentaje de cesáreas practicado se debe fundamentalmente a que las pacientes en su mayoría eran añosas, por ello de las 95 cesáreas practicadas 60 fueron electivas.

Las indicaciones para practicar una interrupción legal del embarazo (ILE) fueron por cromosomopatía en 24 casos de los 33 y en los 9 restantes el motivo fue una malformación fetal incompatible con la vida.

FORMA DE TERMINACIÓN	FRECUENCIA	%
Vaginal	200	59.5
Cesárea	95	28.3
ILE	33	9.8
Aborto espontáneo	8	2.5

Tabla 18. Forma de terminación del parto

En cuanto a la semana de terminación del parto, dividimos a las pacientes en cuatro grupos: un primer grupo correspondería a los abortos tardíos, es decir el evento tuvo lugar entre la semana 14 y 22, un segundo grupo correspondería a los partos pretérmino, es decir partos que tuvieron lugar antes de la semana 37 de gestación, en tercer lugar los partos a término desde la semana 37 a la 40 y por último los embarazos de curso prolongado, aquellos que se produjeron en la semana 41 ó 42.

Tabla 19.

SEMANA DE TERMINACIÓN	FRECUENCIA	%
14-22	8	2.5
23-26	36	11.5
37-40	270	77.6
41-42	22	7.1

Tabla 19. Semanas de finalización de gestación.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para el procesamiento de datos del presente estudio, todos los casos han sido introducidos en una base de datos y tratados estadísticamente con el paquete estadístico SPSS versión 10 para Windows, el programa MED CALC y la hoja de cálculo elaborada por el Dr. J. Primo (Primo J, 2003)

A continuación se definen los métodos estadísticos aplicados en cada uno de los apartados del estudio.

5.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se ha realizado una descripción estadística de algunas variables motivo de estudio, en las cuantitativas, su tendencia central (media aritmética, mediana y moda según las condiciones) y su dispersión (expresada en desvío estándar, amplitud intercuartil y rango respectivamente) a fin de presentar las condiciones de nuestra población.

Para la descripción de variables categóricas se han utilizado números absolutos y porcentaje respecto al total.

5.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Los métodos estadísticos utilizados varían en función de que la variable que queremos estudiar sea cualitativa o cuantitativa. El nivel de significación lo establecimos en el 95% de confianza ($p < 0,05$).

Para la comparación de variables cuantitativas hemos utilizado los tests de la “t” de Student y el análisis de la varianza (ANOVA), según se comparen dos o más grupos respectivamente.

Para los datos cualitativos hemos utilizado el test de χ^2 o el test de la probabilidad exacta de Fisher.

Para realizar el estudio de asociación entre variables aplicamos un análisis de regresión, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman según se trate de variables cuantitativas o cualitativas categóricas respectivamente.

Partiendo de la información contenida en tablas de 2X2 o tablas de contingencia calculamos la capacidad diagnóstica del ángulo iliaco y de otros marcadores ecográficos recogidos en el estudio. Así calculamos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%), tanto para los valores descritos en la bibliografía, como para los puntos de corte elegidos tras la elaboración de curvas ROC (curvas de características operativas para el receptor) con los datos recogidos en nuestra muestra.

Para evaluar la eficacia diagnóstica de cada marcador calculamos la exactitud, odds ratio diagnóstica (OR) e índice J de Youden, para ello utilizamos el programa estadístico que nos proporcionó el Dr. Primo del Hospital de Sagunto (Primo J, 2003).

Para estimar el riesgo de que aparezca determinada condición, y basándonos en el teorema de Bayes, calculamos la Likelihood ratio positiva y negativa de cada marcador, así como sus IC 95%, utilizando el método de Taylor.

Para evaluar la reproducibilidad del ángulo iliaco calculamos el coeficiente de correlación intraclase (RI) y utilizamos el análisis gráfico de Bland y Altman (Bland y Altman, 1980) como método que permite analizar la concordancia (“agreement”) entre dos técnicas de medida, una de ellas tomada como referencia (“gold standard”). En este método de análisis se grafican las diferencias de los resultados de las dos técnicas, en ordenadas, y se contrastan con el promedio de ambas técnicas, en abscisas.

Para realizar la gráfica se practican líneas horizontales a tres niveles, a nivel de la diferencia media y a nivel de la diferencia media ± 1.96 de la desviación estándar de las diferencias. Eventualmente se debe de tomar un valor arbitrario que refleje que diferencia en la cuantificación de las mediciones es clínicamente relevante.

Este método es útil para determinar la relación existente entre las diferencias observadas y el promedio de las mismas, y de este modo identificar problemas que surgen de manera sistemática con las técnicas objeto de análisis mediante la identificación y análisis de los casos que se salen de las líneas.

La gráfica también es útil para comprobar si la variabilidad o precisión del método se relaciona con el tamaño de la característica que estamos midiendo, ya que por ejemplo las mediciones pueden estar sesgadas en aumento a medida que se incrementa su valor absoluto, y la nube de puntos tendría una forma de triángulo con vértice en las ordenadas o a la inversa si decrecen.

RESULTADOS

1. INDEPENDENCIA Y REPRODUCIBILIDAD DEL ÁNGULO ILIACO

Antes de estudiar la utilidad (capacidad diagnóstica) de un marcador de cromosopatía, debemos exigir que cumpla ciertos requisitos tales como que sea independiente y reproducible.

Independiente respecto a otros marcadores, ya que de no ser así obtendríamos información redundante, y el utilizar un nuevo marcador interesa, desde el primer momento, que no nos aporte información que ya aportan otros marcadores.

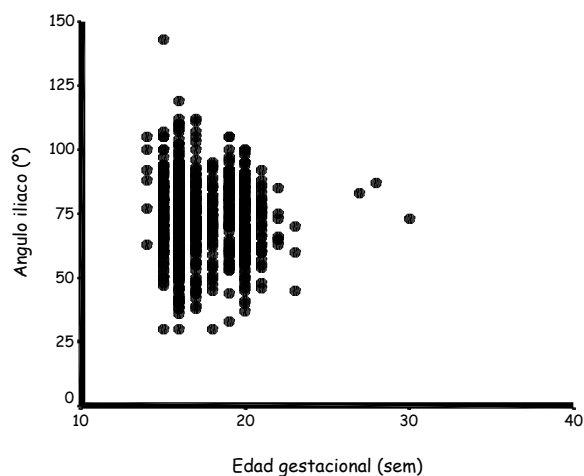
Reproducible, es decir que las medidas practicadas por diferentes observadores o sucesivamente por el mismo explorador sean similares.

A continuación expondremos los resultados obtenidos tras estudiar estas dos cualidades del marcador ecográfico objeto principal de estudio de esta tesis: el ángulo iliaco.

1.1 INDEPENDENCIA

- **EDAD GESTACIONAL: RELACIÓN CON EL ÁNGULO ILIACO Y OTROS MARCADORES DE CROMOSOMOPATÍA.**

Hemos explorado el valor del **ángulo iliaco** entre las semanas 14 y 22 de gestación (edad gestacional media 17 semanas), siendo el rango de valores del mismo entre 30 y 143°. Realizamos un estudio de asociación entre estos dos parámetros, con el objetivo de averiguar si el valor del ángulo varía en función de la **edad gestacional**, para ello aplicamos un análisis de correlación obteniendo una $r = -0.028$ y un valor de $p = 0,385$ (NS) y $n = 902$. Estos resultados indican que el valor del ángulo iliaco no varía en función de la edad gestacional, por lo que a la hora de elegir un valor, éste puede corresponder a un punto concreto sin necesidad de relacionarlo con otros parámetros biométricos o en relación a un valor observado / esperado como sucede con aquellos marcadores ecográficos edad gestacional dependientes, o normalizarlo para la edad de gestación.



Gráfica 1. Gráfica que relaciona la semana de exploración del ángulo y el valor obtenido. Con esta figura se observa que no existe asociación entre la edad de gestación y el valor del ángulo iliaco, es decir que su valor no aumenta o disminuye en función de la edad gestacional y que su valor es constante respecto de la misma.

Estudiamos también la relación existente entre otros marcadores de cromosomopatía, y la edad gestacional:

1. Marcadores ecográficos (pliegue nucal, diámetro anteroposterior de la pelvis renal (PR), cocientes LF y LH observado/esperado)
2. Edad materna
3. Marcadores bioquímicos del segundo trimestre (alfafetoproteína y BhCG expresadas en MoM)
4. Biometría fetal (DBP, PA, LF)

En las tablas 19 y 20 se pueden observar los resultados obtenidos tras aplicar el análisis de regresión entre la edad gestacional y los citados marcadores.

Como era de esperar existe una correlación altamente significativa entre la edad gestacional y los parámetros biométricos fetales, lo que sugiere que estos, en caso de utilizarlos como marcadores, deben normalizarse para la edad de gestación u otro parámetro que sea también edad gestacional dependiente. También

observamos como edad gestacional dependiente, el pliegue nucal y el diámetro anteroposterior de la pelvis renal. En ambos casos la asociación es positiva, es decir a mayor edad gestacional mayor valor de los parámetros biométricos obtenidos así como de los valores del pliegue nucal y la pelvis renal

	DBP	PA	LF	LH	PN	PR
r	,884	,866	,833	,763	,243	,138
p	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,001
n	935	919	851	490	493	544

Tabla 19. Estudio de correlación entre la edad gestacional, biometría fetal, pliegue nucal y pelvis renal

	LH obs/esp	LF obs/esp	AFP	HCG	EDAD
r	-,048	,574	-,017	-,017	-,250
p	,263	,0001	,704	,690	,0001
n	490	851	529	529	851

Tabla 20. Estudio de correlación entre edad gestacional, marcadores bioquímicos, edad materna y cocientes observado/esperado de los huesos largos.

Respecto a los cocientes observados / esperados de LF y LH observamos que también existe una correlación positiva entre la edad gestacional y el valor LF observado/esperado, no ocurre así en el caso del cociente para el LH.

Sin embargo los marcadores bioquímicos no se correlacionan con la edad gestacional, como deducimos de los resultados obtenidos

Respecto a la relación existente entre la **edad materna** y la **semana de gestación** en la que practicábamos la medición del ángulo iliaco, comprobamos que existe una correlación negativa ($r = -,250$; $p < 0,0001$). Esto se explica porque en el caso de las mujeres añosas medíamos el ángulo iliaco en el momento de practicar la amniocentesis (la mayoría de los casos) y en estas pacientes se programaba la amniocentesis entre las semanas 15 y 17 de gestación de forma sistemática, sin embargo en el caso de mujeres menores de 35 años el motivo por el que se le

practicaba la prueba invasiva era en la mayoría de las veces por detección de marcadores de cromosopatía ó malformaciones en la ecografía dismorfológica, que se realizaba entre la semana 19 y 21 .

- **RELACIÓN EXISTENTE ENTRE LOS DIFERENTES MARCADORES DE CROMOSOMOPATÍA**

En primer lugar estudiamos si los **parámetros biométricos** se correlacionan con los **marcadores ecográficos, séricos y la edad materna** (tabla 21). En el caso de la pelvis renal y el pliegue nuchal, sí existe una correlación positiva con los parámetros biométricos y los cocientes LH y LF observado/esperado. El ángulo iliaco no se correlaciona con ningún parámetro biométrico.

Los parámetros biométricos son menores a mayor edad materna, es decir existe una correlación negativa.

Al estudiar la relación existente entre los marcadores séricos del segundo trimestre (AFP y HCG) y los parámetros biométricos observamos que no existe ninguna correlación entre ellos.

En segundo lugar estudiamos la posible relación que podían tener *entre sí* los diferentes **marcadores** recogidos en el estudio, tanto los marcadores ecográficos como los séricos. Los resultados se reflejan en la tabla 22.

Respecto a los marcadores ecográficos de cromosopatía observamos, que la medición de la pelvis renal y el pliegue nuchal se relacionan entre sí, así como el pliegue nuchal con el cociente LH obs/esp. Cabe resaltar que el ángulo iliaco no se relaciona con ninguno de los marcadores estudiados, es independiente de todos ellos.

	DBP	PA	LF	LH
Pelvis renal	R = ,158 P<0,0001 N= 533	R= ,156 P<0,0001 N= 531	R=, 157 P<0,0001 N= 532	R= ,120 P<0,005 N= 482
Pliegue Nucal	R= ,242 P<0,0001 N=490	R= ,257 P<0,0001 N=488	R= ,203 P<0,0001 N=489	R= ,133 P<0,002 N=496
Angulo ilíaco	R= ,020 NS N=898	R= ,028 NS N=890	R= -,013 NS N=850	R= ,053 NS N=492
Edad Materna	R= -,186 P<0,0001 N=851	R= -,164 P<0,0001 N=851	R= -,196 P<0,0001 N=851	R= -,126 P<0,0001 N=490
LH obs/esp	R = ,171 P<0,0001 N= 491	R= ,182 P<0,0001 N= 492	R=, 248 P<0,0001 N= 491	R= ,387 P<0,0001 N= 496
LF obs/esp	R= ,686 P<0,0001 N=850	R= ,693 P<0,0001 N=852	R= ,778 P<0,0001 N=859	R= ,616 P<0,0001 N=493
AFP	R= ,067 NS N=521	R= ,036 NS N=506	R= ,057 NS N=519	R= ,062 NS N=282
HCG	R= ,010 NS N=521	R= ,022 NS N=506	R= ,025 NS N=519	R= ,039 NS N=282

Tabla 21. Relación entre los parámetros biométricos y los marcadores de cromosomopatía

Respecto a los marcadores séricos observamos que son independientes de los marcadores ecográficos. Esto nos es útil a la hora de utilizarlos conjuntamente en un programa de cribado de cromosomopatía, a la hora de calcular el riesgo de la

paciente de SD, al ser los valores independientes no nos aportan información redundante y pueden ser utilizados conjuntamente.

Por último señalar que la edad materna, así como se relacionaba con los parámetros biométricos, también se relaciona negativamente con el pliegue nucal, la pelvis renal y el cociente LF obs/esp.

Respecto a los marcadores bioquímicos no existe correlación alguna, por lo que pueden ser utilizados conjuntamente en un programa de cribado.

		PN	PR	LH o/e	LF o/e	AFP	HCG	EDAD
ANGULO	r	,009	,014	,091	-,057	-,061	-,029	-,024
	P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	n	489	535	492	850	535	535	851
PN	r		,115	-,020	,141	,085	,011	-,091
	P		0,007	NS	0,001	NS	NS	,038
	n		490	496	489	278	278	496
PR	r			,044	,077	-,004	-,015	-,101
	P			NS	NS	NS	NS	0,01
	n			482	532	282	282	530
LH o/e	r				,340	,045	-,025	,054
	P				0,0001	NS	NS	NS
	n				496	280	280	490
LF o/e	r					-,048	-,053	,150
	P					NS	NS	0,001
	n					517	517	851
AFP	r						,003	-,008
	P						NS	NS
	n						535	504
HCG	r							-,005
	P							NS
	n							504

Tabla 22. Relación de los diferentes marcadores entre sí.

Que el ángulo iliaco sea independiente de la edad gestacional y de otros parámetros fetales como los relacionados con la biometría, así como independiente de otros marcadores ecográficos sugiere que se trata de un marcador potencialmente con más valor que el diámetro mayor de la pelvis renal, el pliegue nucal o los cocientes LF y LH observado/esperado.

1.2 REPRODUCIBILIDAD

Un marcador ecográfico debe ser reproducible, es decir, las mediciones realizadas por un mismo observador o varios observadores deben ser concordantes. Si así ocurre se confirma la ausencia de sesgo (tendencia a la estimación de un valor correcto) y preciso (no existe una gran dispersión de los valores).

Hemos practicado un estudio de variabilidad intra e interobservador, incluyendo un total de 112 casos en el primero (intraobservador) y 38 en el segundo (interobservador). Las mediciones interobservador se realizaron en la misma sesión y las intraobservador separadas por un intervalo de 3 semanas. Para practicar el estudio hemos seguido los siguientes pasos:

1. Practicamos un test de "t" de muestras pareadas.
2. En segundo lugar calculamos el coeficiente de correlación intraclass (RI).
3. Por último diseñamos un análisis gráfico de concordancia según Bland y Altman '86.

Al practicar la prueba de "t" no observamos diferencias significativas entre la primera y segunda estimación tanto para el estudio intra como interobservador, siendo las diferencias medias de -2.26 ± 1.6 y -2.97 ± 2.24 respectivamente.

Al realizar el estudio de correlación intraclass obtenemos coeficientes significativos tanto para el estudio intra como interobservador, con unos valores de $RI=0.29$, $p<0.002$ y $R=0.41$, $p<0.01$ respectivamente.

En las gráficas siguientes se muestra el análisis gráfico de Bland y Altman en el que en ordenadas se sitúa el valor de las diferencias de cada observación en función de las observaciones promedio para un mismo sujeto en abcisas, las paralelas que

acotan el valor de diferencia cero corresponden al valor de 2 desvíos estándar. Como en los anteriores análisis la dispersión de los datos fue mayor en el caso del estudio intraobservador. En ambos casos el patrón de dispersión fue homogéneo en el rango de valores promedio estudiado, es decir, no se observó que a mayor o menor promedio las diferencias o errores en la medición fueran mayores o menores.

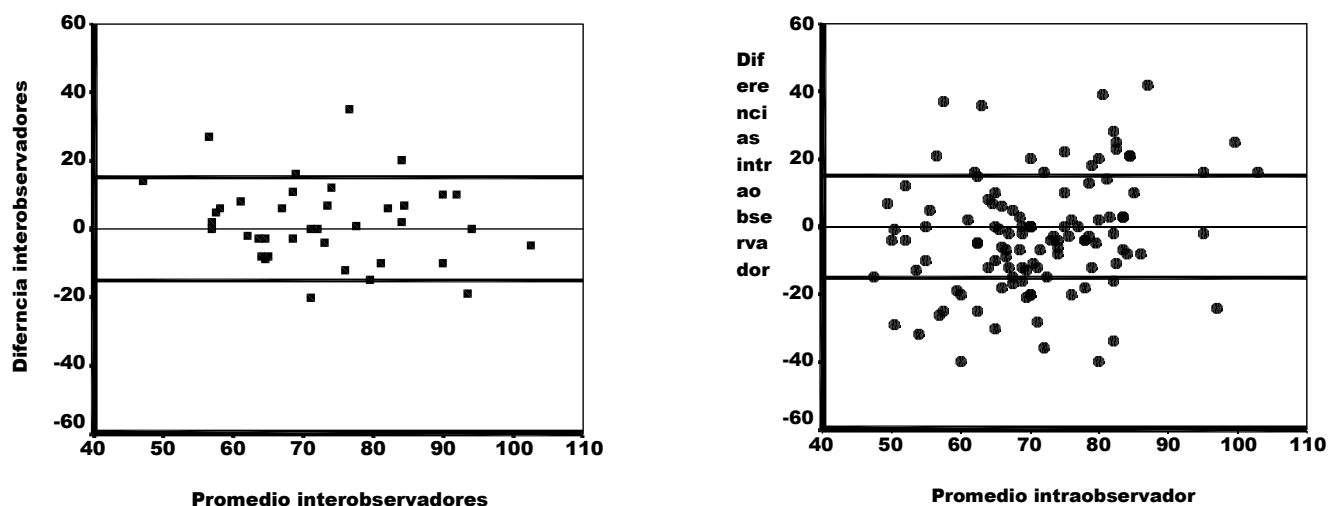


Fig 12. Gráfica de Bland y Altman. Promedio inter e intraobservador

2. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DEL ANGULO ILIACO Y OTRO MARCADORES ECOGRÁFICOS DE CROMOSOMOPATÍA.

Para evaluar la capacidad diagnóstica de cualquier marcador de cromosomopatía, debemos calcular la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, proporción de falsos positivos y negativos así como la estimación de la exactitud para un determinado valor del mismo o punto de corte.

2.1 EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS MARCADORES ECOGRÁFICOS, TOMANDO COMO PUNTO DE CORTE LOS PUBLICADOS EN LA LITERATURA.

En primer lugar calculamos dichos parámetros para los puntos de corte publicados en la literatura como óptimos, para cada marcador, tanto para los marcadores clásicos: edad materna (37 años) y marcadores bioquímicos (riesgo 1/200, calculado a partir del riesgo para una determinada edad y el valor de los marcadores bioquímicos), como ecográficos: ángulo iliaco (90°), pliegue nucal (5mm), Longitud de fémur y húmero (0.9 observado/esperado) y ectasia piélica (4mm). Para ello construimos tablas de contingencia de 2X2, a partir de las cuales calculamos la S, E, VPP, VPN, Exactitud, OR diagnóstica, Índice de Youden, LR+ y LR - de cada marcador.

Para ello codificamos los valores de dichos marcadores como 0 si el valor obtenido no se asocia a cromosomopatía (edad < 37 años, riesgo < 1/200, ángulo < 90°, PN < 5mm, LH y LF > 0.9 y EP < 4mm) y asignamos el valor 1 en caso contrario (edad ≥ 37 años, riesgo ≥ 1/200, ángulo > 90°, PN ≥ 5mm, LH y LF ≤ 0.9 y EP ≥ 4mm).

Para las trisomía 21 codificamos como 0 los cariotipos normales y como uno 1 las trisomías 21. De la misma manera procedimos con el conjunto de trisomías (incluimos las trisomías 21, 18, 13 y 46 XXY diagnosticados en el estudio). Los cálculos los realizamos individualmente para cada marcador tanto para los casos de T21, como para todas las trisomías en conjunto.

- **EDAD MATERNA**

Diagnóstico de Trisomía 21

	TRISOMIA 21	
	SI	NO
EDAD ≥ 37	7	537
EDAD < 37	5	292

			IC95%
Sensibilidad	58,3%	32,0%	a 80,7%
Especificidad	35,2%	32,0%	a 38,5%
Valor predictivo positivo	1,3%	0,6%	a 2,6%
Valor predictivo negativo	98,3%	96,1%	a 99,3%
Proporción de falsos positivos	64,8%	61,5%	a 68,0%
Proporción de falsos negativos	41,7%	19,3%	a 68,0%
Exactitud	35,6%	32,4%	a 38,8%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	0,76	0,24	a 2,42
Índice J de Youden	-0,1		
LR(+)	0,90	0,56	a 1,46
LR(-)	1,18	0,60	a 2,33
Prevalencia	1,4%		

Tabla 23. Capacidad diagnóstica de la edad materna ≥ 37 años para T21.

Si utilizamos la edad materna (> 37 años) como único método de cribado obtendríamos una tasa de detección de SD del 58.3% con un porcentaje de falsos positivos de 64.8%. El alto porcentaje de detección y de falsos positivos es debido a que el 84% de la muestra son mujeres añosas. La OR diagnóstica incluye la unidad en su intervalo de confianza, por lo tanto podemos afirmar que la edad materna no es útil para el diagnóstico de SD. Asimismo las razones de verosimilitud y el bajísimo valor del índice de Youden refuerzan la escasa utilidad de la edad materna para el cribado de T21.

Diagnóstico de Trisomías

	TRISOMÍAS	NORMAL
EDAD ≥ 37	13	537
EDAD < 37	9	292

Para el conjunto de trisomías los resultados son similares a los anteriormente expuestos para la T21.

			IC 95%
Sensibilidad	59,1%	38,7%	a 76,7%
Especificidad	35,2%	32,0%	a 38,5%
Valor predictivo positivo	2,4%	1,4%	a 4,0%
Valor predictivo negativo	97,0%	94,4%	a 98,4%
Proporción de falsos positivos	64,8%	61,5%	a 68,0%
Proporción de falsos negativos	40,9%	23,3%	a 61,3%
Exactitud	35,8%	32,7%	a 39,1%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	0,79	0,33	a 1,86
Índice J de Youden	-0,1		
LR(+)	0,91	0,64	a 1,30
LR(-)	1,16	0,69	a 1,94
Prevalencia	2,6%		

Tabla 24. Capacidad diagnóstica de la edad materna ≥ 37 años para el conjunto de trisomías.

• EDAD MATERNA Y MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL 2º TRIMESTRE

Diagnóstico de Trisomía 21

	TRISOMIA 21	
	SI	NO
RIESGO $\geq 1/200$	6	182
RIESGO $< 1/200$	0	341

			IC 95%
Sensibilidad	100,0%	61,0%	a 100,0%
Especificidad	65,2%	61,0%	a 69,2%
Valor predictivo positivo	3,2%	1,5%	a 6,8%
Valor predictivo negativo	100,0%	98,9%	a 100,0%
Proporción de falsos positivos	34,8%	30,8%	a 39,0%
Proporción de falsos negativos	0,0%	0,0%	a 39,0%
Exactitud	65,6%	61,4%	a 69,5%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica			
Índice J de Youden	0,7		
LR(+)	2,87	2,56	a 3,23
LR(-)	0,00		
Prevalencia	1,1%		

Tabla 25. Capacidad diagnóstica del riesgo de T21, si tomamos como punto de corte 1/200

La capacidad diagnóstica de los marcadores bioquímicos es del 100% para una tasa de falsos positivos del 34.8%, si tomamos como punto de corte el valor correspondiente a 1/200. No puede calcularse la OR diagnóstica ni la razón de verosimilitud negativa ya que no hay pacientes con riesgo menor de 1/200 con cariotipo de T21. Los marcadores bioquímicos son eficaces en la predicción de SD como puede observarse en los valores de exactitud, índice de Youden y una razón de verosimilitud positiva que excluye la unidad.

Diagnóstico de Trisomías

	TRISOMÍAS	NORMAL
RIESGO \geq 1/200	8	182
RIESGO < 1/200	4	341

Si utilizamos la estimación del riesgo, a partir de la edad materna y los marcadores bioquímicos, para el despistaje de las trisomías en conjunto, tomando como punto de corte el valor correspondiente a 1/200, no obtenemos resultados tan buenos como en el caso de la T21. Como resulta evidente su capacidad diagnóstica persiste en función de que de los 8 casos diagnosticados 6 correspondían a trisomías 21.

		IC95%
Sensibilidad	66,7%	39,1%a 86,2%
Especificidad	65,2%	61,0%a 69,2%
Valor predictivo positivo	4,2%	2,1%a 8,1%
Valor predictivo negativo	98,8%	97,1%a 99,5%
Proporción de falsos positivos	34,8%	30,8%a 39,0%
Proporción de falsos negativos	33,3%	13,8%a 60,9%
Exactitud	65,2%	61,1%a 69,1%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	3,75	1,121a 12,61
Índice J de Youden	0,3	
LR(+)	1,92	1,26a 2,91
LR(-)	0,51	0,23a 1,14
Prevalencia	2,2%	

Tabla 26. Capacidad diagnóstica del riesgo de trisomías si tomamos como punto de corte 1/200.

- **ANGULO ILIACO**

Diagnóstico de Trisomía 21

	TRISOMIA 21	
	SI	NO
ANGULO $\geq 90^\circ$	5	99
ANGULO $< 90^\circ$	5	783

Si tomamos como punto de corte 90° detectaríamos el 50% de los fetos afectados de SD con un porcentaje de falsos positivos del 11.2%. La LR (+) de dicho marcador es de 4.45, es decir su detección aumentaría el riesgo de la paciente de tener un hijo afecto de SD en 4.45 veces su riesgo previo.

La utilización de valores de ángulo iliaco en un rango superior a 90° resulta eficaz como instrumento diagnóstico objetivado por los valores de exactitud, OR diagnóstica y LR (+).

			IC 95%
Sensibilidad	50,0%	23,7%	a 76,3%
Especificidad	88,8%	86,5%	a 90,7%
Valor predictivo positivo	4,8%	2,1%	a 10,8%
Valor predictivo negativo	99,4%	98,5%	a 99,7%
Proporción de falsos positivos	11,2%	9,3%	a 13,5%
Proporción de falsos negativos	50,0%	23,7%	a 76,3%
Exactitud	88,3%	86,1%	a 90,3%
Odds ratio diagnóstica	7,91	2,25	a 27,80
Índice J de Youden	0,4		
LR(+)	4,45	2,33	a 8,51
LR(-)	0,56	0,30	a 1,05
Prevalencia	1,1%		

Tabla 27. Capacidad diagnóstica del ángulo iliaco $\geq 90^\circ$ de T21

Diagnóstico de Trisomías

	TRISOMÍAS	NORMAL
ANGULO $\geq 90^\circ$	7	99
ANGULO $< 90^\circ$	13	783

		IC95%
Sensibilidad	35,0%	18,1%a 56,7%
Especificidad	88,8%	86,5%a 90,7%
Valor predictivo positivo	6,6%	3,2%a 13,0%
Valor predictivo negativo	98,4%	97,2%a 99,0%
Proporción de falsos positivos	11,2%	9,3%a 13,5%
Proporción de falsos negativos	65,0%	43,3%a 81,9%
Exactitud	87,6%	85,3%a 89,6%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	4,26	1,66a 10,93
Índice J de Youden	0,2	
LR(+)	3,12	1,67a 5,83
LR(-)	0,73	0,53a 1,02
Prevalencia	2,2%	

Tabla 28. Capacidad diagnóstica del ángulo iliaco $\geq 90^\circ$ de las trisomías en conjunto.

Si bien existe una asociación significativa entre el ángulo iliaco mayor o igual a 90° y trisomías (exactitud, OR diagnóstica, LR (+)), el índice de Youden es 0.2 (bajo).

- **PLIEGUE NUCAL**

Diagnóstico de Trisomía 21

	TRISOMIA 21	
	SI	NO
PLIEGUE NUCAL ≥ 5	2	53
PLIEGUE NUCAL < 5	2	434

		IC95%
Sensibilidad	50,0%	15,0%a 85,0%
Especificidad	89,1%	86,0%a 91,6%
Valor predictivo positivo	3,6%	1,0%a 12,3%
Valor predictivo negativo	99,5%	98,3%a 99,9%
Proporción de falsos positivos	10,9%	8,4%a 14,0%
Proporción de falsos negativos	50,0%	15,0%a 85,0%
Exactitud	88,8%	85,7%a 91,3%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	8,19	1,13a 59,35
Índice J de Youden	0,4	
LR(+)	4,59	1,67a 12,64
LR(-)	0,56	0,21a 1,50
Prevalencia	0,8%	

Tabla 29. Capacidad diagnóstica del pliegue nucal ≥ 5 mm de la T21.

Existe consenso en considerar al pliegue nucal como el marcador de T21 del segundo trimestre más potente. Según nuestros resultados si lo utilizásemos en un programa de cribado de SD detectaríamos al 50% de las T21 con una tasa de falsos positivos del 10.9% y una LR(+) de 4.59. Podemos afirmar tras los resultados obtenidos (Exactitud, OR y LR) que existe una asociación entre la presencia de valores superiores o iguales a 5 mm del mismo y T21. Nuestros resultados no son tan buenos, probablemente condicionados por el tamaño de la muestra.

Diagnóstico de Trisomías

	TRISOMÍAS	NORMAL
PLIEGUE NUCAL ≥ 5	2	53
PLIEGUE NUCAL > 5	8	434

		IC95%
Sensibilidad	20,0%	5,7%a 51,0%
Especificidad	89,1%	86,0%a 91,6%
Valor predictivo positivo	3,6%	1,0%a 12,3%
Valor predictivo negativo	98,2%	96,5%a 99,1%
Proporción de falsos positivos	10,9%	8,4%a 14,0%
Proporción de falsos negativos	80,0%	49,0%a 94,3%
Exactitud	87,7%	84,5%a 90,3%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	2,05	0,42a 9,89
Índice J de Youden	0,1	
LR(+)	1,84	0,52a 6,51
LR(-)	0,90	0,65a 1,24
Prevalencia	2,0%	

Tabla 30. Capacidad diagnóstica del pliegue nucal si consideramos las trisomías en conjunto.

Para el despistaje del conjunto de trisomías el pliegue nucal no es un marcador útil, la sensibilidad para la detección de las mismas es muy baja. Asimismo los valores de LR tanto positiva como negativa no son significativos al incluir la unidad el intervalo de confianza.

- **LONGITUD HÚMERO**

Diagnóstico de Trisomía 21

Si utilizamos la longitud del húmero como marcador de trisomía 21, detectaríamos el 50% de los fetos con SD, pero a expensas de un elevado porcentaje de falsos positivos, lo que condicionaría un elevado número de pérdidas de fetos con cariotipo normal tras la amniocentesis. La LR (+) no es significativa al incluir el intervalo de confianza el valor 1 .

	TRISOMIA 21	
	SI	NO
LH obs/esp \leq 0.9	2	93
LH obs/esp $>$ 0.9	2	393

		IC 95%
Sensibilidad	50,0%	15,0%a 85,0%
Especificidad	80,9%	77,1%a 84,1%
Valor predictivo positivo	2,1%	0,6%a 7,4%
Valor predictivo negativo	99,5%	98,2%a 99,9%
Proporción de falsos positivos	19,1%	15,9%a 22,9%
Proporción de falsos negativos	50,0%	15,0%a 85,0%
Exactitud	80,6%	76,9%a 83,9%
Odds ratio diagnóstica	4,23	0,59a 30,39
Índice J de Youden	0,3	
LR(+)	2,61	0,96a 7,08
LR(-)	0,62	0,23a 1,66
Prevalencia	0,8%	

Tabla 31. Capacidad diagnóstica de la longitud del húmero para la T21

Diagnóstico de Trisomías

	TRISOMÍAS	NORMAL
LH obs/esp \leq 0.9	7	93
LH obs/esp $>$ 0.9	3	393

Para el conjunto de trisomías los resultados obtenidos lo capacitan para ser utilizado en un programa de cribado (Exactitud, OR, LR + y – y moderado índice de Youden), pero a expensas de un elevado porcentaje de falsos positivos (19%). Su aplicabilidad para el diagnóstico de trisomías en general es superior al de la T21.

		IC95%
Sensibilidad	70,0%	39,7%a 89,2%
Especificidad	80,9%	77,1%a 84,1%
Valor predictivo positivo	7,0%	3,4%a 13,7%
Valor predictivo negativo	99,2%	97,8%a 99,7%
Proporción de falsos positivos	19,1%	15,9%a 22,9%
Proporción de falsos negativos	30,0%	10,8%a 60,3%
Exactitud	80,6%	76,9%a 83,9%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	9,86	2,50a 38,85
Índice J de Youden	0,5	
LR(+)	3,66	2,34a 5,71
LR(-)	0,37	0,14a 0,96
Prevalencia	2,0%	

Tabla 32. Capacidad diagnóstica de la longitud del húmero para todas las trisomías.

- **LONGITUD DE FÉMUR**

Diagnóstico de Trisomía 21

	TRISOMIA 21	
	SI	NO
LF obs/esp \leq 0.9	3	132
LF obs/esp $>$ 0.9	7	708

		IC 95%
Sensibilidad	30,0%	10,8%a 60,3%
Especificidad	84,3%	81,6%a 86,6%
Valor predictivo positivo	2,2%	0,8%a 6,3%
Valor predictivo negativo	99,0%	98,0%a 99,5%
Proporción de falsos positivos	15,7%	13,4%a 18,3%
Proporción de falsos negativos	70,0%	39,7%a 89,2%
Exactitud	83,6%	81,0%a 86,0%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	2,30	0,59a 9,00
Índice J de Youden	0,1	
LR(+)	1,91	0,73a 4,98
LR(-)	0,83	0,55a 1,25
Prevalencia	1,2%	

Tabla 33. Capacidad diagnóstica de la longitud del fémur para la T21.

Los resultados obtenidos al evaluar la capacidad de la longitud del fémur como marcador de trisomía 21, si tomamos como punto de corte valores inferiores a 0.95, no son aceptables para utilizarlo como marcador de T21 debido a la baja sensibilidad (30%), elevado porcentaje de falsos positivos (15,7%) y una LR positiva y negativa no significativa

Diagnóstico de Trisomías

Si utilizamos la longitud del fémur para el despistaje del conjunto de trisomías, detectaríamos el 52.6% de las mismas para un porcentaje de falsos positivos del 15.7%. La LR(+) es del 3.35, es decir su detección incrementaría el riesgo previo de la paciente en 3.35 veces.

	TRISOMÍAS	NORMAL
LF obs/esp \leq 0.9	10	132
LF obs/esp $>$ 0.9	9	708

			IC 95%
Sensibilidad	52,6%	31,7%	a 72,7%
Especificidad	84,3%	81,7%	a 86,6%
Valor predictivo positivo	7,0%	3,9%	a 12,5%
Valor predictivo negativo	98,7%	97,6%	a 99,3%
Proporción de falsos positivos	15,7%	13,4%	a 18,3%
Proporción de falsos negativos	47,4%	27,3%	a 68,3%
Exactitud	83,6%	81,0%	a 85,9%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	5,96	2,38	a 14,95
Índice J de Youden	0,4		
LR(+)	3,35	2,13	a 5,28
LR(-)	0,56	0,35	a 0,91
Prevalencia	2,2%		

Tabla 34. Capacidad diagnóstica de la longitud del fémur para todas las trisomías

En términos generales la razón observado/esperado de los huesos largos (LF y LH) aparecen como marcadores útiles para el diagnóstico de trisomías y menos para la trisomía 21.

- **ECTASIA PIELICA**

No encontramos en toda la muestra ningún caso de trisomía 21 u otra trisomía con valor de ectasia piélica > 4mm. Los 4 casos recogidos con valores de ectasia piélica superior a 4 mm correspondían a fetos con cariotipo normal.

2.2 OBTENCIÓN DE LOS PUNTOS DE CORTE ÓPTIMOS PARA CADA MARCADOR. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA A PARTIR DE LOS VALORES OBTENIDOS.

Con el objeto de calcular el valor idóneo a partir del cual podemos considerar un marcador de cromosopatía como “patológico”, es decir el punto de corte óptimo, a partir de los datos obtenidos en nuestro estudio, elaboramos curvas ROC para cada uno de los marcadores de cromosopatía. Para ello comparamos los valores obtenidos para cada marcador en los casos de trisomía 21 con los fetos normales y del mismo modo procedimos con el conjunto de trisomías.

Una vez obtenidos los puntos de corte para cada marcador, procedimos como en el apartado anterior a calcular la capacidad diagnóstica de cada uno de ellos tras construir tablas de contingencia 2X2.

- **EDAD MATERNA**

Diagnóstico de Trisomía 21

El área bajo la curva al elaborar la curva ROC, nos da un valor de 0.56 ± 0.087 EE. IC 95% (0.53 – 0.60), valor estadísticamente significativo, al no incluir el IC el valor 0.5. El punto de corte óptimo obtenido al elaborar la curva ROC (Fig. 13), sería en el caso de la edad materna como marcador de trisomía 21, el correspondiente a 39 años. Es decir valores de edad de la madre superiores o iguales al mismo los consideraríamos positivos.

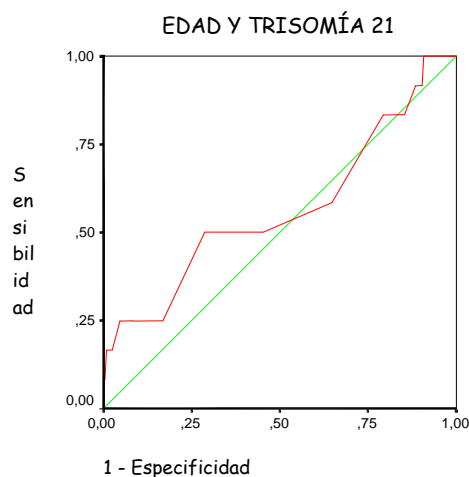


Fig 13. Curva ROC. Edad materna y trisomía 21. Área bajo la curva= 0.56 ± 0.087 EE. IC 95% (0.53 – 0.60).

Para calcular la capacidad diagnóstica de la edad materna como marcador de trisomía 21, tomando como punto de corte el valor de 39, construimos tablas de contingencia 2X2 a partir de las cuales calculamos la capacidad diagnóstica del mismo. Los resultados se reflejan a continuación:

	TRISOMIA 21	
	SI	NO
EDAD \geq 39	6	238
EDAD < 39	6	591

		IC 95%
Sensibilidad	50,0%	25,4% a 74,6%
Especificidad	71,3%	68,1% a 74,3%
Valor predictivo positivo	2,5%	1,1% a 5,3%
Valor predictivo negativo	99,0%	97,8% a 99,5%
Proporción de falsos positivos	28,7%	25,7% a 31,9%
Proporción de falsos negativos	50,0%	25,4% a 74,6%
Exactitud	71,0%	67,8% a 74,0%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	2,48	0,79 a 7,78
Índice J de Youden	0,2	
LR(+)	1,74	0,98 a 3,10
LR(-)	0,70	0,40 a 1,24
Prevalencia	1,4%	

Tabla 35. Edad materna \geq 39 años, capacidad diagnóstica para la T21

Al desplazar el punto de corte de 37 a 39 años, disminuimos el porcentaje de falsos positivos, al aumentar la prevalencia de SD en la población de la muestra que sometemos a una prueba invasiva. A pesar de ello no resulta significativa la OR diagnóstica, la LR + y – y el índice de Youden es muy bajo (0.2).

Diagnóstico de Trisomías

El área bajo la curva al elaborar la curva ROC, nos da un valor de 0.54 ± 0.064 EE. IC 95% (0.51 – 0.57). El punto de corte óptimo obtenido al elaborar la curva ROC (Fig.14), sería también en el caso de la edad materna como marcador de trisomías, el correspondiente a 39 años, es decir valores de edad de la madre superiores o iguales al mismo los consideraríamos positivos.

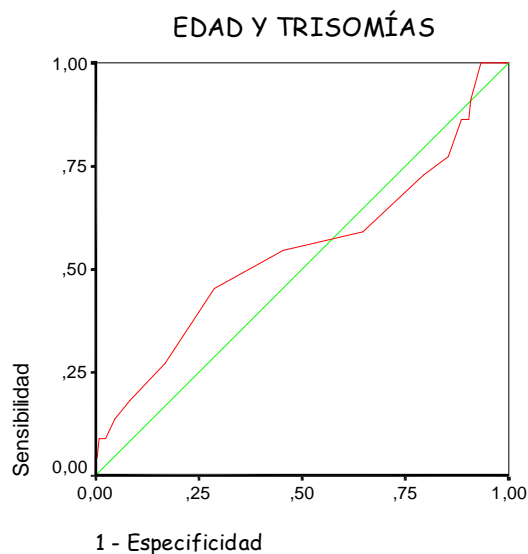


Fig 14. Curva ROC. Edad materna y trisomías. Área bajo la curva=0.54 \pm 0.064 EE. IC 95% (0.51 – 0.57).

La capacidad diagnóstica de la edad materna como marcador de trisomías, tomando como punto de corte 39 años tampoco resulta significativa, en la siguiente tabla se pormenorizan los resultados

	TRISOMÍAS	NORMAL
EDAD \geq 39	10	238
EDAD < 39	12	591

		IC 95%
Sensibilidad	45,5%	26,9% a 65,3%
Especificidad	71,3%	68,1% a 74,3%
Valor predictivo positivo	4,0%	2,2% a 7,3%
Valor predictivo negativo	98,0%	96,6% a 98,9%
Proporción de falsos positivos	28,7%	25,7% a 31,9%
Proporción de falsos negativos	54,5%	34,7% a 73,1%
Exactitud	70,6%	67,5% a 73,6%
Odds ratio diagnóstica	2,07	0,88 a 4,85
Índice J de Youden	0,2	
LR(+)	1,58	0,99 a 2,53
LR(-)	0,77	0,52 a 1,13
Prevalencia	2,6%	

Tabla 36. Edad materna \geq 39 años, capacidad diagnóstica para todas las trisomías

• EDAD MATERNA Y MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL SEGUNDO TRIMESTRE

Para evaluar el valor a partir del cual consideraríamos que la paciente tiene riesgo de cromosomopatía, analizamos el valor correspondiente al riesgo derivado de utilizar la edad materna junto a los marcadores bioquímicos de las pacientes del estudio

Diagnóstico de Trisomía 21

El área bajo la curva al elaborar la curva ROC, nos da un valor de 0.97 ± 0.001 EE. IC 95% (0.95 – 0.98). El punto de corte óptimo obtenido al elaborar la curva ROC (Fig. 15), sería en el caso del riesgo estimado de trisomía 21, a partir de la edad materna y los marcadores bioquímicos, el correspondiente a $1/59$, es decir valores inferiores o iguales al mismo los consideraríamos positivos.

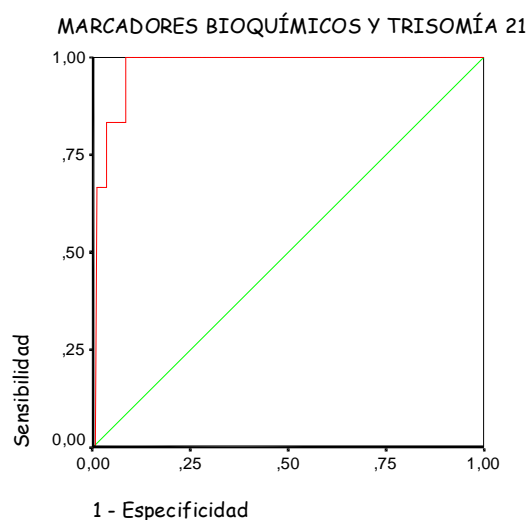


Fig 15. Curva ROC .Edad + Marcadores bioquímicos y trisomía 21. Área bajo la curva = 0.97 ± 0.001 EE. IC 95% (0.95 – 0.98).

Tomando como punto de corte este valor, y a partir de las tablas 2X2 obtendríamos los resultados reflejados en la siguiente tabla:

	TRISOMIA 21	
	SI	NO
RIESGO $\geq 1/59$	6	44
RIESGO $< 1/59$	0	479

		IC	95%
Sensibilidad	100,0%	61,0%	a 100,0%
Especificidad	91,6%	88,9%	a 93,7%
Valor predictivo Positivo	12,0%	5,6%	a 23,8%
Valor predictivo negativo	100,0%	99,2%	a 100,0%
Proporción de falsos positivos	8,4%	6,3%	a 11,1%
Proporción de falsos negativos	0,0%	0,0%	a 39,0%
Exactitud	91,7%	89,0%	a 93,7%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica			
Índice J de Youden	0,9		
LR(+)	11,89	8,96	a 15,77
LR(-)	0,00		
Prevalencia	1,1%		

Tabla 37. Capacidad diagnóstica de los edad + marcadores bioquímicos si tomamos como punto de corte valores de riesgo $\geq 1/59$.

Al utilizar los marcadores bioquímicos para el despistaje de la T21 detectaríamos el 100% de los fetos afectados para un porcentaje de falsos positivos del 8.4%. La LR (+) al tomar como punto de corte 1/59 es de 11.89. Tanto la OR diagnóstica como la LR negativa no pueden calcularse al no existir casos con trisomía 21 y riesgo menor de 1/59.

Diagnóstico de Trisomías

El área bajo la curva al elaborar la curva ROC, nos da un valor de 0.72 ± 0.062 EE. IC 95% (0.68 – 0.75). El punto de corte óptimo obtenido al elaborar la curva ROC (Fig.16), sería en el caso del riesgo estimado de trisomías, a partir de la edad materna y los marcadores bioquímicos, el correspondiente a 1/59, es decir valores inferiores o iguales al mismo los consideraríamos positivos.

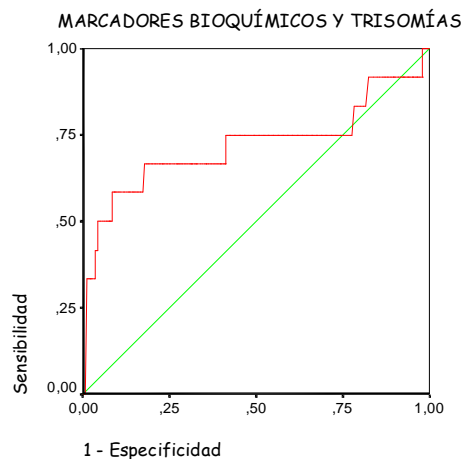


Fig 16. Curva ROC. Edad + Marcadores bioquímicos y trisomías.

Área bajo la curva = 0.72 ± 0.062 EE. IC 95% (0.68 – 0.75).

A partir de ese valor construimos la tabla 2X2 correspondiente para el cálculo de la capacidad diagnóstica de los marcadores bioquímicos junto a la edad materna como marcador de trisomías.

	TRISOMÍAS	NORMAL
RIESGO \leq 1/59	7	44
RIESGO $>$ 1/59	5	479

		IC 95%
Sensibilidad	58,3%	32,0% a 80,7%
Especificidad	91,2%	88,5% a 93,3%
Valor predictivo positivo	13,2%	6,5% a 24,8%
Valor predictivo negativo	99,0%	97,6% a 99,6%
Proporción de falsos positivos	8,8%	6,7% a 11,5%
Proporción de falsos negativos	41,7%	19,3% a 68,0%
Exactitud	90,5%	87,7% a 92,7%
Odds ratio diagnóstica	14,52	4,43 a 47,57
Índice J de Youden	0,5	
LR(+)	6,63	3,82 a 11,52
LR(-)	0,46	0,23a 0,90
Prevalencia	2,2%	

Tabla 38. Capacidad diagnóstica de la edad + marcadores bioquímicos si tomamos como punto de corte valores de riesgo \geq 1/59

Observamos que si bien el potencial diagnóstico al utilizar la edad y los marcadores bioquímicos del segundo trimestre permanece, para el despistaje del conjunto de trisomías, al analizar los datos de las tablas 2X2 de estos casos y los de la tabla anterior (T21) evidenciamos que el potencial diagnóstico es tan solo para la T21, ya que en el resto de las trisomías no 21 solo 1 habría sido captada tomando como punto de corte el correspondiente a riesgo de 1/59 en tanto que las otras 5 no se habrían diagnosticado.

• ÁNGULO ILÍACO

Diagnóstico de Trisomía 21

El área bajo la curva al elaborar la curva ROC, nos da un valor de 0.712 ± 0.093 EE. IC 95% (0.68 – 0.74). El punto de corte óptimo obtenido al elaborar la curva ROC (Fig.17), sería en el caso del ángulo ilíaco como marcador de trisomía 21, el correspondiente a 88° , es decir valores de ángulo ilíaco superiores o iguales al mismo los consideraríamos positivos para el diagnóstico, es decir, un valor del mismo superior se asociaría a un riesgo determinado de T21.

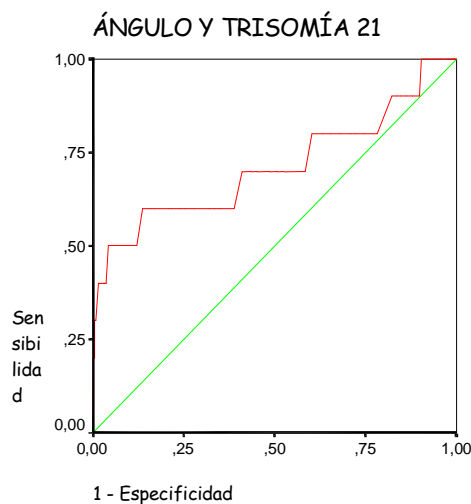


Fig 17. Curva ROC. Ángulo ilíaco y trisomía 21. Área bajo la curva= 0.712 ± 0.093 EE. IC 95% (0.68 – 0.74).

A continuación mostramos los valores obtenidos para dicho punto de corte:

	TRISOMIA 21	
	SI	NO
ÁNGULO $\geq 88^\circ$	6	121
ÁNGULO $< 88^\circ$	4	761

		IC95%
Sensibilidad	60,0%	31,3%a 83,2%
Especificidad	86,3%	83,9%a 88,4%
Valor predictivo positivo	4,7%	2,2%a 9,9%
Valor predictivo negativo	99,5%	98,7%a 99,8%
Proporción de falsos positivos	13,7%	11,6%a 16,1%
Proporción de falsos negativos	40,0%	16,8%a 68,7%
Exactitud	86,0%	83,6%a 88,1%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	9,43	2,62a 33,92
Índice J de Youden	0,5	
LR(+)	4,37	2,57a 7,45
LR(-)	0,46	0,22a 0,99
Prevalencia	1,1%	

Tabla 39. Capacidad diagnóstica del ángulo ilíaco $\geq 88^\circ$ para la T21

Para valores superiores o iguales a 88° , la sensibilidad del ángulo ilíaco es del 60%, con una tasa de falsos positivos del 13.7%. La LR(+) es de 4.37. La utilización de valores del mismo mayores o iguales a 88° se asocia significativamente al diagnóstico como puede observarse por los IC 95% de OR, LR + y LR -.

Diagnóstico de trisomías

El área bajo la curva al elaborar la curva ROC, nos da un valor de 0.670 ± 0.067 EE. IC 95% (0.63 – 0.70). Para el conjunto de trisomías, dicho marcador no es tan potente. Los resultados tras elaborar la curva ROC (Fig .18) y tomando como punto de corte 95° se reflejan en la siguiente tabla (Tabla nº 41). Como sucedía en el caso de los marcadores bioquímicos, la potencia diagnóstica descansa en la detección de fetos con T21, de haber excluido los casos de SD, la asociación diagnóstica no existiría.

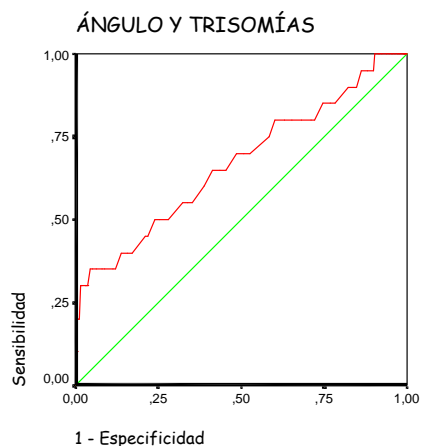


Fig 18. Curva ROC. Ángulo ilíaco y trisomías. Área bajo la curva= 0.670 ± 0.067 EE. IC 95% (0.63 – 0.70)

	TRISOMÍAS	NORMAL
ÁNGULO $\geq 95^\circ$	7	38
ÁNGULO $< 95^\circ$	13	844

		IC95%
Sensibilidad	35,0%	18,1%a 56,7%
Especificidad	95,4%	93,8%a 96,6%
Valor predictivo positivo	15,2%	7,6%a 28,2%
Valor predictivo negativo	98,4%	97,3%a 99,1%
Proporción de falsos positivos	4,6%	3,4%a 6,2%
Proporción de falsos negativos	65,0%	43,3%a 81,9%
Exactitud	94,0%	92,3%a 95,4%
Odds ratio diagnóstica	11,22	4,24a 29,71
Índice J de Youden	0,3	
LR(+)	7,65	3,91a 14,96
LR(-)	0,68	0,49a 0,95
Prevalencia	2,3%	

Tabla 40. Capacidad diagnóstica del ángulo ilíaco $\geq 95^\circ$ para las Trisomías.

- **PLIEGUE NUCAL**

Diagnóstico de Trisomía 21

El área bajo la curva al elaborar la curva ROC, nos da un valor de 0.703 ± 0.147 EE. IC 95% (0.66 – 0.74). El punto de corte óptimo obtenido al elaborar la curva ROC (Fig.19), sería en el caso del pliegue nucal como marcador de trisomía 21, el correspondiente a 5.2 mm, es decir valores de pliegue nucal superiores o iguales al mismo los consideraríamos positivos.

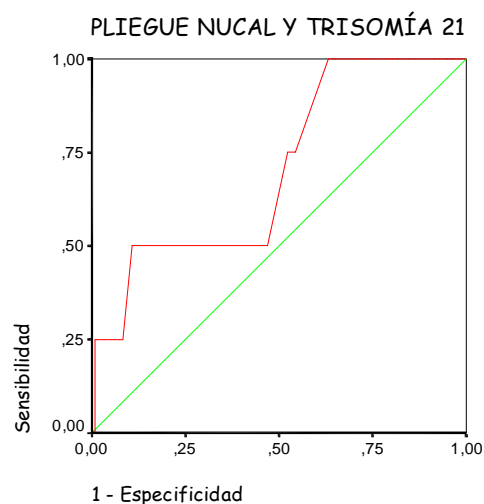


Fig 19. Curva ROC. Pliegue Nucal y trisomía 21. Área bajo la curva= 0.70 ± 0.14 EE. IC 95% (0.66 – 0.74)

La capacidad diagnóstica de pliegue nucal como marcador de trisomía 21 tomando como punto de corte 5.2 sería:

	TRISOMIA 21	
	SI	NO
PLIEGUE \geq 5.2	2	52
PLIEGUE $>$ 5.2	2	435

Los valores, en cuanto a sensibilidad, especificidad, proporción de falsos positivos y LR (+), no varían sustancialmente si en lugar de 5.2 tomamos como punto de corte 5, por lo tanto al considerarlo más operativo tomaremos como valor discriminatorio el correspondiente a 5mm. En nuestra muestra un pliegue nucal menor de 5mm no tendría un factor protector (La LR – incluye la unidad en su intervalo de confianza)

		IC95%
Sensibilidad	50,0%	15,0%a 85,0%
Especificidad	89,3%	86,3%a 91,8%
Valor predictivo positivo	3,7%	1,0%a 12,5%
Valor predictivo negativo	99,5%	98,3%a 99,9%
Proporción de falsos positivos	10,7%	8,2%a 13,7%
Proporción de falsos negativos	50,0%	15,0%a 85,0%
Exactitud	89,0%	85,9%a 91,5%
Odds ratio diagnóstica	8,37	1,15a 60,65
Índice J de Youden	0,4	
LR(+)	4,68	1,70a 12,90
LR(-)	0,56	0,21a 1,50
Prevalencia	0,8%	

Tabla 41. Capacidad diagnóstica del pliegue nucal para la T21

Diagnóstico de Trisomías

El área bajo la curva al elaborar la curva ROC, nos da un valor de 0.49 ± 0.093 EE. IC 95% (0.44 – 0.53), valor estadísticamente no significativo, al incluir el IC el valor 0.5.

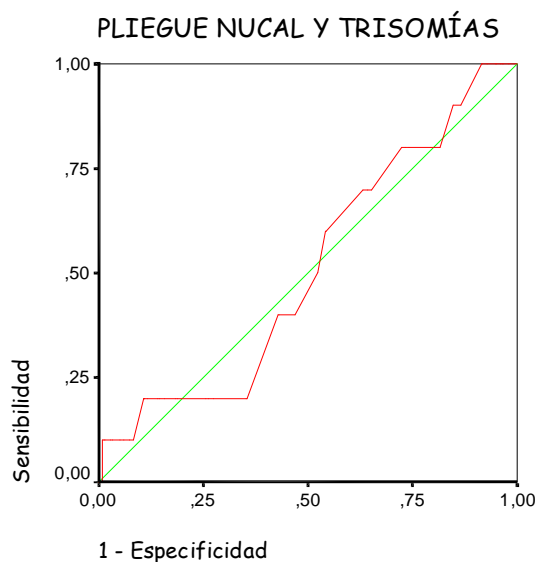


Fig 20. Curva ROC. Pliegue Nucal y trisomías. Área bajo la curva= 0.49 ± 0.093 EE. IC 95% (0.446 – 0.536)

	TRISOMÍAS	NORMAL
PLIEGUE \leq 3.8	8	314
PLIEGUE $>$ 3.8	2	173

		IC95%
Sensibilidad	80,0%	49,0%a 94,3%
Especificidad	35,5%	31,4%a 39,9%
Valor predictivo positivo	2,5%	1,3%a 4,8%
Valor predictivo negativo	98,9%	95,9%a 99,7%
Proporción de falsos positivos	64,5%	60,1%a 68,6%
Proporción de falsos negativos	20,0%	5,7%a 51,0%
Exactitud	36,4%	32,3%a 40,7%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	2,20	0,46a 10,49
Índice J de Youden	0,2	
LR(+)	1,24	0,90a 1,70
LR(-)	0,56	0,16a 1,96
Prevalencia	2,0%	

Tabla 42. Capacidad diagnóstica del pliegue nucal para las Trisomías

Como ocurre en el caso del ángulo ilíaco, el pliegue nucal no es un buen marcador de trisomías, cuando las consideramos globalmente. El punto de corte óptimo tras elaborar la curva ROC es el de 3.8 mm, pero valores inferiores o iguales al mismo. Además de tratarse de un marcador pobre para la detección de trisomías es a su vez poco operativo. En clínica no es práctico su uso al tratarse de valores inferiores a 3.8 mm.

Como era de esperar, ya que el área bajo la curva no es significativa, el potencial diagnóstico del punto de corte no aporta ningún elemento de valor para el diagnóstico de trisomías en nuestro estudio (los valores de OR, LR + y -, no son significativos)

- **LH OBSERVADO/ESPERADO**

Diagnóstico de Trisomía 21

El área bajo la curva al elaborar la curva ROC, nos da un valor de 0.72 ± 0.106 EE. IC 95% (0.68 – 0.76). El punto de corte óptimo obtenido al elaborar la curva ROC (Fig.21), sería en el caso de la longitud del húmero como marcador de trisomía 21, el

correspondiente a 0.95, es decir valores de longitud de húmero inferiores o iguales al mismo los consideraríamos positivos.

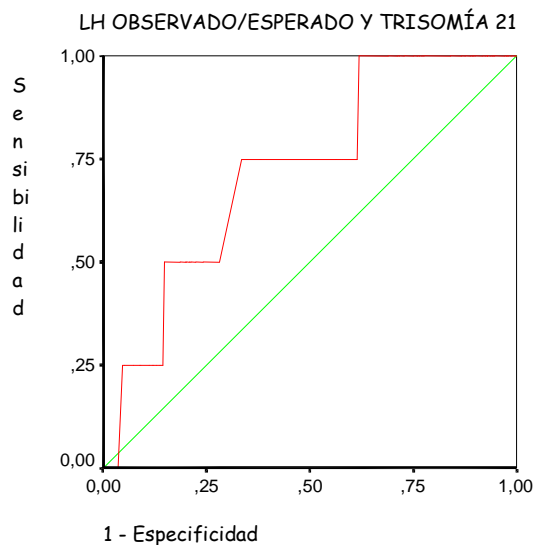


Fig 21. Curva ROC. Longitud de húmero y trisomía 21. Área bajo la curva=0.72 \pm 0.106 EE. IC 95% (0.68 – 0.76).

Si el resultado es positivo, debemos saber cual es la capacidad diagnóstica de dicho marcador a la hora de utilizarlo como tal:

	TRISOMIA 21	
	SI	NO
LH obs/esp \leq 0.95	3	163
LH obs/esp $>$ 0.95	1	323

		IC95%
Sensibilidad	75,0%	30,1%a 95,4%
Especificidad	66,7%	62,4%a 70,7%
Valor predictivo positivo	1,8%	0,6%a 5,2%
Valor predictivo negativo	99,7%	98,3%a 99,9%
Proporción de falsos positivos	33,3%	29,3%a 37,6%
Proporción de falsos negativos	25,0%	4,6%a 69,9%
Exactitud	66,7%	62,4%a 70,8%
Odds ratio diagnóstica	6,00	0,62a 58,14
Índice J de Youden	0,4	
LR(+)	2,25	1,26a 4,02
LR(-)	0,38	0,07a 2,05
Prevalencia	0,8%	

Tabla 43. Capacidad diagnóstica del valor de LH o/e \leq 0.95 para la T21

Si tomamos como punto de corte valores inferiores o iguales a 0.95, detectaríamos el 75% de los fetos con T21, con una alta tasa de falsos positivos (33.3%). Observese que el potencial diagnóstico en nuestra muestra resulta útil para un diagnóstico positivo (LR +), pero valores normales (superiores a 0.95) de dicho marcador no tienen un efecto protector (IC de la LR -, 0.07 a 2.05).

Diagnóstico de Trisomías

El área bajo la curva al elaborar la curva ROC, nos da un valor de 0.83 ± 0.045 EE. IC 95% (0.80 – 0.86). El punto de corte óptimo obtenido al elaborar la curva ROC (Fig.22), sería en el caso de la longitud del húmero como marcador de trisomías , el correspondiente a 0.93, es decir valores de longitud de húmero inferiores o iguales al mismo los consideraríamos positivos.

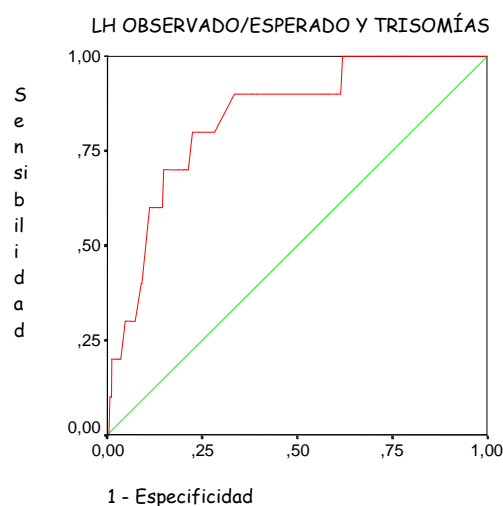


Fig 22. Curva ROC. Longitud de húmero y trisomías. Área bajo la curva= 0.83 ± 0.045 EE. IC 95% (0.80 – 0.86).

La capacidad diagnóstica del mismo queda reflejada en la tabla que mostramos a continuación:

	TRISOMÍAS	NORMAL
LH obs/esp \leq 0.93	8	109
LH obs/esp $>$ 0.93	2	377

		IC95%
Sensibilidad	80,0%	49,0%a 94,3%
Especificidad	79,0%	75,2%a 82,4%
Valor predictivo positivo	7,3%	3,7%a 13,7%
Valor predictivo negativo	99,5%	98,1%a 99,9%
Proporción de falsos positivos	21,0%	17,6%a 24,8%
Proporción de falsos negativos	20,0%	5,7%a 51,0%
Exactitud	79,0%	75,2%a 82,4%
Odds ratio diagnóstica	15,06	3,15a 72,01
Índice J de Youden	0,6	
CPP o LR(+)	3,81	2,67a 5,43
CPN o LR(-)	0,25	0,07a 0,88
Prevalencia	2,0%	

Tabla 44. Capacidad diagnóstica del valor de LH o/e ≤ 0.93 si consideramos todas las trisomías.

Al contrario de lo que ocurría en el caso de los marcadores bioquímicos y el ángulo ilíaco, cuyo potencial diagnóstico es evidente para la T21, en el caso de la longitud del húmero, los resultados cuando consideramos todas las trisomías en conjunto (OR, LR +, LR – e índice de Youden) son mejores que cuando consideramos los casos de SD de modo aislado. Esto resulta lógico ya que tanto en la trisomía 18 como en la 13, la biometría es menor en comparación con fetos normales para la misma semana de gestación, es decir en muchos casos existe un RCIU severo y precoz.

- **LF OBSERVADO/ESPERADO**

Diagnóstico de Trisomía 21

El área bajo la curva al elaborar la curva ROC, nos da un valor de 0.68 ± 0.072 EE. IC 95% (0.65 – 0.72). El punto de corte óptimo obtenido al elaborar la curva ROC (Fig. 23), sería en el caso de la longitud del fémur como marcador de trisomía 21, el correspondiente a 0.95, es decir valores de longitud de fémur inferiores o iguales al mismo los consideraríamos positivos.

LF OBSERVADO/ESPERADO Y TRISOMIA 21

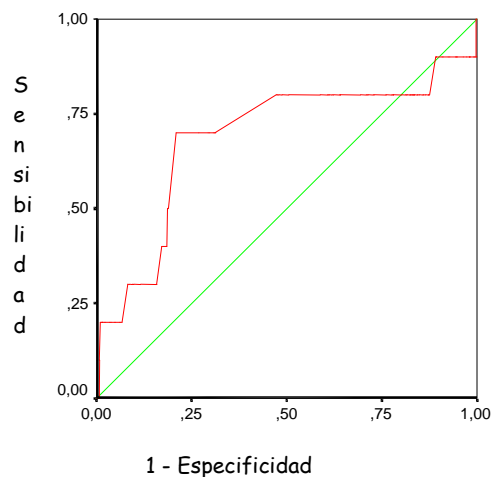


Fig 23. Curva ROC. Longitud de fémur y trisomía 21. Área bajo la curva=0.68 \pm 0.072 EE. IC 95% (0.65 – 0.72)

Para evaluar la capacidad diagnóstica de la longitud femoral como marcador de trisomía 21, uno de los primeros marcadores descritos, construimos en primer lugar la tabla de contingencia 2X2:

	TRISOMIA 21	
	SI	NO
LF obs/esp \leq 0.95	7	226
LF obs/esp $>$ 0.95	3	614

Los resultados se reflejan en la siguiente tabla:

		IC95%
Sensibilidad	70,0%	39,7%a 89,2%
Especificidad	73,2%	70,1%a 76,1%
Valor predictivo positivo	3,0%	1,5%a 6,1%
Valor predictivo negativo	99,5%	98,6%a 99,8%
Proporción de falsos positivos	26,8%	23,9%a 29,9%
Proporción de falsos negativos	30,0%	10,8%a 60,3%
Exactitud	73,2%	70,1%a 76,0%
Odds ratio diagnóstica	6,38	1,64a 24,88
Índice J de Youden	0,4	
LR(+)	2,61	1,72a 3,98
LR(-)	0,41	0,16a 1,06
Prevalencia	1,2%	

Tabla 45. Capacidad diagnóstica del valor de LF o/e \leq 0.95 para la T21

La longitud del fémur como marcador de T21 detectaría el 70% de los fetos afectados para un porcentaje de falsos positivos del 30%. La LR(+) es de 2.61 (IC 95% 1.72 a 3.98), sin embargo valores superiores a 0.95 no se asocian a una disminución de riesgo (El IC 95% de la LR – incluye la unidad)

Diagnóstico de Trisomías

El área bajo la curva al elaborar la curva ROC, nos da un valor de 0.78 ± 0.041 EE. IC 95% (0.75 – 0.81). El punto de corte óptimo obtenido al elaborar la curva ROC (Fig.24), sería en el caso de la longitud del fémur como marcador de trisomías ,el correspondiente a 0.95, es decir valores de longitud de fémur inferiores o iguales al mismo los consideraríamos positivos.

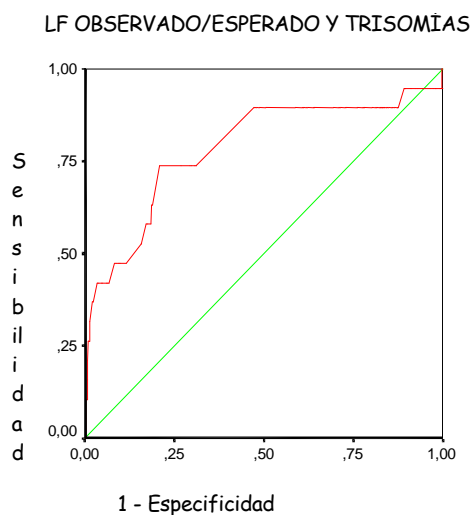


Fig 24. Curva ROC. Longitud de fémur y trisomías. Área bajo la curva= 0.78 ± 0.041 EE. IC 95% (0.75 – 0.81).

La capacidad diagnóstica del mismo queda reflejada en las siguientes tablas:

	TRISOMÍAS	NORMAL
LF obs/esp \leq 0.95	14	226
LF obs/esp $>$ 0.95	5	614

		IC95%
Sensibilidad	73,7%	51,2%a 88,2%
Especificidad	73,1%	70,0%a 76,0%
Valor predictivo positivo	5,8%	3,5%a 9,6%
Valor predictivo negativo	99,2%	98,1%a 99,7%
Proporción de falsos positivos	26,9%	24,0%a 30,0%
Proporción de falsos negativos	26,3%	11,8%a 48,8%
Exactitud	73,1%	70,0%a 76,0%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	7,61	2,71a 21,36
Índice J de Youden	0,5	
LR(+)	2,74	2,05a 3,66
LR(-)	0,36	0,17a 0,77
Prevalencia	2,2%	

Tabla 46. Capacidad diagnóstica del valor de LF o/e \leq 0.95 si consideramos todas las trisomías.

En el caso del LF observado/esperado como marcador de trisomías ocurre lo mismo que en el caso de la longitud del húmero, esto es, la relación observado/esperado tomando como punto de corte 0.95 se asocia significativamente en el caso de que los valores del mismo sean inferiores a dicho punto de corte

- **ECTASIA PIELICA**

No encontramos en toda la muestra ningún caso de trisomía 21 u otra trisomía con valor de ectasia piélica > 4mm. Los 4 casos recogidos con valores de ectasia piélica superior a 4 mm correspondían a fetos con cariotipo normal.

2.3 VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS QUISTES DE PLEXOS COROIDEOS (QPC).

Consideramos los QPC como marcador de cromosomopatía en función de su presencia o no en la exploración ecográfica, independientemente de su localización, bilateralidad, tamaño.... Por lo tanto para estudiar su relación con las diferentes cromosomopatías utilizamos como único criterio la detección de los mismos.

Aunque se han relacionado fundamentalmente con la trisomía 18, existen estudios que demuestran una ligera asociación entre este marcador y otras trisomías. Por ello

estudiamos la relación existente entre los QPC y las diferentes trisomías registradas en nuestra muestra.

- **QPC Y TRISOMÍA 21:**

En primer lugar estudiamos la capacidad diagnóstica de los QPC como marcador de T21.

	TRISOMIA 21	
	SI	NO
QPC PRESENTE	1	74
QPC AUSENTE	11	802

		IC 95%
Sensibilidad	8,3%	1,5%a 35,4%
Especificidad	91,6%	89,5%a 93,2%
Valor predictivo positivo	1,3%	0,2%a 7,2%
Valor predictivo negativo	98,6%	97,6%a 99,2%
Proporción de falsos positivos	8,4%	6,8%a 10,5%
Proporción de falsos negativos	91,7%	64,6%a 98,5%
Exactitud	90,4%	88,3%a 92,2%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	0,99	0,13a 7,74
Índice J de Youden	0,0	
LR(+)	0,99	0,15a 6,52
LR(-)	1,00	0,83a 1,20
Prevalencia	1,4%	

Tabla 47. Capacidad diagnóstica de los QPC para la trisomía 21.

Los resultados obtenidos muestran que los QPC no tienen ningún valor en el despistaje de la trisomía 21.

- **QPC Y TRISOMÍAS:**

Posteriormente estudiamos su asociación con el conjunto de trisomías. Tras elaborar la tabla de contingencia de 2X2, calculamos su capacidad diagnóstica.

	TRISOMIAS	
	SI	NO
QPC PRESENTE	3	74
QPC AUSENTE	19	802

Al evaluar la capacidad diagnóstica de los QPC para el conjunto de trisomías, observamos que su validez es también nula

		IC 95%
Sensibilidad	13,6%	4,5%a 33,3%
Especificidad	91,6%	89,5%a 93,2%
Valor predictivo positivo	3,9%	1,3%a 10,8%
Valor predictivo negativo	97,7%	96,4%a 98,5%
Proporción de falsos positivos	8,4%	6,8%a 10,5%
Proporción de falsos negativos	86,4%	66,7%a 95,3%
Exactitud	89,6%	87,5%a 91,5%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	1,71	0,49a 5,92
Índice J de Youden	0,1	
LR(+)	1,61	0,55a 4,72
LR(-)	0,94	0,79a 1,13
Prevalencia	2,4%	

Tabla 48. Capacidad diagnóstica de los QPC para la trisomías.

- **QPC Y TRISOMÍA 18:**

En primer lugar calculamos la capacidad diagnóstica de los QPC como marcador de T18, si es el único hallazgo detectado en la ecografía.

	TRISOMIA 18	
	SI	NO
QPC PRESENTE	2	74
QPC AUSENTE	2	810

La sensibilidad de los QPC, si son el único hallazgo ecográfico, para la

detección de la T18 es del 50%, para un porcentaje de falsos positivos del 8.4%. La LR(+) para dicho marcador es de 5.96, es decir su detección incrementa en casi 6 veces el riesgo previo de la paciente en tener hijo afecto de T18, calculado en base al riesgo que le corresponde por su edad y si se ha practicado el de los marcadores bioquímicos del segundo trimestre.

		IC 95%
Sensibilidad	50,0%	15,0%a 85,0%
Especificidad	91,6%	89,6%a 93,3%
Valor predictivo positivo	2,6%	0,7%a 9,0%
Valor predictivo negativo	99,8%	99,1%a 99,9%
Proporción de falsos positivos	8,4%	6,7%a 10,4%
Proporción de falsos negativos	50,0%	15,0%a 85,0%
Exactitud	91,4%	89,4%a 93,1%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	10,92	1,52a 78,63
Índice J de Youden	0,4	
LR(+)	5,96	2,18a 16,26
LR(-)	0,55	0,20a 1,46
Prevalencia	0,4%	

Tabla 49. Capacidad diagnóstica de los QPC para la T18.

Posteriormente calculamos el valor de dicho marcador si en la exploración ecográfica se asocia a otro marcador de cromosomopatía o malformación. Para el mismo valor de sensibilidad, aumenta la especificidad y consecuentemente el porcentaje de falsos positivos. La LR (+) es de 63.86, es decir la detección de QPC más otro marcador o malformación justificaría la práctica de una prueba invasiva en cualquier caso.

	TRISOMIA 18	
	SI	NO
QPC +.. PRESENTE	2	6
QPC+.. AUSENTE	2	878

		IC95%
Sensibilidad	50,0%	15,0%a 85,0%
Especificidad	99,3%	98,5%a 99,7%
Valor predictivo positivo	25%	7,1%a 59,1%
Valor predictivo negativo	99,8%	99,2%a 99,9%
Proporción de falsos positivos	0,7%	0,3%a 1,5%
Proporción de falsos negativos	50,0%	15,0%a 85,0%
Exactitud	99,1%	98,2%a 99,5%
Odds ratio diagnóstica	146,71	17,67a 1216,01
Índice J de Youden	0,5	
LR(+)	73,67	20,82a 260,61
LR(-)	0,50	0,19a 1,34
Prevalencia	0,5%	

Tabla 50. Capacidad diagnóstica de los QPC asociados a otros hallazgos ecográfico para la detección de T18.

3. COMPARACIÓN DEL POTENCIAL DIAGNÓSTICO DE LOS DIFERENTES MARCADORES ESTUDIADOS.

En la siguiente tabla reflejamos los valores descritos en la literatura como marcadores de trisomía 21 y los obtenidos en nuestra muestra.

	EDAD	RIESGO (BQ+E)	AI	PN	LFo/e	LHo/e
LITERATURA	≥ 37	≥ 1/200	≥ 90°	≥ 5	≤ 0.9	≤ 0.9
TÉSIS	≥ 39	≥ 1/59	≥ 88°	≥ 5.2	≤ 0.9	≤ 0.9

Tabla 51. Valores óptimos recogidos en la literatura y los obtenidos en esta tesis. BQ+E= riesgo calculado a partir de los marcadores bioquímicos y la edad; AI= ángulo ilíaco; PN= pliegue nucal; LFo/e= Longitud fémur observado/esperado; LHo/e= longitud húmero observado/esperado.

Con el objeto de comparar la capacidad diagnóstica de los marcadores estudiados: edad, marcadores bioquímicos, ángulo ilíaco, pliegue nucal, longitud de fémur observado/esperado y longitud de húmero observado/esperado, construimos una tabla con los valores del área bajo la curva para cada marcador, tanto para los casos de trisomía 21 como para las trisomías en conjunto.

	CAPACIDAD DIAGNÓSTICA (ÁREA BAJO LA CURVA IC 95%)	
	TRISOMÍA 21	TRISOMÍAS
EDAD	0.56 (0.53- 0.60)	0.54 (0.51- 0.57)
EDAD+ BIOQUÍMICA	0.97 (0.95- 0.98)	0.72 (0.68- 0.75)
ANGULO ILÍACO	0.71 (0.68- 0.74)	0.67 (0.63- 0.70)
PN	0.70 (0.66- 0.74)	0.49 (0.44- 0.53)
LF O/E	0.68 (0.65- 0.72)	0.78 (0.75- 0.81)
LH O/E	0.72 (0.68- 0.76)	0.83 (0.80- 0.86)

Tabla 52. Área bajo la curva de los diferentes marcadores, tanto para la T21 como para el conjunto de trisomías.

Observamos que, según los resultados obtenidos en nuestro estudio, para la trisomía 21, los marcadores bioquímicos son el marcador con mayor capacidad diagnóstica. Sin embargo para el conjunto de trisomías el marcador más óptimo sería la longitud del húmero observado/esperado. Los resultados obtenidos en nuestro estudio, si utilizamos los marcadores bioquímicos para el despistaje de SD, no coinciden con lo publicado hasta la fecha, probablemente esto ocurre por un sesgo atribuible a nuestra muestra. Al comparar el área bajo la curva de los diferentes marcadores ecográficos estudiados, observamos, que en el caso del SD ninguno supera a los demás, al solaparse los valores mayor y menor de los intervalos de confianza.

Una vez obtenidos el punto de corte en nuestro estudio para cada marcador mostramos el porcentaje de falsos positivos, es decir el porcentaje de población al que debería practicar una prueba invasiva. Los resultados los reflejamos a continuación.

- Edad materna > 38 años ----- 44% IC 95% (41- 47)
- Edad +Marcadores bioquímicos < 1/60 -- 9% IC 95% (7-12)
- Ángulo ilíaco > 87° ----- 14% IC 95% (12-16)
- Pliegue nucal > 5.1 ----- 12% IC 95% (9-15)
- Longitud femur o/e \leq 0.95 ----- 21% IC 95% (19-24)
- Longitud húmero o/e \leq 0.95 ----- 38% IC 95% (34-43)

Aceptando que un cribado poblacional para trisomías no debe tener un porcentaje de falsos positivos mayor del 5%, resulta evidente que en nuestra muestra todos los marcadores estudiados lo superan ampliamente (rango 9-44%), es decir la detección de ninguno de ellos de forma aislada debe guiarnos a practicar una prueba invasiva.

4. CÁLCULO DE RIESGO DE SINDROME DE DOWN EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA O AUSENCIA DE UNO O VARIOS MARCADORES ECOGRÁFICOS.

La razón de verosimilitud nos da información respecto a la probabilidad de encontrar la condición que estamos estudiando en función de la presencia o no de determinada característica. La LR positiva informa del incremento de riesgo si la característica está presente y la LR negativa informa de la disminución de riesgo si está ausente; por ejemplo una LR positiva de 5 para el pliegue nucal en el despistaje de SD indicaría que si detectamos un PN positivo en la exploración ecográfica la paciente tiene un riesgo 5 veces superior de que el feto tenga SD.

A partir de la LR positiva y negativa de cada marcador podemos calcular el riesgo real de SD de la paciente en función de la presencia de un marcador aislado, como así lo han demostrado varios autores recientemente (Nyberg and Souter, 2003) (Nicolaidis,2003)(110). Basándonos en nuestros resultados hemos elaborado una tabla similar a la publicada por dichos autores.

	LR POSITIVA (95% CI)	LR NEGATIVA (95% CI)	LR PARA MARCADOR AISLADO
ÁNGULO ILÍACO	4.37 (2.57-7.45)	0.46 (0.22-0.99)	0,38
PLIEGUE NUCAL	4.68 (1.70-12.90)	0.56 (0.21- 1.50)	0,33
L. HÚMERO O/E	2.25 (1.26-4.02)	0.38 (0.07-2.05)	0,23
L. FÉMUR O/E	2.61 (1.72-3.98)	0.41 (0.16-1.06)	0,41

Tabla 53. Riesgo tras la detección de un marcador aislado.

Podemos observar que la LR para cada marcador aislado, al calcularse a partir de la LR positiva de dicho marcador y la LR negativa del resto de marcadores, no es demostrativa en nuestro estudio, ya que excepto para el ángulo ilíaco, la LR negativa de los otros marcadores no es significativa al incluir la unidad el intervalo de confianza del 95%.

DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN METODOLÓGICA

1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio **prospectivo** cuyo objetivo inicial es evaluar la utilidad de un marcador ecográfico del segundo trimestre descrito en la literatura, el ángulo iliaco.

Con el fin de comparar nuestros resultados con los publicados en la literatura, recogimos datos de la presencia o ausencia de otros marcadores de cromosomopatía, o malformaciones en la ecografía morfológica practicada alrededor de la semana 20 así como del resultado del cribado bioquímico del segundo trimestre.

Como nos interesaba contrastar el resultado del cariotipo en función de la presencia o ausencia de dicho marcador, la muestra elegida fue la de las gestantes a las que se les iba a practicar una prueba invasiva para cariotipado, un total de 971 mujeres. La medición del ángulo iliaco la realizamos prácticamente en el total de los casos al tiempo de la amniocentesis, ocasionalmente la realizamos con posterioridad. De todos los trabajos publicados en la literatura, solamente encontramos uno (Shipp et al, 1998) con una casuística mayor, sobre el ángulo ilíaco fetal.

• RESPECTO A LAS INDICACIONES

Entre las **indicaciones** de cariotipado la principal fue la de la edad materna (84.7%), seguida con gran diferencia por los hallazgos ecográficos de la exploración del segundo trimestre (9.7%), antecedentes personales o familiares (2.9%) o detección de riesgo en el cribado bioquímico (1.4%).

En nuestro hospital tomamos como punto de corte 35 años para considerar a una paciente de riesgo si consideramos la **edad** como único factor. A principio de los 70 alrededor del 5% de las mujeres embarazadas tenían 35 años o más y este grupo contenía alrededor del 30% de los fetos con SD. Por lo tanto, al considerar la edad materna como despistaje de SD y tomando como punto de corte 35 años obtendríamos una tasa de detección del 30% con un porcentaje de falsos positivos del

5%. La tendencia actual es la de tomar 37 años en vez de 35 como punto de corte debido al desplazamiento de la edad de concepción a edades más tardías, es decir hoy en día alrededor del 15% de las mujeres embarazadas tienen 35 años o más, por lo que si tomamos como punto de corte 35 años la tasa de detección sería de alrededor el 50% pero con un porcentaje de falsos positivos del 15%. (Egan et al, 2000; K.H.Nicolaidis, 2003). Este hecho lo constatamos en los nacimientos registrados en la Comunidad Valenciana, la evolución de los nacimientos por grupo de edad, si atendemos a los embarazos en la mujeres de 35 años o más, ha pasado de corresponder al 11.3% del total de gestaciones en el año 1978 a un 19.4% en el año 2001.

Los **hallazgos ecográficos** que justificaban la práctica de un cariotipo eran malformaciones mayores o marcadores de cromosomopatía. En cuanto a los marcadores ecográficos, no existía en nuestro hospital, en el momento en el que recogimos los datos, ningún protocolo interno que cuantificase el riesgo individual para cada marcador del segundo trimestre. Existe unanimidad en practicar estudio genético ante la presencia de dos o más marcadores. Si el hallazgo es de un solo marcador es el clínico el que evalúa el riesgo en función de qué marcador es, la edad materna... y otra serie de factores, siendo la paciente en última instancia y en todos los casos la que decide si se somete o no a una prueba invasiva.

La existencia de **antecedentes** personales o familiares de primer grado de cromosomopatía justifica la realización de un cariotipo al feto. Sabemos que el riesgo de trisomía en pacientes que han tenido previamente un feto con una trisomía es mayor que el que le corresponde para su edad. En un estudio practicado por Nicolaidis sobre 2054 mujeres que habían tenido un hijo afecto de SD, el riesgo de recurrencia fue 0.75% mayor que el que les correspondía para su edad y edad gestacional. Por ejemplo, para una mujer que tuvo previamente un feto afecto de SD, el riesgo que le corresponde en la semana 12 de gestación pasa de ser de 1/249 (0.40%) a 1/87 (1.15%). En 750 mujeres en las que el feto anterior tenía una trisomía 18 el riesgo de recurrencia fue similar, 0.75% superior. Sabemos que el riesgo de recurrencia es específico para cada cromosomopatía (Nicolaidis, 2003).

En la unidad de Diagnóstico Prenatal los **marcadores séricos** que se determinaban en ese periodo de tiempo eran la alfafetoproteína, y la gonadotropina coriónica humana. En nuestra unidad el punto de corte o factor de riesgo a partir del cual

ofrecemos análisis cromosómico es 1/275 que equivale al riesgo de SD de una mujer de 35 años, en la semana 20 de gestación.

Actualmente, desde la introducción del estudio ecográfico de la translucencia nucal (TN) en el primer trimestre (11-13 semanas), la situación ha cambiado. El cribado de riesgo de aneuploidias se ha desplazado al primer trimestre y se basa en la combinación de los siguientes parámetros: edad materna, TN, y marcadores séricos (B-HCG libre y PAPP-A). Este enfoque se ha mostrado superior al cribado del segundo trimestre (Serra, 2001)

- **RESPECTO A LA MEDICIÓN DEL ÁNGULO ILIACO**

Cuando diseñamos el estudio sentamos las bases respecto a cuando y cómo íbamos a practicar la medición del **ángulo iliaco**.

La decisión acerca de **cuándo** practicar la medición la tomamos fundamentalmente en base a dos hechos:

- Intentar aprovechar una de las dos exploraciones ecográficas que se realizan de manera rutinaria a las pacientes: en el momento de la amniocentesis o en la exploración de la semana 20. De este modo no sometemos a las pacientes a una exploración adicional que podría repercutir en pérdida de casos al tener que acudir al hospital de modo extraordinario.
- Respecto a la edad gestacional óptima para practicar la exploración tuvimos en cuenta dos factores: el momento en el que los huesos están osificados y cómo varía la medición del ángulo iliaco en función de la edad gestacional, si es que varía.

La osificación del hueso iliaco comienza hacia la semana 9 de gestación (Delaere et al, 1992; Flecker, 1942): la unión sacroiliaco empieza a formarse hacia la semana 10 y está totalmente formada en la semana 12; sin embargo la superficie articular en esta edad gestacional tiende a ser más plana y menos compleja que en los adultos. Dicha articulación no alcanza un desarrollo completo hasta finalizado el séptimo mes de embarazo, siendo los cambios que se producen mínimos (Schunke, 1938). Por lo que tanto la semana 16 como la 20 son adecuadas para practicar la exploración.

Respecto a si el ángulo iliaco varía en función de la edad gestacional, no hay consenso en lo publicado en la literatura hasta la fecha. Mientras existen estudios que afirman que éste no varía con la edad gestacional (Bork et al, 1997; Grangé et al, 2000) , otros encuentran variaciones del mismo a razón de disminuciones que varían de 0.87° a 0.37° por semana (Kliwer et al, 1996; Kliwer et al, 2000). Aunque la variación que supone esta disminución en un rango de cuatro semanas es mínima, consideramos la semana 16, momento en el que se practicaba la amniocentesis, el idóneo para realizar la medición.

Respecto a **cómo**, existe consenso en lo publicado hasta la fecha de lo importante que es practicar la medición en el plano, nivel y posición fetal adecuadas, que son las descritas exhaustivamente en el apartado de material y método. Esto es así porque existen variaciones significativas si medimos el mismo en un plano y nivel u otro existiendo una disminución de hasta 15.7° desde planos superiores a inferiores, y variaciones de hasta 15.6° según sea la posición fetal (Kliwer et al, 2000):

- El plano de sección, axial, perpendicular a la columna sacra y tomando un corte en el que ambos iliacos tengan su máxima dimensión e igual longitud (Bork et al,1997). Mediremos el plano externo ya que es el más sencillo de medir y reproducible (Zook et al,1999) Fig 25.

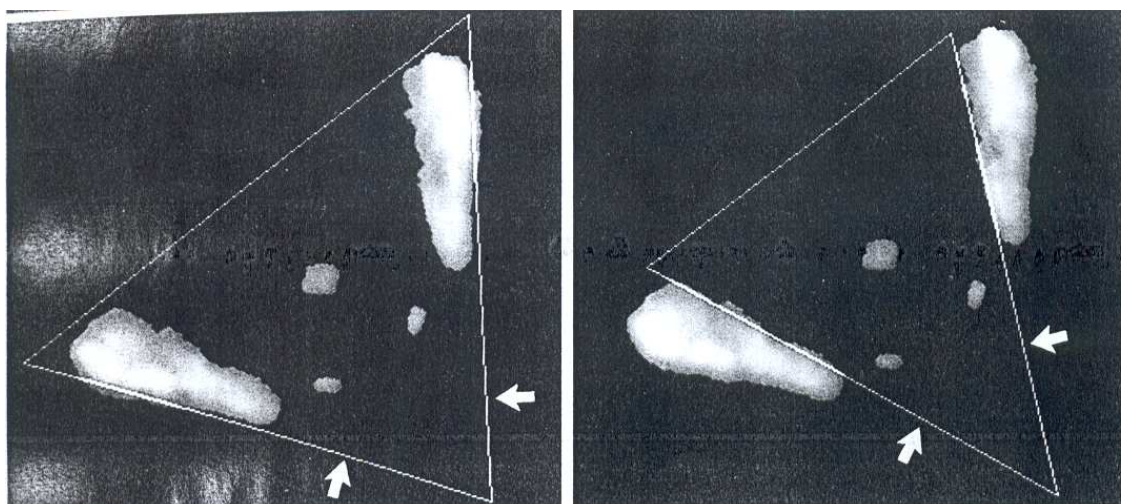


Fig 25. Imagen en TAC que corresponde a un corte axial de la pelvis de un feto euploide a nivel medio en el que el ángulo iliaco tiene un valor de 69.5° en el plano externo y 47.2° en el interno.

- El nivel de corte el más craneal, en virtud de ser el nivel en el que el ángulo es de mayor dimensión tanto en fetos sanos como con SD y además su estandarización es más fácil (Zook et al, 1999; Freed et al, 2000; Kliwer et al, 2000; Belics et al, 2003). Sin embargo, y en contra de nuestra postura, hay autores que aconsejan medir el ángulo en el nivel que más abierto lo encontremos (Shipp et al, 1997; Grangé et al, 2000)
- La posición idónea es aquella en la que la columna se encuentra a las 6:00 o 12:00 horarias respecto al transductor, preferentemente esta última. Si la columna fetal se encuentra en las 9:00 o 3:00 (es decir posiciones laterales) ésta produce una sombra acústica que dificulta la medición del ángulo (Grangé et al, 2000; Kliwer et al, 2000).

Las diferencias observadas en lo publicado en la literatura respecto a los resultados obtenidos, se explican en parte por las variaciones al practicar la medición en el plano, nivel y posición no adecuados.

- **RESPECTO A LA AMNIOCENTESIS**

La técnica invasiva que utilizamos para obtención de cariotipado fue, en todos los casos, la **amniocentesis**. En nuestro centro, en base al menor porcentaje de pérdidas fetales que conlleva dicha técnica en comparación con la biopsia corial, es la técnica de elección utilizada para el estudio cromosómico fetal. Reservamos la biopsia corial para aquellos casos en los que la prontitud del diagnóstico (la mayoría de las veces tras un hallazgo ecográfico) justifica asumir un riesgo mayor de pérdidas fetales y siempre en manos de personal experto. Es importante resaltar que en aquel momento todavía no se había introducido el despistaje del primer trimestre en nuestro hospital, ya que en los centros en los que se instaura la biopsia corial gana utilidad.

- **RESPECTO A LOS MARCADORES ECOGRÁFICOS**

Respecto a cuales son los marcadores ecográficos de cromosomopatía y si estos deben ser utilizados en un programa de despistaje de aneuploidias, no existe unanimidad y la controversia es frecuente debido a diferentes motivos:

- Cuales son, ya que progresivamente se van incorporando marcadores nuevos (Ej. Hueso nasal en el segundo trimestre)
- Definición de los mismos, ya que diversos autores los describen de diferente forma o el punto de corte es distinto. Esto ocurre sobre todo con los marcadores edad gestacional dependientes. (Ej. Acortamiento de huesos largos).
- Ningún estudio aporta datos respecto a cual es la curva de aprendizaje de cada uno, dato del que si disponemos respecto al cribado del primer trimestre. (Ej. Translucencia nucal)
- Algunos son demasiado subjetivos para ser estandarizados. (Ej. Intestino hiperecoico)
- Cual es la capacidad diagnóstica de cada uno y el riesgo asociado a su objetivación.

El último punto lo discutiremos en el apartado correspondiente a discusión de los resultados. Respecto a los otros aspectos aclarar que hemos incluido en el estudio los marcadores que considerábamos más significativos al inicio del mismo y la definición más extendida acerca de cada uno.

1.2 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

• RESPECTO A LA EDAD MATERNA Y EDAD GESTACIONAL EN EL MOMENTO DE LA AMNIOCENTESIS

La media de **edad** de nuestras pacientes es de 36.7 ± 3.62 años, dato esperado al ser la edad la indicación principal para practicar estudio cromosómico fetal en nuestro estudio (84.7% de los casos).

La **edad gestacional** media en la que practicamos la amniocentesis fue la semana 16 ± 1.4 , dato también esperado ya que en nuestro centro programamos sistemáticamente dicha técnica en la semana 16. Únicamente se realiza posteriormente en aquellos casos en los que la indicación es por algún hallazgo en la ecografía de la semana 20, que corresponden solamente el 9.7% de los casos.

- **RESPECTO A LOS RESULTADOS DEL CARIOTIPO**

En cuanto a los resultados del **cariotipo**, como es obvio, la prevalencia de cromosomopatías en nuestra muestra es superior al de la población general al tratarse de una población de riesgo. Llama la atención el hecho de que si tomamos como referencia el riesgo estimado tanto de SD como de T18 y T13 que tiene una mujer de 36 años en la semana 16 de gestación, basándonos en las tablas de Nicolaides (Nicolaides, 2003), la prevalencia de cromosomopatías en nuestra muestra sigue siendo mayor (1.2% para SD frente a 0.6% y 0.4% frente a 0.2% para las T18 y 13). Aunque la indicación fundamental para practicar un estudio cromosómico fue la edad de las pacientes, existe un 15.3% de la muestra considerado como población de riesgo al que practicamos el estudio genético por otros motivos, esto podría justificar que la prevalencia de cromosomopatías en nuestra muestra sea mayor que el que correspondería si considerásemos solo la edad.

- **RESPECTO AL ÁNGULO ILIACO**

La medición del **ángulo iliaco** la realizamos en 902 del total de las 971 mujeres. En el estudio no especificamos cual fue el motivo por el cual no se practicó la medición, pero si asumimos que en los 69 casos en los que no obtuvimos la medición fue debido a dificultades técnicas, obtenemos un porcentaje de mediciones superiores a otros estudios publicados. Nosotros hemos medido el ángulo iliaco en el 92,8% de la muestra frente al 82% publicado en el artículo de Granjean et al (Granjean et al, 2000), el 65% de Kliewer et al (Kliewer et al, 1996), el 97% de Kliewer et al (Kliewer et al, 2000) o el 92% en el estudio de Belics et al (Belics et al, 2003). Los estudios en los que los resultados no son buenos lo atribuyen a que la posición fetal imposibilita la realización de medidas satisfactorias en un número elevado de las exploraciones y no en relación a la curva de aprendizaje (Grangé et al, 2000).

La media de la semana en la que realizamos la medición fue la semana 17 de gestación, la discordancia de una semana respecto a la edad gestacional en la que practicamos la amniocentesis se debe a que en algunos casos la medición la realizamos más tarde, fundamentalmente en los casos en los que la indicación de cariotipado era el hallazgo de una malformación o marcador ecográfico de cromosomopatía. En la mayoría de estudios publicados la edad gestacional media en la que practicaban la medición del ángulo varía de la semana 16 a la 20 de gestación en función de que la exploración se practicara en el momento en el que se realizaba la

amniocentesis o la ecografía dismorfológica. En el estudio de Kliewer et al (Kliewer et al, 2000) las mediciones se practicaron en fetos desde la semana 13 de gestación a término ya que uno de los objetivos del mismo era comprobar la variación del ángulo iliaco en función de la edad gestacional.

La media obtenida respecto al ángulo iliaco fue, si diferenciamos los fetos con cariotipo normal y trisomía 21, en los fetos con cariotipo normal de $72^{\circ} (\pm 14.21)$ y en los casos de T21 de $91.9 (\pm 28.08)$, siendo las diferencias entre las medias estadísticamente significativas, a nivel $p < 0.05$.

Aunque las medias obtenidas, tanto para fetos normales como para fetos con SD, son diferentes con otros estudios practicados, siempre las diferencias entre las mismas son estadísticamente significativas. Tabla 55

	Bork et al 1997	Kliewer et al 1996	Shipp et al 1998	Grangé et al 2000	Belics et al 2003	La Fe 2000
Normales	$68.2^{\circ} \pm 15.4$ n = 377	$60^{\circ} \pm 12$ n = 162	$63.1^{\circ} \pm 20.3$ n = 1186	$69.8^{\circ} \pm 17.1$ n = 255	$70.0^{\circ} \pm 14.8$ n = 406	$72^{\circ} \pm 14.2$ n = 971
Trisomía 21	$98.5^{\circ} \pm 11.3$ n = 11	$75^{\circ} \pm 12$ n = 27	$80.1^{\circ} \pm 19.7$ n = 9	$88.7^{\circ} \pm 6.3$ n = 5	$92.6^{\circ} \pm 11.3$ n = 25	$91.9^{\circ} \pm 28$ n = 10

Tabla 55. Medias obtenidas del ángulo iliaco en fetos con cariotipo normal y SD.

• **RESPECTO A LAS MALFORMACIONES Y MARCADORES DE CROMOSOMOPATÍA**

De las **malformaciones** mayores registradas en nuestro estudio, es importante destacar que la mayoría de ellas corresponden a fetos con cariotipo normal. La baja tasa de detección de malformaciones en fetos con T21 coincide con los resultados de otros estudios.

Al revisar la bibliografía observamos que en los diferentes estudios practicados la tasa de detección de malformaciones en fetos con SD varía en un rango del 16 al 28%. En el SD el porcentaje de malformaciones cardiacas es elevado, alrededor del 30% y la ecografía no es útil para la detección de anomalías cardiacas. En la mayoría de los estudios la tasa de detección varía en un rango del 7-16% (Benacerraf et al; Bahado-

Singh et al, 1996; Rotmensch et al, 1997; Stool et al, 1998). La baja tasa de detección de anomalías estructurales en la trisomía 21, se debe por tanto, a la baja sensibilidad de la ecografía para la detección de malformaciones cardíacas. Paladini et al demostraron que incluso en lo que consideraríamos una situación “ideal”- exploración en la semana 24, en un centro especializado en ecocardiografía, conociendo previamente el cariotipo fetal e incluyendo defectos ventriculares mínimos – detectaban defectos cardíacos en aproximadamente la mitad de los fetos con SD (Hobbins et al, 2003). De Vore detecta malformaciones cardíacas o marcadores cardíacos en alrededor de un 75% de fetos con SD, alcanzando cifra de detección de hasta un 90% de SD tras la exploración ecográfica del segundo trimestre. Esto se debe a que incluye en el estudio marcadores cardíacos no específicos como derrame pericárdico, regurgitación tricuspídea y desproporción de las cámaras derecha e izquierda cardíacas (De Vore, 2000).

En nuestro estudio diagnosticamos tres malformaciones cardíacas, dos de ellas correspondían a dos fetos cuyo resultado del cariotipo resultó ser una T18, la tercera se diagnosticó en un feto con cariotipo de T13. Cabe destacar que de los doce casos con cariotipo correspondiente a SD recogidos en el estudio, en tres de ellos se detectaron en la ecografía patologías como ascitis, hidrops... , alteraciones que podían ser consecuencia de una malformación cardíaca.

El diagnóstico ecográfico no fue corroborado por estudio anatomopatológico en ningún caso. En nuestro hospital, en la fecha en la que practicamos el estudio, como en el conjunto de la Comunidad Valenciana, las ILE se practicaban en centros privados concertados donde no se practicaba estudio anatomopatológico fetal .

Como hemos comentado con anterioridad, la detección de **marcadores** menores en una exploración rutinaria y el significado en términos de detección de cromosomopatía no está claro en el momento actual. Sí sabemos que existen variaciones en la tasa de detección en función de la raza de la población objeto de estudio (por ejemplo su uso en la raza asiática es problemático ya que la prevalencia de 2 marcadores en fetos euploides es alta, la presencia de un FEI ocurre en un 30% de los fetos), de la experiencia del personal que practica la exploración, del aparataje utilizado, de los marcadores utilizados, si el estudio se practica en población de riesgo o no.... Todos estos puntos intentaremos aclararlos en el apartado de discusión de los resultados obtenidos.

- **RESPECTO A LAS CARACTERÍSTICAS DEL PARTO**

La **vía de terminación** del parto no aporta valor añadido a nuestro estudio, pero llama la atención la alta tasa de cesáreas que hemos obtenido en la muestra, 28.3%, por encima de la media anual de nuestro centro, 21% en el año 1997 año en el que comenzamos el estudio, y 25.2% en el año 2000, en el que lo finalizamos. La tendencia actual es que se produzca un aumento en el número de cesáreas que se practican en los centros hospitalarios, debido a diversos motivos. Entre las causas maternas cabe resaltar el retraso en la edad de concepción, la incorporación de la mujer al mundo laboral, el desarrollo tecnológico que permite obtener gestaciones en mujeres con diversas patologías hasta la fecha impensable., pero también entran en juego factores sociales como la el uso generalizado de la medicina defensiva condicionado fundamentalmente por el aumento en el número de denuncias. En nuestro estudio el alto porcentaje de cesáreas registrado se debe fundamentalmente a que se trata de una población de riesgo, de hecho 60 de las 95 cesáreas practicadas fueron electivas. Actualmente se están instaurando estrategias en los hospitales para disminuir el número de cesáreas practicadas e intentar que el porcentaje no supere el 15%, recomendación de la OMS.

Como hemos comentado en el apartado de material y método cuando se practica una prueba invasiva como es la amniocentesis, se produce un aumento en la incidencia de pérdidas fetales. Esto se traduciría en un aumento en la tasa de **abortos tardíos** respecto a la población general. En nuestro estudio el porcentaje de abortos tardíos estuvo alrededor del 2.5 %, cifras superiores a la población general que giran alrededor del 1.5% (los abortos tardíos suponen el 10-12% del total de los abortos que a su vez tienen lugar en el 15% del total de gestaciones)

Sí encontramos cifras ligeramente superiores a la población general respecto a la tasa de **prematuridad**, siendo alrededor del 9% en la población general y del 11.5% en nuestro estudio. Esto podría explicarse por el hecho de ser nuestras pacientes añosas, motivo que implica mayor patología gestacional (HTA, Diabetes...) y consecuentemente mayor tasa de prematuridad, condicionada tanto por la patología en si como por la necesidad de terminar la gestación antes de que ésta llegue a término.

2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

2.1 INDEPENDENCIA DE LOS DIVERSOS MARCADORES DE CROMOSOMOPATÍAS.

En el despistaje de cromosomopatías entran en juego cada vez más factores. La tendencia actual es la de utilizar cada uno de ellos asignándole su justo valor, a la hora de calcular el riesgo que tiene la paciente de que el feto esté afecto de una anomalía cromosómica. Es lo que Nicolaides define como **cribado secuencial**, para calcular el riesgo individual de una paciente es necesario tener en cuenta el riesgo inicial (que depende de la edad materna y edad gestacional) y multiplicar el mismo por una serie de factores que dependerán de los resultados de los hallazgos ecográficos y test bioquímicos practicados durante el curso de la gestación. Cada vez que practiquemos un test multiplicaremos el riesgo anterior por el factor del nuevo test (razón de verosimilitud) para calcular el riesgo nuevo. Solo de este modo podemos calcular el riesgo individual de cada paciente y así informar correctamente a la paciente para que tome la decisión final, principio básico del consentimiento informado (K.H.Nicolaides, 2003).

Pero para proceder de este modo, debemos tener en cuenta, que si los hallazgos no son independientes entre sí, no pueden utilizarse por separado para calcular el riesgo de la paciente; por ejemplo el hallazgo de una cardiopatía o edema nuchal en el segundo trimestre no puede considerarse independiente del cribado de la sonolusencia nuchal en el primer trimestre.

Por ello estudiamos la independencia del ángulo iliaco con la edad materna, edad gestacional, marcadores bioquímicos, biometría fetal y los otros marcadores ecográficos de cromosomopatías incluidos en el estudio: pliegue nuchal, LH obs/esp, LF obs/esp y ectasia pielica.

También estudiamos la independencia de los otros marcadores incluidos en el estudio entre sí.

- **RESPECTO AL ÁNGULO ILIACO**

Realizamos un estudio de asociación entre el ángulo iliaco y la edad gestacional. Los resultados obtenidos indican que el valor del ángulo iliaco no varía en función de la edad gestacional, por lo que a la hora de elegir un valor éste puede corresponder a un punto concreto sin necesidad de relacionarlo con otros parámetros biométricos o en relación a un valor observado/esperado como sucede con aquellos marcadores ecográficos edad gestacional dependientes.

Esto resultados contrastan con los obtenidos por Kliewer et al (Kliewer et al, 2000) en cuyo estudio concluyen que aunque el valor del ángulo ilíaco permanezca relativamente estable a lo largo de la gestación, disminuye hasta 0.37° por semana. Esto puede ser explicado por el hecho de que en el estudio de Kliewer sobre 358 fetos, las mediciones tuvieron lugar entre la semana 13 y término de la gestación. Sin embargo en nuestro estudio, aunque el rango de mediciones varía de la semana 14 a la 30, casi todas se realizaron en la semana 16. En los estudios en los que no encuentran correlación entre la medida obtenida y la edad gestacional la mayor parte de las exploraciones tuvieron lugar alrededor de las semanas 16-18 de gestación (Bork et al, 1997; Grangé et al, 2000)

Existe consenso respecto a que el sexo fetal no influye en la medición del ángulo ilíaco, no encontramos ningún autor que afirme lo contrario (Kliewer et al 1996, Kliewer et al, 2000). Tampoco nosotros encontramos variaciones significativas en el valor del ángulo iliaco en función del sexo fetal: hemos medido el ángulo en 461 fetos mujeres y 441 fetos varones, siendo el ángulo iliaco medio de $71.3^\circ \pm 13.6$ y $72.5^\circ \pm 14.6$ respectivamente (P=NS).

No encontramos ninguna relación entre le edad materna y la medición del ángulo iliaco, dato favorable ya que nos permite utilizar ambos factores conjuntamente en un programa de despistaje de cromosopatías.

Por último destacar que no existe relación entre el ángulo iliaco y la biometría fetal así como con el resto de marcadores incluidos en el estudio. Esto lo convierte “ a priori” en un marcador de cromosopatía independiente y potencialmente más útil que el pliegue nuczal, la ectasia piélica o la medición de los huesos largos.

- **RESPECTO A LA EDAD MATERNA**

La edad materna, se relaciona negativamente con los parámetros biométricos, el pliegue nucal, la ectasia piélica y el cociente LF obs/esp, dato favorable porque en mujeres añosas si estos marcadores son indicativos de riesgo tendrán aún mas valor, ya que en estas mujeres los resultados nos indican que la tendencia es que los valores de estos sean menores.

Este fenómeno podría también representar una correlación espúrea, mediada por la correlación negativa entre la edad materna y la semana de gestación, recordemos que las pacientes añosas se exploran o practican la amniocentesis en la semana 16-17 mientras que las más jóvenes solo cuando los marcadores bioquímicos o ecográficos denotaban riesgo, lo que hace que los métodos invasivos se realicen más tarde, alrededor de la semana 20.

Sin embargo si ponderamos el análisis de correlación, contrastando por semanas de gestación, las correlaciones negativas significativas entre la edad materna y los parámetros biométricos fetales persisten. Al segmentar los casos en función de la edad gestacional en la que se mide el ángulo, en la semana 15 (n=138) y 18 (n=51) no se observó correlación significativa, pero si se dio siendo esta negativa para la circunferencia abdominal en la semana 16 (n=386), 17(n=116) y 19 (n=69); también la longitud del fémur en la semana 17,19 y 20 y el DBP en la semana 19. Podemos afirmar pues que la biometría fetal está relacionada inversamente con la edad materna.

No encontramos correlación alguna entre la edad materna y los marcadores bioquímicos, por lo que pueden ser utilizados conjuntamente en un programa de cribado. Existe unanimidad en lo publicado en la literatura al respecto (Wenstrom et al, 1999).

- **RESPECTO A LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS.**

Los marcadores bioquímicos no varían estadísticamente entre las semanas 16 y 20 de gestación. Este hecho contrasta con lo publicado en la literatura, ya que desde su descubrimiento se ha demostrado que los valores séricos de dichos marcadores varían a lo largo del embarazo (Wald et al, 1992; Cuckle H, 1992). Se trata de sustancias sintetizadas por el feto o la placenta cuya cuantificación es útil en el

despistaje de cromosopatías y otro tipo de patología fetal. Tanto la alfafetoproteína como el estriol aumentan conforme lo hace la gestación, no ocurre lo mismo con la gonadotropina coriónica humana cuyos valores disminuyen conforme avanza la gestación.

Los marcadores bioquímicos resultan independientes tanto de la biometría fetal como de los otros marcadores ecográficos de cromosopatía estudiados. Actualmente existe evidencia de que la estimación del riesgo a partir de los marcadores bioquímicos del segundo trimestre es independiente de los hallazgos ecográficos del segundo trimestre. Parte de esta evidencia se basa, en que en las pacientes con resultado de riesgo en el triple cribado, la sensibilidad de los marcadores ecográficos es similar al resto de la población a la que se le practica la ecografía dismorfológica (Nyberg et al, 1995; Verdin y Economides, 1998). Sin embargo Souter et al encuentran correlaciones significativas entre ambos factores que deberían tenerse en cuenta cuando se utilicen conjuntamente en protocolos de cribado (Souter et al, 2002). Existen estudios que indican que el uso de los marcadores ecográficos incrementa la efectividad del cribado bioquímico (Nadel et al, 1995; Bahado-Singh et al, 1998, 1999a,b).

- **RESPECTO A LOS OTROS MARCADORES ECOGRÁFICOS.**

Como era de esperar existe una correlación altamente significativa entre la **edad gestacional** y los parámetros biométricos fetales, lo que sugiere que estos en caso de utilizarlos como marcadores deben normalizarse para la edad de gestación u otro parámetro que sea también edad gestacional dependiente. La asociación es positiva, es decir a mayor edad gestacional mayor valor de los parámetros biométricos obtenidos.

También observamos como edad gestacional dependiente el pliegue nucal, el diámetro de la pelvis renal y el cociente LF observado/esperado, no ocurre así en el caso del cociente para el LH. Como hemos comentado con anterioridad, existen estudios que relacionan el pliegue nucal con la edad gestacional (Landwehr et al, 1996; Lee et al, 2003). Respecto a la pelvis renal fetal, sabemos que varía en función de la edad gestacional. De hecho, consideramos positivos valores de la misma superiores a 4mm hasta la semana 33 y a 7 mm a partir de dicha semana de gestación. Existen estudios que encuentra una correlación positiva entre el diámetro

de la pelvis renal y la edad gestacional (Odibo et al, 2003). No encontramos motivo alguno que justifique la relación entre el cociente LF observado/esperado y la edad gestacional, una vez relacionado con el valor que le corresponde para la edad gestacional en la que practicamos la medición, su correlación con la misma debería desaparecer, como ocurre con el caso del cociente LH observado/esperado.

Los **parámetros biométricos** son menores a mayor edad materna, es decir existe una correlación negativa, lo que sugiere que el crecimiento fetal es menor a mayor edad materna. No encontramos referencia alguna a este hecho en la bibliografía consultada.

La biometría fetal se relaciona positivamente con la ectasia piélica, el pliegue nucal. Esto se explica por la variación de estos marcadores con la edad gestacional, a mayor edad gestacional, mayor es la biometría fetal, el pliegue nucal y la pelvis renal.

Respecto a los **marcadores ecográficos** de cromosomopatía observamos, que la ectasia piélica y el pliegue nucal se relacionan entre sí, así como el pliegue nucal con el cociente LH obs/esp. La mayoría de los estudios presuponen la independencia de los diferentes marcadores ecográficos entre sí y los utilizan conjuntamente basándose en que, el riesgo de aneuploidias aumenta conforme aumenta el número de marcadores identificados (Nicolaidis et al, 1992).

2.2 REPRODUCIBILIDAD DEL ÁNGULO ILIACO

Para evaluar la reproducibilidad del ángulo iliaco practicamos un estudio de concordancia ínter e intra observador. El análisis demostró que no hubo diferencias apreciables entre la 1ª y 2ª medición, independientemente que esta fuera realizada por uno o varios observadores, siendo la variabilidad interobservador menor (valorado previamente la prueba de "t" para muestras pareadas).

Si no existen diferencias entre las medidas, el coeficiente de correlación intraclase es igual a 1. Por lo tanto en nuestro estudio la variabilidad interobservador (dos personas) es aceptable (0.41), sin embargo no lo es la variabilidad intraobservador (misma persona), en comparación con los otros estudios publicados (0.29). La significancia de RI depende de su magnitud absoluta más que de la significancia estadística, Burdock llega a recomendar como óptimos valores superiores a 0.75. Caso de hacer un estudio de regresión lineal Y, al medir el mismo fenómeno en idénticas unidades, la fórmula de

la recta debería pasar la intersección por el origen, es decir ser cero y la pendiente uno, de manera que se representaría por la fórmula $Y = 0 + 1 X$.

La diferencia observada entre la variabilidad intra e interobservador, puede deberse a que en el caso interobservador la medición tenía lugar en la misma sesión siendo la posición fetal similar, mientras que en el caso intraobservador la medición se realizaba con un intervalo de tres semanas por lo que el cambio de posición fetal condicionaría que la dispersión de datos fuese mayor. Como hemos comentado anteriormente la posición fetal juega un papel importante a la hora de realizar la medición (Masizz et al,2003), encontrando variaciones de hasta 15.6° de unas posiciones a otras. De todos los estudios publicados acerca del ángulo iliaco como marcador de aneuploidia, solamente en dos han practicado un estudio de concordancia intra e interobservador, en ninguno de ellos especifican si las medidas se tomaron en la misma sesión o en diferentes. Los resultados obtenidos quedan reflejados en la tabla. nº 56,

	INTER	INTRA
GRANJE ET AL,2000	r= 0.23	r= 0.63
KLIEWER ET AL,1996	r=0.62	r=0.7
“ LA FE”	rI=0.41	r=0.29

Tabla nº 56. Resultados de los estudios de reproductibilidad del ángulo iliaco. Inter.= interobservador, intra= intraobservador.

Kliewer et al, demuestran en su estudio que las diferencias objetivadas son mayores en el caso de que las medidas se realicen en fetos diferentes y menores si se realizan en el mismo feto en el caso del mismo observador, incluso si las comparamos con las interobservador. Es decir la variabilidad en las mediciones se puede atribuir a la diferencia real que existe en la anatomía entre los fetos más que a la variabilidad entre diferentes observadores o la variabilidad intrínseca de la medición practicada por un mismo sujeto. Respecto a este razonamiento consideramos erróneo evaluar la variabilidad existente en fetos diferentes, ya que para realizar un análisis correcto las mediciones que vamos a comparar deberán practicarse siempre en el mismo feto.

Hay autores que consideran inapropiado la utilización del coeficiente de correlación a la hora de evaluar la concordancia entre dos medidas o “agreement” (Bland y Altman, 1986; Liehr et al, 1995). Existen diversas razones que justifican esta línea de

pensamiento: a) el coeficiente de correlación estudia la fuerza de la asociación entre dos variables, no la concordancia entre ellas; b) un cambio en la escala de medida no afecta a la correlación pero sí a la concordancia; c) la correlación se ve influida por la magnitud de la medición, no tiene porque ocurrir lo mismo con la concordancia; d) Puede ocurrir que haya casos en lo que la correlación sea buena pero no la concordancia .

Por estos motivos, nosotros utilizamos el coeficiente de correlación intraclase y diseñamos también un análisis gráfico de concordancia según Bland y Altman '86. Este último muestra que no existe un patrón de dispersión homogéneo, es decir que las diferencias de estimación no aumentan o disminuyen conforme el valor del ángulo sea mayor o menor respectivamente. Sin embargo al valorar la dispersión respecto del cero las diferencias en las lecturas se sitúan entre $\pm 15^\circ$ a 20° , a priori serian deseables desvíos de $\pm 10^\circ$. No podemos concluir que la concordancia sea buena.

2.3 CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS MARCADORES DE CROMOSOMOPATÍA.

2.3.1 RESPECTO A LOS PUNTOS DE CORTE PUBLICADOS EN LA LITERATURA.

Como hemos comentado con anterioridad, una de las controversias que existen acerca de los marcadores de cromosomopatía es cual es el punto de corte que debemos escoger. A continuación expondremos los motivos por los que hemos escogido cada punto de corte:

- **Edad materna (37 años):** Hemos escogido 37 en vez de 35 años como punto de corte debido al desplazamiento de la edad de concepción a edades más tardías. Si utilizamos la edad materna (> 35 años) como único método de cribado obtendremos una tasa de detección de SD del 47% con un porcentaje de falsos positivos de 13-14%. (Yeo and Vintzileos, 2003). Si desplazamos el punto de corte a edades más tardías, como es 37 años, conseguimos disminuir el porcentaje de falsos positivos sin que varíe sustancialmente la sensibilidad.
- **Riesgo por marcadores bioquímicos + edad materna ($\geq 1/200$):** Hemos escogido 1/200 como punto de corte en lugar de 1/275 por aproximarse al riesgo

que tiene una mujer de 37 a tener un hijo afecto de SD (1/168 en la semana 20 de gestación), y se acerca más al riesgo de pérdida fetal inherente a la práctica de una prueba invasiva (amniocentesis).

- **Pliegue nuchal (5 mm):** Aunque cuando lo describió Benacerraf el límite lo estableció en 6 mm, debido a que el grosor del pliegue nuchal se incrementa con la edad gestacional, entre la semana 14 y 18 se establece un límite de 5mm y a partir de la semana 18 el límite estará en 6 mm (Gray et al, 1994).
- **Huesos largos (valor observado/esperado):** al ser unos marcadores ecográficos edad gestacional dependientes debemos relacionarlo con otros parámetros biométricos o en relación a un valor observado/esperado. En nuestro estudio el valor esperado que utilizamos es la media de la longitud que le corresponde para su edad gestacional, obtenida de unas tablas confeccionadas a partir de nuestra población de gestantes.
- **Ectasia pielica (4 mm):** La ectasia pielica se define como un diámetro antero-posterior de la pelvis renal mayor o igual a 4mm hasta la semana 33, y mayor o igual a 7 mm a partir de dicha semana de gestación.

Creemos pertinente, para no redundar en información, discutir los resultados obtenidos en cuanto a capacidad diagnóstica se refiere a partir de los puntos de corte óptimos obtenidos en nuestro estudio y no a partir de los resultados obtenidos a partir de los puntos de corte de la literatura. Haremos referencia a los mismos en aquellos momentos en que lo consideremos de interés.

2.3.2 RESPECTO A LOS PUNTOS DE CORTE OBTENIDOS EN NUESTRO ESTUDIO.

2.3.2.1 UTILIDAD DE LA EDAD MATERNA Y LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS .

Hasta principios de los 70, la **edad materna** fue el único método utilizado para el cribado de cromosomopatías. La selección de los 35 años como punto de corte se basa en el análisis de riesgo/beneficio: a esta edad, el riesgo de anomalía cromosómica supera el riesgo de pérdida fetal en relación con los procedimientos diagnósticos genéticos. Si utilizasemos la edad materna (\geq 35 años) como único

método de cribado obtendríamos actualmente una tasa de detección de SD del 47% con un porcentaje de falsos positivos de 13-14%. Necesitaríamos practicar 140 amniocentesis para detectar un SD, es decir por cada feto normal perdido detectaríamos 2 SD (Yeo and Vintzileos, 2003).

Estos resultados, respecto a los obtenidos en otras décadas mejoran la tasa de detección, pero a expensas de un aumento en la tasa de falsos positivos, debido fundamentalmente al desplazamiento de la edad de concepción e edades más tardías. Por ello actualmente existe cierta tendencia a tomar como punto de corte el correspondiente a 37 años.

En nuestro estudio podemos contrastar estas afirmaciones, al haber evaluado la capacidad diagnóstica, tanto si tomamos como punto de corte 37 años (S= 58.3%, E= 35.2%, F (+)= 64.8%) como si consideramos de riesgo a las pacientes de 39 años o más (S= 50%, E= 71%, F(+)= 28.7%). Al desplazar el punto de corte a edades mayores, obtenemos valores de sensibilidad semejantes, mejoramos sensiblemente la especificidad y disminuimos la tasa de falsos positivos.

No son únicamente la baja sensibilidad y el alto porcentaje de falsos positivos los que inutilizan el tomar la edad materna como único criterio en el despistaje de SD, según los resultados obtenidos al analizar nuestra muestra, tanto la Odds Ratio (ORD) como la LR positiva y negativa incluyen la unidad en su intervalo de confianza del 95%. Asimismo el valor del índice de Youden es bajísimo (0.1).

Debemos tener en consideración estos hechos si consideramos a las pacientes de riesgo, tomando como único criterio su edad, a la hora de aconsejar la práctica de una prueba invasiva

La mayoría de los niños con SD nacen de madres menores de 35 años. La identificación de mujeres menores de 35 años, con riesgo elevado de T21, fue posible gracias al estudio practicado por Merkatz et al que demostró una asociación entre niveles bajos de alfafetoproteína y aneuploidia (Merkatz et al, 1984). Estudios posteriores confirmaban la utilidad de los **marcadores bioquímicos** en el despistaje de SD y su utilidad para ajustar el riesgo basado en la edad materna (ACOG practice bulletin, 2001). Con la combinación de tres marcadores séricos (alfafetoproteína, hormona coriogonadotropina humana y estriol no conjugado) obtendríamos una tasa de detección del 60-70%, para un porcentaje de falsos positivos del 5%. Si añadimos

un cuarto marcador, la inhibina A, la sensibilidad aumenta hasta un 75% (Wald et al, 2003). Recientemente el estudio FASTER (2004) señala una sensibilidad del 78%.

Al analizar la capacidad diagnóstica de los marcadores bioquímicos junto a la edad materna para la detección de T21, a partir de nuestros resultados, obtuvimos valores sorprendentemente buenos, que aportarían tasas de detección mucho más elevadas que las publicadas en la literatura. Si tomamos como punto de corte 1/200 obtendríamos una tasa de detección de 100% para una tasa de falsos positivos de 34.8%; si consideramos como valor discriminatorio el riesgo de 1/59 la sensibilidad sigue siendo del 100% para una tasa de falsos positivos del 8.4%.

La trisomía 18 es la segunda cromosomopatía en orden de frecuencia. Los marcadores bioquímicos del segundo trimestre tienen más efectividad para la detección de T18 en el segundo trimestre, que para la detección de SD (Palomaki et al, 1995). Nosotros hemos evaluado la utilidad de los marcadores bioquímicos para el despistaje de todas las trisomías en conjunto, obteniendo los siguientes resultados: si tomamos como punto de corte 1/200 la sensibilidad es del 66.7% para un porcentaje de falsos positivos del 34.8%; si tomamos el valor de 1/59 la tasa de detección sería del 58.4% para un porcentaje de falsos positivos del 8.8%. Los valores de ORD (14.52), exactitud (90.5%) así como la LR positiva (6.63) apoyan su utilidad en la detección de trisomías, pero, como comentamos en el apartado de resultados, observamos que el potencial diagnóstico de los marcadores bioquímicos en nuestra muestra se mantiene a expensas de los casos de T21 diagnosticados.

2.3.2.2 UTILIDAD DE LOS MARCADORES ECOGRÁFICOS.

- **ANGULO ILIACO Y TRISOMÍA 21:**

Desde el año 1996, en el que se publicó el primer artículo sobre la utilidad del ángulo ilíaco en el despistaje de SD (Kliewer et al, 1996), se han publicado varios estudios, la mayoría de ellos retrospectivos, analizando su uso. En la siguiente tabla resumimos la capacidad diagnóstica que ha sido publicada en los diferentes estudios practicados sobre el ángulo ilíaco como marcador de T21:

	Bork et al 1997	Kliwer et al 1996	Shipp et al 1998	Grangé et al 2000	Belics et al 2003	La Fe 2000
Población	377	162	1186	255	406	971
Prevalencia	2.9	16.6	1.6	1.9	6.15	1.1
Punto corte	90°	70°	90°	90°	90°	88°
Sensibilidad	90.0%	63%	36.8%	75%	64%	60%
Especificidad	94.5%	78%	87.2%	80%	89.4%	86.3%
VPP	33.3%	0.37%	4.5%	7%	32.6%	4.7%
VPN	99.7%	99%	98.8%	99.4%	97%	99.5%

Tabla 57. VPP= valor predictivo positivo; VPN= valor predictivo negativo

Todos los estudios eligen 90° como punto de corte óptimo, excepto el estudio de Kliwer et al de 1996, en el que tras elaborar las curva ROC y calcular la capacidad diagnóstica para diferentes puntos de corte eligen 70° como valor a partir del cual considerar el ángulo iliaco marcador de SD. Como el estudio se practica en una muestra con alta prevalencia de SD (16.6), aconsejan tomar 80° en poblaciones con baja prevalencia de SD. Se trata del primer estudio preliminar practicado sobre una muestra pequeña en el que todavía no se había estandarizado en absoluto el método de medida del ángulo iliaco, lo que podría condicionar la obtención de dicho resultado.

Si tomamos como punto de corte 90° obtendríamos, según los datos recogidos en nuestra muestra, unos valores de S= 50%, E=88%, VPP=8%, VPN=99.4%, LR+=4.45, LR-=0.56. Al tomar 88° como valor discriminatorio mejoramos sensiblemente la sensibilidad (60%), obteniendo unos valores similares en los otros parámetros: E=86.3%, VPP=4.7%, VPN=99.5%, LR+=4.37, LR-=0.46 (NS).

Las diferencias encontradas en cuanto a sensibilidad, especificidad, VPP y VPN entre los distintos estudios, pueden deberse fundamentalmente al método que cada autor empleó para medir el ángulo iliaco, más que a la validez del mismo como marcador de SD. El que mejor resultados obtiene es el estudio de Bork publicado en 1997 con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 94%. Dichos resultados no se repiten en ninguno de los estudios publicados posteriormente y pueden estar condicionados por la alta prevalencia de SD de la muestra (2.9%). En nuestro estudio obtenemos unos valores similares al resto de estudios en los que los valores de sensibilidad varían en un rango del 62 al 75% y los de especificidad en un rango del 87 al 90%

Ya en los primeros estudios practicados (Kliewer et al, 1996; Shipp et al, 1997), se observan variaciones significativas en los valores de ángulo obtenidos, en función de cual sea el plano en el que se practica la medición y fundamentalmente el nivel en la que la realizamos. Kliewer et al en el primer estudio publicado en el año 1996 ya detectan variaciones de hasta 6° desde el nivel superior al inferior. Dos estudios prospectivos publicados en el año 2000 en la revista *Radiology* aportaron datos significativos acerca de la influencia de factores como el nivel de medición del ángulo y la postura fetal sobre la medida obtenida del ángulo iliaco fetal. Hacen falta más estudios prospectivos que tras conocerse el modo idóneo de medición, comprueben si la estandarización de la técnica se traduce en una mejoría en los resultados obtenidos (Freed et al, 2000; Kliewer et al, 2000).

Otro factor que influye en los resultados obtenidos es la prevalencia de SD en la muestra que estudiamos, fundamentalmente en el VPP y VPN. A mayor prevalencia para un mismo punto de corte, mejor será el VPP de la misma al disminuir el porcentaje de falsos positivos. Este hecho se comprueba en los diferentes estudios, en aquellos en los que la prevalencia de SD es alta (Bork et al 1997; Belics et al 2003) el VPP del ángulo para la detección de T 21 es alto, en los que la prevalencia no lo es tanto el VPP disminuye. Debemos tener en cuenta que en todos los casos, la población estudiada tiene una prevalencia de SD superior a la de la población general, entonces ¿qué papel jugaría el ángulo ilíaco en el despistaje de SD en población de bajo riesgo?

Es cierto que aunque esté claro cómo debemos medir el ángulo, existe, en algunos casos, cierta dificultad en realizar la medida correctamente. El nivel óptimo de medida es el nivel superior y la vejiga fetal nos sirve de orientación para saber si estamos en el nivel más craneal, pero, el volumen de la misma varía en función de que esté llena o no. La postura fetal afecta al valor de ángulo que obtengamos, si la columna vertebral está situada lateralmente respecto al transductor ¿qué debemos hacer si el feto no cambia de postura durante la exploración? (Belics et al, 2003). Todas estas particularidades hacen que aún pudiendo medir el ángulo ilíaco en un número alto de fetos la medición obtenida no sea la óptima, lo que se traduce en un aumento de la tasa de falsos positivos o falsos negativos, lo que merma la capacidad diagnóstica del ángulo ilíaco como marcador de T 21.

Es importante conocer en cuantos casos el ángulo iliaco fue el único marcador de SD que se detectó en la exploración ecográfica. Bork et al describen que el ángulo ilíaco

fue el único marcador encontrado en solo 2 de los 11 fetos con SD (BorK et al, 1997). Shipp et al sólo detectan dicho marcador de forma aislada en un feto de los 19 estudiados con SD (Shipp et al, 1998). En nuestro estudio, de los seis casos en los que el ángulo iliaco midió más de 88°, sólo en uno fue el único marcador o malformación detectado en la ecografía. Ver Tabla nº 58

Al analizar en nuestra muestra la exactitud, ORD e índice de Youden, tanto para 90° como par 88° como valores discriminatorios, observamos que se trata de un marcador eficaz para ser utilizado en el cribado de SD. (Para 90° Exactitud=88.3%,ORD=7.91, J=0.4 ; Para 88° Exactitud=86%, ORD= 9.4, J=0.5)

CASOS	HALLAZGOS ECOGRÁFICOS
Caso nº 5	Angulo $\geq 88^\circ$, Intestino hiperecoico
Caso nº 14	Angulo $\geq 88^\circ$, Ascitis
Caso nº 15	Angulo $\geq 88^\circ$
Caso nº 16	Angulo $\geq 88^\circ$, Higroma, LF obs/esp ≤ 0.95
Caso nº 19	Angulo $\geq 88^\circ$, Higroma, PN ≥ 5.2 , LH obs/esp ≤ 0.95
Caso nº 23	Angulo $\geq 88^\circ$, LF y LH obs/esp ≤ 0.95

Tabla nº 58. Casos de trisomía 21 en los que el ángulo fue mayor de 88° y otros hallazgos ecográficos.

Concluimos que: a) el ángulo iliaco es mayor en fetos afectados de SD que en sanos; b) estas diferencias son significativas en todos los estudios practicados hasta la fecha; c) las dificultades técnicas condicionan que los resultados varíen de unos centros a otros, por lo que cada centro, debe incluirlo en el despistaje de SD en función de sus resultados; d) hacen falta más estudios prospectivos, tanto en población de alto como de bajo riesgo de SD, para validar su uso clínico y e) no puede ser considerado aisladamente en el despistaje de cromosomopatías, pero sí juega un papel si lo consideramos junto a otros marcadores de SD, como ocurre con la mayoría de marcadores de cromosomopatía.

- **ÁNGULO ILIACO Y TRISOMÍAS:**

Sólo encontramos un estudio que evalúe la utilidad del ángulo ilíaco como marcador de trisomía 18 y 13 (Belics et al, 2003).

Como ocurre con el SD, también hay estudios que evalúan cual es la morfología de la pelvis en fetos afectados de T13, T18 y otras aneuploidias, pero en menor número. En la T18, al contrario de lo que ocurre en el SD, los huesos ilíacos aparecen más estrechos en las radiografías tomadas en anteroposterior, probablemente por producirse una rotación anterior del ilíaco (James et al, 1971). Por lo tanto no parece que la medición del ángulo iliaco pueda jugar un papel en el despistaje de otras aneuploidias.

En el estudio practicado por Belics et al, los valores de ángulo ilíaco en fetos afectados de T18 y T13 eran ligeramente superiores a los fetos con cariotipo normal (Normales= $70.09^{\circ} \pm 14.85$; T18 = $79.35^{\circ} \pm 29.71$; T13= $74^{\circ} \pm 16.14$), pero las diferencias no fueron significativas (Belics et al,2003). En nuestro estudio la media de las mediciones obtenidas en los fetos con T18 fué similar a los fetos cromosómicamente normales (73.25 ± 11.6) y ligeramente superiores en las T13 (84.25 ± 15.3), sin ser las diferencias significativas.

Según nuestros resultados, si consideramos todas las trisomía en conjunto, deberíamos tomar como punto de corte 95° y obtendríamos un marcador con muy baja sensibilidad, lo que lo incapacitaría para su uso en un programa de cribado de trisomías (S=35% ; E=95.4% ; VPP=15.2% ; VPN=98.4%). Como ya hemos comentado con anterioridad, al analizar la exactitud, ORD y LR positiva observamos que los valores obtenidos confirman la utilidad del ángulo ilíaco en el despistaje del conjunto de trisomías, pero a expensas del poder diagnóstico de dicho marcador en la detección de fetos con SD.

- **OTROS MARCADORES ECOGRÁFICOS DE TRISOMÍA 21:**

El reto del uso de la ecografía para la detección de fetos con SD estriba en que sólo una minoría de éstos tienen defectos estructurales detectables en la ecografía dismorfológica. Por ello nos debemos apoyar en los marcadores, que salvo su discutida relación con las cromosomopatías, carecen de significado patológico. Sabemos que la presencia de un marcador aislado tiene una baja sensibilidad para la detección de SD y que aparecen con frecuencia en fetos con cariotipo normal. Por ello

se han practicado diversos estudios que muestran que la sensibilidad y especificidad para la detección de fetos afectados de SD mejora sustancialmente si utilizamos la combinación de varios marcadores (Smith-Bindman et al, 2001; Bromley y Benacerraf, 2003; Hobbins et al, 2003; Nyberg y Souter, 2003).

La tendencia actual es utilizar la ecografía dismorfológica para reevaluar el riesgo de la paciente de tener un hijo afecto de SD. Esto se traduce tanto en un aumento como disminución del riesgo previo de la mujer, calculado en base a su edad, marcadores bioquímicos....., es lo que se denomina "ecografía genética". Para que la exploración tenga utilidad debemos informar de la presencia o ausencia de marcadores ecográficos así como de la existencia de malformaciones. Existe consenso en que la presencia de una malformación aumenta considerablemente el riesgo de cromosopatía, afecta al bienestar fetal y se debe practicar un estudio cromosómico fetal. No existe unanimidad sobre el uso de los marcadores ecográficos.

Se han publicado múltiples estudios que evalúan la tasa de detección de T21 en base a la detección de asociación de marcadores y malformaciones (Benacerraf et al, 1994; De Vore et al, 1995 ; Nadel et al 1995; Bahadoh-Singh et al, 1996; Bahado-Singh et al 1998; Nyberg et al, 1998; Deren et al, 1998; Verdin et al, 1998, Vintzileos et al, 1999; Sohl et al 1999; Vergani et al, 1999) . La tasa de detección varía de unos centros a otros en un rango de 59 – 82%, o incluso superior al 90% en uno de ellos, gracias al diagnóstico de un número elevado de anomalías cardíacas (marcadores y malformaciones) (De Vore, 2000). Dichas variaciones en la tasa de detección, dependen de varios factores, como el número y tipo de marcadores incluidos en el estudio, la edad gestacional, la indicación para practicar el estudio ecográfico y sobre todo la calidad de la exploración.

Utilizar varios marcadores ecográficos para la detección de T21 aumenta la sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico de SD, pero también incrementa el porcentaje de falsos positivos. Para maximizar la sensibilidad de la prueba en pacientes de alto riesgo y disminuir el porcentaje de falsos positivos en mujeres de bajo riesgo, varios autores preconizan el cálculo del riesgo individual para cada paciente (Bromley y Benacerraf, 2003; Nyberg y Souter, 2003).

Hay dos grupos de trabajo, cuyas líneas de investigación se han centrado en el estudio de los marcadores ecográficos y el diseño de un sistema que cuantifique el riesgo individual de cada paciente en función de los resultados obtenidos en la

ecografía “genética”; Benacerraf et al han denominado a este sistema “Índice de puntuación por ecografía genética” (“The Genetic Sonogram Scoring Index”) y Nyberg et al “ajuste de riesgo por edad según la ecografía” (“Age Adjusted Ultrasound Risk Assesment”, AAURA).

El grupo de Benacerraf asigna una puntuación a cada marcador cuya suma resulta en una puntuación final, que se traduce en la estimación de un riesgo determinado para cada feto (Bromley y Benacerraf, 2003). Dan 2 puntos a la detección de una malformación, pliegue nucal y posiblemente en un futuro el hueso nasal y el húmero. Al resto de marcadores le dan un punto (tabla 59). Analizan su uso clínico tanto en mujeres de bajo como de alto riesgo llegando a las siguientes conclusiones:

- En pacientes de bajo riesgo la obtención de 1 punto no justifica la realización de un cariotipo.
- En pacientes con edades comprendidas entre los 35-40 años o consideradas de riesgo, la presencia de un solo marcador justificaría la practica de una prueba invasiva. Si la ecografía es normal el riesgo inicial se ve reducido por lo que podría no practicarse la misma.
- En pacientes de 40 años o más la ecografía no nos es útil. La ausencia de marcadores no disminuye el riesgo lo suficiente como para desaconsejar el análisis del cariotipo fetal

HALLAZGO ECOGRÁFICO	PUNTOS
Malformación	2
Pliegue nucal	2
Fémur corto	1
Húmero corto	1
Pielectasia	1
Intestino hiperéicoico	1
Foco ecogénico intracardiaco	1
Quiste de plexo coroideo	1

Tabla 59. Sistema de puntuación de Benacerraf et al ,“The Genetic Sonogram Scoring Index “

Nyberg et al calculan la LR para cada marcador, de modo que, aplicando el Teorema de Bayes podemos calcular el riesgo individual de cada paciente ; Riesgo actual = riesgo previo/LR + 1 – 1/LR (Nyberg y Souter, 2003). El riesgo previo es el que le corresponde a su edad o el determinado por los marcadores séricos si disponemos de ellos. Esto se basa en la independencia de los marcadores ecográficos respecto a la edad materna y los marcadores bioquímicos del segundo trimestre (Verdin et al,1998; Nyberg et al,1995). Si se detecta más de un marcador las LR pueden multiplicarse si se trata de marcadores independientes. Tabla 60

MARCADOR	SD (n=155)	CONTROLES	P	LR AISLADO
Pliegue nucal	5.8%	0.5%	< .001	11
Intestino hiperécico	3.2%	0.5%	< .001	6.7
Húmero corto	1.9%	0.4%	<.02	5.1
Fémur corto	5.8%	3.9%	= .2	1.5
Foco ecogénico	7.1%	3.9%	= .046	1.8
Pielectasia	3.2%	2.2%	= .4	1.5

Tabla 60. Comparación de la detección de marcadores de cromosomopatía en fetos con SD y controles.

El siguiente ejemplo ilustraría el modo de proceder propuesto por los mencionados expertos. Imaginemos que tenemos una paciente cuyo riesgo de base por su edad y marcadores séricos es de 1/1000. Al hacer la ecografía “genética” del segundo trimestre hallamos un intestino hiperecogénico aislado. El manejo clínico propuesto sería el siguiente: a) según la puntuación de Benacerraf et al, le asignamos un único punto con lo que a menos que la paciente fuera de alto riesgo, no le aconsejaríamos la práctica de una prueba invasiva; b) según Nyberg et al, calcularíamos el riesgo individual de SD multiplicando su riesgo de base (1/1000) por la LR asignada a la presencia de un intestino hiperecogénico (6.7). Así el riesgo final sería: 1/1000 X 6.7=1/149. Este proceder ayudaría a mostrar a la paciente la implicación del hallazgo ecográfico en la variación de su riesgo, teniéndole que aconsejar la realización de una amniocentesis por ser el cribado positivo.

Al comparar ambos métodos encontramos que el sistema de Bromley y Benacerraf tiene la ventaja de que su uso es fácil, al no necesitar ningún cálculo matemático para su aplicación. Sin embargo si calculamos la LR para cada marcador, disponemos de

un cálculo numérico del riesgo individual de la paciente que ayude a la misma a ver la disminución o aumento de riesgo que se produce.

Al evaluar los resultados obtenidos en nuestro estudio respecto a sensibilidad, especificidad, porcentaje de falsos positivos etc., debemos tener en cuenta que nuestra muestra está sesgada en tanto en cuanto la población estudiada es de alto riesgo al ser uno de los motivos fundamentales por el que las pacientes eran remitidas el de edad materna avanzada. Así pues nuestros resultados pueden extrapolarse a poblaciones de riesgo de cromosomopatía, pero no son válidos para utilizarse en el cribado poblacional de SD, es decir en mujeres de bajo riesgo.

Para que una estrategia de despistaje de cualquier patología sea útil y rentable, tanto en términos económicos como en cuanto a calidad de resultados se refiere, es aceptable una tasa de detección de aproximadamente el 70%, para un porcentaje de falsos positivos del 5%. Por lo tanto, para el cribado de cromosomopatías, y especialmente el SD, según los resultados de nuestro estudio ningún marcador puede ser utilizado aisladamente para la detección de la T21.

Tomando como punto de corte los obtenidos como óptimos, tras elaborar la curva ROC, con los datos recogidos en nuestro estudio, los resultados en cuanto a sensibilidad y tasa de falsos positivos son los siguientes: PN : S= 50%, f(+)= 12%; LF obs/esp: S= 70%, F(+)= 21%; LH obs/esp: S= 75%, F(+)= 38%.

El pliegue nucal es uno de los marcadores ecográficos más sensibles y específicos de T21 del segundo trimestre. Un PN \geq 5-6 mm está presente entre el 20-40% de los fetos con SD y el 0.1% de los fetos euploides (Benacerraf et al,1985; Benacerraf et al,1987; Nyberg y Souter, 2003). Nuestros resultados son similares en cuanto a tasa de detección se refiere, pero con un porcentaje de falsos positivos elevado. Nuestros resultados están condicionados probablemente por el pequeño tamaño de la muestra de SD a los que hemos medido el PN, solamente en 4 casos. Como los resultados no varían sustancialmente, si tomamos como punto de corte 5.2 mm ó 5 (ver tabla 52), creemos oportuno utilizar 5mm como punto de corte al ser más operativo.

La medición de los huesos largos ha sido utilizada como marcador de SD. El grado de acortamiento de los mismos, en fetos afectados, se solapa con los valores en fetos con cariotipo normal. Esto motiva que la tasa de falsos positivos sea tan elevada cuando lo utilizamos en el despistaje de SD. Nuestros resultados, en términos de tasa de falsos

positivos son superponibles a los publicados en la literatura. (Benacerraf et al, 1991; Fitzsimmons et al,1989; Vergani et al,2000). Si tomamos como punto de corte el valor de 0.95, tanto para el LF como para el LH, mejoramos la sensibilidad pero aumentamos la tasa de falsos positivos.

Para reevaluar el riesgo de la paciente de SD, en función de los resultados de la ecografía genética, debemos conocer la razón de verosimilitud (LR) de cada marcador. Si conocemos la LR de cada marcador y en base al riesgo previo, podemos conocer el riesgo de la paciente tras la exploración ecográfica.

Por ello, hemos calculado la LR + y – para cada marcador, tanto para los puntos de corte descritos en la literatura como para los considerados como óptimos según nuestros resultados. En la Tabla 61 se muestran los resultados de capacidad diagnóstica del PN,LH y LF según se tomen los datos de la literatura (1ª columna) o nuestros datos (2ª columna) de cada marcador.

	PN		LH		LF	
	Lit.	Nuest.	Lit.	Nuest.	Lit.	Nuest.
	5	5.2	0.9	0.95	0.9	0.95
Sensibilidad (%)	50	50	50	75	30	70
Falsos (+) (%)	10.9	10.7	19,1	33.3	15.7	26.8
LR +	4.5	4.68	*2.61	2.25	*1.91	2.61
LR -	*0,56	*0,56	* 0.62	*0.38	*0.83	*0.41

Tabla nº 61. Resultados de nuestro estudio. LR+= Likelihood ratio positiva, LR-= Likelihood ratio negativa. * Resultados no significativos.

El pliegue nucal es el único marcador que detectado de forma aislada, puede en determinados casos aconsejar la práctica de una prueba invasiva. En diversos estudios se le atribuye una LR (+) que varía en un rango de 11-17 (Smith-Bindman et al, 2001; Bromley y Benacerraf, 2003; Nyberg y Souter, 2003). Nuestros resultados difieren sustancialmente, tanto para 5 como para 5.2 como punto de corte, la LR (+)

está en torno al valor de 4.5. Como hemos comentado con anterioridad nuestros resultados pueden estar condicionados porque del total de 64 PN que médimos, sólo en cuatro casos el resultado de cariotipo fue de T21.

La LR (+) para los huesos largos en el despistaje de SD varían en un rango de 1.2 a 5.5 para el LF y 5.8 a 13.4 para el LH (Smith-Bindman et al, 2001; Bromley y Benacerraf, 2003; Nyberg y Souter, 2003). En el caso de la longitud femoral nuestros resultados entran dentro del rango del resto de los estudios. Sin embargo para la longitud del húmero, obtenemos un valor de LR muy inferior. Hemos medido la LF en 10 casos de SD y solo en 4 casos de SD hemos medido la LH.

La LR (-) hace referencia al efecto protector que tendría la no detección de un determinado marcador en la exploración ecográfica. En nuestra muestra la LR negativa tanto del pliegue nucal como para los cocientes LF y LH observado/esperado no son significativas al incluir la unidad en su intervalo de confianza del 95%.

Al evaluar la exactitud, ORD e índice de Youden del pliegue nucal observamos que lo podemos considerar un marcador útil en el despistaje de SD, ya que los valores obtenidos respecto a la exactitud y ORD (89% y 8.37 respectivamente) son aceptables, siendo el valor del índice de Youden moderado (0.4).

Para los cocientes LH y LF observado/esperado los resultados obtenidos son: para LH: exactitud=66.7%,ORD=6,J=0.4; para el LF: exactitud=73.2%,ORD=6.3,J=0.4.

- **UTILIDAD DE LOS MARCADORES ECOGRÁFICOS EN EL DESPISTAJE DE OTRAS TRISOMÍAS.**

La mayoría de los estudios publicados estudian el papel de la ecografía en el despistaje de la Trisomía 21. Esto se debe a dos motivos fundamentalmente: en primer lugar, el SD es la cromosopatía más frecuente, no suele ser letal con una expectativa de vida larga, implicando un retraso intelectual y psicomotor importante por lo que su detección ocupa un lugar prioritario frente a otras cromosopatías; por otro lado, tanto la T18 como la T13, que son las siguientes cromosopatías en frecuencia tras el SD, se asocian a un mayor porcentaje de malformaciones detectables por ecografía, tienen mayor letalidad intraútero y una expectativa de vida muy corta.

Aunque en menor número, existen estudios que evalúan el papel de la ecografía en la detección de las trisomías 13 y 18. Respecto a la trisomía 18 los estudios publicados obtienen tasa de detección del 83-100% con un porcentaje de falsos positivos que varían entre un 4-5 %, (Benacerraf et al, 1994; Nyberg et al,1993; Yeo et al,1999). Brumfield y colaboradores afirman que la ecografía es significativamente superior que la bioquímica para la detección de T18 (Brumfield et al,2000). Si consideramos la trisomía T13, Lehman y colaboradores detectan, gracias a la ecografía, alrededor del 91% de fetos con dicha cromosomopatía (Lehman et al,1995). La alta tasa de detección de estas cromosomopatías, se debe a la presencia de malformaciones mayores, detectables por ecografía, como hemos comentado anteriormente.

En nuestro estudio la tasa de detección por ecografía de ambas cromosomopatías fue elevada. De los 4 casos de T13, en todos se diagnosticó una malformación mayor subsidiaria de cariotipado fetal, lo que se traduce en una detección por ecografía del 100 % de los casos. En las T18 se detectaron malformaciones mayores o marcadores en tres de las cuatro incluidas en el estudio, lo que corresponde un tasa de detección del 75%. (Tabla nº 62).

TRISOMÍA 18	TRISOMÍA 13
1 CIV, QPC	1 Polimalformado
2 Ningún Hallazgo	2 Cardiopatía, Labio leporino, Holoprosencefalia
3 Cardiopatía, Clinodactilia	3 Higroma, LH obs/esp \leq 0.95
4 RCIU, LH obs/esp \leq 0.95	4 RCIU, cerebelo desestructurado y dilatación de fosa posterior LH obs/esp \leq 0.95

Tabla nº 62. Hallazgos ecográficos de las trisomías 13 y 18 detectadas en nuestro estudio.

Si en las trisomías 13 y 18 la detección por ecografía es tan alta porque se asocian en un número elevado de casos a malformaciones, entonces ¿ Qué papel juegan los marcadores de cromosomopatía?. El único marcador que ha sido estudiado exhaustivamente en la literatura por su relación con la T18 son los QPC, pero ¿ cual es su utilidad?.

Desde el primer estudio que describió la presencia de QPC en el cerebro fetal como un hallazgo transitorio y de naturaleza benigna (Chudleigh et al, 1984), múltiples estudios, la mayoría de ellos retrospectivos, confirman su relación con las trisomías, particularmente la T18 (Nicolaidis et al, 1986; Ostlore et al, 1989; Fitzsimmons et al, 1989; Gabrielli et al, 1989). Posteriormente se han practicado varios estudios prospectivos con el fin de estudiar cual es la actitud que debemos tomar cuando lo detectemos en una exploración ecográfica. En definitiva cual es su significado clínico (Brown et al, 1999; Ghidini et al, 2000).

Los QPC son fáciles de detectar en el corte ecográfico requerido para medir el diámetro biparietal, medida que se toma de rutina en toda ecografía dismorfológica. Si detectamos dicho marcador debemos descartar la existencia de cualquier malformación o marcador de cromosomopatía, prestando especial atención a la cara, pies y manos fetales. Debemos saber que existen lesiones que se asocian en un alto porcentaje de casos a cromosomopatías pero que son difíciles de detectar por ecografía, por ejemplo las comunicaciones interventriculares se hallan presentes en un 90-99% de casos a las T13 y 18 y en un 50-80% a la T21, siendo muchas veces imposible de detectar incluso por ecografistas expertos (Gupta et al, 1995).

Si detectamos los QPC asociados a otro hallazgo ecográfico existe unanimidad en que debemos aconsejar la realización de un cariotipo fetal, pero ¿ y si los QPC son el único hallazgo ecográfico? ¿ Debemos diferenciar entre mujeres de alto o bajo riesgo? En población de bajo riesgo no esta justificado la práctica de una prueba invasiva para cariotipado fetal si los QPC son un hallazgo aislado (Demasio et al, 2002). Sólo está justificada la práctica de una amniocentesis, aunque el resultado de los marcadores bioquímicos sea normal, en mujeres de edad igual o superior a 37 años (Gratton et al, 1996).

Gupta et al practican un estudio para el cálculo de la LR de los QPC, tanto si son un hallazgo aislado o aparecen asociados a otras cromosomopatías. Demuestran que la prevalencia de QPC aislados en fetos con T18 es del 43% frente al 0.47% de la

población general, la LR(+) para la T18 de dicho marcador sería de 9.04. Si aparecen junto a otra patología ecográfica la prevalencia es de 42.1% en fetos con T18 frente al 0.024% en fetos con cariotipo normal , la LR(+) para la T18 sería de 1754. A partir de los resultados diseñan una tabla con el cálculo de riesgo en función de la presencia de dicho marcador y la edad de la paciente (Gupta et al,1997) Tabla 62

EDAD MATERNA	RIESGO PREVIO	AUSENCIA DE QPC	QPC AISLADOS	QPC + ANOMALIA
25	1/4045	1/7491	1/447	1/2
26	1/3850	1/7130	1/426	1/2
27	1/3619	1/6702	1/400	1/2
28	1/3351	1/6206	1/371	1/2
29	1/3050	1/5648	1/337	1/2
30	1/2724	1/5044	1/301	1/2
31	1/2385	1/4417	1/264	>1/2
32	1/2046	1/3789	1/226	>1/2
33	1/1721	1/3187	1/190	>1/2
34	1/1420	1/2630	1/157	>1/2
35	1/1152	1/2133	1/127	>1/2
36	1/921	1/1706	1/102	>1/2
37	1/727	1/1346	1/80	>1/2
38	1/567	1/1050	1/63	>1/2
39	1/439	1/813	1/49	>1/2
40	1/338	1/626	1/37	>1/2
41	1/258	1/478	1/29	>1/2

Tabla. 62. Riego de T18 en función de la edad materna y la detección de QPC.

La asociación entre cromosopatías y QPC varía en función de cual sea la trisomía que consideremos; aunque estos se asocian a la trisomía 18 existen estudios que lo asocian en menor medida a otras cromosopatías como la trisomía 21 (Gupta et al,1995). Basándonos en este último hecho, hemos estudiado la relación existente entre los QPC y la trisomía 21, así como para el conjunto de trisomías. Los resultados obtenidos demuestran que los QPC no tienen utilidad para la detección de SD (S= 8.3%, E= 91.6%, F (+)= 8.4%, LR += 0,99, LR (-)= 1) y tampoco si consideramos todas las trisomías en conjunto (S= 13%, E= 91.6%, F (+)=8.4%, LR (+)= 1.61 (NS), LR (-)= 0.94 (NS)).

Sin embargo, los resultados obtenidos al evaluar la capacidad diagnostica de los QPC como marcador de T18, indican que este es un marcador óptimo para la detección de dicha cromosopatía. Si consideramos los QPC como único hallazgo detectado en la ecografía la sensibilidad de dicho marcador sería del 50% para un porcentaje de falsos

positivos del 8.4%, siendo la LR (+) de 5.96 y la LR (-) de 0.55 (NS). Es decir la detección de QPC en una paciente incrementaría su riesgo individual (calculado en función del riesgo para su edad \pm el riesgo de los marcadores bioquímicos) en 5.96 veces. Sin embargo la ausencia de QPC no supone una reducción del riesgo de T18. Al considerar el hallazgo de QPC más otro marcador o malformación, la capacidad diagnóstica de la ecografía aumenta considerablemente. La sensibilidad no varía pero la tasa de falsos positivos disminuye sustancialmente (0.7%), dato favorable porque disminuimos el número de pérdidas fetales tras la práctica de una prueba invasiva en fetos con cariotipo normal; la LR (+) de la detección en la ecografía de QPC más otro hallazgo es del 73.6, es decir, justificaría la práctica de un cariotipo fetal en cualquier caso. La LR negativa no es significativa en ninguno de los dos casos, es decir la ausencia de QPC no disminuye el riesgo de T18.

Los QPC tienen un potencial diagnóstico moderado que se incrementa considerablemente si los detectamos junto a otro marcador o malformación. Este hecho lo corroboramos al evaluar los resultados obtenidos en cuanto a exactitud, ORD e índice de Youden (QPC aislados: exactitud: 91.4%, ORD=10.9%, J=0.4; QPC asociado: Exactitud=99%, ORD=146.7, J=0.5). Respecto a los resultados obtenidos en nuestra muestra, es importante destacar, que en los dos casos en los que se detectaron QPC en fetos con T18 también detectamos otro marcador o malformación asociada.

No encontramos ningún estudio que diferencie si el hallazgo asociado a la detección de los QPC es una malformación o un marcador de cromosomopatía. Cabe pensar que la detección de una malformación junto a QPC incrementaría el riesgo de T18 en mayor medida que la detección de cualquier otro marcador ecográfico junto a los QPC. Hacen falta estudios prospectivos que confirmen o rechacen esta hipótesis.

Al evaluar el papel de los marcadores ecográficos en la detección de las trisomías, si las consideramos en conjunto, extraemos las siguientes conclusiones:

- Observamos que el pliegue nucal no tiene ninguna utilidad en el despistaje de cromosomopatías al considerarlas globalmente. Esto podía deberse a que el engrosamiento del pliegue nucal no es una característica de los fetos trisómicos exceptuando el SD. Nuestros resultados no concuerdan con lo publicado en la literatura, hay autores que describen entre las características de las trisomías 13 y 18 un engrosamiento nucal. De hecho, el engrosamiento del pliegue nucal ha sido

utilizado satisfactoriamente en el despistaje de la trisomía 18 y otras cromosomopatías (De Vore, 2000; Landwerh JB, 1996; Pandya PP, 1995).

- Respecto a la longitud de los huesos largos (fémur y húmero) como marcadores de trisomías consideradas globalmente, los resultados obtenidos son aceptables (LH o/e S=80%,E=79%, F(+)=21%, LR(+)=3.81,LR(-)=0.25; LF o/e S=73.7%, E=73.1%, F(+)=26.9%, LR(+)=2.74, LR(-)=0.36); la restricción del crecimiento intraúterino es un hecho que comparten la mayoría de las cromosomopatías, Patau y colaboradores lo detectaron con mayor frecuencia en fetos con T13 (Patau et al, 1960), en fetos con T18 la prevalencia del mismo aumenta conforme lo hace la edad gestacional, aproximadamente un 28% de los fetos con T18 presentan restricción del crecimiento en el segundo trimestre (Nyberg et al,1993); por ello es lógico que el acortamiento de los huesos largos pueda utilizarse como marcador de trisomías. El problema es el elevado porcentaje de falsos positivos que obtendríamos al utilizarlos en clínica, lo que se acompañaría de un elevado número de pérdidas fetales en fetos con cariotipo normal que desaconsejaría su uso aisladamente. Al evaluar los resultados obtenidos, en nuestra muestra, el potencial diagnóstico de los cocientes LF y LH observado/esperado en el despistaje de las trisomías en conjunto (para LH: exactitud=79%, ORD=15.06, J=0.6; para el LF: exactitud=73.1%, ORD=7.61, J=0.5) es mayor que en el caso de considerar aisladamente las T21. Esto se explica porque en el caso de las T13 y 18 existe en muchos casos un RCIU severo y precoz. Sin embargo, en el SD existe un acortamiento de los huesos largos pero los valores se solapan con los de los fetos normales.

Respecto al RCIU severo que acompaña a determinadas trisomías, cabe destacar lo importante que es hacer el diagnóstico de la cromosomopatía en cuestión, para que no se confundan con fetos sanos con RCIU ya que la actitud del clínico viene condicionada según se trate de un feto con cariotipo normal o anómalo. Si el RCIU es consecuencia de una insuficiencia placentaria debemos actuar con prontitud y plantearnos finalizar la gestación, con riesgo de practicar una cesárea. Sin embargo si se trata de un feto aneuploide nuestra actitud puede variar, sobre todo en aquellas cromosomopatías de mal pronóstico (T18,T13...).

3. VALOR ACTUAL DEL CRIBADO ECOGRÁFICO DEL SEGUNDO TRIMESTRE EN LA DETECCIÓN DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS.

3.1 MOTIVOS PARA PRACTICAR LA ECOGRAFÍA “GENÉTICA” Y UTILIZAR LOS MARCADORES ECOGRÁFICOS DEL SEGUNDO TRIMESTRE.

El despistaje de SD se ha convertido en una conducta de buena práctica en muchos países, incluido España. Desde el descubrimiento de los marcadores bioquímicos del segundo trimestre, su uso clínico se extendió rápidamente siendo la única arma de la que disponía el clínico para estimar el riesgo de SD de una mujer en virtud de algo más que su edad. Con ello se identificaban alrededor de un 60% de casos de SD con una tasa de falsos positivos del 5%.

Los esfuerzos para mejorar esta estrategia se han dirigido en dos áreas en los últimos años: los marcadores ecográficos del segundo trimestre y el cribado del primer trimestre utilizando la sonolusencia nual y los marcadores bioquímicos.

Múltiples estudios publicados en los últimos años han demostrado que el cribado del primer trimestre es eficaz, si medimos la sonolusencia nual seremos capaces de detectar más de un 80% de fetos afectados de SD con una tasa de falsos positivos del 5%. Si añadimos los marcadores bioquímicos del primer trimestre la tasa de detección alcanza valores del 83 a 90%.

Con esta tasa de detección tan elevada y lo relativamente sencillo en cuanto a técnica se refiere que resulta el cribado del primer trimestre, ¿qué sentido tiene seguir investigando y utilizando los marcadores ecográficos del segundo trimestre cuando ninguno de ellos ha demostrado una capacidad diagnóstica tan alta como la sonolusencia nual ?

Existen varias razones para ello:

- Hay mujeres que consultan en estadios avanzados de la gestación. Estas mujeres que quedaron fuera del despistaje del primer trimestre se favorecerían de un estudio bioquímico y ecográfico en el segundo trimestre, como única alternativa.

- La tasa de abortos espontáneos en el primer trimestre en fetos con cromosomopatía es alta. La detección de fetos que serían abortados espontáneamente y no llegarían al cribado del segundo trimestre añade un nivel de ansiedad a la futura pareja y un coste económico evitable.
- La presencia o ausencia de marcadores sería fuente de conocimiento que ayudaría en la toma de decisiones de aquellas pacientes que por el riesgo etario o bioquímico desean una reevaluación del riesgo, ya que lo ajustaría.
- En términos de coste económico, la practica de una ecografía en el primer trimestre no nos ahorraría el realizar la exploración en el segundo trimestre para detección de anomalías estructurales.
- Una de las ventajas atribuidas al despistaje del primer trimestre es que el diagnóstico precoz permite una mayor privacidad y seguridad a la hora de interrumpir la gestación en los casos afectos. Wapner et al demostraron que solo la mitad de las pacientes que decidieron finalizar la gestación tras la detección de SD, con el cribado del primer trimestre, lo hicieron antes de la semana 16 (Wapner et al, 2003).

Se está practicando un estudio multicéntrico en Estados Unidos que compara el cribado del primer y segundo trimestre en la misma paciente. Este estudio permitirá corregir la tasa de abortos espontáneos de fetos afectos de SD en el primer trimestre, ofrecerá información respecto a la capacidad diagnóstica de las dos formas de actuar y permitirá evaluar la utilización de ambos sistemas conjuntamente (Menutti et al, 2003).

3.2 UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA GENÉTICA EN EL 2º TRIMESTRE

Una vez demostrado que la ecografía genética mantiene todavía sus indicaciones, concluimos, haciendo una revisión de la bibliografía publicada hasta la fecha, cómo utilizar la misma, teniendo en cuenta su utilidad diferenciando población de riesgo y población general en términos de reducción de riesgo o incremento de riesgo.

Si bien el cribado del primer trimestre muestra su superioridad al cribado del 2º trimestre, este aún esta vigente como apuntábamos con anterioridad. Podemos afirmar que:

- La utilización de **marcadores ecográficos** en el despistaje de T21, o lo que denominamos “ ecografía genética”, aumenta la sensibilidad de la ecografía

para el diagnóstico de SD, pero también incrementa el porcentaje de falsos positivos (Benacerraf et al, 1994; De Vore et al, 1995; Nadel et al 1995; Bahadoh-Singh et al, 1996; Bahado-Singh et al 1998; Nyberg et al, 1998; Deren et al, 1998 ; Verdin et al, 1998, Vintzileos et al, 1999; Sohl et al 1999; Vergani et al, 1999). Para maximizar la sensibilidad de la prueba en pacientes de alto riesgo y disminuir el porcentaje de falsos positivos en mujeres de bajo riesgo, varios autores preconizan el cálculo del riesgo individual para cada paciente (LR o razón de verosimilitud)(Nyberg and Souter, 2003) o emplear un sistema de reajuste de riesgo en base a la obtención de una puntuación tras la exploración ecográfica (Bromley and Benacerraf, 2003).

Como la tasa de detección de cromosomopatías varía en función de varios factores como son la prevalencia de SD en la población estudiada, la experiencia del ecografista, el aparataje empleado etc., cada centro deberá elaborar sus propias tablas en función de sus resultados.

- En **pacientes** consideradas **de riesgo**, por edad materna mayor de 35 años o marcadores bioquímicos del 2º trimestre con riesgo de SD. ¿ Podemos evitar practicar una prueba invasiva en base a la disminución de riesgo que nos da la información de **la ecografía genética**, si ésta es **normal**?

Entre las pacientes consideradas de alto riesgo para SD, ya sea por edad materna avanzada, resultado del triple cribado o ambos, existen dos tendencias a la hora de plantearse la realización de una prueba invasiva para cariotipado; unas deciden someterse a ella sin dudarlo, otras prefieren esperarse al resultado de la ecografía dismorfológica y obrar en consecuencia. Por tanto, los clínicos debemos informar detalladamente respecto a cual es el papel que juega la ecografía en términos de incremento o decremento de riesgo, en cada paciente individualmente.

Se han publicado varios artículos que afirman que ante una ecografía normal, podemos reevaluar el riesgo inicial de la paciente y evitar la práctica de una prueba invasiva (Yeo et Vintzileos, 2003; Bahado-Singh et al, 1996; Deren et al, 1998; Pinette et al, 2001). La reducción de riesgo no varía en función de la indicación por la que la mujer era sometida a la exploración (Vintzileos et al, 2002). Parece ser que la reducción de riesgo es útil para aquellas mujeres cuyo riesgo de SD es “moderado”. Para mujeres de 41 años o más, cuyo riesgo es

elevado, seguirán siendo consideradas de riesgo pese a la reducción del mismo que implicaría una exploración ecográfica normal (Nyberg and Souter, 2003).

En la siguiente tabla se pormenoriza la disminución de riesgo que se produce (LR negativa), si la exploración ecográfica es normal, según los resultados publicados por varios autores.

	LR -
Benacerraf '92	0.28
Bahado-Singh '96	0.41
Vintzileos '97	0.2
Sohl '97	0.41
De Vore '00	0.29
Nyberg '01	0.3
Smith-Birdman '01	NS

Tabla 63. LR negativa si la exploración ecográfica es normal.

- ¿Qué papel juega la ecografía en el **cribado poblacional**?

Motivado por la mayor disponibilidad de la ecografía en la práctica clínica habitual, el uso de la ecografía “genética” se ha extendido a la población general. Su utilización en poblaciones de bajo riesgo no está aceptada por diversos motivos:

1. Para la práctica de la ecografía “genética” hacen falta unos estándares de calidad y una experiencia que no está universalmente extendida.
2. Además, la mayoría de los estudios se han practicado en población de alto riesgo, siendo los resultados no extrapolables a la población general. Probablemente en población de bajo riesgo la, alta tasa de falsos positivos que implica la utilización de los marcadores ecográficos en población de alto riesgo de SD, se incrementaría, disminuyendo la sensibilidad de la ecografía y el valor predictivo positivo.

3. En mujeres de bajo riesgo, la detección de un marcador aislado, salvo el PN en algunos casos, no incrementaría el riesgo lo suficiente como para aconsejar la práctica de una amniocentesis. En un futuro y si los resultados siguen siendo como los publicados en los estudios preliminares, la hipoplasia del hueso nasal (hueso nasal no visible o de longitud $\leq 2.5\text{mm}$) en el segundo trimestre promete ser el marcador aislado con mayor sensibilidad y especificidad para la detección de SD. (Nicolaidis, 2003)

A continuación exponemos el algoritmo de uso clínico utilizado por el grupo de Vintzileos (Yeo y Vintzileos, 2003) basado en los resultados de la ecografía genética, que coincide, en líneas generales con lo publicado hasta la fecha al respecto.

Ecografía genética normal	Bajo riesgo	No más exploraciones
	Alto riesgo	Reajuste de riesgo
1 marcador aislado (excepto pliegue nuchal aumentado)	Bajo riesgo	No más exploraciones
	Alto riesgo	Ofrecer amniocentesis
≥ 2 marcadores, PN aumentado o malformación	Bajo riesgo	Ofrecer amniocentesis
	Alto riesgo	Ofrecer amniocentesis

Tabla 64. Algoritmo de uso clínico en base a los resultados de la ecografía genética. Bajo riesgo = edad materna < 35 años o triple cribado < 1/274; alto riesgo = edad materna ≥ 35 años o triple cribado $\geq 1/274$.

CONCLUSIONES

Al definir los objetivos de nuestro trabajo los dividimos en principales y secundarios. Tras analizar los resultados obtenidos concluimos:

- El ángulo iliaco es independiente de la edad gestacional, biometría fetal, marcadores bioquímicos del segundo trimestre así como independiente de otros marcadores ecográficos.
- Al considerar la reproducibilidad del ángulo iliaco se observa que no existe un patrón de dispersión homogéneo, sin embargo la estimación en diferentes momentos varía, probablemente sea debido a una falta de estandarización, donde la posición del ángulo en el espacio puede ser importante.
- El ángulo iliaco es mayor en fetos afectados de SD que en sanos. Su capacidad diagnóstica es moderada, no puede ser considerado aisladamente en el despistaje de cromosomopatías, pero sí juega un papel si lo consideramos junto a otros marcadores de SD, como ocurre con la mayoría de marcadores de cromosomopatía.
- Al comparar el área bajo la curva de los diferentes marcadores ecográficos estudiados, así como el porcentaje de falsos positivos obtenido (siempre notoriamente mayor del 5%) podemos afirmar que la detección de ninguno de ellos de forma aislada debe guiarnos a practicar una prueba invasiva.
- Los QPC sólo son útiles en el despistaje de T18, si se asocia a otra anomalía en la exploración ecográfica.

BIBLIOGRAFIA

-
- Abuhamad AZ, Kolm P, Mari G, Slotnick RN, Evans AT. Ultrasonographic fetal iliac length measurement in the screening for Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1063-1067.
 - ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol*. 2001; 97: suppl 1-12.
 - Alfievic Z. Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane library*, Issue 2 2002.
 - Alfievic Z , Gosden CM, Neilson JP. Chorion villus sampling versus amniocentesis for prenatal diagnosis. *The Cochrane Library*, Issue 2 2002.
 - American Academy of Pediatrics: Health supervision for children with Down Syndrome. *Pediatrics*. 2001; 107: 442-449.
 - Ammala P, Hiilsema VK, Liukkonen S, Saisto T, Teramo K, Von Koskull H. Randomized trial comparing first trimester transcervical chorionic villus sampling and second trimester amniocentesis. *Prenat Diagn* 1993;13:919-927.
 - Andren L, Hall D.. Increased curvature of the ilium: a new roengenological sign of mongoloid pelvis. *Dev. Med. Child Neurol*. 1968; 10:781-783.
 - Bahado-Singh RO, Tan A, Deren O . Risk of Down síndrome and any clinically significant chromosome defect in pregnancies with abnormal triple-screen and normal targeted ultrasound results. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:824-829.
 - Bahado-Singh RO, Ozgur D, Tan A . Ultrasonocally adjusted midtrimester risk chromosomal defects in advanced maternal age.. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175;1563-1568.
 - Bahado-Singh RO,Oz AU, Kovanci E, Deren O, Copel J, Baumgarten A, Mahoney J. A high sensitive alternative to “routine” genetic amniocentesis: multiple urinary analytes, nuchal thickness and age. *Am J Obstet Gynecol* 1998;180;169-173.
 - Bahado-Singh RO,Oz MD, Kovanchi E, Deren O, Copel J, Baumgarten A, Mahoney J. New Down syndrome screening algorithm: Ultrasonographic biometry and multiple serum markers combined with maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1627-1631.
 - Bahado-Singh RO, Deren O, Oz U, Tan A, Hunter D, Copel J, Mahoney MJ. An alternative for women initially declining genetic amniocentesis: individual Down

- syndrome odds on the basis of maternal age and multiple ultrasonographic markers. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:514-519.
- Bahado-Singh RO, Oz U, Kovanci E, Deren E, Feather M, Hsu CD, Corel JA, Mahoney MJ. Gestational age standardized nuchal thickness for estimation mid-trimester Down's syndrome risk. *J Matern Fetal Med* 1999;8:37-43.
 - Bahado-Singh RO, Oz AU, Flores D, Lemick A, Acuna E, Mahoney MJ, Cole L. Nuchal thickness, urine beta core fragment level and maternal age for Down Syndrome screening. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:491-495.
 - Bahado-Singh RO, Chen CH, Matta P, Small M, Mahoney MJ. Combined serum and ultrasound screening for detection of fetal aneuploidy. *Semin Perinatol*, 2003;27:145-151.
 - Barkin SZ, Pretorius DH. Severe polyhydramnios: incidence of anomalies. *AJR* 1987; 148:155-159.
 - Belics Z, Beke A, Csabay L, Szabó I, Papp Z. Sonographic measurement of the fetal iliac angle in Trisomy 21, 18 and 13. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:47-50.
 - Benacerraf BR, Brass VA, Laboda LA. A sonographic sign for detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1078.
 - Benacerraf BR, Neuberger D, Frigoletto FD. Humeral shortening in second trimester fetuses with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1991;77:223-227.
 - Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B. Identification of second trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology* 1994;193:135-140.
 - Benacerraf BR, Frigoletto FD. Soft tissue nuchal fold in the second trimester fetus: standards for normal measurement compared to the fetus with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1146-1149.
 - Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1986;8:307-310.
 - Bogart E, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 1987;7:623-630.
 - Bork M, Egan J, Cusick W, Borgida A, Campbell W, Rodis J. Iliac wing angle as a marker for Trisomy 21 in the second trimester. *Obstet Gynecol* 1997;89:734-737.
 - Boyd PA, Chamberlain P, Hicks NR. 6 years experience of prenatal diagnosis in an unselected population in Oxford, UK. *Lancet* 1998; 352: 1577 –1581.

-
- Bromley B, Benacerraf BR. The genetic sonogram scoring index. *Seminars in Perinatology* 2003;27: 124-129.
 - Brown T, Kliewer MA, Hertzberg BS, Ruiz C, Stamper TH, Rosnes J. A role for maternal serum screening in detecting chromosomal abnormalities in fetuses with isolated choroid plexus cysts: a prospective multicentric study. *Prenat Diagn* 1999;19:405-410.
 - Brumfield C, Wenstrom K, Owen J, Davis RO. Ultrasound findings and multiple marker screening in trisomy 18. *Obstet Gynecol* 2000;95:51-54.
 - Byrne J, Blane WA. Malformations and chromosome anomalies in spontaneously aborted fetuses with single umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 131:340-343.
 - Campbell S, Wilkin D. Ultrasound measurement of fetal abdominal circumference in the estimation of fetal weight. *Br. J. Obstet Gynaecol* 1975;82:689-697.
 - Canadian collaborative CVS-Amniocentesis clinical trial group. Multicentric randomised clinical trial of chorionic villus sampling and amniocentesis. *Lancet* 1998;i:1-6.
 - Canick JA, Palomaki GE, Osathanondh R. Prenatal screening for trisomy 18 in the second trimester. *Prenat Diagn* 1990;10:546-568.
 - Canick JA, Kellner LH. First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers. *Semin Perinatol* 1999;23:359-368.
 - Caffey J, Ross S. Mongolism (mongoloid deficiency) during early infancy: Some newly recognized diagnostic changes in the pelvic bones. *Pediatrics* 1956;17:642-651.
 - Caffey J, Ross S. Pelvic bones in infantile mongoloidism: Roentgenographic features. *Am J Roentgenol* 1958;80:458-467.
 - CEMAT group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and mid-trimester amniocentesis. *Lancet* 1998;351:242-247.
 - Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Soneck J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-1667.
 - Conde- Agudelo A, Lufury-Goeta A. Triple marker test as screening for Down syndrome: a Meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53:369-376.
 - Crandall BF. Serum screening for chromosomal abnormalities. In Sciarra JJ (ed):*Gynecology and obstetrics*, vol 3 Maternal and fetal medicine chap 114. Philadelphia, lippincot Williams & Wilkins. 1995.
 - Cuckle H. Maternal age standardisation of prevalence of Down`s syndrome.

-
- Lancet 1999;354:529-530.
- Cuckle H. Biochemical screening for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92:97-101.
 - Cuckle H. Rational down syndrome screening policy. *Am J Public Health* 2001 ;88:972.
 - Chitty L, Pandya P. Ultrasound screening for fetal abnormalities in the first trimester. *Prenat Diagn* 1997;17:1269-1281.
 - Chudleigh P, Pearce JM, Campbell S. The prenatal diagnosis of transient cysts of fetal choroid plexus. *Prenat Diagn* 1984; 4:135-137.
 - Delaere O, Kok V, Nyssen-Behets C, Dhem A. Ossification of the human fetal ilium. *Acta Anat* 1992;143:330-334.
 - De la fuente P, Galindo A, Olaizola JL. Signos ultrasonográficos de las anomalías cromosómicas. *Actualidad Obstet Ginecol*; 1997;4:176-196.
 - Demasio K, canterino J, Ananth C, Fernandez C, Smulian J, Vintzileos A. Isolated choroid plexus cyst in low-risk women less than 35 years old. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:813-817.
 - Deren O, Mahoney MJ, Copel JA, Bahado-Singh Subtle ultrasonografic anomalies: Do they improve the Down síndrome detection rate? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:441-445.
 - De Vore GR, Alfi O. The use of color doppler ultrasound to identify fetuses at increased risk for trisomy 21: An alternative in high risk patients who decline amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1995;85:378-386.
 - De Vore GR. Second trimester ultrasonography may identify 77 to 97% of fetuses with trisomy 18. *J Ultrasound Med* 2000;19:565-576.
 - De Vore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:133-141.
 - Domenech Massons JM. Métodos estadísticos en ciencias de la salud 1999. Ed. Signo.
 - Egan J, Benn P, Borgida A, Rodis JF, Campbell A, Vintzileos A. Efficacy of screening for fetal Down syndrome in the United States from 1974 to 1997. *Obstet Gynecol* 2000;96:979-985.
 - European study:MRC working party on the evaluation of chorionic villus sampling. Medical Research Council European Trial of chorionic villus sampling. *Lancet* 1991;337:1491-1499.
 - Fitzsimmons J, Wilson D, Pascoe-Mason J, Shaw CM, Cyr DR, Mack LA. Choroid plexus cysts in fetuses with trisomy 18. *Obstet Gynecol* 1989;73:257-260.

-
- Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM. Severe limb abnormalities after chorionic villus sampling at 56-66 days gestation. *Lancet* 1991;337:762-763.
 - Flecher H. Time of appearance and fusion of ossification centers as observation by roentgenographic methods. *AJR* 1942;47:97-159.
 - Fletcher J, Hicks R, Kay JDS, Boyd PA. Using decision analysis to compare policies for antenatal screening for Down's syndrome. *BMJ* 1995;11:351- 356.
 - Ford CE, Hamerton JL. The chromosome of man. *Nature* 1956;168:1020.
 - Fraser J, Mitchell A. Kalmuc idiocy: report of a case with autopsy with notes on 62 cases by A. Mitchell. *J Ment Sci* 1876;22:169-179.
 - Freed KS, Kliever MA, Hetzberg BS, De long DM, Paulson EK, Nelson RC. Pelvic CT Morphometry in Down Syndrome: implications for prenatal evaluation, preliminary results. *Radiology* 2000; 214:205-208.
 - Fritzsimmions J, Droste S, Shepard TH, Pascoe-Masson J, Chinn A, Mack LA. Long bone growth in fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1174-1177.
 - Gabrielli S, Reece EA, Pilu G, Perolo A, Rizzo N, Bovicelli L. The clinical significance of prenatally diagnosed choroid plexus cyst. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1207-1210.
 - Ghidini A, Strobert N, Locatelli A, Mariani E, Piccoli MG, Vergani P. Isolated fetal choroid plexus cysts: role of ultrasonography in establishment of the risk of trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:972-977.
 - Godstein RB, Filly RA, Simpson G. Pitfalls in femur length measurements. *J ultrasound Med* 1987;6:203-207.
 - Grangé G, Thoury a, Dupont J, Pannier E, Lerhun F, Goussot Soychet M, Goffinet F, Cabrol D. Sonographic measurement of the fetal iliac angle cannot be used alone as a marker of trisomy 21. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15:41-45.
 - Grandjean H, Sarramon MF. Fémur/Foot length ratio for detection of Down syndrome: results of a multicenter prospective study. The Association Francaise pour le despitage et la prevention des Handicaps de l'Enfant Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:16-19.
 - Gratton RJ, Hogge WA, Aston CE. Choroid plexus cysts and trisomy 18: risk modification based on maternal age and multiple marker secreening. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1493-1497.
 - Gray DL, Crone JA. Optimal nuchal skin fold thersolds based on gestational age for prenatal detection of down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1282-1286.

-
- Guariglia L, Rosati P. Fetal biometric ratios by transvaginal sonography as a marker for aneuploidies in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1997;17:415-422.
 - Gupta J, Cave M, Lilford RJ, Farrell TA, Irving HC, Mason G, Hau CM. Clinical significance of fetal choroid plexus cysts. *Lancet* 1995;346:724-729.
 - Gupta JK, Khan KS, Thomson TG, Lilford RT. Management of fetal choroid plexus cysts. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:881-886.
 - Hahn S, Zhong XY, Burk MR, Troeger C, Kang A, Holzgreve W. Both maternal and fetal cell-free DNA in plasma fluctuate. *Ann N Y Acad Sci* 2001;945:141-144.
 - Haddow J, Glenn MD, Palomaki E, Knight J, Wayne A, Miller MD, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 1998;38:955-961.
 - Highlights from the society of maternal-fetal medicine 24th annual clinical meeting. FASTER trial. Conference report. Bernstein PS. February 2-7, 2004. New Orleans, Louisiana.
 - Hobbins JC, Lezotte DC, Persutte WH, De Vore GR, Benacerraf BR, Nyberg DA, Vintzileos AM, Platt LD, Carlson DE, Bahado-Singh RO, Abuhamad AZ. An 8 center study to evaluate the utility of midterm genetic sonography among high risk pregnancies. *J Ultrasound Med* 2003; 22:33-38.
 - Howe D, Gornall R, Wellesley D, Boyle T, Barber J. Six year survey of screening for Down's syndrome by maternal age and mid trimester ultrasound scans. *BMJ* 2000;320:606-610.
 - Jacobs PA, Baikie AG, Court Brown WM, Strong JA. The somatic chromosomes in mongolism. *Lancet* 1959;1:170.
 - James AE, Merz T, Jower ML, Dorst JP. Radiological features of the most common autosomal disorders: Trisomy 21-2 (mongolism or Down's syndrome), trisomy 18, trisomy 13-15, and de cri du chat syndrome. *Clin Radiol* 1971;22:417-433.
 - Jorde L, Carey J, White R. *Genética médica*, 1996 Capítulo 6; pag. 102-105
 - Kliewer M, Hertzberg B, Freed K, De Long D, Kay H, Jordan S, Petrs-Brown T, McNally P. Dysmorphic features of the fetal pelvis in Down Syndrome: prenatal sonographic depiction and diagnostic implications of the iliac angle. *Radiology* 1996;201:681-684.
 - Kliewer MA, Hertzberg BS, Freed KS, McNally PJ, De Long DM. Normal Fetal Pelvis: importance factors for morphometrics characterization with US. *Radiology* 2000; 215:453-457.
 - Kliewer M, Hertzberg B, Freed K, McNally P, DeLong D. The anterior iliac separation: alternative index for pelvic morphometry in fetuses with Down

syndrome. *AJR* 2001;176:1003-1007.

- Kraus I, Jirasek JE. Some observations of the structure of the choroid plexus and cysts. *Prenat Diagn* 2002;22:1223-1228.
- Kurjak A, Breyer B. Estimation of fetal weight by ultrasonic abdominometry. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125:962-965.
- Kurjak A, Kos M, Stipljev F, Latin V, Funduk-kurjak B, Kos M, Miskovic B. Ultrasonic markers of fetal chromosomal abnormalities. *European Journal of Obstetrics, Gynecol Reprod Biol* 1999;85:105-108.
- Landwehr JB, Johnson MP, Hume RF, Yaron Y, Sokol RJ, Evans MI. Abnormal nuchal findings on screening ultrasonography: aneuploidy stratification on the basis of ultrasonographic anomaly and gestational age at detection. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:995-999.
- Langdon Down J. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports. London Hospital* 1866;3:259-262.
- Lehman CD, Nyberg DA, Winter TC, Kapur RD, Resta RG, Luthy DA. Trisomy 13 syndrome: prenatal ultrasound findings in a review of 33 cases. *Radiology* 1995;194:217-222.
- Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C R Acad Sci* 1959;248:1721.
- Levi S. Relación coste-eficacia del screening prenatal. *Progr Diag Prenat* 1996; 8:394-418.
- Lee W, Blanckaert K, Bronsteen A, Huang R, Romero R. Fetal iliac angle measurement by three dimensional sonography. *Ultrasound. Obstet Gynecol* 2001; 18:150-458.
- Lee Pr, Wan HS, Chung JY, Shin HJ, Kim A. The variables affecting nuchal skin fold thickness in mid-trimester. *Prenat Diagn* 2003;23:60-64
- Liehr P, Dedo Y, Torres S, Meininger JC. Assessing agreement between clinical measurement methods. *Heart – Lung* 1995;24:240-245.
- Liao AW, Snidjers R, Geerts L, Spencer K, Nicolaidis KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:610-613.
- Lo YM. Fetal DNA in maternal plasma: biology and diagnostic applications. *Clin Chem* 2000;46:1903-1906.
- Lyn Chin. Prenatal screening for chromosome abnormalities. *British Medical Bulletin* 1998;54:839-856.
- Mark I, Joseph E, O'Brien and Anthony Johnson. Screening for aneuploidy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11:115-1118.

-
- Masizz A, Rypens F, Metens J, Donner C, Auni TE. The iliac angle: a sonographic marker of Trisomy 21 during the midtrimester ; depending of fetal lying?. *Eur Radiol* 2003;13:2075-2081.
 - Mennutti MT, Driscoll DA. Screening for Down´s syndrome---- Too many choices. *N Engl J Med* 2003;349:1471-1473.
 - Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148:88-14.
 - Mortesson W, hall B. Abnormal pelvis in newborn infants with Down´s syndrome. *Acta Radiol* 1972;12:847-855.
 - Nadel AS, Bromley B, Frigoletto FD Jr, Benacerraf BR. Can the presumed risk of autosomal trisomy be decreased in fetuses of older woman following a normal sonogram? *J Ultrasound Med* 1995;14:297-302.
 - Nicolaides KH, Rodeck CH, Gosden CM. Rapid kariotyping in non-lethal fetal malformations. *Lancet* 1986;1:283-286.
 - Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-869.
 - Nicolaides KH, Sawwa L, Brizot M, Snidjers R. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:56-58.
 - Nicolaides KH, Brizot ML, Snidjers RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester pregnancy. *BMJ* 1994;101:182-186.
 - Nicolaides KH, Brizot M, Patel F, Snidjers R. Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks gestation. *Lancet* 1994, 244:435-439.
 - Nicolaides KH. The "11-14 scan" 1999. Ed. The parthenon publishing group.
 - Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313-321.
 - Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Mahony BS, Hirsch JH. Prenatal sonographic findings of Down Syndrome: review of 94 cases. *Obstet Gynecol* 1990;76:370-377.
 - Nyberg DA, Kramer D, Resta DG, Kapur RD, Mahony BS, Luthy DA, Hickok D. Prenatal sonographic findings of trisomy 18: a review of 47 cases. *Ultrasound Med* 1993;2:103-113.
 - Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG. Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. *Radiology* 1993;188:527-533.

-
- Nyberg DA, Luthy DA, Cheng EY, Sheley RC, Resta RG, Williams MA. Role of prenatal ultrasound in women with positive screen for Down syndrome based on maternal serum markers. *J Obstet Gynecol* 1995;73:1030-1035.
 - Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Williams MA. Age adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: description of the method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:8-14.
 - Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester. *J Ultrasound Med* 2001; 20:655-674.
 - Nyberg DA, Souter VL. Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal down syndrome. *Semin Perinatol*,2003;27:130-144.
 - Odibo AO, Marchiano D, Quinones JN, Riesch D, Egan JF, Macones GA. Mild pyelectasis: evaluating the relationship between gestational age and renal pelvic antero-posterior diameter. *Prenat Diagn* 2003;23:824-827.
 - Ogle RF, Chitty LS. Prenatal screening for Down's syndrome. *Hosp med*. 1998;59:632-636.
 - Oliver AW, Ager RP. Screening for Down syndrome. *Lancet* 1988;1:709-710.
 - O, Mahoney MJ, Copel JA. Subtle ultrasound anomalies: Do they improve the Down syndrome detection rate? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:441-445.
 - Operaciones del sistema AxSYM. 82-9242/R3- Mayo 1996. Capítulo 3 . Tecnologías de ensayo.
 - Orlandi F, Damiani G, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN. First-trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997, 10:381-386.
 - Ostlere SJ, Irving HC, Lilford RJ. A prospective study of the incidence and significance of fetal choroid plexus cysts. *Prenat Diagn* 1989;9:205-211.
 - Palomaki G, Haddow J, Knight G, Wald NJ, Kennard A, Canick JA, Saller DN, Blitzer MG, Dibeerman LH, Fiser R. al. Risk based prenatal screening for trisomy 18 using alpha-phenoprotein, unconjugated estriol and human chorionic gonadotropin. *Prenat Diagn* 1995;15:713-723.
 - Pandya PP, Brizot M, Kunh P, Snidjers RJM, Nicolaidis KH. First trimester nuchal translucency thickness and risk of fetal trisomies. *Obstet Gynecol* 1994;84:420-423.
 - Pandya PP, Kondylios A, Hilbert L, Snidjers RJ, Nicolaidis KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:15-19.

-
- Pandya PP, Santiago C, Snidjers RJM, Nicolaidis KH. First trimester fetal translucency. *Current Opinion Obstet Gynecol* 1995;7:95-102.
 - Parano E, Falcidia E, Grillo A, Takabayasi H, Trifiletti RR, Pavone P. Fetal nucleated red blood cell counts in peripheral blood of mothers bearing Down Syndrome fetus. *Neuropediatrics* 2001;32:147-149.
 - Patau K, Smith DW, Therman E, Inhorn SL, Wagner HP. Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. *Lancet* 1960;1:790-793.
 - Paton GR, Silveo MF, Allison AC,. Comparision of cell cycle time in normal and trisomic cells. *Humangenetik* 1974;23:177-182.
 - Penrose LS, Ellis JR, Delhanty JDA. Chromosomal translocations on mongolism and in normal relatives. *Lancet* 1960;2:409.
 - Pinette MG, Garret J, Salvo A,Blackstone J, Pinette SG, Bostin N, Cartin A. Normal midtrimester(17-20 weeks) genetic sonogram decreases amniocentesis rate in a high risk population. *J Ultrasound Med* 2001;20:639-644.
 - Primo J. Pruebas diagnósticas in www.redscape.org. 2003
 - Principios de genética humana. Emery AEH, Mueller RF. Ed. Churchill Livingsston. Capitulo 7. Pag 133-135.
 - Schemmer G, Wapner RJ, Johnson A, Schemmer M, Norton HJ, Anderson WE. First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses. *Prenatal Diagn* 1997;17:2:155-159.
 - Serra V. Diagnóstico prenatal. Cuadernos de medicina reproductiva, Volumen 7(1),Edit. Panamericana, Madrid,2001.
 - Shepard M, Filly RA. A standardized plane for biparietal diameter measurement. *J. Ultrasound Med* 1982 : 145-154.
 - Shipp T, Bromley B, Liebermann E, Benacerraf B. The iliac angle as a sonographic marker for Down syndrome in second trimester fetuses. *Obstet Gynecol* 1997;89: 446-450.
 - Shipp TD, Bromley B, Benacerraf BR. The second trimester fetal iliac angle as sign of Down´s syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:15-18.
 - Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2002;22:296-307.
 - Shraga Rottem. Early detection of estructural anomalies and markers of chromosomal aberrations by transvaginal ultrasonography. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7:122-125.

-
- Smith-Bindmann R, Hosmer H, Feldestein V, Deeks J, Goldberg J. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down Syndrome, a metaanalysis. *JAMA* 2001;285:1044-1055.
 - Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Ludsteen C, Zachary JM, Fowler Se, Gruning K. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionis villus sampling. *Lancet* 1992;340:1238-1244.
 - Snidjers RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:547-555.
 - Snidjers RJM, Holzgrevet W, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 week's gestation. *Prenat. Diagn* 1994;14:543-552.
 - Snidjers RJM, Sebire NJ, Faria M. Fetal mild hidronephrosis and chromosomal defects: relation to maternal age and gestation. *Fetal Diagn Ther* 1995;10:349-355.
 - Snidjers RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167-170.
 - Snidjers RJ, Platt LD, Greene N, Carlson D, Krakow D, Gregory K, Bradley K. Femur length and trisomy 21: impact of gestational age on screening efficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:142-145.
 - Sohl B, Scioscia A, Budorick N, Moore T,. Utility of minor ultrasonographic markers in prediction of abnormal fetal karyotype at a prenatal diagnostic center. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:898-903.
 - Souter VL, Nyberg DA, El-Bastawissi A, Zebelman A, Luthardt F, Luthy DA. Correlation of ultrasound findings and biochemical markers in the second trimester of pregnancy in fetuses with trisomy 21. *Prenat Diagn* 2002;22:175-182.
 - Spencer K. Second trimester prenatal screening for Down's syndrome using alpha-fetoprotein and free beta hCG: a seven year review. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1287-1293.
 - Steele MW, Breg WR,. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells . *Lancet* 1966;i:383-385.
 - Stewart TL, Malone FD. First trimester screening for Aneuploidy: Nuchal translucency sonography. *Semin Perinatol*, 1995; 23:369-381.
 - Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 1997;350:697-703.
 - Shuttelworth GE. Mongolian imbecility. *Br Med J* 1909;2:661-665.

-
- Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nogaard-Pederson B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low –risk women. *Lancet* 1986;i:1287-1293.
 - Tijo KH, Levan A. The chromosome number of man. *Hereditas* 1956;42:1.
 - Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T. Prenatal diagnosis of Down´s syndrome. *Lancet* 1968;ii:220.
 - Vautier-Rit S, Subtil D, Vaast P, Dufour Ph, Valat AS, Bourgeot PH, Puech F. Signes échographiques de trisomie 21 au deuxième trimestre de la grossesse: valeur actuelle après analyse de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29:445-453.
 - Verdin SM, Whitlow BJ, Lazanakis M, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. Ultrasonographic marker for chromosomal abnormalities in women with negative nuchal translucency and second trimester maternal serum biochemistry. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:402-6.
 - Vergani P, Locatelli A, Piccolli MG, Ceruti P, Mariani E, Pezzullo TC, Ghidini A. Best second trimester sonographic markers for detection of trisomy 21. *J Ultrasound Med* 1999;18:469-473.
 - Vergani P, Locatelli A, Piccolo M, Mariani E, Strobelt N, Pezzullo J, Ghidini A. Critical reappraisal of the utility of sonographic fetal femur length in the prediction of trisomy 21. *Prenat Diagn* 2000; 20:210-214.
 - Verdin SM, Economides DL. The role of ultrasonographic markers for trisomy 21 in women with positive serum biochemistry. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:63-67.
 - Vintzileos AM, Egan J. Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of Second-trimester ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:837-44.
 - Vintzileos A, Campbell W, Rodis J, Guzman E, Smulian J, Knuppel R. The use of second trimester genetic sonogram in guiding clinical management of patients at increased risk for fetal trisomy 21. *Obstet Gynecol* 1996;87:948-952.
 - Vintzileos A, Guzman E, Smulian J, Mclean D, Ananth C. Choice of second trimester genetic sonogram for detection of trisomy 21. *Obstet Gynecol* 1997;90:187-190.
 - Vintzileos AM, Campbell WA, Guzman ER, Smulian JC, McLean DA, Ananth CV. Second trimester ultrasound markers for detection of trisomy 21, Which markers are best?. *Obstet Gynecol* 1997;89:941-944.
 - Vintzileos A, Ananth C, Fisher A, Smulian J, Day-Salvatore D, Beazoglou T, Knuppel R. An economic evaluation of second trimester genetic ultrasound for Prenatal detection of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1214-1219.

-
- Vintzileos A, Guzman E, Smulian J, Day-Salvatore D, Knuppel R. IndicationSpecific accuracy of second-trimester genetic ultrasonography for de detection of trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1045-1048.
 - Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, Yeo L, Scorza WE, Knuppel RA. Down syndrome risk estimation after normal genetic sonography. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1226-29.
 - Wald NJ, Wihel HS, Densem JW, Nanchahal J, Canick JA, Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE. Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down´s syndrome . *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:334-341.
 - Wald NT,Cuckle H, Denjen JW, Kennard A, Smith D. Maternal serum creening for Down´s syndrome:the effect of routine ultrasound scan determination of gestational age and adjustment for maternal weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:144-149.
 - Wald NJ, Huttly WJ, Hacksaw AK. Antenatal screening for Down´s syndrome using quadruple test. *Lancet* 2003; 361:835-836.
 - Wald NJ, Huttly WJ, Hacksaww AK. Antenatal screening for Down´s syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003;361:835-836.
 - Wapner R, Thom E, Simson JL,et al.First trimester maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency screening (BUN) study group. First trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003;349:1405-1413.
 - Wax JR, Royer D, Mather J, Chen A, Aponte-Garcia A, Steinfeld JD, Ingardia CJ. A preliminary study of sonographic grading of fetal intracardiac echogenic foci: feasibility,reliability and association with aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:123-127.ç
 - Wenstrom K, Owen J, Chu DC, Boots L. Prospective evaluation of free β - subunit of human chorionic gonadotrpín and dimeric inhibin A for Aneuploidy detection. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:887-892.
 - Withlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:929-936.
 - Yeo L,Guzman ER, Vintzileos AM. The value of a complete anatomic survey in the sonographic detection of trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:S166 (abstr).
 - Yeo L, Guzman ER, Ananty CU, Walters C, Day-Salvatore D, Vintzileos AM. Prenatal detection of fetal trisomy 18 trough abnormal sonographic features. *J Ultrasound Med* 2003;22:565-576.

- Yeo I, Vintzileos A. The use of genetic sonography to reduce the need for amniocentesis in women at high risk for Down syndrome. *Seminars in Perinatology* 2003;2:152-159.
- Zook P, Thomas BA, Winter C, Nyberg D. Iliac Angle Wing as a marker for Down Syndrome in second trimester fetuses: CT measurement. *Radiology*. 1999;211: 447-451.
- Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Monni G. Can fetal iliac bone measurement be used as a marker for Down's syndrome screening?. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:19-22.