

# ARTÍCULO ORIGINAL

## ORIGINAL PAPER

1. Médico cirujano, MgSc; Centro de Medicina Fetal, Clínica Santa Isabel, Lima, Perú

El contenido de este artículo es original y no ha sido enviado a otra revista biomédica.

Todas las pacientes dieron su consentimiento para usar los datos obtenidos de forma anónima en trabajos de investigación

El trabajo ha sido financiado con fondos propios

Declaramos no tener conflictos de interés.

Recibido: 1 agosto 2018

Aceptado: 22 setiembre 2018

### Correspondencia:

📍 Centro de Medicina Fetal, Av Guardia Civil 715 2o piso, Lima, Perú

☎ +51 999411054

✉ gdiezch@gmail.com

Citar como: Diez Chang G, Bazán Lossio de Diez MG. Tamizaje prenatal de trisomía 21 en el Perú por medio del test combinado ampliado contingente en el primer trimestre. Rev Peru Ginecol Obstet. 2018;64(4): 563-567 DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2124>

# Tamizaje prenatal de trisomía 21 en el Perú por medio del test combinado ampliado contingente en el primer trimestre

## Prenatal screening of trisomy 21 in Peru through the first-trimester contingent combined plus screening test

Guillermo Diez Chang<sup>1</sup>, Magdalena Gladys Bazán Lossio de Diez<sup>1</sup>

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2124>

### ABSTRACT

**Introduction.** The combined first-trimester screening test is the international recommendation for prenatal screening of trisomy 21. The combined plus screening test adds one or more ultrasound markers (ductus venosus, tricuspid flow, nasal bone). The contingent test is a two-step protocol of risk assessment that considers all markers only as a contingency in the group with an inconclusive result. **Objective:** Assessment of the performance of the Kagan biochemical contingent protocol in our population. **Methods.** All pregnant women between 11 and 13 weeks attended in our unit were assessed with the first-trimester combined plus screening test. We followed the Fetal Medicine Foundation published quality criteria and the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology guidelines. Results 2 578 single pregnancies were assessed; the fetuses were classified by an initial ultrasound evaluation; 37 (1,4%) presented high risk ( $\geq 1/50$ ), 1 888 low risk ( $<1/1\ 000$ ) and 653 intermediate risk (between  $1/51$  and  $1/1\ 000$ ). Contingent PAPP-a and free beta-hCG were recommended to pregnant women with intermediate risk. 46 (1,8%) other fetuses were classified at high risk for trisomy 21 following biochemical testing. All trisomy 21 fetuses in our cohort were among them. Pregnant women over the age of 36 (at ultrasound date) or 38 (at term) were considered with basal high risk (BHR basal risk  $\geq 1/200$ ), since all of them needed biochemical testing. **Conclusions:** Our results validated Kagan's protocol. The false positive rate and the size of the intermediate risk subgroup would depend on the maternal age distribution. **Key words:** Nuchal translucency, Trisomy 21, Prenatal diagnosis, Prenatal ultrasonography.

### RESUMEN

**Introducción.** El tamizaje combinado es la recomendación internacional para el tamizaje prenatal de trisomía 21 en el primer trimestre. El test combinado ampliado agrega uno o más marcadores ecográficos (ducto venoso, flujo tricuspídeo y osificación del hueso nasal). La variedad contingente consiste en dividir la evaluación en dos etapas y usar todos los marcadores solo como contingencia en el grupo con resultado dudoso. **Objetivo.** Demostrar la efectividad del protocolo de bioquímica contingente propuesto por Kagan. **Métodos.** Se aplicó el test combinado ampliado en variedad contingente a todas las gestantes con embarazos únicos que acudieron al servicio entre las semanas 11 y 13. Se siguió los criterios publicados por la *Fetal Medicine Foundation* y la *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. **Resultados.** Se evaluó 2 578 fetos de embarazos únicos. La evaluación ecográfica inicial identificó 37 (1,4%) fetos con riesgo de  $1/50$  o mayor (riesgo alto), 1 888 fetos con riesgo menor a  $1/1\ 000$  (riesgo bajo) y 653 fetos con riesgo entre  $1/51$  y  $1/1\ 000$  (riesgo intermedio). Como contingencia, al grupo de fetos con riesgo intermedio se les indicó las pruebas bioquímicas (PAPP-a y hCG) que seleccionaron otros 46 (1,8%) fetos con riesgo alto de trisomía 21. Los seis fetos con trisomía 21 en la cohorte estuvieron en el grupo de riesgo alto. Se identificó una población de riesgo basal alto (RBA) (mayores de 36 o 38 años, dependiendo si el riesgo es evaluado en el momento de la ecografía o a término) de trisomía 21, en las cuales no es aplicable el modelo contingente, ya que todas requieren las pruebas bioquímicas. **Conclusiones.** Nuestros resultados validan el modelo propuesto por Kagan. La tasa de falsos positivos y el tamaño del grupo de riesgo intermedio dependerá de la distribución de la edad materna.

**Palabras clave.** Translucencia nuchal, Trisomía 21, Ecografía prenatal, Diagnóstico prenatal.



## INTRODUCCIÓN

El tamizaje combinado sigue siendo la recomendación internacional para el tamizaje de trisomía 21 en el primer trimestre<sup>(1)</sup>. Consiste en la evaluación de la translucencia nucal (TN), longitud céfalo caudal (LCN), frecuencia cardíaca fetal (FCF), proteína plasmática asociada a la placenta activa (PAPP-a) y fracción libre de la subunidad beta de la hormona gonadotropina coriónica (fb-hCG). Las mediciones ecográficas realizadas por un operador certificado por la *Fetal Medicine Foundation* (FMF) e introducidas en un software de cálculo de riesgo del primer trimestre, permiten identificar al 90% de los fetos con trisomía 21. El test combinado ampliado agrega uno o más marcadores ecográficos (ducto venoso, flujo tricuspídeo y osificación del hueso nasal) a esta evaluación, reduciendo la tasa de falsos positivos y alcanzando tasas de detección de hasta el 96%. Los enfoques contingentes consideran no usar todos estos elementos para evaluar a todas las pacientes, sino, realizar una evaluación en dos etapas, agregando elementos de evaluación a la población de más riesgo o de riesgo intermedio.

Desde la publicación del gigantesco estudio de Snijders<sup>(2)</sup>, en 1998, se demostró la utilidad de la translucencia nucal (TN) y se aceptó la evaluación cuantitativa del riesgo de trisomía 21 (T21) como el estándar para evaluación del primer trimestre. Este estudio sostenía seleccionar al 5% de la población de gestantes con mayor riesgo de trisomía 21, y detectar entre ellos al 77% de los fetos con síndrome de Down. Finalizando una década de discusiones acerca de si era mejor el tamizaje con marcadores bioquímicos o ecográficos, al año siguiente, Spencer<sup>(3)</sup> publicó datos que sustentaban que la combinación de marcadores bioquímicos y ecográficos seleccionaría al 5% de las gestantes, entre las cuales estaría el 89% de los fetos con síndrome de Down (test combinado del primer trimestre). En la década del 2000, se propuso una serie de marcadores ecográficos que podrían mejorar la tasa de detección (DR, por el inglés *detection rate*) y reducir la tasa de falsos positivos (FPR, por el inglés *false positive rate*): el ducto venoso (DV, Matias<sup>(4)</sup> 1998), el hueso nasal (HN, Cicero<sup>(5,6)</sup>, 2003) y el reflujo tricuspídeo (RT, Huggon<sup>(7)</sup>, 2003). Desde el 2004, la FMF creó un sistema internacional de acreditación y provisión del software de cálculo de riesgo del primer trimestre, que incluye capacitación y acreditación

anual a distancia ([www.fetalmedicine.org](http://www.fetalmedicine.org)). Pero, los parámetros de calidad de las imágenes exigida por la FMF no correspondían con los que fueron utilizados en el estudio de 1998<sup>(2)</sup>, lo que fue muy criticado; por ejemplo, el citado estudio medía las TN en milímetros y no en décimas de milímetro. Por lo que Karl Oliver Kagan inició una serie de publicaciones replicando y reanalizando los hallazgos iniciales con imágenes de mayor calidad: el grosor de la TN y defectos cromosómicos en el 2006<sup>(8)</sup>; el test combinado, en el 2008<sup>(9)</sup>, validado en el 2009<sup>(10)</sup>; test ecográfico con dos marcadores y bioquímica contingente, en el 2010<sup>(11)</sup>. Este último con DR de T 21 del 96% para una FPR 2,7% al usar la TN y el DV como marcadores de primera línea y la bioquímica solo en un grupo de pacientes que calificó de riesgo ajustado intermedio (RAI).

El presente estudio es una validación externa del protocolo propuesto por Kagan, en el 2010<sup>(11)</sup>, en población nacional.

## MÉTODOS

Se trató de un estudio prospectivo intervencional realizado entre octubre de 2012 y diciembre de 2017. Se evaluó a todas las gestantes que acudieron al servicio entre las 11 semanas y las 13 semanas 6 días. Las evaluaciones fueron realizadas por 5 médicos acreditados por la FMF para la realización del tamizaje del primer trimestre, de acuerdo a los protocolos publicados en su página web para TN, HN, DV y RT. Además, se midió la LCN de acuerdo a la guía del primer trimestre de la ISUOG (*International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*) y la frecuencia cardíaca fetal durante la medición del RT. Se utilizaron dos equipos de ultrasonido marca General Electric, modelos Voluson E8 BT11 y E8 Expert BT12. Los datos obtenidos pasaron electrónicamente a una base de datos en el programa Astraia®, con la que se realizó la evaluación de riesgo de trisomía 21. Se presenta los datos de las pacientes evaluadas personalmente. Todas las pacientes fueron informadas de su inclusión en el estudio y dieron su autorización para el proceso de los datos de manera anónima.

Este protocolo considera la evaluación del riesgo de trisomía 21 (T21) con la TN y otro marcador ecográfico (DV, RT o HN) a todas las pacientes. Las pacientes fueron clasificadas en 3 grupos de riesgo en base a estos resultados: alto riesgo ajustado (ARA, riesgo mayor o igual a 1/50), bajo



riesgo ajustado (BRA, riesgo menor a 1/1 000) o riesgo ajustado intermedio (RAI, riesgo entre 1/51 y 1/1 000). A las pacientes con ARA se les indicó un examen adicional (NIPT o cariotipo). A las pacientes con BRA se les citó para ecografía morfológica en el segundo trimestre y a las pacientes con RAI se les indicó bioquímica del primer trimestre (PAPP-a y fb-hCG). Los cuatro marcadores ecográficos (TN, DV, RT y HN) debían ser evaluados en todas las pacientes. Pero, el cálculo de riesgo se realizó solo con dos, la TN y cualquiera de los tres que fuera anormal, o el IP del DV si el HN y el RT fueran normales. El diseño del estudio se puede apreciar en la figura 1.

Se observó que el ajuste del riesgo al utilizar dos marcadores ecográficos era de un máximo de 5 veces el riesgo basal. Es decir, si el riesgo basal de trisomía 21 era 1/200, el riesgo ajustado disminuía como máximo hasta 1/1 000. Esto significaba que cualquier gestante con un riesgo basal mayor a 1/200 no podría obtener un riesgo ajustado menor a 1/1 000 (BRA), por lo que ella requeriría de los marcadores bioquímicos. El riesgo basal de trisomía 21 de 1/200 (alto riesgo basal=ARB) se alcanzó en algún punto entre los 37 y 38 años (entre las semanas 11 y 14). Debido a ello, se solicitó a los médicos tratantes que las gestantes mayores de 37 años deberían llegar con sus resultados de bioquímica a la ecografía, mientras que, en las menores de 37 (riesgo basal bajo), se seguiría el protocolo contingente. En las pacientes con embarazos por ovodonación se si-

guió el protocolo contingente. En los embarazos múltiples, los fetos solo fueron tamizados por ecografía.

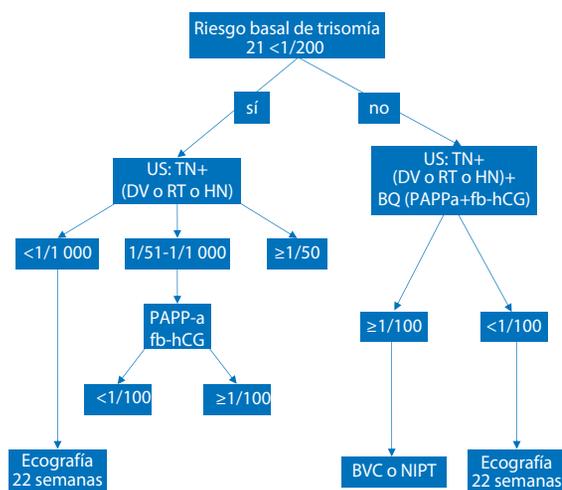
## RESULTADOS

Entre octubre del 2012 y diciembre del 2017 se examinaron 8 458 pacientes en el servicio. El riesgo fue mayor a 1/100 en 172 (2,1%) de los casos. Hubo 29 fetos con trisomía 21 (incidencia 0,34%), cuatro con trisomía 18, dos con monosomía X, dos con otras aneuploidías de los cromosomas sexuales, uno con trisomía 13 y uno con trisomía 8. En el momento de esta publicación, los resultados perinatales de los fetos normales estaban actualizados a setiembre del 2016 y de los anormales a diciembre del 2017. Personalmente se evaluó 2 740 fetos; de ellos, 2 622 eran

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DEL RIESGO AJUSTADO POR ECOGRAFÍA EN EMBARAZOS ÚNICOS

Distribución del riesgo	Fetos evaluados		Fetos con trisomía 21		
	N	%	n	%	
Total	2 578	100,0	6	0,23	
ARB	407	15,8	6	1,47	
BRB	2 171	84,2	0	0	
ARF	83	3,2	6	1,2	
BRF	2 250	0	0	9,5	
RAI sin bioquímica	245	0	0	87,3	
ARB	Total	407	100,0	6	1,5
	ARA	11	2,7	3	27,3
	RAI	396	97,3	3	0,8
	ARCA	24	5,9	3	12,5
	BRCA	190	46,7	0	0
	RAI; no se realizó bioquímica	182	44,7	0	0
BRB	Total	2 171	100,0	0	0
	ARA	26	1,2	0	0
	BRA	1 888	97,0	0	0
	RAI	257	11,8	0	0
	ARCA	22	1,0	0	0
	BRCA	172	7,9	0	0
	RAI; no se realizó bioquímica	63	2,9	0	0

FIGURA 1. PROTOCOLO DEL ESTUDIO.



US = ultrasonido; TN = translucencia nucal, DV = resistencia en el ducto venoso, RT = reflujo tricuspídeo, HN = calcificación del hueso nasal, BQ = pruebas bioquímicas, PAPP-a = forma activa de la proteína plasmática asociada al embarazo, fb-hCG = fracción libre de la subunidad beta de la hormona gonadotropina coriónica, BVC = biopsia de vellosidades coriales, NIPT = test prenatal no invasivo o ADN fetal libre en sangre materna

ARA = alto riesgo ajustado por ecografía, RAI = riesgo ajustado intermedio por ecografía, BRA = bajo riesgo ajustado por ecografía, ARCA = alto riesgo ajustado combinado, BRCA = bajo riesgo ajustado combinado, ARB = alto riesgo basal; BRB = bajo riesgo basal, ARF = total de pacientes con riesgo ajustado alto, BRF = total de pacientes con bajo riesgo ajustado



de embarazos únicos y 118 de embarazos múltiples; 44 fetos fueron excluidos por su tamaño menor a 45 mm o mayor a 84 mm.

Los resultados que se presenta son de 2 578 fetos de embarazos únicos evaluados entre los 45 y 84 mm. En total, 83 (3,2%) fetos fueron calificados de alto riesgo, entre ellos estuvieron todas las aneuploidías: seis trisomías 21, tres aneuploidías de los cromosomas sexuales y una trisomía 18; 407 fetos tuvieron riesgo basal de 1/200 o mayor, y fueron calificados de ARB; los 2 171 restantes, como BRB (tabla 1).

### POBLACIÓN DE ALTO RIESGO BASAL (ARB)

407 (16%) de los fetos tuvieron ARB ( $\geq 1/200$ ). De las gestantes, solo 53% se hizo las pruebas bioquímicas además de la ecografía. Este porcentaje fue aumentando de 20% en el 2012-2013 a 66% en el 2016-2017. El rango de edad fue de 37,8 a 44,9 años, si excluimos a las gestantes que habían tenido fetos con trisomía 21; en promedio, 39,5 años. La talla promedio fue 160 cm, el peso promedio 64 kg y el IMC promedio 24,76. Trece madres habían tenido un feto con trisomía 21 y dos de ellas nuevamente tuvieron un feto afectado; 8 de ellas tenían menos de 37 años.

De las pacientes que solo se realizaron ultrasonido (US), 6% (11/193) tuvieron un riesgo mayor a 1/50 y entre ellas estuvieron 3 de los fetos con trisomía 21 (tabla 1). De las que se realizaron el test combinado, 11% (24/214) tuvieron riesgo mayor a 1/100 y entre ellas estuvieron otros 3 casos de trisomía 21 (figura 2); en los tres casos, el riesgo por ultrasonido también fue mayor a 1/50.

### POBLACIÓN DE BAJO RIESGO (BRB)

2 171 gestantes tuvieron BR basal. La edad promedio fue 32,2 años, la talla promedio 160 cm, el peso promedio 62 kg y el IMC promedio 23,9. El riesgo ajustado por US fue menor a 1/1 000 en el 87% (1 888) y mayor a 1/50 en 1,2% (26) de los fetos; entre estos últimos hubo dos fetos con síndrome de Turner, uno con trisomía 18 y una anomalía de Ebstein. El 12% de las pacientes tuvieron un riesgo ajustado intermedio (257/2 171). El porcentaje de pacientes con riesgo intermedio que se realizó bioquímica subió de 53 a 87% entre el 2013 y el 2017. El 11% (22/194) de las

pacientes que se realizaron bioquímica tuvieron un riesgo de 1/100 o mayor. Entre ellos hubo 3 muertes intrauterinas, 6 nacidos vivos y 13 pacientes que se perdieron al seguimiento.

Entre las pacientes con riesgo intermedio que no se realizaron bioquímica, 25/63 tuvieron recién nacidos vivos sanos. Una tuvo un feto con un cariotipo 47XXY como diagnóstico prenatal. Y 37 casos no tienen resultados perinatales aún.

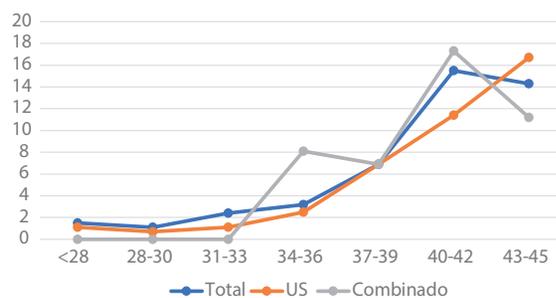
### DE LA TASA DE FALSOS POSITIVOS (TFP)

Como la frecuencia de la trisomía 21 es muy baja (2-3/1 000 nv), en la literatura se conoce como la TFP al porcentaje de pacientes que tienen un riesgo ajustado alto como resultado del examen. En nuestra serie fue 3,2% (83/2 578). Sin embargo, esos resultados ocultan la diferencia de esta tasa con respecto a la edad (figura 2).

### DISCUSIÓN

El estudio tiene limitaciones debido a que los resultados perinatales están al 80% hasta setiembre del 2016; un 20% de los embarazos no termina en la clínica. Los resultados de los neonatos anormales se incluyen hasta diciembre del 2017. La muestra es muy pequeña para estudiar la detección de una condición de baja prevalencia como la trisomía 21. El costo del tamizaje bioquímico del primer trimestre, la falta de cobertura de este tamizaje por los seguros y la aceptación de este tamizaje por lo gineco obstetras son las limitantes para la ejecución del protocolo (en 38% de las gestantes con riesgo ecográfico intermedio no se realizaron los exámenes bioquímicos).

FIGURA 2. PORCENTAJE DE MUJERES CON RESULTADOS DE ALTO RIESGO DE ACUERDO A SU EDAD Y TIPO DE EVALUACIÓN.



US=ultrasonido



Nuestros resultados coinciden con los de Kagan<sup>(10)</sup>, en que la evaluación con ultrasonido con TN+DV selecciona a 1,4% de los fetos que califica de alto riesgo; y a 22,2% que califica de riesgo intermedio se le realiza bioquímica para seleccionar a un 1,3% adicional de fetos de alto riesgo. Nuestros números son 1,4%, 25,3% y 1,8%, respectivamente.

Introducimos el concepto de alto riesgo basal, que involucra a las mujeres que tienen riesgo basal mayor que 1/200, ya que el 97% de ellas tendrá riesgo intermedio al terminar el US y requerirá la bioquímica; el 3% restante tendrá un riesgo ajustado mayor a 1/50 y requerirá cariotipo o NIPT. Con la división en grupos de riesgo ajustado, es claro que el porcentaje de pacientes con riesgo intermedio no puede ser menor al porcentaje de pacientes ARB, que en nuestro caso supera el 16%.

Otro concepto no descrito en la literatura es que la tasa de falsos positivos depende de la edad materna, concepto que presentamos y es importante discutir con las pacientes durante la consejería previa al examen.

Por motivos de azar, en nuestra población de BRB, no tuvimos alguna paciente identificada con trisomía 21, pero hubo 4 aneuploidías entre las 26 pacientes con ARA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, Raine-Fenning N; ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Jul;44(1):122-3. doi: 10.1002/uog.13393.
- Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet.* 1998;352:343-6.
- Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13:231-7.
- Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:380-4.
- Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free  $\beta$ -hCG and PAPP-A at 11 to 14 week. *Prenat Diagn.* 2003;23:306-10. DOI: 10.1002/pd.588.
- Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:31-5. DOI: 10.1002/uog.170.
- Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. *Heart.* 2003;89:1071-3. doi: 10.1136/heart.89.9.1071.
- Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):6-10. DOI:10.1097/01.AOG.0000191301.63871.c6.
- Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:618-24. DOI: 10.1002/uog.5331.
- Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:14-8. DOI: 10.1002/uog.6412.
- Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides KH. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36:542-7. DOI: 10.1002/uog.7663.