



# Métodos de cribado prenatal

---

Dra. Raquel Salvador Vela  
MIR 3º Análisis Clínicos



# CRIBADO PRENATAL DE CROMOSOMOPATÍAS

---

- La Incidencia de las alteraciones cromosómicas es de un 4-5% de todas las gestaciones, siendo responsable de una alta letalidad embrionaria y fetal.
- Constituyen el 1-2% de todos los defectos congénitos. Son de dos tipos: autosómicas (alteraciones numéricas y estructurales) y sexuales.
- Se diagnostican mediante métodos invasivos.



# ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

---

- ALTERACIONES DE LOS AUTOSOMAS:
  - ALTERACIONES NUMÉRICAS:
    - Síndrome de **Down** (Trisomía 21). Incidencia 1/650-1/700 nacidos vivos.
    - Síndrome de **Edward** (Trisomía 18). 1/6.000.
    - Síndrome de **Patau** (Trisomía 13). 1/10.000.
  - ALTERACIONES ESTRUCTURALES:
    - Síndrome de **Lejeune** o del **Mauullido del gato**: 46 (5p-) 1/50.000
    - Síndrome de **Wolf- Hirschhorn**: 46 (4p-) 1/50.000
  - **TRIPLOIDÍA** (69,XXX) (69,XXY) (69,XYY)



# ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

---

- ALTERACIONES DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES:
  - Síndrome de **Klinefelter** (47,XXY). 1/1.000
  - Síndrome de **Turner** (45,X). 1/5.000-1/10.000
  - Mujeres **XXX**. 1/1.000
  - Síndrome de **Jakob** ( Hombres **XYY**). 1/1.000
  - Síndrome del **X Frágil**. 1/ 2.000



## CRIBADO PRENATAL DE CROMOSOMOPATÍAS. PRINCIPIOS BÁSICOS

---

El Screening o cribado se define como la aplicación sistemática de una prueba para identificar a sujetos con un **riesgo elevado** de sufrir un desorden específico, con el objetivo último de iniciar una investigación más exhaustiva o emprender una acción preventiva directa.



# CRIBADO PRENATAL DE CROMOSOMOPATÍAS

---

- “Cribado Prenatal de Cromosomopatías” es el término que se usa para describir las pruebas de cribado llevadas a cabo para identificar, entre la población general de gestantes aparentemente sanas, aquellas que tienen **mayor riesgo** de que el feto porte una **cromosomopatía**, que podría ser reconocida mediante una prueba diagnóstica.



# EVOLUCIÓN DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO PRENATAL DE ANEUPLOIDÍAS

---


- **1933:** Se describe la asociación entre **edad materna** y el riesgo de **anomalías cromosómicas** (trisomías)
- **1968:** Selección de las gestantes con mayor riesgo de **cromosomopatías** en función de la **edad materna**. Si es **>35 años** se les aconseja someterse a pruebas diagnósticas.
- **1983:** Programa de cribado: **Alfa feto-proteína (AFP)** en suero materno y la **edad materna** para calcular el riesgo de Síndrome de Down.
- **1987:** Asocian **AFP**, **Gonadotropina coriónica humana (BHCG)** y **Estriol no conjugado (uE3)** junto con la **edad materna**.



# EVOLUCIÓN DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO PRENATAL DE ANEUPLOIDÍAS

---

- **1985-1990:** Se introduce el cribado **ecográfico** de cromosomopatías mediante la medida de **pliegue nucal**, que se observa entre las semanas 10-13 de gestación.
- **1991:** Demostración de que **niveles bajos de Proteína Plasmática asociada Embarazo (PAPP-A)** determinados antes de las 14 semanas de EG, se asocian a **Sind. Down**.
- **1992:** Utilización conjunta de **PAPP-A, BHCG libre, SN y edad materna**, como cribado de Sind. Down en primer trimestre de la gestación.



**CONSEJO DE EUROPA.No.R (90) 13 Ministros a los Estados Miembros sobre "Screening" Genético Prenatal, Diagnóstico Genético Prenatal y Asesoramiento Genético. (21 de Junio de 1990)**

---

- Respeto por la vida y la dignidad humanas.
- Considerando que el uso de estos procedimientos debe ser regido por principios éticos, médicos, legales y sociales a fin de prevenir cualquier abuso.
- El Diagnóstico y el "Screening" Genéticos deben estar **siempre** acompañados por un **asesoramiento genético**, que en **Ningún caso** debe tener un **Carácter directivo**.



# CONSEJO DE EUROPA

---

- Los procedimientos de Laboratorio deben realizarse en instituciones cualificadas.
- **Libre Consentimiento Informado** de la persona en cuestión.
- Toda información de carácter personal, debe mantenerse en secreto.



# CONCEPTO DE MARCADOR

---

Es un indicador **relativamente específico**, aunque **no diagnóstico**, de una determinada anomalía, que permite individualizar el riesgo.



# TIPOS DE MARCADORES

---

- **EPIDEMIOLÓGICOS** (edad materna, antecedentes)
- **ECOGRÁFICOS** de primer y segundo trimestre.
- **BIOQUÍMICOS** de primer y segundo trimestre.



## ESTANDARIZACIÓN DE LOS VALORES DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS Y ECOGRÁFICOS

---

- Para que su **DISTRIBUCIÓN** sea **GAUSSIANA** (es decir, que adopte la forma de la curva de Gauss o de la distribución normal), deben transformarse a **MÚLTIPLOS DE LA MEDIANA (MoM)**
- Disponer de las **medianas de cada marcador**, en una muestra suficientemente amplia de **gestantes NO portadoras de fetos aneuploides**, para cada momento de la **gestación** en el que habitualmente se determinan.



## ESTANDARIZACIÓN DE LOS VALORES DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS Y ECOGRÁFICOS

---

- Cada laboratorio debe calcular sus propias medianas, para cada semana de gestación, para cada marcador y para la población que habitualmente atiende (para evitar diferencias metodológicas o poblacionales).
- Se lleva a cabo en el laboratorio la actualización periódica de las medianas.
- Los valores se obtienen en gestaciones con FETO ÚNICO.



## ESTANDARIZACIÓN DE LOS VALORES DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS Y ECOGRÁFICOS

---

- Los MoM de cada marcador se calculan dividiendo el valor individual del marcador por el valor de la mediana poblacional para la edad gestacional expresada en días.
- La **VERIFICACIÓN ECOGRÁFICA** de la **EDAD GESTACIONAL** se considera **IMPRESINDIBLE**.
- Se utilizan **modelos estadísticos** para el cálculo de riesgo.



## Marcador Ecográfico del primer trimestre SONOLUSCENCIA O TRANSLUCENCIA NUCAL

---

- Cúmulo fisiológico y transitorio de líquido en la región de la nuca fetal.





## SONOLUSCENCIA O TRANSLUCENCIA NUCAL

---

- Se asocia a malformaciones estructurales:
  - Alteraciones cardíacas.
  - Alteraciones esqueléticas.
- Se asocia a complicaciones perinatales:
  - Aumenta el riesgo de muerte fetal intrauterina.
  - Aumenta el riesgo de mortalidad perinatal.

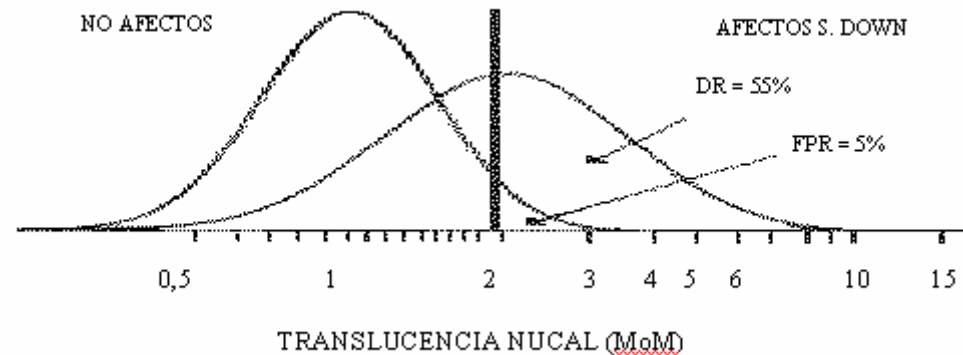


## SONOLUSCENCIA O TRANSLUCENCIA NUCAL

---

- No hay correlación entre la edad materna y los valores de Sonoluscencia nucal (SN)
- No hay relación entre SN y otros marcadores bioquímicos y ecográficos.
- La SN en el primer trimestre no debe utilizarse como test único de cribado, pese a su alta sensibilidad, tienen un alto porcentaje de falsos positivos.

# SONOLUSCENCIA O TRANSLUCENCIA NUCAL



Distribución Gaussiana de los valores obtenidos en la medición del grosor de la Translucencia nucal en embarazos con fetos afectados y no afectados de Sind. Down durante las semanas 10 a 14 de gestación.(DR:Ratio de detección; FPR: Ratio de Falsos Positivos)



# MARCADORES BIOQUÍMICOS

---

- Sustancias de origen fetal, placentario o feto-placentario.
- Sus concentraciones en suero materno se modifican sustancialmente en presencia de determinadas anomalías cromosómicas o de algunos defectos estructurales fetales (defectos abiertos del tubo neural o de la pared abdominal)



# MARCADORES BIOQUÍMICOS

---

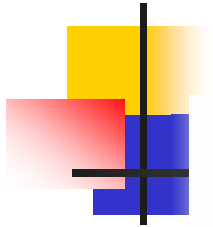
- Es imprescindible un **estricto control** de las **determinaciones bioquímicas**, junto con una rigurosa monitorización de los resultados del programa, efectuándose la corrección de la medianas si se observan desviaciones.
- **BHCG-Libre** (Gonadotropina coriónica humana)
- **PAPP-A** (Proteína plasmática asociada al embarazo)
- **AFP** (Alfa-fetoproteína)
- **ESTRIOL no conjugado.**
- **INHIBINA A.**



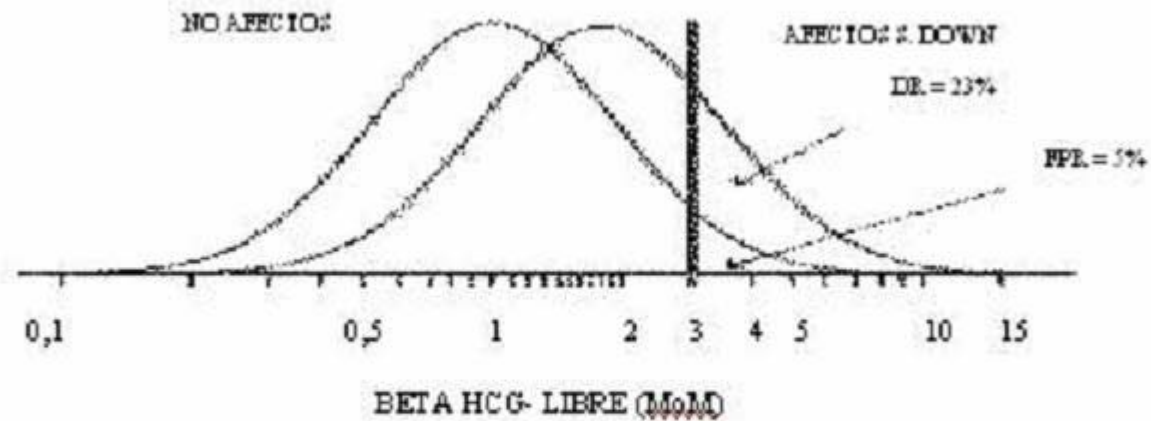
# BHCG- Libre (GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA)

---

- Proteína sintetizada en el trofoblasto (la fracción Beta se sintetiza en el **sincitiotrofoblasto**)
- Mantiene el cuerpo lúteo durante las primeras semanas de embarazo.
- En el primer trimestre de gestación:
  - Aumento de la mediana de **MoM** en trisomía 21.
  - Disminución de la mediana de **MoM** en trisomía 18.
  - Disminución de la mediana de **MoM** en trisomía 13.
- Sensibilidad del 60% en Sind. Down.
- Falsos positivos del 6,7%



# BHCG-Libre



Distribución Gaussiana de los valores obtenidos en la medición de la BHCG Libre en embarazos con fetos afectados y no afectados de Sind. Down durante las semanas 10 a 14 de gestación. (DR:Ratio de Detección; FPR: Ratio de Falsos Positivos)

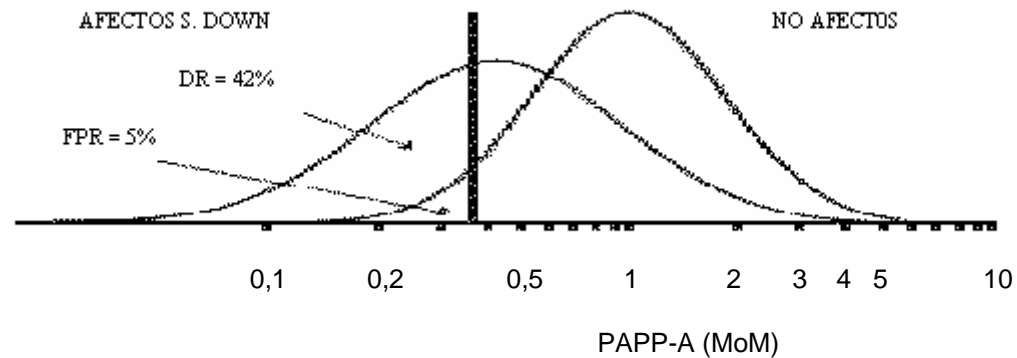


# PROTEÍNA PLASMÁTICA ASOCIADA AL EMBARAZO (PAPP-A)

---

- Glicoproteína sintetizada por el **trofoblasto** placentario.
- Se detecta en sangre materna a los 28 días de la concepción.
- **Disminuye PAPP-A:**
  - Aborto espontáneo.
  - Embarazo Ectópico.
  - Aneuploidías:
    - **Disminución significativa entre 6-13 semanas en todas las cromosopatías.**
    - No varía en el 2º trimestre.
- Asociado a edad materna.
- Sensibilidad= 40-50% Falsos Positivos= 5%

# PAPP-A



Distribución Gaussiana de los valores obtenidos en la medición de la PAPP-A en embarazos con fetos afectados y no afectados de Sind. Down durante las semanas 10 a 14 de gestación. (DR: Ratio de Detección; FPR: Ratio de Falsos Positivos)



# MARCADORES BIOQUÍMICOS

---

- **AFP** ( Alfa-fetoproteína de origen fetal):  
**Disminuye** en presencia de **Trisomía 21**. Útil en el 2º trimestre.
- **ESTRIOL NO CONJUGADO (uE3)** (origen feto-placentario): **Disminuye** en **Trisomía 21**. Útil en el 2º trimestre.
- **INHIBINA A** (origen placentario Citotrofoblasto): **Aumenta** en presencia de **Trisomía 21** en el 2º trimestre (semanas 14-16)



# FACTORES DE CORRECCIÓN DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS

---

- Peso.
- Raza.
- Consumo de tabaco.
- Diabetes insulín-dependiente.
- Otros factores de corrección:
  - Metrorragias.
  - Paridad de la gestante.
  - Técnicas de reproducción asistida.
  - Sexo fetal.



# ESTRATEGIAS DE SCREENING

---

- **1.-SCREENING EN EL PRIMER TRIMESTRE.**  
11-13 semanas (10-14)
  - **Screening ecográfico:** edad+ sonolusencia nugal.
  - **Screening combinado en primer trimestre:** edad+BHCG + PAPP-A+ sonolusencia nugal.
- **2.-SCREENING EN EL SEGUNDO TRIMESTRE.**  
15-18 semanas.
  - **Doble test bioquímico:** AFP+BHCG
  - **Triple test bioquímico:** AFP+BHCG+E3
  - **Test cuádruple bioquímico:** AFP + BHCG + E3 + Inhibina A



# ESTRATEGIAS DE SCREENING

---

- **3.-TEST EN LOS DOS TRIMESTRES:**
  - **Test integrados:**
    - SN + PAPP-A + BHCG en el 1er trimestre
    - Más Test cuádruple en el 2º trimestre.
  - **Test serológico integrado:** Potencialmente el mejor cuando la SN no es utilizable.
    - PAPP-A + BHCG en el 1er trimestre
    - Más Test cuádruple en el 2º trimestre.



# ESTRATEGIAS DE SCREENING

---

- Test de **elección** sería aquel capaz de proporcionar:
  - Tasa de **detección** de al menos el **60%**
  - Tasa de **falsos positivos** menor del **5%**
- 4 test cumplen estos requisitos:
  - Test combinado del 1er trimestre.
  - Test cuádruple.
  - Test integrado.
  - Test serológico integrado.



# SCREENING COMBINADO EN PRIMER TRIMESTRE

---

- Es el que ofrece mayores ventajas.
- Entre la 10-14 semana.
- **Edad materna + BHCG + PAPP-A + SN.**
- Buena sensibilidad (70% - 90%)
- Tasa de falsos positivos 5%
- Menor coste que el screening integrado.



# SCREENING COMBINADO EN PRIMER TRIMESTRE

---

- Determinación **precoz** del nivel de riesgo.
- Permite anticipar las actitudes diagnósticas y propuestas terapéuticas.
- Menor repercusión psicológica y morbilidad materna en caso de IVE.
- Permite la aplicación de técnicas invasivas más precoces que la amniocentesis, como la biopsia corial.



# SCREENING COMBINADO EN PRIMER TRIMESTRE

---

- Estudio **ecográfico**, determinación de la **edad gestacional**, medición de la **CRL**.
- Determinación en el laboratorio de los marcadores bioquímicos en sangre materna (**PAPP-A** y **BHCG**)
- Elaboración de **informe con cálculo de riesgo**. Se utilizan **modelos estadísticos** para realizar dicho cálculo.
- Envío de las pacientes con "**Screening positivo**" a la **Consulta de Genética** .



# PROTOCOLO

---

- 1.- Determinación en un solo paso (**OSCAR**: One-step for clinical assesment of risk). **Evaluación simultánea** de los **marcadores** bioquímicos y ecográficos (11-14 semanas)
- 2.- **Secuencial**: -determinaciones bioquímicas en la semana 9-11.  
-ecografía entre las semanas 12-14.



# PROTOCOLO DE CRIBADO DEL PRIMER TRIMESTRE (I)

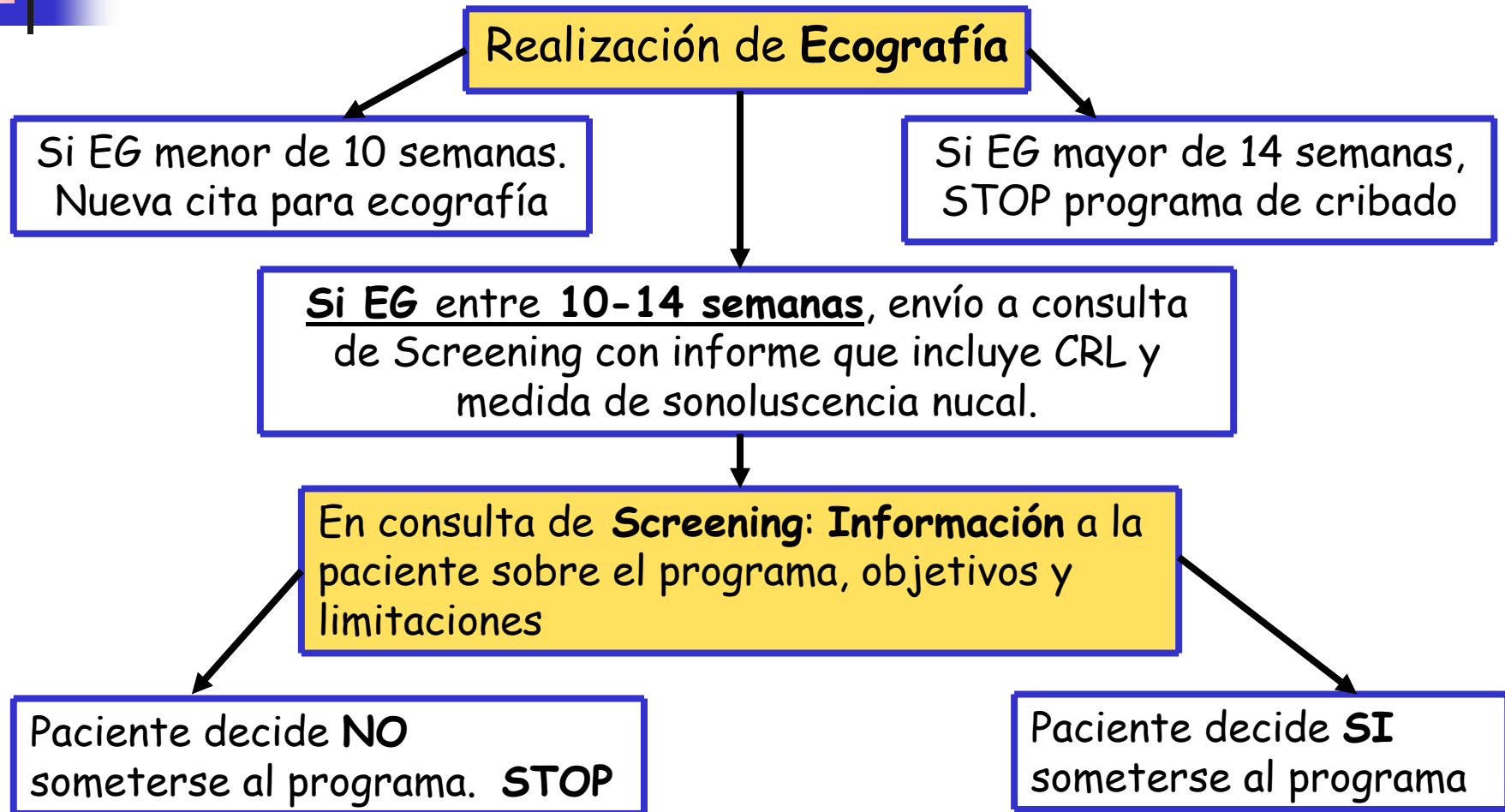
Paciente gestante remitida por Atención Primaria en el **primer trimestre de gestación**

Consulta de Obstetricia.  
Estimación de **EG** (según FUR)

Citación en Unidad de Ecografía (S. Obstetricia y Ginecología) y Consulta de Screening Prenatal (S. Análisis Clínicos)

Realización de **Ecografía**

# PROTOCOLO DE CRIBADO DEL PRIMER TRIMESTRE (II)



# PROTOCOLO DE CRIBADO DEL PRIMER TRIMESTRE (III)

Paciente decide **SI** someterse al programa

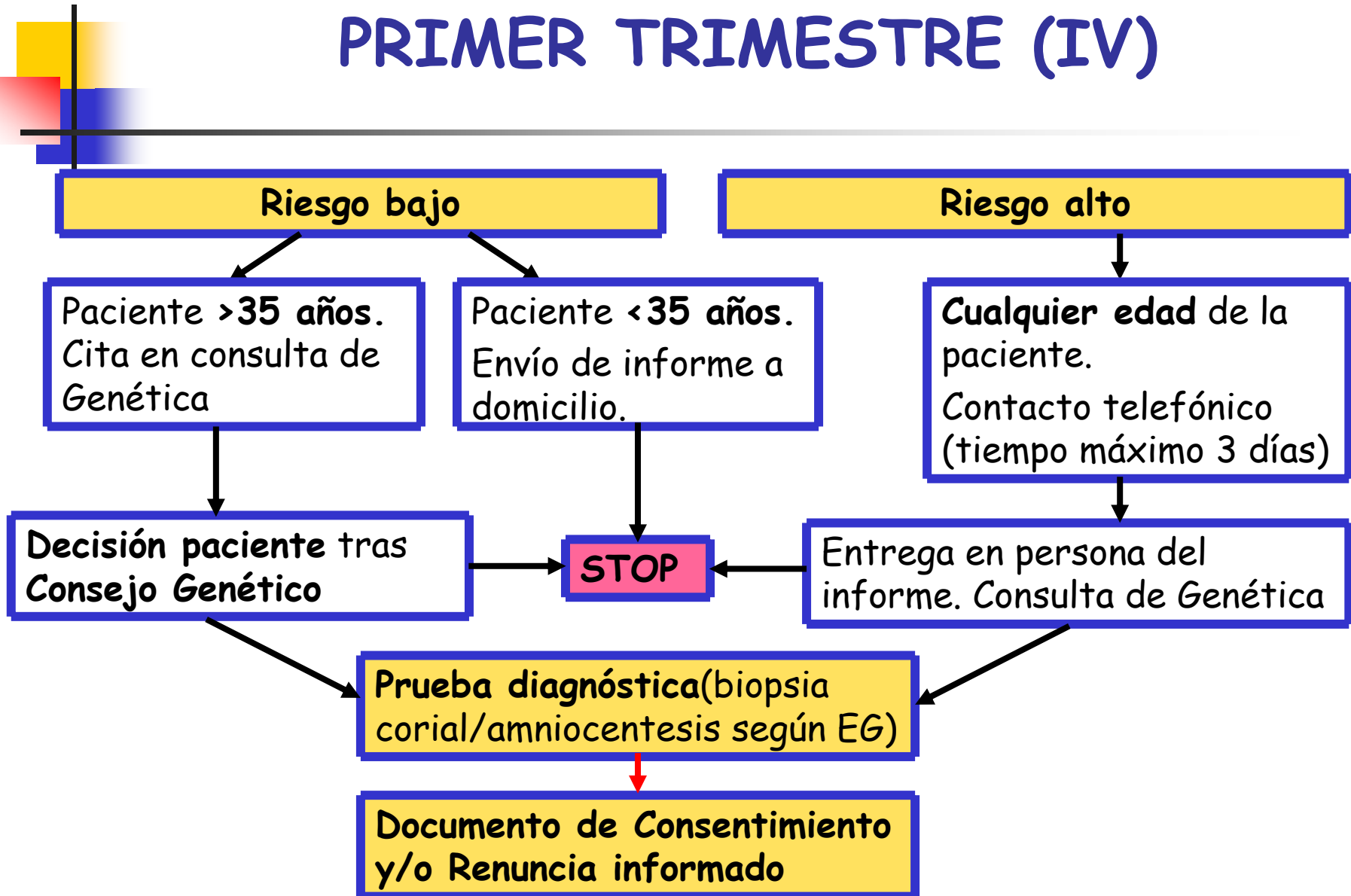
Extracción de sangre y realización de determinaciones de marcadores bioquímicos

Evaluación de datos mediante Aplicación Informática: edad materna, marcadores bioquímicos, EG, SN. Estimación de riesgo y elaboración de informe (respuesta en 24 horas)

Riesgo cromosomopatías bajo  
menor 1/270

Riesgo cromosomopatías alto  
mayor 1/270

# PROTOCOLO DE CRIBADO DEL PRIMER TRIMESTRE (IV)

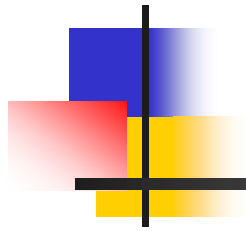




# ESQUEMA DE FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA DE CRIBADO

---

- El laboratorio realiza el seguimiento de los casos:
  - Resultado de Cariotipos.
  - Partes Paritorios.
  - Listados codificados por GRD.
- Se lleva también a cabo en el laboratorio la **actualización periódica de la Medianas** de las determinaciones bioquímicas según varía la población asistida.



---

MUCHAS GRACIAS POR  
SU ATENCIÓN